



Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний

3/2016

Научно-практический рецензируемый журнал
Scientifically-practical reviewed journal

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

главный редактор академик РАН **Л. С. Барбараш**
зам. главного редактора д-р мед. наук, проф. **О. Л. Барбараш**
д-р мед. наук, проф. **Г. В. Артамонова**
научный редактор д-р мед. наук, проф. **Е. В. Григорьев**

ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ:

д-р мед. наук, проф. **С. А. Бернс**
д-р мед. наук **В. И. Ганюков**
д-р мед. наук **О. В. Груздева**
д-р мед. наук **С. В. Иванов**
д-р мед. наук **В. В. Кашталап**
д-р биол. наук, **Ю. А. Кудрявцева**
д-р мед. наук **С. А. Макаров**
д-р мед. наук **С. Е. Мамчур**
д-р мед. наук **А. Н. Сумин**
д-р мед. наук **Р. С. Тарасов**

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

академик РАН **Б. Г. Алекян** (Москва)
д-р мед. наук, проф. **О. Ю. Александрова** (Москва)
академик РАН **Л. И. Афтанас** (Новосибирск)
д-р мед. наук, профессор **С. А. Бойцов** (Москва)
член-кор. РАН **М. И. Воевода** (Новосибирск)
д-р мед. наук, проф. **А. А. Гарганеева** (Томск)
д-р мед. наук **И. М. Давидович** (Хабаровск)
академик РАН **В. Л. Зельман** (Лос-Анджелес, США)
академик РАН **А. М. Караськов** (Новосибирск)
академик РАН **Р. С. Карпов** (Томск)
д-р мед. наук, проф. **Р. А. Клонер** (Лос-Анджелес, США)
д-р мед. наук, проф. **Е. Д. Космачева** (Краснодар)
член-кор. РАН **Ю. Б. Лишманов** (Томск)
академик РАН **Ю. П. Никитин** (Новосибирск)
член-кор. РАН **С. В. Попов** (Томск)
академик РАН **В. П. Пузырев** (Томск)
д-р мед. наук, проф. **И. В. Самородская** (Москва)
проф. **А. М. Сейфалиан** (Лондон, Англия)
д-р мед. наук, проф. **А. Т. Тепляков** (Томск)
д-р биол. наук, проф. **И. Г. Халиулин** (Бристоль, Англия)
член-кор. РАН **И. Е. Чазова** (Москва)
д-р мед. наук, проф. **А. М. Чернявский** (Новосибирск)
д-р мед. наук, проф. **Г. А. Чумакова** (Барнаул)
д-р мед. наук, проф. **В. М. Шипулин** (Томск)
академик РАН **Е. В. Шляхто** (Санкт-Петербург)
д-р мед. наук, проф. **Я. Л. Эльгудин** (Кливленд, США)

EDITORS

Editor-in-Chief RAS academician **L. S. Barbarash**
Deputy Editor-in-Chief Prof. **O. L. Barbarash**
Prof. **G. V. Artamonova**
Science editor Prof. **E. V. Grigoriev**

EDITORIAL STAFF:

Prof. **S. A. Berns**
Dr. **V. I. Ganyukov**, PhD
Dr. **O. V. Gruzdeva**, PhD
Dr. **S. V. Ivanov**, PhD
Dr. **V. V. Kashtalap**, PhD
Dr. **Yu. A. Kudryavtseva**, PhD
Dr. **S. A. Makarov**, PhD
Dr. **S. E. Mamchur**, PhD
Dr. **A. N. Sumin**, PhD
Dr. **R. S. Tarasov**, PhD

EDITORIAL BOARD MEMBERS:

RAS academician **B. G. Alekyan** (Moscow)
Prof. **O. Yu. Aleksandrova** (Moscow)
RAS academician **L. I. Aftanas** (Novosibirsk)
Prof. **S. A. Boytsov** (Moscow)
RAS cor. member **M. I. Voevoda** (Novosibirsk)
Prof. **A. A. Garganeeva** (Tomsk)
Dr. **I. M. Davidovich**, PhD (Khabarovsk)
RAS academician **V. L. Zelman** (Los Angeles, USA)
RAS academician **A. M. Karaskov** (Novosibirsk)
RAS academician **R. S. Karpov** (Tomsk)
Prof. **R. A. Kloner** (Los Angeles, USA)
Prof. **E. D. Kosmacheva** (Krasnodar)
RAS cor. member **Yu. B. Lishmanov** (Tomsk)
RAS academician **Yu. P. Nikitin** (Novosibirsk)
RAS cor. member **S. V. Popov** (Tomsk)
RAS academician **V. P. Puzyrev** (Tomsk)
Prof. **I. V. Samorodskaya** (Moscow)
Prof. **A. M. Seifalian** (London, UK)
Prof. **A. T. Teplyakov** (Tomsk)
Prof. **I. G. Khaliulin**, PhD (Bristol, UK)
RAS cor. member **I. E. Chazova** (Moscow)
Prof. **A. M. Chernyavsky** (Novosibirsk)
Prof. **G. A. Chumakova** (Barnaul)
Prof. **V. M. Shipulin** (Tomsk)
RAS academician **E. V. Shlyakhto** (Saint Petersburg)
Prof. **Ya. L. Elgudin** (Cleveland, USA)

ISBN 978-5-202-01300-3

© АИ «Кузбассвуиздат», 2016

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-63011 от 10 сентября 2015 г.

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Кемеровская обл., г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: **(РИНЦ) Российский индекс научного цитирования**, **Ulrich's International Periodicals Directory**. Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ научно-практический рецензируемый журнал «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Полнотекстовые версии всех номеров размещены в Научной электронной библиотеке: www.elibrary.ru и Научной электронной библиотеке «CYBERLENINKA»: www.cyberleninka.ru. Правила публикации авторских материалов и архив номеров: www.kemcardio.ru.

Информация о подписке: www.kemcardio.ru. Подписка по каталогу «Роспечать»: индекс подписки – 25217.

Воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается. Авторские материалы могут не отражать точку зрения редакции. Ответственность за достоверность информации в рекламных публикациях несет рекламодатель.

Периодичность: четыре раза в год.

СОДЕРЖАНИЕ

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ

Антонова Л. В., Кудрявцева Ю. А.
6 Разработка тканеинженерного сосудистого графта малого диаметра для нужд сердечно-сосудистой хирургии

**Сергеева Е. А., Крутицкий С. С., Великанова Е. А.,
Цепокينا А. В., Кузьмина А. А., Груздева О. В.,
Антонова Л. В., Григорьев Е. В.**

10 Диагностическая значимость оптической биопсии миокарда для оценки выраженности ишемического и реперфузионного повреждения

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ

**Шилов А. А., Кочергин Н. А., Ганюков В. И.,
Козырин К. А., Барбараш Л. С.**

16 Гибридная стратегия реваскуляризации миокарда в сравнении с аортокоронарным шунтированием у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла при стабильной ишемической болезни сердца, 30-дневные результаты

**Николаев Д. А., Бобoshko А. В., Бобoshko В. А.,
Чернявский А. М., Корнилов И. А., Шилова А. Н.,
Ломиворотов В. Н., Ломиворотов В. В.**

21 Выбор метода обеспечения реваскуляризации миокарда у больных с низкой фракцией выброса левого желудочка (<35 %): рандомизированное проспективное исследование

**Кузнецов М. С., Козлов Б. Н., Насрашвили Г. Г.,
Панфилов Д. С., Плотников М. П.,
Андрянова А. В., Шипулин В. М.**

35 Анализ результатов хирургического лечения сочетанного атеросклеротического поражения сонных и коронарных артерий

**Зубарев Д. Д., Хелимский Д. А., Крестьянинов О. В.,
Гранкин Д. С., Кретов Е. И., Ибрагимов Р. У., Байструков В. И.,
Ким Е. М., Марченко А. В., Редькин Д. А., Нарышкин И. А.,
Найденов Р. А., Покушалов Е. А., Караськов А. М.**

43 Выбор хирургической тактики при сочетании коронарного атеросклероза со стенозом аортального клапана

ЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

**Тарасов Р. С., Неверова Ю. Н., Ганюков В. И.,
Иванов С. В., Барбараш О. Л., Барбараш Л. С.**

52 Результаты реваскуляризации миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST при многососудистом коронарном атеросклерозе

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ

Чугунова Ю. В., Чумакова Г. А., Веселовская Н. Г.

59 Нейрокогнитивные нарушения у пациентов с висцеральным ожирением в периоперационном периоде коронарного шунтирования

CONTENTS

FUNDAMENTAL ASPECTS OF CARDIOVASCULAR SURGERY

Antonova L. A., Kudryavtseva Yu. A.

6 Development of tissue engineered small diameter vascular graft for the cardiovascular surgery needs

**Sergeeva E. A., Krutitskiy S. S., Velikanova E. A.,
Tsepokina A. V., Kuzmina A. A., Gruzdeva O. V.,
Antonova L. V., Grigoriev E. V.**

10 Diagnostic significance of optical myocardial biopsy to assess the severity of ischemic and reperfusion injury

ACTUAL ISSUES OF CARDIOVASCULAR SURGERY

**Shilov A. A., Kochergin N. A., Ganyukov V. I.,
Kozyrin K. A., Barbarash L. S.**

16 Hybrid strategy of revascularization compared with coronary artery bypass grafting in patients with multivessel coronary disease with stable coronary artery disease, thirty results

**Nikolaev D. A., Boboshko A. V., Boboshko V. A.,
Chernyavsky A. M., Kornilov I. A., Shilova A. N.,
Lomivorotov V. N., Lomivorotov V. V.**

21 Choice of management method of myocardial revascularization in patients with low left ventricular ejection fraction (<35 %): a randomized prospective study

**Kuznetsov M. S., Kozlov B. N., Nasrashvili G. G.,
Panfilov D. S., Plotnikov M. P.,
Andriyanova A. V., Shipulin V. M.**

35 Analysis of the surgical outcomes of combined atherosclerotic lesions of carotid and coronary arteries

**Zubarev D. D., Khelimskii D. A., Krestyaninov O. V.,
Grankin D. S., Kretov E. I., Ibragimov R. U., Baistrukov V. I.,
Kim E. M., Marchenko A. V., Redkin D. A., Naryshkin I. A.,
Naidenov R. A., Pokushalov E. A., Karaskov A. M.**

43 Choice of surgical strategy in patients with severe aortic stenosis and concomitant coronary artery disease

ENDOVASCULAR METHODS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT

**Tarasov R. S., Neverova Yu. N., Ganyukov V. I.,
Ivanov S. V., Barbarash O. L., Barbarash L. S.**

52 Results of myocardial revascularization in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes in multivessel coronary atherosclerosis

ACTUAL ISSUES OF CARDIOLOGY

Chugunova Yu. V., Chumakova G. A., Veselovskaya N. G.

59 Neurocognitive disorders among patients with visceral obesity in perioperative period of coronary bypass surgery

**ХИРУРГИЯ ВРОЖДЕННЫХ
И ПРИОБРЕТЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА**

**Сойнов И. А., Кулябин Ю. Ю., Ничай Н. Р., Войтов А. В.,
Горбатьх А. В., Иванцов С. М., Лейкехман А. В.,
Богачев-Прокофьев А. В., Литасова Е. Е.**
Инвагинация ушка левого предсердия
у ребенка раннего возраста после коррекции
дефекта межжелудочковой перегородки

66

**SURGERY OF CONGENITAL
AND ACQUIRED VALVULAR DISEASES**

**Soynov I. A., Kulyabin Yu. Yu., Nichay N. R., Voitov A. V.,
Gorbatykh A. V., Ivantsov S. M., Leykekhman A. V.,
Bogachev-Prokofiyev A. V., Litasova E. E.**
Invagination of the left atrial appendage
in infant after ventricular septal defect closure

**Абдулгасанов Р. А., Бокерия Л. А., Новикова С. П.,
Абдулгасанова М. Р., Газимагамедов З. И.,
Галустов Д. В., Ордоков А. А.**
Отечественные эксплантаты «БАСЭКС»
в реконструктивной хирургии аорты
и магистральных артерий

69

**Abdulgasanov R. A., Bockeria L. A., Novikova S. P.,
Abdulgasanova M. R., Gazimagamedov Z. I.,
Galustov D. V., Ordokov A. A.**
Domestic explants BASEKS
in reconstructive surgery
of aorta and magistral arteries

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА**

**Мамчур С. Е., Хоменко Е. А., Бокхан Н. С.,
Романова М. П., Якубик Г. Г.**
Точность топической диагностики
желудочковых эктопических аритмий
при помощи неинвазивного картирования

75

**ACTUAL ISSUES
OF RHYTHM DISTURBANCE**

**Mamchur S. E., Khomenko E. A., Bokhan N. S.,
Romanova M. P., Yakubik G. G.**
Accuracy of topical diagnosis
of ventricular ectopic arrhythmias
using non-invasive mapping

**АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ
И РЕАНИМАТОЛОГИЯ**

**Лисаченко Г. В., Будаев А. В.,
Макшанова Г. П., Иванова Н. А.**
Водно-электролитные нарушения в постреанимационном
периоде острого инфаркта миокарда и их значение
в расстройствах системной гемодинамики

81

**ANESTHESIOLOGY
AND INTENSIVE CARE MEDICINE**

**Lisachenko G. V., Budaev A. V.,
Makshanova G. P., Ivanova N. A.**
Water-electrolyte disturbances postresuscitation
acute myocardial infarction and their value
in disorders of systemic hemodynamics

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

Сумин А. Н.
Эхо российского национального конгресса кардиологов
(Москва, 22–25 сентября 2015 года):
новости периоперационной медицины

90

ANALYTICAL REVIEWS

Sumin A. N.
Echo of Russian national cardiology congress
(Moscow, 22–25 September 2015):
news of perioperative medicine

Фаттахов Н. С., Куликов Д. И., Литвинова Л. С.
Достижения и перспективы в области разработки
ген-выделяющих коронарных стентов

99

Fattakhov N. S., Kulikov D. I., Litvinova L. S.
Achievements and prospects
in the field of gene-eluting coronary stents

**Урста А., Харьков Е., Петрова М.,
Урста О., Котиков А., Киселев А.**
Контраст-индуцированная нефропатия
у больных с острым коронарным синдромом

108

**Ursta A., Kharkov E., Petrova M.,
Ursta O., Kotikov A., Kiselev A.**
Contrast-induced nephropathy
in subjects with acute coronary syndrome

Резолюция круглого стола на тему
«Вклад болезней системы кровообращения в структуру общей смертности: вопросы и проблемы».
11 мая 2016 года, г. Москва

113

ДАЙДЖЕСТЫ

Радивилко А. С.
Профилактика осложнений после операций
с искусственным кровообращением (дайджест публикаций)

117

DIGESTS

Radivilko A. S.
Prevention of complications
after surgery with cardiopulmonary bypass

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Основное направление статей данного номера – фундаментальные аспекты и практические вопросы современной сердечно-сосудистой хирургии.

Из фундаментального блока исследований заслуживает внимания работа Л. В. Антоновой с соавторами, которая раскрывает перспективы разработки графтов из биodeградируемого материала с учетом инновационных разработок, появившихся в ходе многолетнего интенсивного труда коллектива нашего НИИ над темой биопротезирования. Вторая статья данного блока посвящена экспериментальной защите от ишемии и реперфузии миокарда с использованием современного метода онлайн-мониторинга – индуцированной лазерной флуоресценции. Еще одна фундаментальная работа авторов из Кемеровской медицинской академии посвящена вопросам диагностики, формирования и коррекции ассоциированной дисгидрии у животных после экспериментального острого инфаркта миокарда.

Раздел актуальных вопросов сердечно-сосудистой хирургии включает в себя три статьи по выбору стратегии реконструктивной хирургии различных сосудистых бассейнов и сочетанной коррекции клапанной патологии и коронарного поражения. Отдельно следует отметить статью авторов НИИ КПССЗ, в которой впервые оцениваются отдаленные результаты гибридной стратегии реваскуляризации коронарного бассейна путем сопоставления с результатами чрескожных вмешательств.

Направление эндоваскулярных методов диагностики и лечения представлено статьей авторов из НИИ КПССЗ, посвященной многососудистому стентированию и промежуточным результатам применения данной тактики при остром коронарном синдроме.

В разделе «Хирургия врожденных и приобретенных пороков сердца» интересен случай из практики новосибирских коллег, рассказывается об успешной хирургической коррекции инвагинации уха левого предсердия у пациента после радикальной коррекции септального порока. Там же помещена статья, посвященная оценке эффективности и безопасности отечественного сосудистого протеза «БАСЭКС» (авторы – сотрудники Центра им. Бакулева).

Традиционный раздел обзоров освещает актуальные вопросы сердечно-сосудистой патологии. Приводится информация о возможностях использования инновационных ген-выделяющих стентов в реконструктивной хирургии, их перспективе применения и особенности пока что экспери-



ментальной имплантации. Авторами из Красноярска представлен обзор по инновациям, связанным с диагностикой и профилактикой контраст-индуцированной нефропатии при проведении методов чрескожного вмешательства. Впервые в нашем журнале представлен дайджест актуальных статей, посвященных вопросам безопасности в кардиоанестезиологии.

Коллектив авторов из НИИ КПССЗ представляет на рассмотрение читателей критический анализ существующих рекомендаций и протоколов Российского кардиологического конгресса 2015 года касательно периоперационной медицины.

Уважаемые коллеги, надеюсь, что все статьи этого номера нашего журнала принесут вам пользу и в плане научных разработок, и в отношении практической работы.

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА
АКАДЕМИК РАН**



Л. С. БАРБАРАШ

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ FUNDAMENTAL ASPECTS OF CARDIOVASCULAR SURGERY

УДК 616.13-77:577.11

РАЗРАБОТКА ТКАНЕИНЖЕНЕРНОГО СОСУДИСТОГО ГРАФТА МАЛОГО ДИАМЕТРА ДЛЯ НУЖД СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ

Л. В. АНТОНОВА, Ю. А. КУДРЯВЦЕВА

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Кемерово, Россия

НИИ КПССЗ имеет большой опыт в разработке изделий для сердечно-сосудистой хирургии, в частности биопротезов клапанов сердца и сосудов. С 2010 года под руководством академика РАН Л. С. Барбараша начаты исследования по созданию биорезорбируемых сосудистых протезов малого диаметра. Основная цель – создание полимерных конструкций с бионаправленным действием, способных заменить отдельные структуры живого организма, в частности сердечно-сосудистой системы. Научная новизна поставленной задачи заключается в использовании нового подхода создания органа непосредственно в организме пациента за счет биофункциональности и биорезорбируемости полимерных конструкций. Доказана долгосрочная проходимость полимерных сосудистых графтов на основе поликапролактона и композиции полигидроксibuтирата/валерата и поликапролактона. В экспериментах *in vitro* доказано, что ростовые факторы, инкорпорируемые в состав биodeградируемых графтов, сохраняют свою биологическую активность. В долгосрочных экспериментах *in vivo* доказано, что сосудистый эндотелиальный фактор роста ускоряет эндотелизацию и улучшает проходимость биodeградируемых полимерных сосудистых графтов.

Ключевые слова: биodeградируемые полимеры, сосудистый графт, ростовые факторы.

DEVELOPMENT OF TISSUE ENGINEERED SMALL DIAMETER VASCULAR GRAFT FOR THE CARDIOVASCULAR SURGERY NEEDS

L. V. ANTONOVA, YU. A. KUDRYAVTSEVA

*Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute
for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia*

RICICD has large experience in the development of products for cardiovascular surgery, in particular, the bioprosthesis heart valves and blood vessels. Since 2010, under the leadership of the academician of RAS L. S. Barbarash researches to create bioresorbable vascular prostheses of small diameter began. The primary purpose – to create polymer structures with bio-directed action capable to replace individual structures of a living organism, in particular, of cardiovascular system. Scientific novelty of the problem lies in using a new approach for creation an organ directly in the patient's body by biofunctional and bioresorbable features of polymer structures. The long-term patency of PCL vascular grafts and PHBV and PCL composition grafts had proved. The *in vitro* experiments had proved that growth factors incorporated into composition of biodegradable grafts retain their biological activity. The long-term *in vivo* experiments had demonstrated that vascular endothelial growth factor had accelerated endothelization and had improved vascular patency of biodegradable polymer grafts.

Key words: biodegradable polymers, a vascular graft, growth factors.

НИИ КПССЗ имеет большой опыт в разработке изделий для сердечно-сосудистой хирургии, в частности биопротезов клапанов сердца и сосудов. Разработка биологических протезов клапана сердца, сосудов и ксеноперикардальных лоскутов для интра- и ангиопластики в организации ведется с 1994 года. Разработаны методы консервации биоматериалов с применением эпокси соединений, а также различные технологии повышения как гемосовместимости биоматериала, так и биосовместимости в целом [1].

С учетом того, что НИИ КПССЗ является одним из ведущих кардиохирургических центров России, выполняющих операции аортокоронар-

ного шунтирования, и вследствие отсутствия на рынке сосудистых имплантатов, пригодных для аортокоронарного шунтирования, в 2010 году под руководством академика РАН Л. С. Барбараша начаты исследования по созданию биорезорбируемых сосудистых протезов малого диаметра. Наша команда уже несколько лет изучает проблему взаимодействия организма с биосовместимыми биорезорбируемыми полимерами на клеточном и тканевом уровне [2, 3, 4]. Данная работа ведется с целью создания полимерных конструкций с бионаправленным действием, способных заменить отдельные структуры живого организма, в частности, сердечно-сосудистой системы. Научная

новизна поставленной задачи заключается в использовании нового подхода создания органа непосредственно в организме пациента за счет биофункциональности и биорезорбируемости полимерных конструкций. Инкорпорирование в состав полимерных сосудистых графтов биологически активных веществ (ростовых факторов и хемоаттрактантов) будет стимулировать привлечение и дифференцировку эндогенных прогениторных клеток *in situ*. Данная тканеинженерная конструкция может выполняться в короткие сроки и индивидуально под каждого пациента на основании данных современных диагностических методов исследования сосудистого русла (МРТ, ангиография), позволяющих с высокой точностью определять диаметр требуемого сосудистого имплантата и его длину.

Перспективность предлагаемых методов и подходов подтверждена не только современными разработками в данном направлении в России и мире [5, 6], но и также приоритетами долгосрочного развития прикладной науки в России – «Новые материалы и нанотехнологии», «Биотехнологии», в частности, по разделам 3.4 «Биомедицинские клеточные технологии» и 3.5 «Биодеградируемые и композитные материалы медицинского назначения».

Под руководством академика РАН Л. С. Барбараша были разработаны оригинальные протоколы изготовления опытных образцов биодеградируемых сосудистых графтов малого диаметра на основе биосовместимых полимеров – поликапролактона и композиции полигидроксibuтирата/валерата и поликапролактона [7, 8]. Созданные полимерные конструкции обладали достаточной гемосовместимостью и тромборезистентностью [9], а продукты 6-месячной гидролитической деградации не обладали кардиотоксичностью [10]. Доказана долгосрочная проходимость как полимерных сосудистых графтов на основе поликапролактона [11], так и на основе композиции полигидроксibuтирата/валерата и поликапролактона [12].

Для биофункционализации сосудистых графтов целесообразно использовать биологически активные вещества, способные стимулировать формирование собственного кровеносного сосуда в зоне локации временного трубчатого каркаса. Известно, что сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) является хемоаттрактантом для эндотелиальных прогениторных клеток, способных в случае успешного привлечения воссоздать монослой эндотелиальных клеток на внутренней поверхности. При этом необходимость инкорпорировать VEGF по всей толще стенки графта от-

сутствует. Основной фактор роста фибробластов (bFGF) является тропным к фибробластным клеткам, а хемоаттрактантная молекула SDF-1 α активна в привлечении мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток [13]. Таким образом, две последние биомолекулы обеспечивают миграцию в толщу стенки графта и пролиферацию в ней фибробластов и мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, способных сформировать новую ткань на месте биорезорбируемого трубчатого каркаса. Следует также отметить, что эндотелиальные клетки лучше пролиферируют на поверхностях, схожих по строению с внеклеточным матриксом (наноразмерные волокна и поры до 15 мкм), тогда как более крупные клетки (мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки и фибробласты) комфортнее чувствуют себя на матриксах, образованных волокнами с диаметром в несколько микрон и порами до 100 микрон.

В экспериментах *in vitro* доказано, что ростовые факторы, инкорпорированные в состав биодеградируемых графтов, сохраняют свою биологическую активность [14, 15]. Доказана активация эндотелизации внутренней поверхности биодеградируемых сосудистых графтов малого диаметра, содержащих в своем составе VEGF [16].

Для наделения конструкций бионаправленностью действия нами были использованы приемы инкорпорирования в состав матриксов биологически активных компонент (ростовые факторы и хемоаттрактантные молекулы) методом двухфазного электроспиннинга. При этом протоколы изготовления опытных образцов трубчатых нетканых матриксов были адаптированы под изменения вязкости растворов на фоне введения в полимерный раствор жидкой фазы, содержащей растворы дифференцировочных факторов: VEGF, bFGF и SDF-1 α . При выбранных режимах изготовления формировались полноценные волокна полимера и присутствовали признаки того, что двухфазный электроспиннинг прошел успешно: наряду с образованием нитей микронного размера происходило формирование наноразмерных нитей диаметром до 500 нм. Вводимые дифференцировочные факторы равномерно распределялись по длине всего волокна, не изменяя его структуры. Высокая пористость сосудистого графта и наноразмерный диаметр волокон делают схожим структуру поверхности полимерного графта с внеклеточным матриксом, что способствует активному привлечению клеток в толщу стенки графта как из кровотока, так и из адвентиции [6]. Тонкие полимерные волокна увеличивают площадь взаимодействия клеток с каркасом, что, в свою очередь, ускоряет

клеточную адгезию и последующий метаболизм клеток [17]. Этот момент обладает существенной важностью, поскольку инфильтрация графта клетками улучшает его интеграцию с организмом [18].

Известно, что формирование эндотелиального монослоя на внутренней поверхности сосудистых графтов может улучшать их проходимость в отдаленном периоде [19]. Результаты последних экспериментов показали, что инкорпорирование VEGF в состав биodeградируемых сосудистых графтов малого диаметра способствовало активной миграции из кровотока эндотелиальных клеток и их предшественников к внутренней поверхности графтов и началу образования слоя эндотелиальных клеток уже через 1 месяц после имплантации с формированием полноценного эндотелиального монослоя – через 6 месяцев имплантации графтов в инфраренальный отдел аорты крыс-самцов линии Wistar. Более того, инкорпорирование VEGF ускоряло миграцию клеток в толщу стенок графтов. Таким образом, VEGF ускоряет эндотелизацию и улучшает проходимость сосудистых графтов из PNBV/PCL *in vivo*. Поэтому последующие разработки по биофункционализации биodeградируемого сосудистого графта малого диаметра различными дифференцировочными факторами, способствующими скорейшему формированию *in situ* ткани *de novo*, будут продолжены. На сегодняшний день разработаны и протестированы на мелких лабораторных животных 12 разновидностей биodeградируемых сосудистых графтов малого диаметра, модифицированных ростовыми факторами, хемоаттрактантными молекулами и белками внеклеточного матрикса. Завершается обработка полученных данных. В 2017 году планируются преклинические испытания графтов, продемонстрировавших наилучшие свойства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Кудрявцева Ю. А. Биологические протезы клапана сердца. От идеи до клинического применения. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015; 4: 6–16. DOI: 10.17802/2306-1278-2015-4-6-16.
- Kudryavtseva Yu. A. Bioprosthetic heart valves. From idea to clinical use. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2015; 4: 6–16. [In Russ.]. DOI: 10.17802/2306-1278-2015-4-6-16.
2. Насонова М. В., Глушкова Т. В., Борисов В. В., Матвеева В. Г., Доронина Н. В., Ежов В. А. и др. Разработка биodeградируемых мембран на основе полиоксиканоатов для профилактики спайкообразования в сердечно-сосудистой хирургии. Сибирский медицинский журнал. 2012; 8: 58–61.
- Nasonova M. V., Glushkova T. V., Borisov V. V., Matveeva V. G., Doronina N. V., Ezhov V. A. et al. Biodegradable polyhydroxyalkanoate membrane development for adhesion

prevention in cardiovascular surgery. Sib. med. zh. 2012; 8: 58–61. [In Russ.].

3. Антонова Л. В., Бураго А. Ю., Матвеева В. Г., Торопова Я. Г., Великанова Е. А., Кудрявцева Ю. А. и др. Сравнительная характеристика биорезорбции клеточных и бесклеточных матриксов на основе полиоксиканоатов и поликапролактона, потенциально пригодных для создания гибридного сосудистого графта малого диаметра. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2012; 1: 26–29. DOI: 10.17802/2306-1278-2012-1-26-29.

Antonova L. V., Burago A. Yu., Matveeva V. G., Toropova Ya. G., Velikanova E. A. et al. Comparing bioresorption of plain and cell-loaded polyhydroxyalkanoate and polycaprolactone scaffolds potentially suitable for small hybrid vascular grafts production. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2012; 1: 26–29. [In Russ.]. DOI: 10.17802/2306-1278-2012-1-26-29.

4. Антонова Л. В., Матвеева В. Г., Борисов В. В., Кремёно С. В., Насонова М. В., Кудрявцева Ю. А. и др. Влияние различных вариантов модификации поверхности биodeградируемых пленочных матриксов на адгезию и жизнеспособность мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток. Бюллетень сибирской медицины. 2012; 4: 5–13.

Antonova L. V., Matveeva V. G., Borisov V. V., Kremeno S. V., Nasonova M. V., Kudryavtseva Yu. A. et al. Impact of various modifications of biodegradable membranous scaffolds surface on multipotent mesenchymal stromal cells adhesion and viability. Bulletin of Siberian Medicine. 2012; 4: 5–13. [In Russ.].

5. Hasan A., Memic A., Annabi N., Hossain M., Haul A., Dokmeci M. R. et al. Electrospun scaffolds for tissue engineering of vascular grafts. Acta Biomater. 2014; 10: 11–25. DOI:10.1016/j.actbio.2013.08.022.

6. Catto V., Fare S., Freddi G., Tanzi M. C. Vascular tissue engineering: recent advances in small diameter blood vessel regeneration. ISRN Vasc. Med. 2014; Article ID 923030: 1–27. DOI:10.1155/2014/923030.

7. Барбараш Л. С., Эльгудин Я. Л., Севостьянова В. В., Головкин А. С. Тканеинженерный сосудистый графт малого диаметра и способ его изготовления. Патент РФ 0204515. 21.10.2013.

Barbarash L. S., Elgudin J. L., Sevostyanova V. V., Golovkin A. S. Tissue-Engineered Vascular Graft and Its Fabrication Approach. Russian Federation patent 0204515. 21.10.2013.

8. Антонова Л. В., Головкин А. С., Барбараш О. Л., Барбараш Л. С. Способ изготовления биорезорбируемого гибридного сосудистого импланта малого диаметра. Патент РФ 2504406. 20.01.2014.

Antonova L. V., Golovkin A. S., Barbarash O. L., Barbarash L. S. Method for making bioresorbed small-diameter hybrid vascular graft. Russian Federation patent 2504406. 20.01.2014.

9. Антонова Л. В., Севостьянова В. В., Сейфалиан А. М., Матвеева В. Г., Великанова Е. А., Сергеева Е. А. и др. Сравнительное тестирование *in vitro* биodeградируемых сосудистых имплантов для оценки перспективы использования в тканевой инженерии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015; 4: 34–41. DOI: 10.17802/2306-1278-2015-4-34-41.

Antonova L. V., Sevostyanova V. V., Seifalian A. M., Matveeva V. G., Velikanova E. A., Sergeeva E. A. et al. Compar-

tive in vitro testing of biodegradable vascular grafts for tissue engineering applications. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2015; 4: 34–41. [In Russ.]. DOI: 10.17802/2306-1278-2015-4-34-41.

10. Антонова Л. В., Сергеева Е. А., Бабич О. О., Просяков А. Ю., Глушкова Т. В., Груздева О. В. и др. Изучение кардиотоксичности продуктов гидролитической деградации трубчатых полимерных матриц, пригодных выступить в качестве сосудистого имплантата малого диаметра. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015; 3: 6–11. DOI: 10.17802/2306-1278-2015-3-6-11.

Antonova L. V., Sergeeva E. A., Babich O. O., Prosekov A. Yu., Glushkova T. V., Gruzdeva O. V. et al. Evaluation of cardiotoxicity of hydrolytic degradation products of tubular polymer matrices suitable for small diameter vascular grafts. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2015; 3: 6–11. [In Russ.]. DOI: 10.17802/2306-1278-2015-3-6-11.

11. Севостьянова В. В., Елгудин Я. Л., Глушкова Т. В., Внек Г., Любышева Т., Эмансипатор С. и др. Использование протезов из поликапролактона для сосудов малого диаметра. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2015; 21 (1): 44–48.

Sevostyanova V. V., Elgudin Ya. L., Glushkova T. V., Wnek G., Lubysheva T., Emancipator S. et al. Use of polycaprolactone grafts for small-diameter blood vessels. *Angiology and Vascular Surgery*. 2015; 21 (1): 44–48. [In Russ.].

12. Антонова Л. В., Мухамадияров Р. А., Миронов А. В., Бураго А. Ю., Великанова Е. А., Сидорова О. Д. и др. Оценка биосовместимости биодеградируемого сосудистого графта малого диаметра из полигидроксибутирата/валерата и поликапролактона: морфологическое исследование. *Гены & клетки*. 2015; 10 (2): 71–77.

Antonova L. V., Mukhamadiyarov R. A., Mironov A. V., Burago A. Yu., Velikanova E. A., Sidorova O. D. et al. A morphological investigation of the polyhydroxybutyrate/valerate and polycaprolactone biodegradable small-diameter vascular graft biocompatibility. *Genes & Cells*. 2015; 10 (2): 71–77. [In Russ.].

13. Севостьянова В. В., Антонова Л. В., Барбараиш Л. С. Подходы к модификации искусственных матриц биологически активными молекулами для применения в тканевой инженерии кровеносных сосудов. *Фундаментальные исследования*. 2014; 11: 1960–1970.

Sevostyanova V. V., Antonova L. V., Barbarash L. S. Approaches to the modification of scaffolds with bioactive molecules for blood vessels tissue engineering. *Fundamental research*. 2014; 11: 1960–1970. [In Russ.].

14. Севостьянова В. В., Головкин А. С., Антонова Л. В., Глушкова Т. В., Барбараиш О. Л., Барбараиш Л. С. Модификация матриц из поликапролактона сосудистым эндотелиальным фактором роста для потенциального применения в разработке тканеинженерных сосудистых графтов. *Гены & клетки*. 2015; 10 (1): 84–90.

Sevostyanova V. V., Golovkin A. S., Antonova L. V., Glushkova T. V., Barbarash O. L., Barbarash L. S. Modification of polycaprolactone scaffolds with vascular endothelial growth factors for potential application in development of tissue engineered vascular grafts. *Genes & Cells*. 2015; 10 (1): 84–90. [In Russ.].

15. Севостьянова В. В., Ходыревская Ю. И., Глушкова Т. В., Антонова Л. В., Кудрявцева Ю. А., Барбараиш О. Л. et al. Preparation and features of polycaprolactone vascular grafts with the incorporated vascular endothelial growth factor. *AIP Conference Proceedings*. 2015; 1683: 020205-1–020205-5. DOI: 10.1063/1.4932895.

16. Севостьянова В. В., Елгудин Я. Л., Внек Г. Е., Любышева Т., Эмансипатор С., Головкин А. С., Барбараиш Л. С. Свойства тканеинженерных матриц из поликапролактона, импрегнированных факторами роста VEGF и bFGF. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2012; 7 (3): 62–67.

Sevostyanova V. V., Elgudin Ya. L., Wnek G. E., Lubysheva T., Emancipator S., Golovkin A. S. et al. Properties of tissue-engineering polycaprolactone matrices impregnated by VEGF and bFGF growth factors. *Cellular Transplantation & Tissue Engineering*. 2012; 7 (3): 62–67. [In Russ.].

17. Sill T. J., von Recum H. A. Electrospinning: applications in drug delivery and tissue engineering. *Biomaterials*. 2008; 29 (13): 1989–2006. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2008.01.011.

18. Sachlos E., Czernuszka J. T. Making tissue engineering scaffolds work. Review: the application of solid freeform fabrication technology to the production of tissue engineering scaffolds. *Eur. Cell. Mater*. 2003; 5: 29–39.

19. L'Heureux N., Pâquet S., Labbé R., Germain L., Auger F. A. A completely biological tissue-engineered human blood vessel. *FASEB J*. 1998; 12 (1): 47–56.

Статья поступила 29.04.2016

Для корреспонденции:
Антонова Лариса Валерьевна
Адрес: 650002, Кемерово,
Сосновый бульвар, 6
Тел.: 8 (3842) 64-42-38
E-mail: antolv@kemcardio.ru

For correspondence:
Antonova Larisa
Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,
650002, Russian Federation
Tel.: +7 (3842) 64-42-38
E-mail: antolv@kemcardio.ru

УДК 616.127-005-089.811-092.4:615.27-073.584:615.033]-092.9:599.323.45

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПТИЧЕСКОЙ БИОПСИИ МИОКАРДА ДЛЯ ОЦЕНКИ ВЫРАЖЕННОСТИ ИШЕМИЧЕСКОГО И РЕПЕРFUЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

Е. А. СЕРГЕЕВА¹, С. С. КРУТИЦКИЙ¹, Е. А. ВЕЛИКАНОВА¹, А. В. ЦЕПОКИНА¹,
А. А. КУЗЬМИНА¹, О. В. ГРУЗДЕВА¹, Л. В. АНТОНОВА¹, Е. В. ГРИГОРЬЕВ^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Кемерово, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава РФ. Кемерово, Россия

Цель. Определить диагностическую значимость метода лазерно-индуцированной флуоресценции в отношении выраженности ишемических и реперфузионных повреждений изолированного сердца в условиях кардиоплегического ареста.

Материалы и методы. Изолированные сердца крыс-самцов линии Wistar перфузировали методом Лангендорфа. Опытная группа сердец (n=7) – в реперфузионный период интракоронарно вводили препарат «Неотон». Контрольная группа (n=7) – без фармакологического воздействия. Проводили непрерывный мониторинг сердец при помощи прибора «ЛАКК-М»: зарегистрированы динамики флуоресценции НАДН, пиридоксина, флавинов. Также фиксировали физиологические показатели сердец. Изучали полученный перфузат на предмет транслокации в коронарное русло классических и высокоспецифических маркеров повреждения миокарда, применяя ИФА-исследования.

Результаты. Наибольшие значения коэффициентов корреляции получены в опытной группе между Kf НАДН и данными по БСЖК, тропонину I, общей концентрации органических перекисей: $r=0,76$, $r=0,63$, $r=-0,83$ соответственно. Неотон предупредил дефицит энергии, что способствовало увеличению сдвига НАД/НАДН в правую сторону и снижению уровня продуктов оксидативного стресса.

Оптическая биопсия является достаточно перспективным методом диагностики ишемических и реперфузионных повреждений.

Ключевые слова: изолированное сердце, кардиоплегический арест, ишемия и реперфузия, экзогенный фосфокреатин, лазерно-индуцированная флуоресценция.

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF OPTICAL MYOCARDIAL BIOPSY TO ASSESS THE SEVERITY OF ISCHEMIC AND REPERFUSION INJURY

E. A. SERGEEVA¹, S. S. KRUTITSKIY¹, E. A. VELIKANOVA¹, A. V. TSEPOKINA¹,
A. A. KUZMINA¹, O. V. GRUZDEVA¹, L. V. ANTONOVA¹, E. V. GRIGORIEV^{1,2}

¹ Federal State Budgetary Institution Research Institute for Complex Issues
of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kemerovo State
Medical Academy Ministries of Health of the Russian Federation. Kemerovo, Russia

Purpose. To determine whether laser induced fluorescence is significant for the diagnostics of ischemic and reperfusion injury of isolated heart in a cardioplegic arrest conditions.

Materials and methods. Isolated hearts (n=14) of Wistar rats (♂) were perfused by Langendorff method. The experimental and control groups included hearts with or without intracoronary injection of Neoton in reperfusion period, respectively. Continuous monitoring of the hearts was performed using the LAKK-M device. We recorded the dynamics of fluorescence of NADH, pyridoxine and flavins. We also fixed physiological indices of the hearts. By using ELISA, we studied the perfusate for release of both classic and highly specific markers of myocardial damage in coronary arteries.

Results. The highest correlation coefficients were obtained between Kf of NADH and Heart-FABP, Troponin I, and the total concentration of peroxides: $r=0.76$, $r=0.63$, $r=-0.83$ respectively. Neoton prevented energy shortage that contributed to the increase in shift of NAD/NADH to the right and reduction of oxidative stress.

Conclusions. The optical biopsy is a promising method for diagnostics of ischemic and reperfusion injury.

Key words: isolated heart, cardioplegic arrest, ischemia and reperfusion, postconditioning, exogenous phosphocreatine, laser induced fluorescence.

Введение

Данные ВОЗ сообщают, что в структуре заболеваемости, инвалидизации и смертности населения развитых стран мира лидируют болезни системы кровообращения. Из их числа наиболее распространенной патологией является ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1–4]. Разнообразие классических и новейших медикаментозных схем лечения уступает по эффективности оперативному лечению – аортокоронарному шунтированию (АКШ), которое остается на данный момент золотым стандартом [5]. Несмотря на постоянное усовершенствование оперативных методов лечения, вмешательство в большинстве случаев будет сопровождаться искусственным кровообращением (ИК) [6]. Наиболее ожидаемым ответом на гипоксию в условиях кардиopleгического ареста и ИК является «оглушение» миокарда (станнинг) [7]. Данное состояние как следствие реперфузионного синдрома является обратимым при проведении своевременных защитных мероприятий, направленных на восстановление функционирования миокарда. Современный мониторинг состояния сердечной мышцы при оперативных вмешательствах представлен следующими методами: определением маркеров повреждения миокарда из системного и коронарного кровотока, рН-метрии, термометрией миокарда, электрокардиограммой и другими. Но они имеют ряд общих недостатков: изолированность точек анализа, длительность получения результатов и, как следствие, недостаточная информативность, приводящая к пагубным последствиям (станнинг или инфаркт). В свою очередь, методы оптической биопсии способны выступить в качестве перспективной основы кардиомониторинга, обладая следующими преимуществами: высокой чувствительностью и специфичностью в оценке активности и баланса ферментов дыхательного цикла, незамедлительным отображением результатов как в виде графиков, так и в виде цифровой таблицы, что в совокупности позволяет отследить гипоксические изменения миокарда, провести адекватные восстановительные/защитные мероприятия и проверить их эффективность в режиме online [8–10].

Цель исследования

Определить диагностическую значимость метода лазерно-индуцированной флуоресценции в отношении выраженности ишемического и реперфузионного повреждения изолированного сердца в условиях кардиopleгического ареста.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой 300 ± 50 г. Содержание, кормление, уход и выведение с последующей утилизацией лабораторных животных проводили в соответствии с правилами Европейской конвенции (Страсбург, 1986). Препарат изолированного сердца (ex vivo) был приготовлен по одному из классических подходов – методике Langendorff с использованием перфузионного раствора Кребса – Хензеляйта.

Протокол перфузии изолированных сердец на фоне введения препарата: 20 мин – перфузия; 8 мин – гипоперфузия (20 мл/ч) охлажденным (4°C) кардиopleгическим раствором («Кустодиол», Др. Франц Келер Хеми ГмбХ, Германия); 240 мин – глобальная кардиopleгическая ишемия; 30 мин – реперфузия с интракоронарным введением препарата экзогенного фосфокреатина («Неотон», Альфа Вассерман, Италия), рассчитанного на массу сердца животного, в начальные 8 мин реперфузии.

Группы сравнения: опытная группа сердец «Неотон» ($n=7$), перфузируемая по вышеописанному протоколу. Контрольная группа ($n=7$) исключала фармакологическое воздействие.

Регистрация динамики флуоресценции (коэффициентов флуоресценции (Kf)) одного из основных участников окислительного метаболизма – восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотида (НАДН); пиридоксина и флавинов осуществлена на комплексе многофункциональной лазерной диагностики «ЛАКК-М» (НПП «Лазма», Россия).

Оценена динамика скорости коронарного протока (СКП, мл/мин), а также частота сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин), давления, развиваемого левым желудочком (ДРЛЖ, мм рт. ст.), при помощи введенного в его полость латексного баллончика, который соединен с датчиком давления, встроенного в аппарат для физиологических исследований MP36 компании Biopac Systems, Inc (California, USA).

Активность ферментов креатинфосфокиназы миокардиальной фракции (КФК-МБ, Ед/л), лактатдегидрогеназы (ЛДГ, Ед/л), аспаратаминотрансферазы (АСТ, Ед/л) оценена методом ферментативной кинетики на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i фирмы Thermo Fisher Scientific (Финляндия). Концентрация белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК, нг/мл), установлена методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческого набора фирмы Hycult biotech (США). Концентрация высокоспецифичного маркера повреждения миокарда тропонина I определена коммерческим набором

для ИФА Rat Cardiac Troponin I (сТn- I) (ELISA kit, Cusabio, КНР). Выраженность оксидативного стресса установлена по количественному определению перекиси спектрометрическим методом с использованием ИФА набора OXYSTAT ASSAY (Австрия).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы Statistica 10.0. Достоверность различий определяли с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни для несвязных пар. Уровень статистической значимости учитывался при $p < 0,05$. Данные представлены в виде графиков по медиане и квартильному размаху.

Результаты

На рисунке 1 продемонстрирована динамика транслокации внутриклеточных ферментов (АСТ, ЛДГ, КФК-МБ).

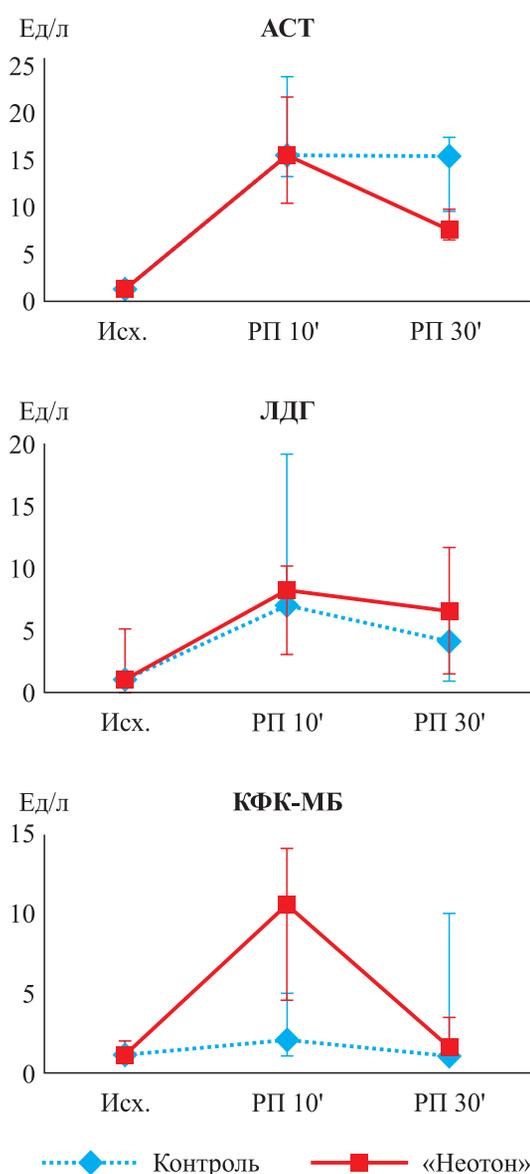


Рис. 1. Динамика транслокации внутриклеточных ферментов

Анализ полученных данных позволил выявить следующее: незначительное увеличение активности ЛДГ на всем периоде реперфузии, возможно, характеризует переход аэробного пути метаболизма на анаэробный; недостоверное повышение ферментативной активности КФК-МБ к 10 мин реперфузии, предположительно, объясняется донацией фосфокреатина за счет введения препарата или же возможным транзиторным повреждением мембраны кардиомиоцитов. Что касается ферментативной активности АСТ, то она после 10-й минуты снизилась, отразив процессы структурной стабилизации кардиомиоцитов.

Уровень концентрации БСЖК и тропонина I в группе «Неотон» по сравнению с группой контроля оставался постоянным после 10-й минуты реперфузии, что говорит о меньшем количестве погибших или структурно поврежденных кардиомиоцитов (рис. 2). Также в опытной группе уровень концентрации тропонина I на 10-й мин недостоверно, но ниже, чем в контрольной точке, вероятно, это связано с более низким напряжением стенок миокарда, возникающим в результате перегрузки объемом, и сопротивлением в реперфузионный период [11].

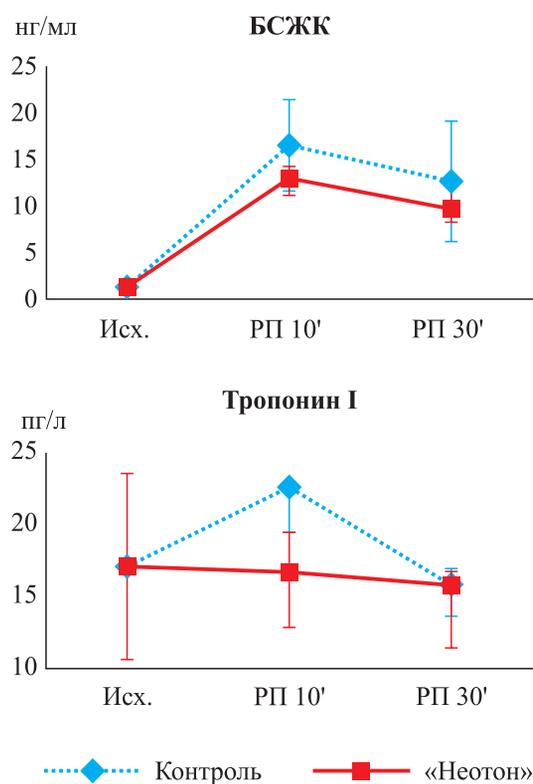


Рис. 2. Динамика транслокации высокоспецифичных маркеров повреждения миокарда

Неотон обеспечивает быстрый синтез АТФ без участия дыхательной цепи [12], предупреждая

энергетический дефицит и, как следствие, поддерживая редокс-статус клетки. На 10-й мин реперфузионного периода общая концентрация органических перекисей в контрольной группе выше исходных значений. Одновременно в опытной группе данный показатель ниже как исходного, так и контрольного уровней, что указывает на менее выраженный оксидативный стресс в данной временной точке эксперимента, обеспеченный холодовой пlegией и введением препарата. Поскольку кардиомиоциты не подверглись явному энергетическому дефициту, не произошло повышения интенсивности окислительной деструкции белков и липидов, приводящей к нарушению клеточной мембраны [13], тем самым к росту транслокации маркеров повреждения миокарда в коронарное русло в период реперфузии. Но дальнейший растущий характер прямой графика (рис. 3) показал постепенное накопление продуктов оксидативного стресса, который не достиг уровня исходных значений. Установленный процесс, скорее всего, связан с быстрым истощением экзогенного фосфокреатина.

Изменение кривой графика СКП в группе «Неотон» практически продублировало таковое в группе контроля. Это позволяет заключить, что рассматриваемый препарат не обладает эффектами вазопрессора или вазодилататора. ДРЛЖ значительно увеличилось за счет поступления дополнительной энергии. Последняя позволила миокарду увеличить силу сердечных сокращений при одновременном значимом снижении ЧСС, следуя сохранению закона Франка – Старлинга. В совокупности данные процессы увеличили адаптацию изолированного сердца к реперфузии: к 30-й минуте сократительная активность опытных сердец возвратилась к исходному уровню (рис. 4).

Экспериментальные периоды перфузии и реперфузии мониторировались прибором «ЛАКК-М». В итоге были получены данные о биохимическом статусе миокарда в виде графика поглощения и отражения энергии, испускаемой лазером через УФ-светофильтр (рис. 5).

По данным графика автоматически рассчитывались Kf НАДН, пиридоксина и флавинов. В группе «Неотон» степень и скорость накачки (поглощения энергии) выше, чем в группе контроля (рис. 5а). На фоне введения препарата большее количество НАД⁺ восстановилось до НАДН по сравнению с данными контрольной группы. Также более высокие пики поглощения излучения имели пиридоксин и флавины в сравнении с контролем, что, возможно, сопряжено с ростом активности метаболических процессов в миофибриллах и повышением

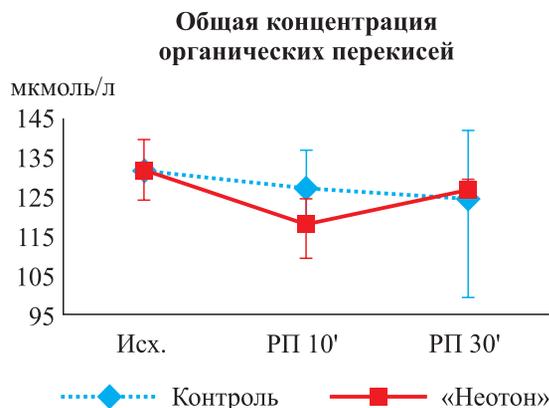


Рис. 3. Изменение перекисного статуса кардиомиоцитов

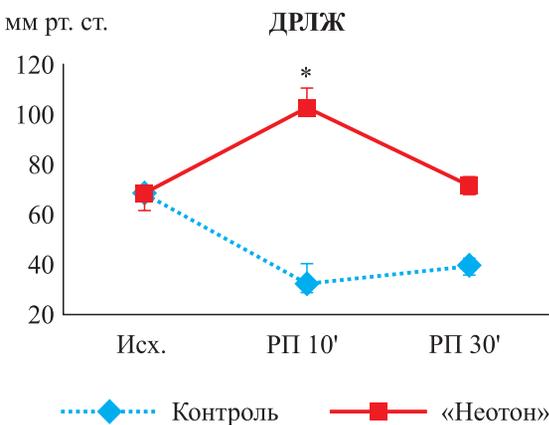
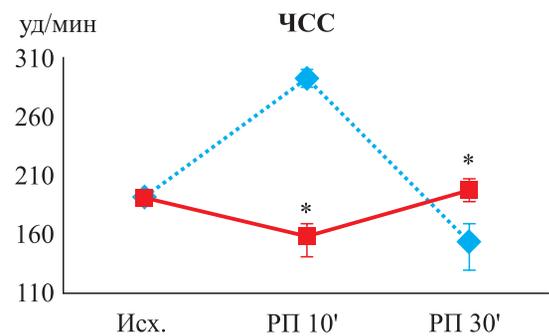
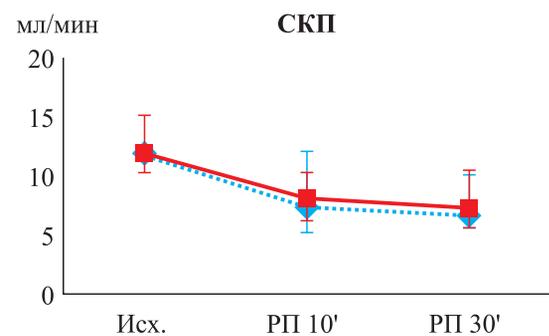


Рис. 4. Изменение параметров: СКП и сократительной активности миокарда;

* $p < 0,05$, относительно значений контрольной группы

сократительной функции изолированных сердец опытной группы в период реперфузии. В таблице продемонстрированы коэффициенты корреляции по полученным данным для группы «Неотон».

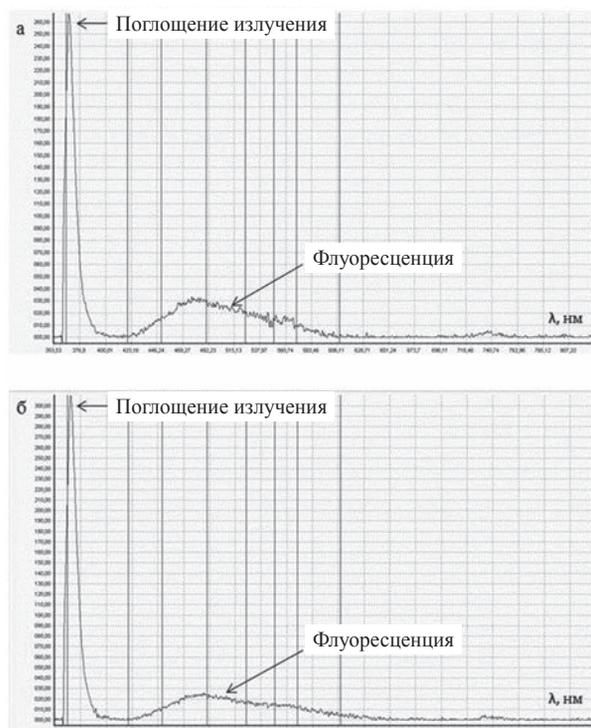


Рис. 5. Типичные спектры поглощения и отражения излучения: а – контрольная группа; б – «Неотон»

Таблица

Коэффициенты корреляции между Kf и высокоспецифичными маркерами повреждения, уровнем общей концентрации органических перекисей

Сравниваемые показатели	Точка эксперимента		
	Исходная точка	10 мин реперфузии	30 мин реперфузии
НАДН / БСЖК	-0,62	0,16	0,76
НАДН / тропонин I	0,03	0,63	-0,23
НАДН / общ. конц. перекисей	0,3	-0,83	-0,07
Пиридоксин / БСЖК	0,69	-0,09	0,41
Пиридоксин / тропонин I	0,22	-0,48	-0,79
Пиридоксин / общ. конц. перекисей	0,47	0,08	0,30
Флавины / БСЖК	0,77	-0,09	0,28
Флавины / тропонин I	0,005	-0,60	0,28
Флавины / общ. конц. перекисей	0,43	0,20	0,20

Распределение потока пирувата, координация цикла трикарбоновых кислот и изменение потока электронов в дыхательной цепи осуществля-

ются через сдвиг НАД/НАДН состояния. В ходе настоящего исследования получена сильная обратная корреляционная связь ($r=-0,83$) в группе с интракоронарным введением экзогенного фосфокреатина между Kf НАДН и уровнем общей концентрации органических перекисей на 10 мин реперфузии: в отсутствие дефицита энергии с увеличением сдвига НАД/НАДН в правую сторону уровень продуктов оксидативного стресса снизился. Нами показана возможность использования НАДН как эффективной мишени для метода лазерно-индуцированной флуоресценции, которую возможно принять за основной показатель, отражающий жизнеспособность кардиомиоцитов, и представить оптическую биопсию миокарда достаточно перспективным диагностическим направлением в развитии кардиомониторинга.

Выводы

1. Метод лазерно-индуцированной флуоресценции может непрямым методом определить выраженность ведущего механизма ишемии и реперфузии миокарда: корреляция Kf НАДН с общей концентрацией органических перекисей косвенно показывает уровень повреждений в митохондриях.

2. Оптическая биопсия является перспективным методом диагностики ишемических и реперфузионных повреждений миокарда, что подтверждается сильной корреляционной связью между коэффициентом флуоресценции НАДН и продуктами оксидативного стресса.

Средства на проведение исследования были получены по программе «УМНИК» из Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере. Исследование выполнено в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Шальнова С. А., Деев А. Д. Ишемическая болезнь сердца в России: распространенность и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований). Территориальный архив. 2011; 1: 7–12.
2. Шальнова С. А., Деев А. Д. Ishemicheskaya bolezn serdtsa v Rossii: rasprostranennost i lechenie (po dannym kliniko-epidemiologicheskikh issledovaniy). Territorialnyy arkhiv. 2011; 1: 7–12.
3. Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 11 (1): 5–10.

Oganov R. G., Maslennikova G. Ya. Demographic trends in the Russian Federation: the impact of cardiovascular disease. Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11 (1): 5–10. [In Russ.].

3. Kristensen S. D., Laut K. G., Fajadet J., Kaifoszova Z., Kala P., Di Mario C. et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. European Heart Journal. 2014; 35(29): 1957–1970. DOI: 10.1093.

4. Бокерия Л. А., Гудкова Р. Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2014. Болезни и аномалии системы кровообращения. М., 2015.

Bokeriya L. A., Gudkova R. G. Serdechno-sosudistaya khirurgiya – 2014. Bolezni i anomalii sistemy krovoobrashcheniya. Moscow, 2015.

5. Ардашев В. Н. Возможности объективизации результатов реабилитации больных ИБС после операции аортокоронарного шунтирования. Клиническая медицина. 1998; 10: 23–26.

Ardashov V. N. Vozmozhnosti obektivizatsii rezultatov reabilitatsii bolnykh IBS posle operatsii aortokoronarnogo shuntirovaniya. Klinicheskaya meditsina. 1998; 10: 23–26.

6. Аверина Т. Б. Искусственное кровообращение. Анналы хирургии. 2013; 2: 5–12.

Averina T. B. Iskusstvennoe krovoobrashchenie. Annaly khirurgii. 2013; 2: 5–12.

7. Сайфутдинов Р. Г., Мухаметшина Г. А., Галлямов Н. В. Новые ишемические синдромы: ишемическое прекодиционирование, стэннинг и гибернация. Практическая медицина. 2006; 16: 12–14.

Sayfutdinov R. G., Mukhametshina G. A., Gallyamov N. V. Novye ishemicheskie sindromy: ishemicheskoe prekontsionirovanie, stanning i gibernatsiya. Prakticheskaya meditsina. 2006; 16: 12–14.

8. Попов А. Я., Салмин В. В., Фурсов А. А. et al. Automated laser spectrofluorimeter for monitoring of myocardial metabolism. Proceedings of SPIE. 2006; 6284. DOI: 10.1117/12.714171.

9. Тучин В. В. Лазеры и волоконная оптика в биомедицинских исследованиях. М., 2010.

Tuchin V. V. Lazery i volokonnaya optika v biomeditsinskikh issledovaniyakh. Moscow, 2010.

10. Козинцев В. И., Белов М. Л., Городничев В. А., Федотов Ю. В. Основы количественного лазерного анализа. М., 2006.

Kozintsev V. I. Belov M. L. Gorodnichev V. A., Fedotov Yu. V. Osnovy kolichestvennogo lazernogo analiza. Moscow; 2006.

11. Сайфутдинов Р. Г. Современное состояние вопроса о биохимических маркерах миокарда. Практическая медицина. 2003; 2: 4–5.

Sayfutdinov R. G. Sovremennoe sostoyanie voprosa o biokhimicheskikh markerakh miokarda. Prakticheskaya meditsina. 2003; 2: 4–5.

12. Азова М. М., Благодяров М. Л., Фролов В. А. Влияние энергетического дефицита и окислительного стресса на апоптоз кардиомиоцитов и гипертрофию миокарда у спонтанно гипертензивных крыс. Кубанский научный медицинский вестник. 2012; 4 (133): 158–161.

Azova M. M., Blagonravov M. L., Frolov V. A. The effect of energy deficiency and oxidative stress on cardiomyocyte apoptosis and myocardial hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik. 2012; 4 (133): 158–161. [In Russ.].

13. Богданов М. В., Воронцова Н. Л., Матвеева В. Г., Головкин А. С., Ларионов М. В., Григорьев Е. В. Динамика показателей окислительного стресса и эндогенной интоксикации в венечном синусе и периферической крови у пациентов с ИБС во время аортокоронарного шунтирования. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013; 4: 65–70. DOI: 10.17802/2306-1278-2013-4-65-70.

Bogdanov M. V., Vorontsova N. L., Matveeva V. G., Golovkin A. S., Larionov M. V., Grigoriev E. V. Dynamics of oxidative stress and endointoxication in coronary sinus and peripheral blood from patients coronary artery disease undergoing coronary artery bypass grafting. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2013; 4: 65–70. [In Russ.]. DOI: 10.17802/2306-1278-2013-4-65-70.

Статья поступила 04.02.2016

Для корреспонденции:

Сергеева Евгения Андреевна
Адрес: 650002, Кемерово,
Сосновый бульвар, 6
Тел.: 8 (3842) 64-42-38
E-mail: sergeewa.ew@yandex.ru

For correspondence:

Sergeeva Evgeniya
Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,
650002, Russian Federation
Tel.: +7 (3842) 64-42-38
E-mail: sergeewa.ew@yandex.ru

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ

ACTUAL ISSUES OF CARDIOVASCULAR SURGERY

УДК 616.12-089

ГИБРИДНАЯ СТРАТЕГИЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА В СРАВНЕНИИ С АОРТОКОРОНАРНЫМ ШУНТИРОВАНИЕМ У ПАЦИЕНТОВ С МНОГОСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНОГО РУСЛА ПРИ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА, 30-ДНЕВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

А. А. ШИЛОВ, Н. А. КОЧЕРГИН, В. И. ГАНЮКОВ, К. А. КОЗЫРИН, Л. С. БАРБАРАШ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Кемерово, Россия

В статье показаны результаты сравнительного анализа двух стратегий хирургической реваскуляризации миокарда: гибридной реваскуляризации, включающей мини-инвазивную прямую реваскуляризацию передненисходящей артерии и имплантацию стентов с лекарственным покрытием второго поколения остальных коронарных артерий, и традиционного аортокоронарного шунтирования (АКШ) у отобранной группы больных.

Цель. Выполнить анализ 30-дневных результатов гибридной стратегии реваскуляризации миокарда и АКШ у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением коронарного русла.

Материалы и методы. В исследование включено 100 больных (по 50 в каждой группе) со стабильной ИБС и многососудистым поражением коронарных артерий. В группе гибридной реваскуляризации первым этапом выполнялось MID CAB (мини-инвазивная прямая реваскуляризация коронарных артерий) на передненисходящую артерию (ПНА) с последующим проведением чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) других коронарных сосудов с имплантацией стентов с лекарственным покрытием (DES) второго поколения Xience. В группе АКШ выполнялось традиционное аортокоронарное шунтирование. На 30-й день оценке подверглись такие показатели, как: успех процедуры, частота MACE (значимые неблагоприятные кардиоваскулярные события), кровотечения, рестеноз/тромбоз шунта или стента.

Результаты. В большинстве случаев была выполнена успешная реваскуляризация миокарда (гибридная реваскуляризация – 96 %, АКШ – 100 %). У пяти больных (10 %) в группе гибридной реваскуляризации потребовалось проведение конверсии на стернотомию с выполнением стандартного АКШ.

За 30-дневный период наблюдения летальность составила в группе гибридной реваскуляризации миокарда 2 % (1 больной). В группе АКШ летальных исходов не зарегистрировано. У 1 пациента (2 %) в группе гибридной реваскуляризации миокарда при выполнении эндоваскулярного этапа выявлен тромбоз маммарного шунта, в связи с чем выполнено ЧКВ ПНА. Инфаркт миокарда и острые нарушения мозгового кровообращения не зафиксированы ни в одном случае.

Заключение. Стратегия гибридной реваскуляризации миокарда с применением MID CAB и последующим ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием второго поколения в венечные артерии, за исключением ПНА, является методом выбора лечения пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий при правильном отборе больных.

Ключевые слова: ИБС, гибридная реваскуляризация, MID CAB, ЧКВ, АКШ.

HYBRID STRATEGY OF REVASCULARIZATION COMPARED WITH CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING IN PATIENTS WITH MULTIVESSEL CORONARY DISEASE WITH STABLE CORONARY ARTERY DISEASE, THIRTY RESULTS

A. A. SHILOV, N. A. KOCHERGIN, V. I. GANYUKOV, K. A. KOZYRIN, L. S. BARBARASH

*Federal State Budgetary Scientific Research Institute
for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia*

The article presents a comparative analysis of two strategies for surgical myocardial revascularization: a hybrid revascularization, including minimally invasive direct LAD revascularization and implantation of drug-eluting stents (DES) of the second generation of the coronary arteries and the traditional coronary bypass surgery at a selected group of patients.

Purpose. Analyze the results of 30-day strategy hybrid revascularization and CABG in patients with stable coronary heart disease and multivessel coronary disease.

Materials and methods. The study included 100 patients (50 patients in each group) with stable coronary artery disease and multivessel coronary artery disease. In the group of hybrid revascularization, the first step is performed MID CAB (minimally invasive direct coronary artery revascularization) in the LAD followed by other PCI with implantation of DES of the second generation Xience. In group CABG performs traditional coronary artery bypass grafting. 30 day assessment undergone such indicators: the success of the procedure, the frequency of MACE (significant adverse cardiovascular events), bleeding, restenosis / thrombosis of bypass or stent.

Results. In most cases, it was successful revascularization (98 % hybrid revascularization, CABG – 100 %). Five patients (10 %) in the group of hybrid revascularization request a conversion to sternotomy with performance of the standard CABG.

During the observation period of thirty mortality rate was in the group of hybrid revascularization was 2 % (1 patient). In the group of CABG deaths not registered. In 1 patient (2 %) in the group of hybrid revascularization when performing endovascular stage mammary shunt thrombosis identified in connection with which the underwent PCI. Myocardial infarction and stroke are not fixed in any way.

Conclusion. Strategy hybrid revascularization using MID CAB and subsequent PCI with implantation of drug-eluting stents in the second-generation coronary artery is not LAD localization is an effective and safe treatment for patients with multivessel coronary artery disease.

Key words: CAD, hybrid revascularization, MID CAB, PCI, CABG.

Введение

Хирургическая реваскуляризация миокарда по сравнению с медикаментозной терапией более эффективно купирует стенокардию, снижает количество антиангинальных препаратов, улучшает качество жизни и переносимость нагрузок [1, 2]. С момента своего появления аортокоронарное шунтирование (АКШ) стало одной из наиболее важных хирургических операций в истории медицины [3].

Положительным моментом АКШ является длительное функционирование маммарного шунта к передней нисходящей артерии (ПНА), которое достигает 93 % к 15 годам наблюдения [4]. Недостатками АКШ являются травматичность вмешательства, использование искусственного кровообращения и развитие в связи с этим осложнений в госпитальном периоде [5]. При анализе отдаленных результатов АКШ обращает на себя внимание высокая частота дисфункции венозных шунтов, достигающая несостоятельности как минимум одного венозного шунта у 46 % пациентов в течение 12–18 месяцев [6].

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) по сравнению с АКШ является менее агрессивной процедурой, что обуславливает ее большую распространенность и популярность у пациентов. Недостатком ЧКВ по сравнению с АКШ является более высокая частота значимых неблагоприятных кардиоваскулярных событий (МАСЕ), прежде всего за счет повторной реваскуляризации миокарда, несмотря на использование стентов с лекарственным покрытием (DES) первого поколения [7].

Одной из предпосылок распространения гибридной реваскуляризации миокарда явились данные идентичных и даже более лучших результатов отдаленной проходимости DES над венозными шунтами за исключением ПНА-локализации [8].

Гибридный подход сочетает в себе хирургический метод (маммарокоронарный анастомоз к ПНА из мини-доступа) и стентирование остальных коронарных артерий [9].

Целью гибридного подхода является достижение полной реваскуляризации миокарда с результатами, эквивалентными обычному аортокоронарному шунтированию без использования стернотомии, обеспечение быстрого восстановления пациента, сокращение периода госпитализации,

а также более раннее возвращение к повседневной жизни за счет снижения числа интра- и послеоперационных осложнений и смертности [10].

Результаты метаанализа, охватившего базу данных PubMed, EMBASE and Cochrane Library вплоть до марта 2014 года, свидетельствуют об отсутствии разницы по госпитальной и годичной смертности, частоте развития ИМ и ОНМК, ренальной дисфункции и сердечной недостаточности между гибридной реваскуляризацией миокарда и АКШ. В то же время получены данные о меньшей продолжительности пребывания больного в отделении интенсивной терапии и в целом в стационаре, а также меньшей частоте переливания крови при выполнении гибридной реваскуляризации миокарда [11].

В европейских рекомендациях по миокардиальной реваскуляризации 2014 года [12] гибридная стратегия отнесена к классу показаний ПВ с уровнем доказательств С, что подтверждает на сегодняшний день актуальность данного вопроса, с одной стороны, и отсутствие единого мнения о месте гибридной стратегии среди других методов реваскуляризации миокарда у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий, с другой стороны.

Таким образом, целью настоящего исследования являлась оценка анализа 30-дневных результатов гибридной стратегии реваскуляризации миокарда и АКШ у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением коронарного русла.

Материалы и методы

В исследование включались пациенты со стабильной ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением коронарных артерий (стенозы ≥ 70 % двух и более эпикардиальных коронарных артерий). Пациенты с поражением ствола левой коронарной артерии, хроническими окклюзиями коронарных артерий, аневризмой левого желудочка, клапанными пороками сердца, требующими хирургической коррекции, исключались из исследования. Рандомизация на группы производилась методом слепых конвертов. В группе гибридной реваскуляризации первым этапом выполнялось MID CAB (мини-инвазивная прямая

реваскуляризация коронарных артерий) на ПНА с последующим ЧКВ других коронарных сосудов с имплантацией стентов с лекарственным покрытием (DES) второго поколения Xience. В группе АКШ выполнялось традиционное аортокоронарное шунтирование. На 30-й день оценке подверглись первичные и вторичные конечные точки.

Первичные конечные точки:

– серьезные неблагоприятные кардиоваскулярные события (смерть от любых причин, инфаркт миокарда, инсульт, повторная реваскуляризация миокарда);

– успех процедуры (клинический и ангиографический успех процедуры при отсутствии осложнений).

Вторичные конечные точки:

– отрицательная клиничко-анатомическая динамика для целевого сосуда (комбинированная точка, включающая рестеноз/тромбоз стента или шунта в сочетании с одним из клинических признаков: смертью, ИМ или повторной реваскуляризацией, обусловленной целевым сосудом);

– частота рестеноза стента и стеноза шунта (ангиографический стеноз более 50 % по диаметру просвета стента или шунта);

– кровотечения по классификации BARC.

Статистическая обработка полученного материала проводилась с помощью пакета программ STATISTICA-8.0. Использовались как параметрические (в случае нормального распределения), так и непараметрические критерии (в случае отличного от нормального распределения). Для выявления различий между группами использовались t-критерий Стьюдента (в случае нормального распределения признаков), U-критерий Манна – Уитни (в случае распределения, отличного от нормального). Статистически значимыми считались показатели, у которых р-уровень не превышал 0,05.

Характеристика групп

В исследование вошли 100 больных, по 50 в каждой группе. Средний возраст пациентов в группе гибридной реваскуляризации (ГР) (62±7,5 года) и группе АКШ (61,3±6,8 года) достоверно не различался (p=0,63). В обеих группах преобладали мужчины (ГР – 76 %, АКШ – 74 %, p=1,0). Постинфарктный кардиосклероз имелся в анамнезе у 54 % больных в группе ГР и у 52 % пациентов группы АКШ (p=1,0). Средняя фракция выброса по данным эхокардиографии составила 61±6 % в группе ГР и 59,8±7,2 % в группе АКШ и достоверно не различалась (p=0,367).

Во всех случаях имело место многососудистое поражение коронарного русла с сопоставимыми показателями Syntax Score в группах (ГР – 14,3±5,

АКШ – 14,9±4,1; p=0,51). Проводилась стратификация риска пациентов по шкале Euroscore II, по этому показателю группы не различались (ГР – 1,2±0,8, АКШ – 1,35±1,3; p=0,5). Основные клинико-anamнестические и исходные ангиографические показатели в группах были сопоставимы (табл. 1).

Таблица 1

Клиничко-anamнестические и ангиографические характеристики			
Характеристика	ГР (n=50)	АКШ (n=50)	p
<i>Демографические</i>			
Возраст, лет	62±7,5	61,3±6,8	0,63
Мужской пол	38 (76 %)	37 (74 %)	1,0
<i>Анамнез</i>			
Сахарный диабет	9 (18 %)	11 (22 %)	0,8
Артериальная гипертония	49 (98 %)	45 (90 %)	0,2
ПИКС	27 (54 %)	26 (52%)	1,0
ФВ ЛЖ, %	61±6	59,8±7,2	0,37
МФА	15 (30 %)	12 (24 %)	0,65
Ожирение	8 (16 %)	5 (10 %)	0,55
EuroScore II	1,2±0,8	1,35±1,3	0,49
<i>Ангиографические</i>			
Двухсосудистое поражение	25 (50 %)	22 (44 %)	0,69
Трехсосудистое поражение и более	25 (50 %)	28 (56 %)	0,69
SYNTAX Score	14,3±5	14,9±4,1	0,51

Результаты

В группе гибридной реваскуляризации (ГР) время между хирургическим и эндоваскулярным этапами составляло от 1 до 3 суток. В большинстве случаев была выполнена успешная реваскуляризация миокарда (ГР – 96 %, АКШ – 100 %, p=1,0). В обеих группах в 100 % случаев была выполнена полная реваскуляризация миокарда. У 5 больных (10 %) в группе гибридной реваскуляризации потребовалось проведение конверсии на стернотомию с выполнением стандартного АКШ.

За 30-дневный период наблюдения летальность составила в группе гибридной реваскуляризации 2 %, послеоперационный период у одного пациента осложнился тромбозом маммарного шунта, который привел к повторной реваскуляризации ПНА. В последующем у данного пациента развились ОНМК в вертебробазиллярном бассейне и тромбоз всех стентов, который в свою очередь привел к ИМ и летальному исходу. В группе АКШ летальных исходов не зарегистрировано. ИМ и ОНМК не зафиксировано ни в одном случае. В группе ГР миокарда у 1 пациента (2 %) при выполнении эндоваскулярного этапа выявлен тром-

боз маммарного шунта, в связи с чем выполнено ЧКВ ПНА. В обеих группах у 10 пациентов (20 %) послеоперационный период осложнился кровотечением (3-го и 4-го типа по классификации BARC). Объем кровопотери в ГР составил 240 ± 57 мл, при АКШ – 320 ± 95 мл ($p < 0,05$). В группе ГР миокарда у 1 больного, у которого произошла конверсия на АКШ, в послеоперационном периоде возникла абдоминальная ишемия, которая потребовала стентирования верхней брыжеечной артерии. Время нахождения на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) было достоверно ниже в группе ГР миокарда по сравнению с группой АКШ (соответственно $3,5 \pm 2,1$ и $5,8 \pm 3,7$ ч, $p < 0,001$). Длительность пребывания в палате реанимации и интенсивной терапии составила $16 \pm 3,9$ ч в группе ГР миокарда и $18,6 \pm 9,5$ ч в группе АКШ ($p = 0,077$). Общая продолжительность пребывания в стационаре достоверно не различалась между группами ($13,6 \pm 6,9$ и $13,2 \pm 5,5$ суток, $p = 0,75$ соответственно).

Комбинированная конечная точка, включающая смерть, ИМ, ОНМК и повторную реваскуляризацию, по группам достоверно не различалась (ГР – 4 %, АКШ – 0 %, $p = 0,48$), 30-дневные результаты исследования по группам представлены в таблице 2.

Таблица 2

Анализ результатов 30-дневного исследования

Показатели	ГР (n=50)	АКШ (n=50)	p
<i>Непосредственные результаты</i>			
Успех вмешательства	48 (96 %)	50 (100 %)	0,3
Полная реваскуляризация	50 (100 %)	50 (100 %)	0,18
<i>Конечные точки</i>			
МАСЕ	2 (4 %)	0	0,48
Смерть	1 (2 %)	0	1,0
ИМ	0	0	–
Повторная реваскуляризация	1 (2 %)	0	1,0
ОНМК	0	0	–
Кровотечения (BARC 3–4):	10 (20 %)	10 (20 %)	0,8
Рестеноз (тромбоз) шунта/стента	1 (2 %)	0	1,0
Отрицательная клинико-анатомическая динамика для целевого сосуда	2 (4 %)	0	0,48

Обсуждение

Аналізу подвергнуты результаты исследования, сравнивающие две стратегии реваскуляризации миокарда: гибридной реваскуляризации и АКШ.

В исследование включались преимущественно пациенты невысокого риска по шкалам Euroscore II ($< 1,5$ %) и Syntax (средний показатель – 14 баллов). Связано это с тем, что в исследование были включены больные с хроническими формами ИБС не старше 75 лет с плановым характером выполнения реваскуляризации миокарда, из исследования исключались пациенты с хроническими окклюзиями коронарных артерий, чтобы нивелировать возможные неудачи ЧКВ при их реканализации.

В проведенном исследовании в 10 % случаев группы ГР потребовалась конверсия на АКШ. Одна из причин конверсий – недостаточный опыт при освоении методики MID CAB, в частности повреждение маммарного кондуита при его выделении из мини-торакального доступа. Однако в литературных данных основной причиной конверсии является так называемый гемодинамический коллапс, включающий в себя миокардиальную ишемию, значимую региональную систолическую дисфункцию, ограниченное диастолическое наполнение и механическую компрессию желудочков. Частота конверсий в наибольших сериях операций на работающем сердце составляет до 11 % [13]. Частота конверсий в нашем исследовании была 10 % и, таким образом, несмотря на малый опыт проведения MID CAB, была сопоставима с литературными данными.

Нами были получены ожидаемые результаты, что больные после гибридной реваскуляризации миокарда достоверно меньше находились на ИВЛ по сравнению с АКШ. Длительность нахождения в палате реанимации и интенсивной терапии была достоверно меньше в группе ГР миокарда. Тем не менее общая продолжительность пребывания в стационаре между группами не различалась. Это противоречит данным литературы, где показано, что больные после АКШ с применением искусственного кровообращения находятся достоверно дольше в стационаре по сравнению с ГР [14]. Вероятнее всего, отсутствие разницы в общей продолжительности пребывания в стационаре между группами ГР и АКШ связано с рядом причин, таких как: оплата пролеченных койко-дней, задержка в ожидании перевода на восстановительное лечение в санаторий, консерватизм кардиохирургов.

В проведенном исследовании комбинированная конечная точка, включающая смерть, инфаркт миокарда, ОНМК и повторную реваскуляризацию, по исследуемым группам достоверно не различалась. Это согласуется с последними данными, где АКШ и гибридная реваскуляризация миокарда сопоставимы по частоте МАСЕ; преимущество гибридной реваскуляризации перед АКШ – в мень-

шей потребности переливания крови и более коротком времени лечения в палате реанимации и интенсивной терапии и в стационаре [15].

Ограничения исследования

Основными ограничениями нашего исследования являются малая выборка исследуемых пациентов (100 больных) и короткий период наблюдения (30 дней). Попыткой решения данных ограничений является запланированный длительный период отдаленного наблюдения (3 года) с обязательным выполнением коронарошунтографии и сцинтиграфии миокарда с целью проведения анализа не только первичных, но и вторичных конечных точек. В связи с достаточно жесткими ангиографическими критериями исключения больных из исследования средний уровень Syntax составил 14 баллов. С одной стороны, это является дополнительным ограничением проводимого исследования, с другой стороны, это позволит выявить возможности гибридной реваскуляризации миокарда у данной группы больных.

Заключение

Таким образом, стратегия гибридной реваскуляризации миокарда с применением MID CAB и последующим ЧКВ и имплантацией стентов с лекарственным покрытием второго поколения в венечные артерии, за исключением ПНА, является методом выбора лечения пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий при правильном отборе больных. Оценка отдаленных результатов с анализом первичных и вторичных конечных точек позволит определить оптимальную когорту пациентов для данной методики и место гибридной стратегии среди других методов реваскуляризации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hueb W., Lopes N., Gersh B. J. et al. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation*. 2010; 122 (10): 949–957.
2. Trial of invasive vs. medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary artery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet*. 2001; 358 (9286): 951–957.

3. Chan V., Sellke F. W., Ruel M. Coronary artery bypass grafting. *Sabiston and Spencer's surgery of the chest*, Vol. 2. Philadelphia: Elsevier; 2010: 1367–1397.

4. Cameron A., Davis K. B., Green G., Schaff H. V. Coronary Bypass Surgery with Internal-Thoracic-Artery Grafts – Effects on Survival over a 15-Year Period. *NEJM*. 1996; 334: 216–220.

5. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 961–972.

6. Alexander J. H., Hafley G., Harrington R. A. et al. Efficacy and Safety of Edifoligide, an E2F Transcription Factor Decoy, for Prevention of Vein Graft Failure Following Coronary Artery Bypass Graft Surgery: PREVENT IV: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2005; 294: 2446–2454.

7. Head S. J., Davierwala P. M., Serruys P. W. et al. Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: final five-year followup of the SYNTAX trial. *Eur. Heart. J.* 2014. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu213.

8. Hlatky M. A., Boothroyd D. B., Bravata D. M. et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet*. 2009. 373: 1190–1197.

9. Gilard M., Bezon E., Cornily J. C. et al. Same-day combined percutaneous coronary intervention and coronary artery surgery. *Cardiology*. 2007; 108: 363–367.

10. Byrne J. G., Leacche M., Vaughan D. E., Zhao D. X. Hybrid cardiovascular procedures. *J. Am. Coll. Cardiol. Interv.* 2008; 459–468.

11. Zhu P., Zhou P., Sun Y. et al. Hybrid coronary revascularization versus coronary artery bypass grafting for multivessel coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *J. Cardiothorac. Surg.* 2015; 10 (1): 63.

12. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2014; 35: 2541–2619.

13. АКШ без ИК: миф, логика и наука [Электронный ресурс]. Челябин. центр хирургии сердца. Челябинск, 2011. Режим доступа: <http://cardiosur.ru>. (дата обращения: 16.04.2013).

14. АКШ без ИК: миф, логика и наука [Internet]. Челябин. центр хирургии сердца. Челябинск, 2011. Available from: <http://cardiosur.ru>. [Updated: 16.04.2013].

14. Harskamp R. E., Bagai A., Halkos M. E., Rao S. V., Bachinsky W. B., Patel M. R. et al. Clinical outcomes after hybrid coronary revascularization versus coronary artery bypass surgery: a meta-analysis of 1,190 patients. *Am. Heart J.* 2014; 167 (4): 585–592. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.01.006.

Статья поступила 02.02.2016

Для корреспонденции:

Шилов Александр Александрович
 Адрес: 650002, Кемерово,
 Сосновый бульвар, 6
 Тел.: 8 (3842) 34-01-03
 E-mail: shilaa@kemcardio.ru

For correspondence:

Shilov Alexander
 Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,
 650002, Russian Federation
 Tel.: +7 (3842) 34-01-03
 E-mail: shilaa@kemcardio.ru

УДК 616.127-005.4-089.5.168.1

ВЫБОР МЕТОДА ОБЕСПЕЧЕНИЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА (<35 %): РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Д. А. НИКОЛАЕВ, А. В. БОБОШКО, В. А. БОБОШКО, А. М. ЧЕРНЯВСКИЙ,
И. А. КОРНИЛОВ, А. Н. ШИЛОВА, В. Н. ЛОМИВОРОТОВ, В. В. ЛОМИВОРОТОВ

*Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения
имени академика Е. Н. Мешалкина» Минздрава РФ. Новосибирск, Россия*

Цель. Сравнительная оценка методик обеспечения реvascularизации миокарда у больных с ИБС с низкой фракцией выброса левого желудочка (<35 %), оперированных в условиях ИК с кардиopleгической остановкой сердца и на работающем сердце в сочетании с интраоперационным применением ВАБК или левосимендана.

Материалы и методы. В исследование включено 90 пациентов с ИБС и ФВЛЖ <35 %, которым выполнено КШ в условиях нормотермического ИК. Рандомизированы 4 группы: ВАБК+КП (ИК с кардиopleгией и ВАБК) (n=30), ВАБК+ИК (работающее сердце на параллельном ИК и ВАБК) (n=14), ЛС+КП (ИК с кардиopleгией и левосименданом) (n=30), ЛС+ИК (работающее сердце на параллельном ИК и ВАБК) (n=16). Первичной конечной точкой являлся тропонин I. Оценивались параметры гемодинамики, маркеры миокардиального повреждения и сердечной недостаточности, послеоперационные осложнения, сроки пребывания в ОРИТ, длительность госпитализации.

Результаты. В группах ЛС+КП и ЛС+ИК было выявлено снижение АД (p=0,002 и p=0,013 соответственно) и увеличение ЧСС (p=0,0008 и p=0,0002 соответственно) в предперфузионном периоде по сравнению с ВАБК. Средняя площадь под кривой (AUC) концентрации тропонина I в группе ЛС+КП была меньше, чем в группе ВАБК+КП: 11,75 (6,28–13,29) нг/мл против 24,43 (12,52–27,88) нг/мл, p=0,013. В группе ЛС+КП было выявлено уменьшение количества койко-дней, проведенных в ОРИТ (2 (2–3) дня), по сравнению с группой ВАБК+КП (4 (3–4) дня, p=0,0002) и группой ВАБК+ИК (4 (3–6) дня, p=0,0008). Предоперационная концентрация BNP ≥ 203 пг/мл являлась предиктором потребности в инотропной поддержке с чувствительностью 60 % (95 % ДИ 47,1–72,0) и специфичностью 93,75 % (95 % ДИ 69,8–99,8) (AUC 0,728; p=0,0001). Предоперационная концентрация NTproBNP $\geq 8,24$ фмоль/л являлась предиктором потребности в инотропной поддержке в послеоперационном периоде с чувствительностью 77,78 % (95 % ДИ 64,4–88,0) и специфичностью 66,67 % (95 % ДИ 38,4–88,2) (AUC 0,745; p=0,0012). При однофакторном регрессионном анализе независимое влияние на потребность в инотропной поддержке в раннем послеоперационном периоде оказывала предоперационная концентрация BNP (ОШ=1,01; 95% ДИ 1,001–1,014; p=0,033). Принадлежность к группе ЛС+КП снижает риск нахождения в ОРИТ более 3 суток на 72 % (ОШ=0,28; 95 % ДИ 0,09–0,82; p=0,021). При многофакторном регрессионном анализе фактором риска 30-дневной летальности являлась концентрация тропонина I на вторые послеоперационные сутки (ОШ=1,15; 95 % ДИ 1,03–1,27; p=0,010), а предоперационная концентрация NTproBNP являлась фактором риска годовой летальности (ОШ=1,02; 95 % ДИ 1,001–1,032; p=0,006). Уровень КФК через 6 часов после ИК являлся предиктором развития фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде (ОШ=1,003; 95 % ДИ 1,001–1,005; p=0,003), а также длительной госпитализации более 14 суток (ОШ=0,996; 95 % ДИ 0,994–0,999; p=0,007).

Заключение. Операция реvascularизации миокарда на работающем сердце в условиях ИК у больных с низкой ФВЛЖ (вне зависимости от метода гемодинамической поддержки) не приводит к достоверному снижению плазменной концентрации тропонина I в послеоперационном периоде. Интраоперационная инфузия левосимендана в сочетании с кардиopleгической остановкой сердца улучшает течение раннего послеоперационного периода, что выражается в достоверном уменьшении длительности пребывания в ОРИТ. Таким образом, наиболее предпочтительной методикой обеспечения реvascularизации миокарда у пациентов с низкой ФВЛЖ можно считать сочетание стандартной методики КШ с кардиopleгической защитой миокарда в сочетании с интраоперационным введением левосимендана.

Ключевые слова: искусственное кровообращение, аортокоронарное шунтирование, работающее сердце, внутриаортальная баллонная контрпульсация, левосимендан.

CHOICE OF MANAGEMENT METHOD OF MYOCARDIAL REVASCLARIZATION IN PATIENTS WITH LOW LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION (<35 %): A RANDOMIZED PROSPECTIVE STUDY

D. A. NIKOLAEV, A. V. BOBOSHKO, V. A. BOBOSHKO, A. M. CHERNYAVSKY,
I. A. KORNILOV, A. N. SHILOVA, V. N. LOMIVOROTOV, V. V. LOMIVOROTOV

*Academician Ye. Meshalkin Novosibirsk Research Institute
of Circulation Pathology Ministry of Health Care of Russian Federation. Novosibirsk, Russia*

Purpose. Make a comparative assessment of supportive methods of myocardial revascularization in ischemic heart disease patients with low left ventricular ejection fraction (<35 %) conducted under CPB with cardioplegic cardiac arrest and on a beating heart combined with intraoperative use of IABP or levosimendan.

Materials and methods. The study included 90 patients with coronary artery disease and left ventricular ejection fraction <35 %, which was performed CABG under normothermic CPB. Patients were randomized into 4 groups: IABP+CP (CPB with cardioplegia and IABP) (n=30), IABP+CPB (beating heart on a parallel CPB and IABP) (n=14), LS+CP (CPB with cardioplegia and levosimendan) (n=30), LS+CBP (beating heart on a parallel CPB and IABP) (n=16). The primary endpoint was troponin I. Hemodynamic parameters, the markers of myocardial damage and heart failure, postoperative complications, length of ICU stay, length of hospital stay was evaluated.

Results. In LS+CP and LS+CBP groups was revealed reduction in blood pressure ($p=0.002$ and $p=0.013$ respectively) and increase in heart rate ($p=0.0008$ and $p=0.0002$ respectively) before CBP in comparison with IABP. The average area under the curve (AUC) of troponin I concentration in LS+CP group was less than in IABP+CP group: 11.75 (6.28–13.29) ng/ml vs 24.43 (12.52–27.88) ng/ml, $p=0.013$. In LS+CP group was revealed decrease in length of ICU stay (2 (2–3) days) compared with IABP+CP group (4 (3–4) days, $p=0.0002$) and IABP+CBP group (4 (3–6) days, $p=0.0008$). Preoperative BNP concentration ≥ 203 pg/mL was a predictor of necessity for inotropic support with sensitivity 60 % (95 % CI 47.1–72.0) and specificity 93.75 % (95 % CI 69.8–99.8) (AUC 0.728; $p=0.0001$). Preoperative NTproBNP concentration ≥ 8.24 fmol/L was a predictor of necessity for inotropic support in the postoperative period with sensitivity 77.78 % (95 % CI 64.4–88.0) and specificity 66.67 % (95 % CI 38.4–88.2) (AUC 0.745; $p=0.0012$). In singlefactor regression analysis the independent effect on necessity for inotropic support in the early postoperative period exert the concentration of preoperative BNP (OR=1.01; 95 % CI 1.001–1.014; $p=0.033$). Belonging to LS+CP group reduces the risk of ICU stay for more than 3 days on 72 % (OR=0.28; 95 % CI 0.09–0.82; $p=0.021$). In multivariate regression analysis, a risk factor for 30-day mortality was the concentration of troponin I on the second postoperative day (OR=1.15; 95 % CI 1.03–1.27; $p=0.010$) and the preoperative concentration NTproBNP was a risk factor for the 1 year mortality (OR=1.02; 95 % CI 1.001–1.032; $p=0.006$). 6 hours CPK level after CBP was a predictor of atrial fibrillation development in the early postoperative period (OR=1.003; 95 % CI 1.001–1.005; $p=0.003$) and prolonged hospital stay for more than 14 days (OR=0.996; 95 % CI: 0.994–0.999; $p=0.007$).

Conclusion. CABG on a beating heart under CPB in ischemic heart disease patients with low left ventricular ejection fraction (regardless of the hemodynamic support method) does not lead to significant decrease in serum concentration of Troponin I in the postoperative period. Intraoperative levosimendan infusion together with cardioplegic cardiac arrest improves early postoperative period, which is expressed in significant reduction in ICU stay. Thus, the most preferred method to support myocardial revascularization in ischemic heart disease patients with low left ventricular ejection fraction is combination of a standard methodology for CABG with cardioplegic myocardial protection accompanied by intraoperative infusion of levosimendan.

Key words: cardiopulmonary bypass, coronary artery bypass surgery, beating heart, IABP, levosimendan.

Введение

Из года в год число больных с застойной сердечной недостаточностью (СН) увеличивается во всем мире [1]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является наиболее распространенной причиной, приводящей к развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН) [2]. Среди пациентов с ИБС особое положение занимают больные, ранее перенесшие инфаркт миокарда (ИМ), в результате которого происходит снижение сократительной способности левого желудочка. Прогноз больных с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) остается неблагоприятным, и существует острая потребность в новых стратегиях лечения, улучшающих клинические исходы. Своевременная реваскуляризация миокарда уменьшает тяжесть симптомов заболевания и улучшает показатели выживаемости, что делает данную методику предпочтительнее при выборе оптимального способа терапии пациентов с дисфункцией ЛЖ [3]. Тем не менее самым распространенным осложнением послеоперационного периода у пациентов с низкой ФВЛЖ является синдром малого сердечного выброса, что требует длительного введения высоких доз катехоламинов, использования методов вспомогательного кровообращения, продленной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и, следовательно, многодневного пребывания пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [4, 5].

На сегодняшний день общепризнанными являются две методики обеспечения операций реваскуляризации миокарда у пациентов с низкой ФВЛЖ: реваскуляризация в условиях искусственного кровообращения (ИК) с кардиоплегической остановкой сердца и реваскуляризация на работающем сердце без ИК с использованием систем стабилизации миокарда. Данные операции представляют собой хирургические вмешательства высокого риска, особенно у пациентов с низкой ФВЛЖ, и таким больным считается целесообразным проводить коронарное шунтирование (КШ) на работающем сердце в условиях параллельного ИК без использования кардиopleгии [6–8].

Кроме того, с целью стабилизации гемодинамики во время КШ и в послеоперационном периоде применяются дополнительные методики и лекарственные препараты. К ним относится внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК), а также относительно новый класс препаратов кальциевых сенситайзеров – левосимендан. Применение ВАБК приводит к увеличению сердечного выброса, улучшению перфузии коронарных артерий, увеличению доставки кислорода к миокарду, повышению среднего артериального давления (САД), снижению постнагрузки, а также снижению конечного диастолического давления в ЛЖ [9–11]. Использование левосимендана при кардиохирургических вмешательствах способствует увеличению силы сердечных сокращений, снижению пред- и пост-

нагрузки и улучшает течение послеоперационного периода [12–14]. Были доказаны преимущества использования левосимендана по сравнению с ВАБК у пациентов высокого риска с позиции улучшения гемодинамического профиля, кардиопротекции и уменьшения сроков пребывания в ОРИТ [15]. Однако вышеуказанные исследования не включали пациентов, у которых КШ выполнялось на работающем сердце в условиях параллельного ИК без использования кардиоплегической защиты миокарда.

Существует большое количество публикаций, в которых проводится оценка результатов КШ у пациентов высокого риска как в условиях ИК с применением кардиopleгии, так и на работающем сердце без ИК, а также на работающем сердце в условиях параллельного ИК [16–22]. Некоторые работы посвящены сравнительной оценке использования ВАБК и левосимендана у пациентов с низкой ФВЛЖ. Однако нами не найдено рандомизированных исследований, где была бы проведена сравнительная оценка результатов прямой реваскуляризации миокарда у пациентов с осложненными формами ИБС (постинфарктный кардиосклероз, постинфарктная аневризма левого желудочка) с ФВЛЖ <35 % в условиях нормотермического ИК с использованием кардиopleгии и в условиях операции на работающем сердце с параллельным ИК в сочетании с интраоперационным применением ВАБК или левосимендана, что и послужило основанием для выполнения данной работы.

Материалы и методы

В проспективное, рандомизированное, слепое исследование включено 90 пациентов с ИБС с ФВЛЖ <35 %, которым было выполнено КШ в условиях ИК. Протокол исследования одобрен этическим комитетом института, информированное согласие было получено от всех пациентов. Критериями исключения являлись: экстренность оперативного вмешательства, давность ИМ менее трех месяцев, выраженный атеросклероз бедренных артерий, митральная недостаточность, требующая хирургической коррекции. Пациенты, удовлетворявшие критериям включения, были рандомизированы на четыре группы методом запечатанных конвертов:

1. Группа ВАБК+КП: 30 пациентов, которым КШ выполнено в условиях ИК с кардиopleгической (КП) остановкой сердца и превентивной установкой ВАБК в операционной.

2. Группа ВАБК+ИК: 14 пациентов, которым КШ выполнено в условиях параллельного ИК на работающем сердце с превентивной установкой ВАБК в операционной.

3. Группа ЛС+КП: 30 пациентов, которым КШ выполнено в условиях ИК с кардиopleгической (КП) остановкой сердца и интраоперационной инфузией левосимендана (ЛС).

4. Группа ЛС+ИК: 16 пациентов, которым КШ выполнено в условиях параллельного ИК на работающем сердце с интраоперационной инфузией левосимендана (ЛС).

Первичной конечной точкой исследования являлась концентрация кардиоспецифического фермента тропонина I в первые сутки после операции. Расчет размера выборки для исследования был основан на показателях динамики тропонина I, полученных в результатах ранее опубликованных исследований [8, 23]. Было рассчитано, что 120 пациентов (30 в каждой группе) будет достаточно для обнаружения клинически значимого эффекта с вероятностью ошибки первого типа 0,05 и ошибки второго типа, равной 0,20. Таким образом, первоначально планировалось набрать 120 пациентов, однако в процессе проведения исследования и оценки предварительных результатов было выявлено, что в двух группах (ВАБК+ИК и ЛС+ИК) годовая летальность значительно превышала таковую в остальных группах [24]. По этой причине, согласно рекомендации этического комитета, набор пациентов в вышеуказанные группы был остановлен. Всего было набрано 90 пациентов.

В группах ВАБК+КП и ВАБК+ИК в день операции после индукции анестезии устанавливали ВАБК. В группах ЛС+КП и ЛС+ИК введение левосимендана (Simdax; Orion Pharma, Finland) начиналось сразу после индукции анестезии с нагрузочной дозой 12 мкг/кг в течение 10 мин и дальнейшей инфузией 0,1 мкг/кг/мин в течение 24 часов.

Хирургическое вмешательство проводилось у всех пациентов с применением стандартного анестезиологического протокола. Вводная анестезия проводилась подачей 8 об % севофлюрана через маску наркозно-дыхательного аппарата. Поддержание наркоза до и после ИК осуществлялось ингаляцией севофлюрана 1–2 об % и болюсными введениями фентанила 2–3 мкг/кг/ч. Во время ИК проводилась инфузия пропофола 2–5 мг/кг/ч и фентанила. Все операции были выполнены в условиях нормотермического ИК с объемной скоростью перфузии на уровне 2,5 л/мин/м². В группах ВАБК+КП и ЛС+КП с целью кардиopleгии однократно вводился раствор кустодиола (CUSTODIOL®) в дозе 20 мл/кг.

Изучение параметров гемодинамики было основано на методике препульмональной термодилуции, с использованием катетера Сван-Ганса 7 Fr («В. Braun», США). Параметры центральной

гемодинамики фиксировали на следующих этапах: после вводной анестезии; перед началом ИК; на 5-й минуте после ИК; через 30 минут после ИК; в конце операции; через 2 часа после ИК; через 4 часа после ИК; через 6 часов после ИК; на первые сутки после операции.

Концентрацию тропонина I определяли методом иммуно-хемилюминисцентного анализа, забор крови для биохимических исследований проводился перед операцией, в конце операции, через 6 часов после прекращения ИК, в 1-е и 2-е сутки после операции.

В послеоперационном периоде анализировались такие показатели, как: длительность ИВЛ, пребывания в ОРИТ, послеоперационной госпитализации; 30-дневная летальность; повышенный темп отделяемого по дренажам; потребность в инотропной поддержке; ВАБК-ассоциированные осложнения; фибрилляция предсердий (ФП); диализ-зависимая почечная недостаточность; острый ИМ; ОНМК; медиастинит. Длительность ИВЛ была определена как период времени с момента поступления пациента в ОРИТ до экстубации. Осложнения, связанные с проведением ВАБК, включали ишемию конечности, потребовавшую удаления баллона, кровотечение из места установки баллона, потребовавшее проведения операции гемостаза, нагноение места установки баллона. Уровень инотропной поддержки оценивался как потребность в инфузии инотропных препаратов (допамин, адреналин), или вазопрессоров (норадреналин), или их комбинации в дозе, эквивалентной 5 мкг/кг/мин допамина или более, на протяжении не менее 6 часов после операции.

Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовали тест Шапиро – Уилка. Нормального распределения признаков не наблюдалось, поэтому использовались методы непараметрической статистики. Количественные данные описаны при помощи медианы и соответствующего интервала между 75 % и 25 % перцентилями (квартилями) и представлены в тексте как медиана (25 % – 75 % процентиля). Качественные данные выражены в абсолютных цифрах с указанием доли в процентах от числа всех наблюдений.

Сравнительный анализ качественных признаков выполнен с помощью точного критерия Фишера с последующим поиском межгрупповых различий критерием Tukey. Для сравнения количественных признаков применялся дисперсионный анализ. Для проверки гипотезы о равенстве дисперсий проводился тест Левена. Для признаков, дисперсии которых не различались, проводился анализ повторных измерений (Repeated measures ANOVA). Апо-

стериорные сравнения средних были выполнены с помощью критерия Tukey. Для признаков, дисперсии которых различались, проводился непараметрический дисперсионный анализ по Kruskal – Wallis. Внутригрупповые различия на этапах исследования были изучены при помощи рангового дисперсионного анализа по Friedman. Для парных сравнений применялся Wilcoxon Matched Pairs Test. Проблема множественных сравнений была преодолена путем применения поправки Бонферрони. Многофакторный анализ для дихотомической переменной проводился с помощью логистической регрессии. Для определения точки разделения параметров строилась характеристическая кривая (ROC). Для всех статистических критериев ошибка первого типа устанавливалась равной 0,05. Нулевая гипотеза отвергалась, если вероятность (p) не превышала ошибку первого типа.

Результаты

Основные демографические и клинические характеристики больных обеих групп, представленные в таблице 1, достоверно между собой не различались.

При анализе показателей центральной гемодинамики выявлено, что САД за 5 минут до ИК в группе ЛС+КП было статистически значимо ниже, чем в группе ВАБК+ИК ($p=0,002$), а также в группе ЛС+ИК в этой же точке САД было статистически значимо ниже, чем в группе ВАБК+ИК ($p=0,013$) (табл. 2). В этой же точке частота сердечных сокращений (ЧСС) в группах ЛС+КП и ЛС+ИК была статистически значимо выше, чем в группе ВАБК+КП ($p=0,0008$ и $p=0,0002$ соответственно). Через 5 минут после ИК САД в группе ЛС+КП также было статистически значимо ниже, чем в группе ВАБК+ИК ($p=0,021$). Через 2 часа после ИК САД в группе ЛС+КП было статистически значимо ниже, чем в группе ВАБК+КП ($p=0,023$). А через 4 часа после ИК в группе ЛС+КП САД было статистически значимо ниже чем в группах ВАБК+КП и ВАБК+ИК ($p=0,001$ и $p=0,003$ соответственно). Показатели центрального венозного давления (ЦВД), давления в легочной артерии (ДЛА), давления заклинивания легочных капилляров (ДЗЛА), индекса общего периферического сосудистого сопротивления (ИОПСС), сердечного индекса (СИ) между группами на всех этапах исследования достоверно не различались. Тем не менее динамика СИ на этапах исследования демонстрирует статистически значимый прирост этого показателя в трех группах (ВАБК+КП, ЛС+КП, ЛС+ИК) уже за 5 минут до начала ИК ($p=0,000006$, $p=0,000003$ и $p=0,00044$ соответственно).

Таблица 1

Предоперационная характеристика пациентов по группам

Показатель	ВАБК+КП	ВАБК+ИК	ЛС+КП	ЛС+ИК	р
Количество пациентов	30	14	30	16	
Пол, м/ж	29/1	14/0	27/3	14/2	0,41
Возраст, лет	56 (49–60)	57 (53–63)	58 (53–64)	59 (55–62)	0,42
ИМТ, кг/м ²	30,7 (27,7–32,9)	28,1 (22,9–29,7)	27,7 (26,0–30,0)	27,1 (23,4–29,1)	0,06
ФВЛЖ, %	29 (24–32)	29 (26–32)	30 (27–31)	28 (23–29)	0,36
EuroScore, балл	7 (5–7)	7 (7–8)	7,5 (6–9)	6 (5–9,5)	0,27
PDR, %	7,31 (4,59–8,52)	7,80 (7,31–11,43)	7,95 (6,17–13,33)	5,77 (4,38–16,26)	0,45
Стеноз ствола ЛКА, n (%)	4 (13,3)	2 (14,3)	4 (13,3)	0	0,48
ПИКС, n (%)	30 (100,0)	14 (100,0)	30 (100,0)	16 (100,0)	—
Ан. ЛЖ, n (%)	15 (50,0)	6 (42,9)	12 (40,0)	3 (18,8)	0,20
АГ, n (%)	24 (80,0)	9 (64,3)	29 (96,7)	14 (87,5)	0,05
СД, n (%)	9 (30,0)	2 (14,3)	8 (26,7)	3 (18,8)	0,61
ХОБЛ, n (%)	3 (10,0)	4 (28,6)	3 (10,0)	4 (25,0)	0,25
ФП, n (%)	1 (3,3)	1 (7,1)	4 (13,3)	2 (12,5)	0,56
Ат. БЦА, n (%)	4 (13,3)	4 (28,6)	9 (30,0)	3 (18,8)	0,45
ХПН, n (%)	4 (13,3)	2 (14,3)	0	2 (12,5)	0,21
ОНМК, n (%)	2 (6,7)	1 (7,1)	4 (13,3)	4 (25,0)	0,32
<i>Класс стенокардии, n (%)</i>					
0	4 (13,3)	0	0	2 (12,5)	0,10
I	0	1 (7,1)	0	0	0,14
II	1 (3,3)	2 (14,3)	6 (20,0)	1 (6,3)	0,20
III	22 (73,3)	8 (57,1)	19 (63,3)	12 (75,0)	0,52
IV	0	2 (14,3)	3 (10,0)	1 (6,3)	0,28
НС	2 (6,7)	1 (7,1)	2 (6,7)	0	0,76
<i>ХСН (NYHA), n (%)</i>					
I	0	0	0	0	—
II	3 (10,0)	4 (28,6)	2 (6,7)	1 (6,3)	0,15
III	26 (86,7)	10 (71,4)	27 (90,0)	15 (93,8)	0,24
IV	0	0	1 (3,3)	0	0,57
Курение	19 (63,3)	10 (71,4)	20 (66,7)	11 (68,8)	0,98
<i>Принимаемые препараты, n (%)</i>					
β-блокаторы	21 (70,0)	9 (64,3)	21 (70,0)	11 (68,8)	0,96
ИАПФ	14 (46,7)	7 (50,0)	18 (60,0)	12 (75,0)	0,33
Нитраты	15 (50,0)	3 (21,4)	11 (36,7)	5 (31,3)	0,23
Диуретики	12 (40,0)	4 (28,6)	14 (46,7)	6 (37,5)	0,71
Сахароснижающие	6 (20,0)	2 (14,3)	7 (23,3)	2 (12,5)	0,79
Дигоксин	1 (3,3)	0	1 (3,3)	0	0,79
Статины	19 (63,3)	6 (42,9)	20 (66,7)	6 (37,5)	0,13
Антиаритмики	2 (6,7)	2 (14,3)	8 (26,7)	2 (12,5)	0,21
Антиагреганты	22 (73,3)	8 (57,1)	20 (66,7)	9 (56,3)	0,49

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, PDR – Predicted death rate, ЛКА – левая коронарная артерия, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, Ан. ЛЖ – аневризма левого желудочка, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ФП – фибрилляция предсердий, Ат. БЦА – атеросклероз брахиоцефальных артерий, ХПН – хроническая почечная недостаточность, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, NYHA – New York Heart Association, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

Таблица 2

Динамика показателей гемодинамики

Показатель	После индукции анестезии	5 мин до ИК	5 мин после ИК	30 мин после ИК	Конец операции	После ИК			1-е сутки после операции
						2 ч	4 ч	6 ч	
<i>ЧСС, уд/мин</i>									
ВАБК+КП	59 (54-61)	60 (53-66)	83 (77-93) ***,###	82 (75-90)***	85 (78-92)***	89 (86-98)***	92 (85-97)***	92 (84-98)***	94 (85-104)***
ВАБК+ИК	62 (54-72)	72 (61-78)	82 (74-91)**	83 (79-97)**	88 (82-102)**	94 (81-97)**	89 (80-97)	86 (84-87)**	85 (74-91)***
ЛС+КП	67 (55-74)	72 (63-79)**,*	87 (80-96) ***,###	85 (80-93)***	89 (85-100)***	94 (87-100)***	95 (89-98)***	91 (88-100)***	93 (85-102)***
ЛС+ИК	61 (51-70)	74 (69-81)**,*	85 (79-98)***	86 (75-100)***	91 (84-101)***	93 (80-110)***	94 (75-115)***	106 (78-117)***	86 (76-96)***
<i>САД, мм рт. ст.</i>									
ВАБК+КП	75 (64-83)	81 (71-89)	73 (70-83)	73 (69-82)	76 (70-84)	76 (72-90)	73 (63-79)	71 (65-78)	82 (73-92)###
ВАБК+ИК	74 (68-82)	83 (78-101)	82 (72-87)	77 (73-81)	77 (68-80)	81 (72-85)	77 (65-84)	75 (69-77)	85 (72-92)
ЛС+КП	74 (66-80)	74 (63-82) ^{oo}	70 (66-78) ^{oo}	70 (63-76)	69 (60-80)	71 (64-78) [†]	65 (58-69) ^{†,oo,***,##}	69 (64-75) [#]	77 (72-86)###
ЛС+ИК	71 (68-77)	70 (64-83) [§]	75 (69-80)	73 (67-78)	77 (69-83)	80 (72-89)	66 (63-81)	67 (66-72)	74 (69-86)
<i>ДЗЛК, мм рт. ст.</i>									
ВАБК+КП	12 (10-13)	13 (12-15)	15 (12-20)***	14 (11-16)	12 (8-15)	11 (8-13)	11 (8-14)	12 (9-14)	14 (10-15)
ВАБК+ИК	12 (9-14)	14 (12-15)	11 (10-15)	12 (11-14)	10 (9-13)	10 (9-16)	11 (9-13)	10 (9-12)	13 (9-15)
ЛС+КП	12 (10-16)	12 (10-15)	15 (12-18)###	14 (11-16)	12 (10-15)	10 (8-13)	10 (8-12)	12 (9-13)	12 (9-14)
ЛС+ИК	12 (10-16)	11 (9-14)	15 (12-19) [#]	13 (10-17)	11 (9-16)	10 (8-14)	10 (9-12)	11 (8-13)	14 (9-16)
<i>ДЛА, мм рт. ст.</i>									
ВАБК+КП	20 (16-24)	23 (17-28)	24 (20-30)**	22 (19-24) ^{###}	23 (19-27)	23 (18-27)	23 (18-26)	23 (18-24)	24 (20-28)**
ВАБК+ИК	20 (16-21)	21 (20-28)	22 (18-29)	20 (16-23)	21 (18-25)	21 (18-29)	22 (19-27)	23 (20-24)	22 (16-26)
ЛС+КП	20 (16-27)	19 (17-22)	24 (21-31) ^{###}	22 (19-25)	20 (18-24)	20 (17-24)	20 (16-22)	20 (17-23)	19 (17-27)
ЛС+ИК	17 (14-26)	19 (16-26)	24 (20-30)	23 (18-30)	22 (18-29)	22 (18-28)	21 (19-25)	23 (16-26)	23 (20-26)
<i>ЦВД, мм рт. ст.</i>									
ВАБК+КП	9 (8-11)	8 (7-10)	9 (8-11)	9 (8-11)	9 (7-12)	8 (6-10)	8 (7-10)	8 (6-11)	10 (8-12)
ВАБК+ИК	8 (7-10)	8 (7-10)	9 (8-10)	9 (8-10)	9 (9-11)	9 (8-11)	10 (8-10)	11 (9-11)	10 (8-12)
ЛС+КП	8 (6-10)	8 (6-9)	10 (8-12)	10 (9-12)	10 (8-11)	8 (6-10)	9 (6-10)	9 (7-11)	9 (7-11)
ЛС+ИК	6 (5-9)	6 (5-9)	7 (6-8)	7 (6-8)	8 (7-9)	8 (5-9)	7 (6-9)	8 (6-10)	8 (7-11)
<i>СИ, л·мин/м²</i>									
ВАБК+КП	1,68 (1,36-1,85)	1,86*** (1,71-2,29)	3,07***,### (2,58-3,37)	2,75***,### (2,24-2,97)	2,65*** (2,45-3,00)	2,85*** (2,31-3,06)	2,88*** (2,50-3,21)	3,01*** (2,53-3,36)	2,46*** (2,18-2,85)
ВАБК+ИК	1,75 (1,63-2,26)	2,15 (1,90-2,59)	2,89** (2,66-3,37)	2,56*** (2,36-3,52)	2,95 (2,20-3,46)	2,94** (2,52-3,73)	3,17 (2,29-3,40)	3,14 (2,37-3,76)	2,77*** (2,47-3,24)
ЛС+КП	1,50 (1,32-1,94)	2,15*** (1,69-2,42)	3,01***,### (2,52-3,48)	2,65*** (2,20-3,14)	2,70*** (2,43-3,19)	2,69*** (2,30-3,08)	2,85*** (2,43-3,29)	2,85*** (2,64-3,49)	2,18***,### (1,86-2,52)
ЛС+ИК	1,85 (1,63-1,92)	2,30** (1,86-2,71)	3,11***,### (2,73-3,74)	2,71*** (2,30-3,10)	2,64*** (2,36-2,92)	2,43*** (2,17-3,16)	2,48*** (2,31-3,53)	2,74** (2,19-3,91)	2,15** (2,11-2,69)

Окончание табл. 2

Показатель	После индукции анестезии	5 мин до ИК	5 мин после ИК	30 мин после ИК	Конец операции	После ИК			1-е сутки после операции
						2 ч	4 ч	6 ч	
<i>ИОПСС, дин·с·см⁻⁵/м²</i>									
ВАБК+КП	3156 (2683–3785)	2950 (2586–3226)	1675***,### (1478–2016)	2049***,## (1645–2281)	2057*** (1798–2350)	1991*** (1754–2464)	1747*** (1486–2111)	1674*** (1520–2055)	2502***,### (2018–2683)
ВАБК+ИК	2949 (2485–3248)	2921 (2370–3401)	1974**,### (1457–2212)	1970** (1476–2401)	1889 (1556–2179)	1906 (1499–2127)	1815 (1386–2462)	1735 (1307–2492)	2020 (1826–2372)
ЛС+КП	3462 (2586–4074)	2411*** (1949–2834)	1621***,### (1472–1895)	1909*** (1451–2149)	1780*** (1402–2227)	1850*** (1662–2218)	1697***,### (1229–1859)	1651*** (1379–2036)	2549***,### (2124–3172)
ЛС+ИК	2876 (2507–3174)	2204 (1828–2954)	1842***,## (1485–1969)	1968*** (1629–2268)	2226*** (1678–2391)	2121 (1838–2839)	2068*** (1347–2245)	1976** (1230–2151)	2328 (2045–2649)

Примечание. Данные представлены как медиана (25-й – 75-й процентиля).

Достоверные различия между группами: ВАБК+КП и ЛС+КП: † p<0,05; ВАБК+КП и ЛС+КП: †† p<0,01; ВАБК+КП и ЛС+ИК: †† p<0,01; ВАБК+ИК и ЛС+КП: ††† p<0,01; ВАБК+ИК и ЛС+ИК: § p<0,05.

* По сравнению исходными данными: ** p<0,003, *** p<0,001; # по сравнению с предыдущим этапом: ### p<0,003, #### p<0,001.

СИ – сердечный индекс; ИК – искусственное кровообращение; ЦВД – центральное венозное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – среднее артериальное давление; ДЛА – давление в легочной артерии; ДЗЛК – давление заклинивания легочных капилляров; ИОПСС – индекс общего периферического сосудистого сопротивления.

Оценка маркеров миокардиального повреждения выявила отсутствие достоверного снижения концентрации тропонина I в послеоперационном периоде между группами. Однако средняя площадь под кривой (AUC) концентрации тропонина I в группе ЛС+КП была статистически значимо меньше, чем в группе ВАБК+КП, 11,75 (6,28–13,29) нг/мл и 24,43 (12,52–27,88) нг/мл соответственно (p=0,013). Оценка маркеров СН не выявила статистически значимых различий между группами на этапах исследования.

С целью выявления прогностической значимости и точек разделения параметров были построены ROC-кривые зависимости частоты инотропной поддержки у пациентов с низкой ФВЛЖ в послеоперационном периоде и предоперационного уровня

маркеров СН (рис. 1). Была обнаружена прогностическая значимость предоперационного уровня BNP: значение BNP ≥203 пг/мл являлось предиктором потребности в инотропной поддержке с чувствительностью 60 % (95 % ДИ 47,1–72,0) и специфичностью 93,75 % (95 % ДИ 69,8–99,8) (AUC 0,728; p=0,0001). Всего было выявлено 43 (47,8 %) пациента, предоперационный уровень BNP которых превышал 203 пг/мл. Также прогностической значимостью обладал исходный уровень NTproBNP: концентрация NTproBNP ≥8,24 фмоль/л являлась предиктором потребности в инотропной поддержке в послеоперационном периоде с чувствительностью 77,78 % (95 % ДИ 64,4–88,0) и специфичностью 66,67 % (95 % ДИ 38,4–88,2) (AUC 0,745; p=0,0012). Всего было выявлено 48 (53,3 %) паци-

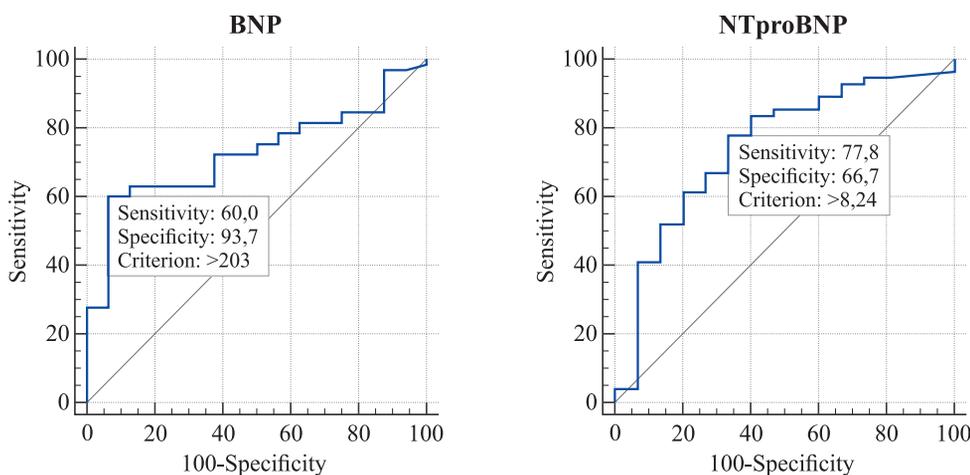


Рис. 1. ROC-кривые прогностической значимости исходного уровня маркеров сердечной недостаточности (BNP и NTproBNP) по отношению к частоте развития потребности в инотропной поддержке у пациентов с низкой ФВЛЖ в послеоперационном периоде

ентов, предоперационный уровень NTproBNP которых превышал 8,24 фмоль/л. Однако величина площади под кривой в обоих случаях не превышала 0,75, что указывает на невысокую точность модели.

Продолжительность ИВЛ, темп отделяемого по дренажам, объем инфузионной терапии, частота применения инотропной поддержки были сопоставимы в группах. Основные осложнения послеоперационного периода приведены в таблице 3. В группе ЛС+КП было выявлено достоверное уменьшение количества койко-дней, проведенных в ОРИТ, по сравнению с группой ВАБК+КП ($p=0,0002$) и группой ВАБК+ИК ($p=0,0008$).

При проведении однофакторного логистического регрессионного анализа предикторов послеоперационных осложнений (табл. 4) выявлена предикторная значимость предоперационной концентрации BNP как фактора потребности в инотропной поддержке, а также принадлежности к женскому полу как фактора развития дыхательной недостаточности.

При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа выявлена предикторная значимость принадлежности к группе ЛС+КП в отношении длительности нахождения в ОРИТ. Отношение шансов <1 указывает на протективный эффект выявленной предикторной переменной. Таким образом, принадлежность к группе ЛС+КП снижает риск нахождения в ОРИТ более 3 суток на 72 %. Независимым предиктором годовой леталь-

ности являлась предоперационная концентрация NTproBNP. Фактором риска 30-дневной летальности являлась концентрация тропонина I на 2-е послеоперационные сутки. Концентрация КФК через 6 часов после ИК была предиктором развития ФП в раннем послеоперационном периоде, а также длительной госпитализации, более 14 суток. Кроме того, фактором риска госпитализации более 14 суток являлся также возраст пациентов. Величина баллов по шкале EuroSCORE являлась фактором риска ИВЛ более 12 часов, а также госпитализации более 30 суток. Кроме того, фактором риска ИВЛ более 12 часов являлась принадлежность к женскому полу. Предиктором повышенного темпа дренажных потерь являлось наличие гипертонической болезни в анамнезе.

Обсуждение

В данном клиническом исследовании проведена сравнительная оценка методик обеспечения реваскуляризации миокарда у больных с ИБС с низкой ФВЛЖ, оперированных в условиях ИК с кардиopleгической остановкой сердца и на работающем сердце с интраоперационной ВАБК или инфузией левосимендана.

Методика КШ на работающем сердце без ИК по праву может считаться достойной альтернативой традиционной методике КШ с использованием кардиopleгии, поскольку позволяет избежать глобальной ишемии сердечной мышцы и лишена

Таблица 3

Течение послеоперационного периода

Осложнение	ВАБК+КП, n=30	ВАБК+ИК, n=14	ЛС+КП, n=30	ЛС+ИК, n=16	p
ИМ, n (%)	2 (6,7)	1 (7,1)	1 (3,3)	2 (12,5)	0,70
Инотропная поддержка, n (%)	24 (80,0)	12 (85,7)	22 (73,3)	10 (62,5)	0,36
ДН, n (%)	3 (10,0)	1 (7,1)	3 (10,0)	4 (25,0)	0,40
ФП, n (%)	7 (23,3)	3 (21,4)	15 (50,0)	6 (37,5)	0,13
ЭКС, n (%)	1 (3,3)	1 (7,1)	2 (6,7)	1 (6,3)	0,94
ОПН, n (%)	0	0	2 (6,7)	2 (12,5)	0,19
ОНМК, n (%)	2 (6,7)	0	1 (3,3)	1 (6,3)	0,74
ДЭ, n (%)	5 (16,6)	1 (7,1)	1 (3,3)	2 (12,5)	0,34
Кровотечение, n (%)	3 (10,0)	1 (7,1)	3 (10,0)	2 (12,5)	0,97
Реторакотомия, n (%)	1 (3,3)	2 (14,3)	1 (3,3)	1 (6,3)	0,47
Медиастинит, n (%)	0	1 (7,1)	1 (3,3)	0	0,44
30-дневная летальность, n (%)	1 (3,3)	0	0	2 (12,5)	0,13
<i>Продолжительность госпитализации, дней</i>					
В ОРИТ	4 (3–4)	4 (3–6)	2 (2–3) ^{†††,∞}	3 (2–5)	0,0001
Послеоперационная	14 (12–17)	15 (11–20)	14 (11–15)	12 (11–15)	0,85

Примечание. Между ВАБК+КП и ЛС+КП: ^{†††} $p<0,001$, между ВАБК+ИК и ЛС+КП: [∞] $p<0,01$.

ИМ – инфаркт миокарда, ДН – дыхательная недостаточность, ФП – фибрилляция предсердий, ЭКС – потребность в электрокардиостимуляции, ОПН – острая почечная недостаточность, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Таблица 4

**Однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ
предикторов послеоперационных осложнений**

Осложнения	Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
		ОШ (95 % ДИ)	p	ОШ (95 % ДИ)	p
Потребность в инотропной поддержке	Группа ВАБК+КП	1,02 (0,62–1,67)	0,928	—	—
	Группа ВАБК+ИК	1,24 (0,25–6,20)	0,800	—	—
	Группа ЛС+КП	2,25 (0,58–8,68)	0,239	—	—
	Группа ЛС+ИК	0,52 (0,14–1,92)	0,329	—	—
	BNP исходно	1,01 (1,001–1,014)	0,033	—	—
	NTproBNP исходно	1,01 (0,99–1,04)	0,261	—	—
Повышенный темп дренажных потерь	ИМТ	0,80 (0,68–0,95)	0,009	—	—
	ГБ	0,19 (0,05–0,71)	0,013	0,09 (0,02–0,51)	0,007
	Группа ВАБК+КП	1,03 (0,61–1,74)	0,919	—	—
	Группа ВАБК+ИК	1,80 (0,43–7,59)	0,424	—	—
	Группа ЛС+КП	1,001 (0,99–1,002)	0,995	—	—
	Группа ЛС+ИК	3,75 (1,04–13,58)	0,044	—	—
	BNP исходно	1,001 (0,99–1,003)	0,127	—	—
	NTproBNP исходно	1,004 (0,99–1,02)	0,477	—	—
Продолжительность ИВЛ более 12 ч	Возраст	1,09 (1,02–1,17)	0,009	—	—
	Женский пол	9,03 (1,62–50,4)	0,012	14,23 (1,49–136,3)	0,021
	EuroSCORE	1,32 (1,05–1,65)	0,016	1,32 (1,01–1,72)	0,043
	PDR	1,07 (1,003–1,14)	0,039	—	—
	Длительность ИК	1,03 (1,002–1,05)	0,031	—	—
	Группа ВАБК+КП	0,47 (0,15–1,41)	0,177	—	—
	Группа ВАБК+ИК	0,76 (0,19–3,02)	0,701	—	—
	Группа ЛС+КП	1,41 (0,53–3,77)	0,495	—	—
	Группа ЛС+ИК	2,01 (0,64–6,34)	0,233	—	—
	BNP исходно	1,002 (1,001–1,003)	0,031	—	—
NTproBNP исходно	1,004 (0,99–1,02)	0,496	—	—	
Длительность нахождения в ОРИТ более 3 суток	Группа ВАБК+КП	4,64 (1,44–14,98)	0,004	—	—
	Группа ВАБК+ИК	3,31 (0,69–15,87)	0,135	—	—
	Группа ЛС+КП	0,19 (0,073–0,499)	0,0007	0,28 (0,09–0,82)	0,021
	Группа ЛС+ИК	0,75 (0,24–2,32)	0,619	—	—
	BNP исходно	1,001 (0,998–1,002)	0,649	—	—
	NTproBNP исходно	0,99 (0,98–1,01)	0,408	—	—
	Тропонин I – 1-е сутки	1,02 (0,97–1,08)	0,359	—	—
Дыхательная недостаточность	Женский пол	7,03 (1,33–37,17)	0,022	—	—
	Группа ВАБК+КП	1,41 (0,79–2,54)	0,246	—	—
	Группа ВАБК+ИК	0,51 (0,06–4,31)	0,535	—	—
	Группа ЛС+КП	0,72 (0,18–2,95)	0,650	—	—
	Группа ЛС+ИК	3,19 (0,81–12,60)	0,098	—	—
	BNP исходно	1,001 (0,99–1,002)	0,948	—	—
	NTproBNP исходно	1,01 (0,99–1,02)	0,545	—	—
Фибрилляция предсердий	Возраст	1,06 (1,004–1,13)	0,036	—	—
	Сахарный диабет	3,09 (1,15–8,35)	0,026	—	—
	КФК 6 часов после ИК	1,003 (1,001–1,005)	0,006	1,003 (1,001–1,005)	0,003
	Группа ВАБК+КП	1,43 (0,96–2,14)	0,079	—	—
	Группа ВАБК+ИК	0,72 (0,25–3,95)	0,138	—	—
	Группа ЛС+КП	2,75 (1,10–6,88)	0,031	—	—
	Группа ЛС+ИК	1,18 (0,38–3,61)	0,777	—	—
	BNP исходно	1,001 (0,99–1,002)	0,440	—	—
NTproBNP исходно	0,99 (0,97–1,01)	0,315	—	—	

Окончание табл. 4

Осложнения	Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
		ОШ (95 % ДИ)	р	ОШ (95 % ДИ)	р
30-дневная летальность	ФВЛЖ исходно	0,44 (0,21–0,93)	0,032	—	—
	BNP – 1-е сутки	1,001 (1,0001–1,002)	0,033	—	—
	КФК – 1-е сутки	1,002 (1,0004–1,003)	0,008	—	—
	КФК-МВ – 1-е сутки	1,02 (1,004–1,04)	0,017	—	—
	Тропонин I – 2-е сутки	1,15 (1,03–1,27)	0,001	1,15 (1,03–1,27)	0,010
	Группа ВАБК+КП	1,78 (0,56–5,65)	0,331	—	—
	Группа ЛС+ИК	10,4 (0,88–123)	0,063	—	—
	BNP исходно	1,001 (0,998–1,004)	0,504	—	—
	NTproBNP исходно	0,99 (0,94–1,03)	0,553	—	—
	Тропонин I – 1-е сутки	1,11 (1,04–1,19)	0,003	—	—
Годовая летальность	ИМТ	0,76 (0,59–0,97)	0,027	—	—
	Группа ВАБК+ИК	6,64 (1,19–37,12)	0,031	—	—
	Группа ЛС+КП	0,38 (0,04–3,40)	0,386	—	—
	Группа ЛС+ИК	2,50 (0,42–14,99)	0,316	—	—
	BNP исходно	1,001 (0,99–1,003)	0,304	—	—
	NTproBNP исходно	1,02 (1,006–1,04)	0,005	1,02 (1,001–1,032)	0,006
	Тропонин I – 1-е сутки	1,03 (0,96–1,09)	0,358	—	—
Длительность послеоперационной госпитализации более 14 суток	Возраст	1,10 (1,03–1,18)	0,002	1,12 (1,03–1,21)	0,008
	EuroSCORE	1,45 (1,15–1,84)	0,002	—	—
	PDR	1,13 (1,04–1,23)	0,006	—	—
	КФК 6 часов после ИК	0,997 (0,995–0,999)	0,012	0,996 (0,994–0,999)	0,007
	Группа ВАБК+КП	1,87 (0,75–4,66)	0,178	—	—
	Группа ВАБК+ИК	1,02 (0,32–3,24)	0,969	—	—
	Группа ЛС+КП	1,00 (0,41–2,42)	1,000	—	—
	Группа ЛС+ИК	0,39 (0,13–1,18)	0,095	—	—
	BNP исходно	1,002 (0,99–1,003)	0,057	—	—
	NTproBNP исходно	1,02 (1,001–1,03)	0,042	—	—
Тропонин I – 1-е сутки	0,99 (0,96–1,04)	0,989	—	—	
Длительность послеоперационной госпитализации более 30 суток	EuroSCORE	1,76 (1,08–2,88)	0,013	5,33 (0,65–43,77)	0,023
	PDR	1,13 (1,01–1,25)	0,033	—	—
	Группа ВАБК+КП	0,66 (0,07–6,58)	0,719	—	—
	Группа ВАБК+ИК	1,87 (0,18–19,41)	0,599	—	—
	Группа ЛС+КП	2,07 (0,27–15,48)	0,478	—	—
	Группа ЛС+ИК	0,99 (0,96–1,04)	0,998	—	—
	BNP исходно	1,001 (0,997–1,004)	0,586	—	—
	NTproBNP исходно	0,998 (0,97–1,03)	0,894	—	—
Тропонин I – 1-е сутки	0,99 (0,89–1,11)	0,997	—	—	

Примечание. BNP – (Brain natriuretic peptide) мозговой натрийуретический пептид, NTproBNP – (Nterminal of the prohormone brain natriuretic peptide) N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, EuroSCORE – (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) Европейская система оценки риска кардиохирургических вмешательств, PDR – (predicted death rate) прогнозируемая смертность, ИМТ – индекс массы тела, ГБ – гипертоническая болезнь, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ХПН – хроническая почечная недостаточность, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИК– искусственное кровообращение, КФК – креатинфосфокиназа, КФКМВ – МВ-изофермент креатинфосфокиназы.

отрицательных эффектов ИК, а также связана с меньшим повреждением миокарда [25, 26]. Однако, к недостаткам можно отнести вероятную нестабильность гемодинамики, связанную с манипуляциями с сердцем, а также нередко недостаточную полноту реваскуляризации вследствие ограничения положения сердца [27–29]. Компромиссным вариантом является методика КШ на работающем сердце в условиях параллельного ИК. По литературным данным, ее применяют у пациентов с острым ИМ и со сниженной ФВЛЖ [6–8, 20–22]. Основываясь на этих результатах, было сделано предположение, что данная методика может быть эффективна и у пациентов с выраженной дисфункцией ЛЖ (ФВЛЖ <35 %). Однако при оценке предварительных результатов отдаленных осложнений был выявлен высокий уровень годовой летальности в группах, где КШ проводилось на работающем сердце в условиях параллельного ИК, в связи с чем прекращен набор пациентов в эти группы вследствие неэтичности. Был выявлен значимый предиктор годовой летальности – предоперационная концентрация NTproBNP.

Общепризнанным маркером повреждения миокарда является тропонин I [30]. Согласно литературным данным, он может использоваться как ранний предиктор развития ишемии и ИМ. К повышению концентрации тропонина I приводит неадекватная защита миокарда, хирургические манипуляции на сердце, реперфузионное повреждение, а также увеличение длительности ИК [19, 20]. Нами не было обнаружено значимых различий концентрации тропонина I между группами на этапах исследования. Тем не менее в группе, где КШ проводилось по стандартной методике с использованием кардиopleгии и левосимендана (ЛС+КП), площадь под кривой концентрации тропонина I была статистически значимо меньше, чем в группе ВАБК+КП ($p=0,013$).

Нами было выявлено статистически значимое снижение АД и увеличение ЧСС в группах с использованием левосимендана. Это вполне объяснимо механизмом его действия. Левосимендан обладает способностью открывать АТФ-зависимые калиевые каналы в гладких мышцах сосудистой стенки. Благодаря этому происходит расширение вен и артерий, что является основой снижения пред- и постнагрузки [14, 21, 22]. Тем не менее такое влияние не приводило к увеличению потребности в инотропной поддержке и инфузионной терапии в исследуемых группах.

У кардиохирургических пациентов высокого риска, согласно данным литературы, наибольшую

прогностическую значимость при выполнении оперативных вмешательств имеют натрийуретические пептиды – BNP и NTproBNP. Предоперационная концентрация этих маркеров тесно ассоциирована с необходимостью использования инотропной поддержки в послеоперационном периоде [31], более длительным пребыванием в ОРИТ, а также высокими показателями госпитальной летальности [32]. В пользу высокой вероятности наличия у исследуемых пациентов СН говорит повышенная предоперационная концентрация BNP во всех группах – более 125 пг/мл. Хотя нами не было выявлено значимых различий между группами, тем не менее во всех группах к первым послеоперационным суткам наблюдалось статистически значимое увеличение концентрации обоих маркеров. Кроме того, построенные нами ROC-кривые достоверно свидетельствуют о прогностической значимости исходных значений BNP и NTproBNP в отношении потребности в инотропной поддержке в интра- и послеоперационном периоде.

Также группы были сопоставимы по развитию осложнений в послеоперационном периоде. Не было выявлено достоверных различий в продолжительности ИВЛ, частоте развития ДН, ОПН, ФП, ОНМК, ИМ, а также применение гепарина в группах с использованием ВАБК не приводило к увеличению объема дренажных потерь в сравнении с группами, где применялся левосимендан. Наши данные согласуются с результатами мировой литературы, где представлены результаты сравнения двух методик проведения реваскуляризации миокарда – использования ИК с кардиopleгией и методики КШ на работающем сердце в условиях параллельного ИК [17, 25]. Предоперационная концентрация BNP являлась фактором риска потребности в инотропной поддержке в раннем послеоперационном периоде. Предиктором 30-дневной летальности являлась концентрация тропонина I на вторые послеоперационные сутки, а предиктором годовой летальности являлась предоперационная концентрация NTproBNP. Значимыми предикторами длительной ИВЛ более 12 часов являлись женский пол и величина баллов по шкале EuroSCORE. Уровень КФК через 6 часов после ИК был предиктором развития ФП в раннем послеоперационном периоде, а также длительной госпитализации, более 14 суток.

Кроме того, было показано, что в группе ЛС+КП срок пребывания в ОРИТ был статистически значимо меньше, чем в группах с использованием ВАБК. Причина этих различий состоит в необходимости соблюдения жесткого протокола удаления

ВАБК (постепенное снижение поддержки ВАБК, ЭХОКГ-контроль, давящая повязка после удаления баллона), что в свою очередь приводит к увеличению сроков пребывания в ОРИТ. Также было показано, что принадлежность к группе ЛС+КП снижает риск нахождения в ОРИТ более 3 суток на 72 %. Полученные данные согласуются с выводами других исследований, где было показано, что инфузия левосимендана у пациентов с низкой ФВЛЖ позволяет уменьшить длительность пребывания в палате интенсивной терапии [23, 33–35].

Данное исследование имеет ряд ограничений. Досрочное окончание набора пациентов и, как следствие, уменьшение мощности исследования, безусловно, оказало влияние на обнаружение значимых различий между группами. Также ограничением явилось отсутствие полноценной контрольной группы (проведение КШ без гемодинамической поддержки) ввиду того, что она не была одобрена этическим комитетом. Исходные измерения параметров гемодинамики проводилось после индукции анестезии, что не позволяет достоверно судить о различиях величины СИ между группами. Кроме того, нами не исследовались показатели гемостаза, однако следует указать на отсутствие различий между группами в объеме кровопотери в первые послеоперационные сутки.

Тем не менее, несмотря на определенные ограничения, результаты нашего исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Операция реваскуляризации миокарда на работающем сердце в условиях искусственного кровообращения у больных с низкой фракцией выброса левого желудочка (вне зависимости от метода гемодинамической поддержки) не приводила к достоверному снижению плазменной концентрации тропонина I в послеоперационном периоде. В группе, где реваскуляризация миокарда проводилась с использованием кардиоплегической остановки сердца и левосимендана, площадь под кривой концентрации тропонина I в послеоперационном периоде была статистически значимо меньше, чем в группе ВАБК+КП ($p=0,013$).

2. Интраоперационная инфузия левосимендана у пациентов, оперируемых как на работающем сердце, так и в условиях кардиоплегической остановки сердца способствует достоверному увеличению частоты сердечных сокращений в предперфузионном периоде (на 19 и 17 % соответственно) и снижению среднего артериального давления по сравнению с внутриаортальной баллонной контрпульсацией. Потребность в инотропной поддержке, а также дозировка вазоактивных препаратов между группами достоверно не различались.

3. Достоверных различий в концентрации мозгового натрийуретического пептида и N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида между группами в послеоперационном периоде выявлено не было. Тем не менее исходные плазменные концентрации мозгового натрийуретического пептида и N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида являются предикторами потребности в инотропной поддержке в послеоперационном периоде. Предоперационная концентрация мозгового натрийуретического пептида являлась фактором риска потребности в инотропной поддержке в раннем послеоперационном периоде. Фактором риска 30-дневной летальности являлась концентрация тропонина I на вторые послеоперационные сутки, а предоперационная концентрация NTproBNP являлась фактором риска годовой летальности. Уровень КФК через 6 часов после ИК был предиктором развития фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде, а также длительной госпитализации более 14 суток.

4. Интраоперационная инфузия левосимендана в сочетании с кардиоплегической остановкой сердца улучшает течение раннего послеоперационного периода, что выражается в достоверном уменьшении длительности пребывания в реанимации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hunt S. A., Baker D. W., Chin M. H., Cinquegrani M. P., Feldman A. M., Francis G. S. et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guideline). *Circulation*. 2001; 104 (24): 2996–3007.
2. Adams K. F., Fonarow G. C., Emerman C. L., LeJemtel T. H., Costanzo M. R., Abraham W. T. et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am. Heart J.* 2005; 149 (2): 209–216.
3. Mickleborough L. L., Carson S., Tamariz M., Ivanov J. Results of revascularization in patients with severe left ventricular dysfunction. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000; 119 (3): 550–557.
4. Ammirati E., Rimoldi O. E., Camici P. G. Is there evidence supporting coronary revascularization in patients with left ventricular systolic dysfunction? *Circ. J.* 2011; 75 (1): 3–10.
5. Caparrelli D. J., Ghazoul M., Diethrich E. B. Indications for coronary artery bypass grafting in 2009: What is left to surgery. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. 2009; 50 (1): 19–28.
6. Miyahara K., Matsuura A., Takemura H., Saito S., Sawaki S., Yoshioka T. et al. On-pump beating-heart coronary artery

bypass grafting after acute myocardial infarction has lower mortality and morbidity. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008; 135 (3): 521–526. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2007.10.006.

7. Narayan P., Rogers C. A., Bayliss K. M., Rahaman N. C., Panayiotou N., Angelini G. D. et al. On-pump coronary surgery with and without cardioplegic arrest: comparison of inflammation, myocardial, cerebral and renal injury and early and late health outcome in a single-centre randomised controlled trial. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2011; 39 (5): 675–683. DOI: 10.1016/j.ejcts.2010.08.032.

8. Pegg T. J., Selvanayagam J. B., Francis J. M., Karamitsos T. D., Maunsell Z., Yu L.-M. et al. A randomized trial of on-pump beating heart and conventional cardioplegic arrest in coronary artery bypass surgery patients with impaired left ventricular function using cardiac magnetic resonance imaging and biochemical markers. *Circulation.* 2008; 118 (21): 2130–2138. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.785105.

9. Christenson J. T., Schmuziger M., Simonet F. Effective surgical management of high-risk coronary patients using pre-operative intra-aortic balloon counterpulsation therapy. *Cardiovasc. Surg.* 2001; 9 (4): 383–390.

10. Kantrowitz A., Tjonneland S., Freed P. S., Phillips S. J., Butner A. N., Sherman J. L. Intraaortic balloon pumping. *JAMA.* 1968; 203 (11): 988.

11. Mouloupoulos S. D., Topaz S., Kolff W. J. Diastolic balloon pumping (with carbon dioxide) in the aorta—a mechanical assistance to the failing circulation. *Am. Heart J.* 1962; 63: 669–675.

12. Janssen P. M., Datz N., Zeitz O., Hasenfuss G. Levosimendan improves diastolic and systolic function in failing human myocardium. *Eur. J. Pharmacol.* 2000; 404 (1–2): 191–199.

13. Labriola C., Siro-Brigiani M., Carrata F., Santangelo E., Amantea B. Hemodynamic effects of levosimendan in patients with low-output heart failure after cardiac surgery. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2004; 42 (4): 204–211.

14. Nieminen M. S., Akkila J., Hasenfuss G., Kleber F. X., Lehtonen L. A., Mitrovic V. et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36 (6): 1903–1912.

15. Ломиворотов В. В., Бобошко В. А., Чернявский А. М., Корнилов И. А., Князькова Л. Г. Сравнительная оценка профилактического использования внутриаортальной баллонной контрпульсации и левосимендана у пациентов ИБС с низкой фракцией выброса левого желудочка. *Общая реаниматология.* 2012; VIII (2): 41–47.

Lomivorotov V. V., Boboshko V. A., Chernyavskiy A. M., Kornilov I. A., Knyaz'kova L. G. Sravnitel'naya otsenka profilakticheskogo ispol'zovaniya vnutriaortal'noy ballonnoy kontripul'satsii i levosimendana u patsientov IBS s nizkoy fraktsiyey vybrosa levogo zheludochka. *Obshchaya reanimatologiya.* 2012; VIII (2): 41–47.

16. Jatene A. D. Left ventricular aneurysmectomy. Resection or reconstruction. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1985; 89 (3): 321–331.

17. Patel N. D., Barreiro C. J., Williams J. A., Bonde P. N., Waldron M., Natori S. et al. Surgical ventricular remodeling for patients with clinically advanced congestive heart failure and severe left ventricular dysfunction. *J. Heart. Lung. Transplant.* 2005; 24 (12): 2202–2210.

18. Youn Y.-N., Chang B.-C., Hong Y.-S., Kwak Y.-L., Yoo K.-J. Early and mid-term impacts of cardiopulmonary by-

pass on coronary artery bypass grafting in patients with poor left ventricular dysfunction: a propensity score analysis. *Circ. J.* 2007; 71 (9): 1387–1394.

19. Darwazah A. K., Bader V., Isleem I., Helwa K. Myocardial revascularization using on-pump beating heart among patients with left ventricular dysfunction. *J. Cardiothorac. Surg.* 2010; 5: 109.

20. Izumi Y., Magishi K., Ishikawa N., Kimura F. On-pump beating-heart coronary artery bypass grafting for acute myocardial infarction. *Ann. Thorac. Surg.* 2006; 81 (2): 573–576.

21. Erkut B., Dag O., Kaygin M. A., Senocak M., Limandal H. K., Arslan U. et al. On-pump beating-heart versus conventional coronary artery bypass grafting for revascularization in patients with severe left ventricular dysfunction: early outcomes. *Can. J. Surg.* 2013; 56 (6): 398–404.

22. Ferrari E., Stalder N., Von Segesser L. K. On-pump beating heart coronary surgery for high risk patients requiring emergency multiple coronary artery bypass grafting. *J. Cardiothorac. Surg.* 2008; 3 (3). DOI: 10.1186/1749-8090-3-38.

23. Lomivorotov V. V., Boboshko V. A., Efremov S. M., Kornilov I. A., Chernyavskiy A. M., Lomivorotov V. N. et al. Levosimendan versus an intra-aortic balloon pump in high-risk cardiac patients. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2012; 26 (4): 596–603.

24. Чернявский А. М., Несмачный А. С., Бобошко А. В., Николаев Д. А., Бобошко В. А., Эфендиев В. У. и др. Хирургическое лечение ишемической болезни сердца у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка на работающем сердце в условиях искусственного кровообращения: непосредственные результаты. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2015; 19 (1): 35–42.

Chernyavskiy A. M., Nesmachnyy A. S., Boboshko A. V., Nikolaev D. A., Boboshko V. A., Efendiev V. U. i dr. Khirurgicheskoe lechenie ishemicheskoy bolezni serdtsa u patsientov s nizkoy fraktsiyey vybrosa levogo zheludochka na rabotayushchem serdtse v usloviyakh iskusstvennogo krovoobrashcheniya: neposredstvennye rezul'taty. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya.* 2015; 19 (1): 35–42.

25. Carmona P., Paredes F., Mateo E., Mena-Durán A. V., Hornero F., Martínez-León J. Is off-pump technique a safer procedure for coronary revascularization? A propensity score analysis of 20 years of experience. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2016; 16.

26. Puskas J. D., Williams W. H., Duke P. G., Staples J. R., Glas K. E., Marshall J. J. et al. Off-pump coronary artery bypass grafting provides complete revascularization with reduced myocardial injury, transfusion requirements, and length of stay: a prospective randomized comparison of two hundred unselected patients undergoing off-pump versus co. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 125 (4): 797–808.

27. Brown J. M., Poston R. S., Gammie J. S., Cardarelli M. G., Schwartz K., Sikora J. A. H. et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting in consecutive patients: decision-making algorithm and outcomes. *Ann. Thorac. Surg.* 2006; 81 (2): 555–561.

28. Magee M. J., Hebert E., Herbert M. A., Prince S. L., Dewey T. M., Culica D. V. et al. Fewer grafts performed in off-pump bypass surgery: patient selection or incomplete revascularization? *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 87 (4): 1113–1118.

29. Di Mauro M., Iacò A. L., Contini M., Teodori G., Vitolla G., Pano M. et al. Reoperative coronary artery bypass grafting: analysis of early and late outcomes. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 79 (1): 81–87.

30. Adams J. E., Bodor G. S., Dávila-Román V. G., Delmez J. A., Apple F. S., Ladenson J. H. et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation*. 1993; 88 (1): 101–106.

31. Cuthbertson B. H., McKeown A., Croal B. L., Mutch W. J., Hillis G. S. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting the level of peri- and postoperative cardiovascular support required after coronary artery bypass grafting. *Crit. Care. Med.* 2005; 33 (2): 437–442.

32. Hutfless R., Kazanegra R., Madani M., Bhalla M. A., Tulu-Tata A., Chen A. et al. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery. *J. Am. Col. Cardiol.* 2004; 43 (10): 1873–1879.

33. Еременко А. А., Колпаков П. Е., Бабаев М. А., Ревуненков Г. В., Фоминых М. В. Применение левосимендана у кардиохирургических больных с хронической сердечной недостаточностью. *Анестезиология и реаниматология*. 2010; 2: 24–26.

Eremenko A. A., Kolpakov P. E., Babaev M. A., Revunenkov G. V., Fominykh M. V. Primenenie levosimendana u kardiokhirurgicheskikh bol'nykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatocnost'yu. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2010; 2: 24–26.

34. Ломиворотов В. В., Бобошко В. А., Бобошко А. В., Чернявский А. М., Николаев Д. А., Корнилов И. А. и др. Использование интраоперационной внутриаортальной баллонной контрпульсации и левосимендана в кардиохирургии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2013; 6 (2): 75–81.

Lomivorotov V. V., Boboshko V. A., Boboshko A. V., Chernyavskiy A. M., Nikolaev D. A., Kornilov I. A. i dr. Ispol'zovanie intraoperatsionnoy vnutriaortal'noy ballonnoy kontrapul'satsii i levosimendana v kardiokhirurgii. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2013; 6 (2): 75–81.

35. Ломиворотов В. В., Бобошко А. В., Бобошко В. А., Чернявский А. М., Николаев Д. А., Корнилов И. А. и др. Интраоперационное применение левосимендана и внутриаортальной баллонной контрпульсации в кардиохирургии у пациентов высокого риска. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2015; 35 (3): 65–73.

Lomivorotov V. V., Boboshko A. V., Boboshko V. A., Chernyavskiy A. M., Nikolaev D. A., Kornilov I. A. i dr. Intraoperatsionnoe primenenie levosimendana i vnutriaortal'noy ballonnoy kontrapul'satsii v kardiokhirurgii u patsientov vysokogo riska. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 35 (3): 65–73.

Статья поступила 20.04.2016

Для корреспонденции:

Николаев Дмитрий Андреевич
Адрес: 630055, Новосибирск,
ул. Речкуновская, 15
Тел.: 8-903-903-32-55
E-mail: nikolaev.d.md@gmail.com

For correspondence:

Nikolaev Dmitriy
Address: 15, Rechkunovskaya st., Novosibirsk,
630055, Russian Federation
Tel.: +7-903-903-32-55
E-mail: nikolaev.d.md@gmail.com

УДК 617-089

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СОЧЕТАННОГО АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ СОННЫХ И КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

М. С. КУЗНЕЦОВ, Б. Н. КОЗЛОВ, Г. Г. НАСРАШВИЛИ, Д. С. ПАНФИЛОВ,
М. П. ПЛОТНИКОВ, А. В. АНДРИЯНОВА, В. М. ШИПУЛИН

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт кардиологии». Томск, Россия*

Представлен анализ результатов хирургического лечения сочетанного атеросклеротического поражения сонных и коронарных артерий 143 пациентов при различных вариантах хирургической тактики. В 1-й группе пациентов основными критериями выбора этапности оперативного лечения являлись степень атеросклеротического поражения коронарного и каротидного бассейнов, а также тяжесть клинических проявлений ИБС и ХНМК. Во 2-й группе пациентов хирургическая тактика определялась с учетом результатов исследований функционального резерва перфузии миокарда и головного мозга. В 3-й группе тактика одномоментного хирургического лечения была основана только на наличии у пациентов сочетанного, гемодинамически значимого атеросклеротического поражения сонных и коронарных артерий.

На основании полученных результатов показано, что функциональная оценка резерва перфузии миокарда и головного мозга позволяет дифференцировать пациентов высокого риска с сочетанным атеросклеротическим поражением коронарного и каротидного бассейнов, что способствует выбору оптимальной тактики хирургического лечения. Одномоментные операции целесообразны у больных со сниженным резервом как коронарного, так и мозгового кровообращения. При этом риск мозговых и кардиальных послеоперационных осложнений у таких пациентов не выше, чем при этапном лечении.

Ключевые слова: каротидная эндартерэктомия, аортокоронарное шунтирование, сочетанное поражение.

ANALYSIS OF THE SURGICAL OUTCOMES OF COMBINED ATHEROSCLEROTIC LESIONS OF CAROTID AND CORONARY ARTERIES

M. S. KUZNETSOV, B. N. KOZLOV, G. G. NASRASHVILI, D. S. PANFILOV,
M. P. PLOTNIKOV, A. V. ANDRIYANOVA, V. M. SHIPULIN

Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Cardiology. Tomsk, Russia

The article provides surgical treatment outcomes of combined atherosclerotic lesions of carotid and coronary arteries in 143 patients who underwent different surgical treatment tactics. The major criteria for the choice of surgical treatment stages in patient Group 1 were degree of carotid and coronary circulation lesion and severity of clinical manifestations of CAD and chronic cerebrovascular insufficiency. Surgical treatment for patient Group 2 was identified taking into account the study data of functional reserve of myocardial and cerebral perfusion. In patient Group 3 the tactics of simultaneous surgical treatment was based only on the presence of combined, hemodynamically significant atherosclerotic lesion of carotid and coronary arteries.

The outcomes showed that functional evaluation of myocardial and cerebral perfusion reserve allows differentiation of high risk patients with combined atherosclerotic lesion of carotid and coronary circulation and thus contributes to the choice of the best possible surgical treatment tactics. Simultaneous surgeries are reasonable for the patients with lowered reserve of both coronary and cerebral circulation. Moreover, the risk of cerebral and cardiac postoperative complications in such patients is not higher than that after staged surgical treatment.

Key words: carotid endarterectomy, coronary artery bypass grafting, combined lesion.

Введение

Большая распространенность и социально-экономическая значимость атеросклероза коронарных артерий (КА) и сосудов, питающих головной мозг (ГМ), определяют актуальность проблемы. Пациенты с сочетанным гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением коронарных и сонных артерий (СА) являются группой высокого риска как в отношении ишемического инсульта (ИИ), так и инфаркта миокарда

(ИМ). Вместе они обуславливают большую долю в структуре причин смертности населения. В настоящее время вопрос о целесообразности хирургического лечения стенозирующего атеросклероза как КА, так и СА не вызывает дискуссий, однако при сочетанном поражении этих артериальных бассейнов хирургическая тактика до сих пор окончательно не определена [1, 6]. Обсуждаются недостатки и достоинства различных вариантов приоритета при этапных операциях, а также целе-

сообразность и обоснованность одномоментной реваскуляризации миокарда и головного мозга. В большинстве исследований критерии выбора той либо иной оперативной тактики ограничены в основном степенью стенозирования целевых артерий и выраженностью клинических проявлений хронического нарушения миокардиального и мозгового кровообращения [5].

Вместе с тем очевидно, что риски и показания для хирургического лечения атеросклеротического поражения сосудов должны определяться не только степенью стеноза, но и значимостью нарушения компенсаторно-резервных возможностей кровообращения в органе. Важно отметить, что эти факторы, определяющие обратимость ишемии в органе, не всегда находят отражение в клинической манифестации [5, 6].

На сегодняшний день для исследования резерва коронарной перфузии разработан и используется целый ряд методик (стресс-эхокардиография, велоэргометрия, череспищеводная электрокардиостимуляция, сцинтиграфия миокарда с нагрузочными пробами), которые являются достаточно объективными, безопасными и в разной степени доступными. В то же время, методы определения резервных возможностей мозгового кровотока не всегда безопасны (проба Матаса, Гиллера), недостаточно объективны, громоздки (гиперкапническая проба) или чрезмерно дорогостоящи (сцинтиграфия головного мозга с нагрузочными пробами).

Цель работы – провести сравнительный анализ результатов хирургического лечения пациентов с сочетанным атеросклеротическим поражением сонных и коронарных артерий.

Материалы и методы

В исследование включено 143 пациента мужского пола в возрасте от 45 до 74 лет. Лица женского пола были исключены из исследования из-за явного преобладания мужчин. Средний возраст составил $53,2 \pm 7,2$ года. Стенокардия напряжения III–IV ФК по Канадской классификации была выявлена у 131 (91,6 %) пациента. В 12 (8,4 %) случаях отмечалась прогрессирующая стенокардия. Ранее перенесли ИМ 120 (83,9 %) больных.

При анализе гемодинамической значимости атеросклеротического поражения КА обращало на себя внимание, что наиболее частым вариантом было трехсосудистое поражение – 116 (81,1 %) случаев.

По классификации А. В. Покровского [2], в зависимости от степени хронического нарушения мозгового кровообращения (ХНМК), больные распределились следующим образом: асимптом-

ное атеросклеротическое поражение сонных артерий было у 56 (39,2 %) пациентов; транзиторные ишемические атаки и клинические проявления энцефалопатии были выявлены у 76 (53,2 %); ИИ в анамнезе был у 11 (7,6 %). Гемодинамически значимые стенозы внутренней СА (≥ 75 %) во всех обследуемых случаях локализовались в зоне бифуркации общей СА. По данным магнитно-резонансной томографии, у всех пациентов, включенных в исследование, интракраниальных атеросклеротических поражений выявлено не было. В большинстве анализируемых случаев преобладало одностороннее поражение СА по степени стеноза (≥ 75 % по площади). Двухстороннее гемодинамически значимое поражение сонных артерий было выявлено только у 48 (33,5 %) пациентов.

Хирургическое лечение выполнялось по следующим техническим методикам. Операцию КЭЭ выполняли с аутовенозной пластикой устья внутренней СА. В качестве одной из мер защиты головного мозга применялась искусственная артериальная гипертензия на период пережатия сонной артерии. Кроме того, считали возможным использование временного внутриартериального шунта (ВВШ) как по общепринятым критериям, отсутствие пульсирующего ретроградного кровотока при его значении менее 40 мм рт. ст., так и на основании данных регионарной церебральной оксигенации, снижение регионарной церебральной оксигенации более чем на 25 % от исходной ($\Delta rSO_2 > 25$ %) [3]. Хирургическая реваскуляризация миокарда проводилась в условиях искусственного кровообращения на фоне введения кардиopleгического раствора «Кустодиол». Для шунтирования передней нисходящей артерии во всех случаях использовали левую внутреннюю грудную артерию, остальные пораженные артерии шунтировались линейными аутовенозными графтами.

Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на три группы, 1-ю группу составили 54 (37,7 %) пациента. Хирургическая тактика лечения сочетанного атеросклеротического поражения КА и СА в данной группе определялась на основании наиболее часто используемого в практике алгоритма, предложенного Н. А. Bercoff, R. L. Levine (1987) и дополненного Л. А. Бокерия (1999) [2], в котором основными критериями выбора этапов оперативного лечения являются степень анатомического поражения атеросклерозом коронарного и каротидного бассейнов и тяжесть клинических проявлений ИБС и ХНМК.

Так, 2-я группа была сформирована из 40 (27,9 %) пациентов, которым хирургическая так-

тика определялась с учетом результатов исследований функционального резерва перфузии (ФРП) миокарда и ГМ. Для определения ФРП миокарда была проведена сцинтиграфия миокарда с Tl^{199} в условиях нагрузочной пробы (2 мл аденозина 1 %) по общепринятому протоколу «нагрузка – перераспределение». Резерв перфузии миокарда считался сниженным, если на пике нагрузочной пробы выявлялся преходящий дефект перфузии миокарда более 10 % [3].

Резерв мозгового кровообращения исследовали с помощью электроимпедансной томографии (ЭИТ) на фоне дозированной гипоксической пробы (ГП). Выявление зоны ухудшения перфузии ГМ (относительное различие электропроводимости ткани ГМ на пике пробы по сравнению с фоновыми значениями больше чем в 2 раза) служило диагностическим критерием неудовлетворительного ФРП [3, 8]. Кроме того, у этих же пациентов было проведено томосцинтиграфическое исследование головного мозга ^{99}Tc -ГМПАО с нагрузочной пробой аденозином по общепринятой методике [8].

А 3-ю группу составили 49 (34,4 %) пациентов, которым операции КЭЭ и АКШ были выполнены одновременно. Тактика хирургического лечения была основана на наличии у пациентов сочетанного гемодинамически значимого атеросклеротического поражения сонных и коронарных артерий. Также учитывалась морфоструктура атеросклеро-

тической бляшки. Тяжесть клинических проявлений коронарной или мозговой недостаточности не учитывалась. Необходимо отметить, что по дооперационным демографическим и клиническим данным все обсуждаемые группы пациентов были сопоставимы (табл. 1).

Результаты

В 1-й группе тактика хирургического лечения определялась на основании наиболее часто используемого в клинической практике алгоритма [2]. Одномоментная операция КЭЭ и АКШ была выполнена 18 (33,3 %) больным. В 25 (46,2 %) случаях первым этапом выполнялась реконструкция сонных артерий, а вторым (через 10–12 дней) – хирургическое лечение ИБС. У 11 (20,5 %) пациентов реваскуляризация миокарда проводилась первым этапом, а реконструктивные операции на сонных артериях – вторым (через 1,5–2 месяца).

В 2-й группе сниженный резерв перфузии ГМ был выявлен у 34 (85 %) пациента; у 6 (15 %) больных ФРП ГМ был признан удовлетворительным (рис. 1).

Сравнительный анализ результатов нагрузочной пробы с дозированной гипоксией под контролем ЭИТ и томосцинтиграфического исследования ГМ с нагрузочной пробой аденозином показал, что топическое расположение очагов нарушения перфузии ГМ в 95,2 % случаев совпадало и соответствовало бассейну стенозированной СА.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с сочетанным атеросклеротическим поражением коронарных и сонных артерий

Показатель	Группа больных			p	
	1-я	2-я	3-я		
Количество больных в группе	54	40	49		
Возраст (лет) ($\bar{X} \pm m$)	55,3±8,5	51,2±7,3	50,3±6,2	0,29	
Стенокардия напряжения, ФК (Канадская классификация)	I	–	–	–	
	II	–	–	–	
	III	36 (66,6 %)	27 (67,5 %)	35 (71,4 %)	0,86
	IV	14 (25,9 %)	9 (22,5 %)	10 (20,4 %)	0,7
Прогрессирующая стенокардия	4 (7,4 %)	4 (10 %)	4 (8,1 %)	0,9	
Инфаркт миокарда в анамнезе	1	34 (62,6 %)	27 (67,5 %)	33 (67,3 %)	0,86
	2	5 (9,2 %)	6 (15 %)	9 (18,3 %)	0,4
	3	1 (1,8 %)	2 (5 %)	3 (6,1 %)	0,54
Сердечная недостаточность, ФК (NYHA)	I	16 (29,6 %)	12 (30 %)	17 (34,6 %)	0,84
	II	38 (70,3 %)	28 (70 %)	32 (65,3 %)	0,84
Степень нарушения хронического мозгового кровообращения (класс А. В. Покровского)	I	18 (33,3 %)	19 (47,5 %)	19 (38,7 %)	0,38
	II	25 (46,2 %)	17 (42,5 %)	23 (46,9 %)	0,9
	III	7 (12 %)	1 (2,5 %)	3 (6,1 %)	0,15
	IV	4 (7,5 %)	3 (7,5 %)	4 (8,1 %)	0,99

Примечание. ФК – функциональный класс. NYHA – Нью-Йоркская классификация функционального состояния больных с хронической сердечной недостаточностью.

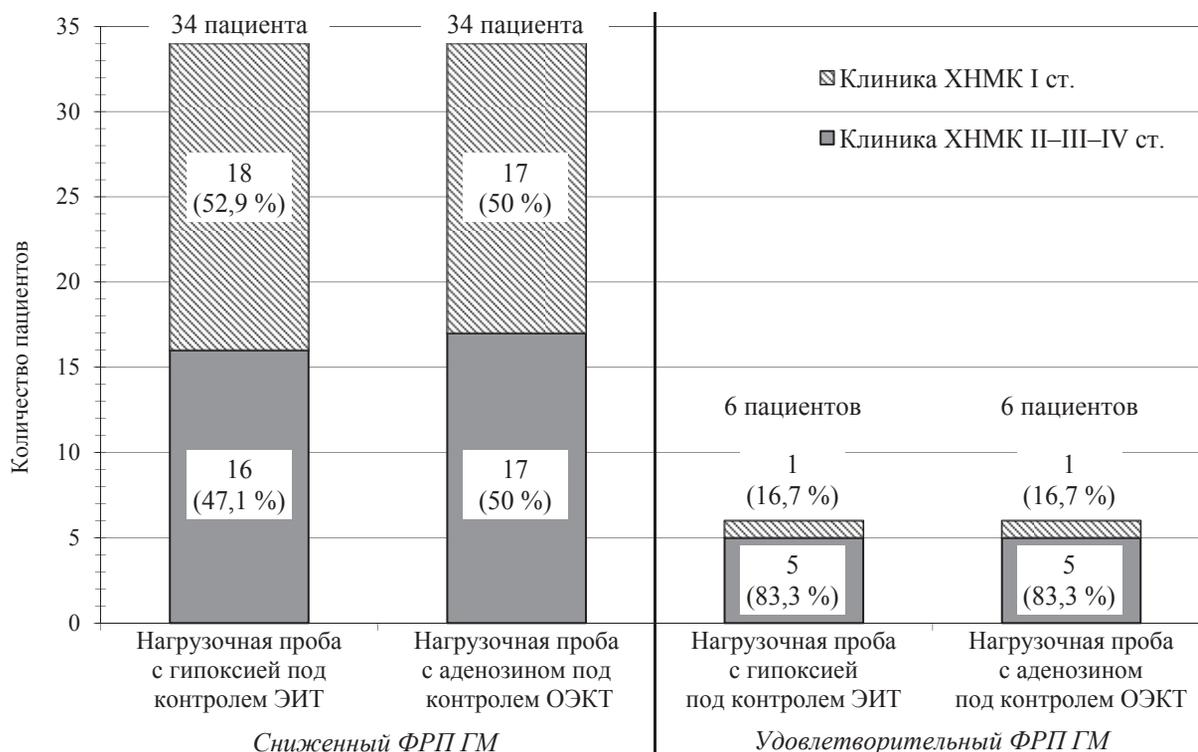


Рис. 1. Сравнение результатов исследования перфузии головного мозга по данным нагрузочной пробы с дозированной гипоксией под контролем электроимпедансной томографии и томосцинтиграфического исследования головного мозга с нагрузочной пробой аденозином

Примечание. ФРП ГМ – функциональный резерв перфузии головного мозга; ЭИТ – электроимпедансная томография; ОЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография; ХНМК – хроническое нарушение мозгового кровообращения.

При сопоставлении клиники ХНМК и результатов нагрузочной пробы с дозированной гипоксией под контролем ЭИТ обращал на себя внимание тот факт, что из 34 пациентов с выявленным малым ФРП ГМ 18 (52,9 %) пациентов клинически были асимптомными. Среди 6 больных с удовлетворительным ФРП ГМ асимптомное течение ХНМК было отмечено только у 1 (16,7 %) человека.

Выявленное нами у 52,9 % больных несоответствие клинической картины и состояние ФРП ГМ согласуется с данными других исследований, указывающих, что около половины случаев ранних неврологических осложнений после КШ обусловлены невыявленными или «проигнорированными» стенозами СА [6, 11]. Вероятно, клинически асимптомное атеросклеротическое поражение СА не является фактором малого риска развития неврологических осложнений в раннем послеоперационном периоде КШ и не может оказывать существенного влияния на выбор тактики хирургического лечения сочетанного поражения КА и СА.

По результатам скintiграфического исследования сердца, несмотря на клинику II–IV ФК стенокардии, ФРП миокарда только у 22 (55 %) паци-

ентов был сниженным, а у 18 (45 %) больных был признан удовлетворительным (табл. 2).

Таблица 2

Результаты определения функционального резерва перфузии головного мозга и миокарда у пациентов 2-й группы (n=40)

Функциональный резерв перфузии	Миокард	Головной мозг
Сниженный	22 (55 %)	34 (85 %)
Удовлетворительный	18 (45 %)	6 (15 %)

Таким образом, у пациентов 2-й группы алгоритм выбора хирургической тактики основывался не только на степени анатомического поражения артериального русла и тяжести клинических проявлений ИБС и ХНМК, но и учитывал результаты исследования ФРП ГМ и миокарда (рис. 2).

В случае если ФРП ГМ был малым, а преходящий дефект перфузии миокарда составлял не более 10 %, что свидетельствовало об его удовлетворительном ФРП, выполнялось этапное хирургическое лечение с приоритетом реконструкции сонной артерии, а реваскуляризация миокарда откладывалась на две недели и выполнялась во вторую очередь.

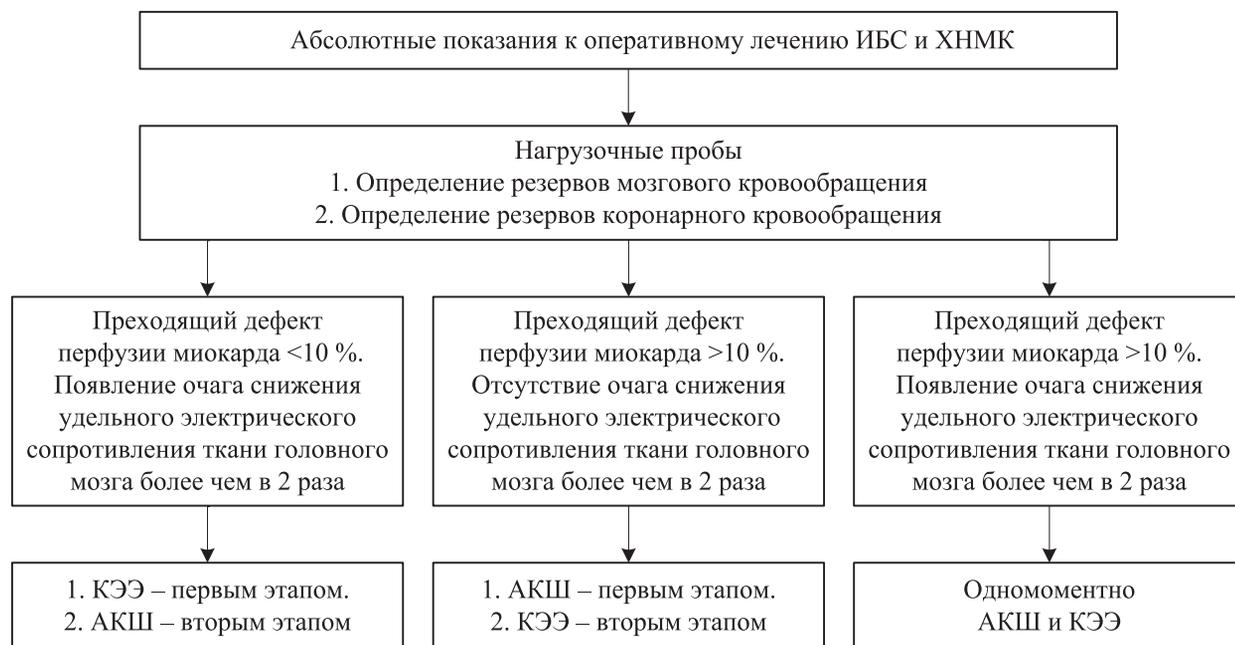


Рис. 2. Алгоритм хирургической тактики при сочетанном атеросклеротическом поражении сонных и коронарных артерий, основанный на определении резервов перфузии в исследуемых бассейнах

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХНМК – хроническое нарушение мозгового кровообращения; АКШ – аортокоронарное шунтирование; КЭЭ – каротидная эндартерэктомия.

В случае если ФРП ГМ определялся как удовлетворительный, а миокардиальный резерв перфузии был снижен, целесообразным считался также этапный вариант хирургического лечения, но первым этапом выполнялось КШ, вторым этапом – КЭЭ.

Одномоментное оперативное лечение коронарных и сонных артерий, мы считаем, показано только тем пациентам, у которых по результатам нагрузочных проб ФРП в обоих исследуемых бассейнах был признан неудовлетворительным.

На основании предлагаемого алгоритма выбора хирургической тактики 16 (40 %) пациентам была проведена одномоментная реконструкция двух пораженных бассейнов, 18 (45 %) – первым этапом хирургического лечения выполнена КЭЭ, а вторым этапом – операция КШ. В 6 (15 %) случаях был признан приоритетным для реваскуляризации коронарный бассейн, а реконструкция артерий ГМ отложена на второй этап (табл. 3).

Третьей группе пациентов во всех 49 (100 %) случаях выполнялась одномоментная операция КЭЭ и АКШ. Как и у пациентов 1-й и 2-й группы, которым выполнялись одномоментные вмешательства, в первую очередь проводилась стернотомия, выделение левой ВГА, дистальный ее сегмент не пересекался, затем выполнялся этап КЭЭ с аутовенозной пластикой. После выполнения этапа КЭЭ на полной гепаринизации проводи-

лось подключение аппарата искусственного кровообращения (ИК) с последующей хирургической реваскуляризации миокарда.

Таблица 3

Распределение пациентов с сочетанным поражением коронарных и сонных артерий в зависимости от проведенного хирургического лечения

Вид оперативного лечения	Количество пациентов		
	1-я группа (n=54)	2-я группа (n=40)	3-я группа (n=49)
Одномоментно КЭЭ и АКШ	18 (33,3 %)	16 (40 %)	49 (100 %)
1-м этапом – КЭЭ, 2-м этапом – АКШ	25 (46,2 %)	18 (45 %)	–
1-м этапом – АКШ, 2-м этапом – КЭЭ	11 (20,5 %)	6 (15 %)	–

Примечание. КЭЭ – каротидная эндартерэктомия; АКШ – аортокоронарное шунтирование.

Госпитальная летальность и послеоперационные осложнения являются основными критериями в оценке эффективности оперативного вмешательства [6, 11].

Всего периоперационный ИМ был верифицирован у четырех пациентов, включенных в исследование. Среди 54 пациентов 1-й группы ИМ был выявлен в трех (5,5 %) случаях (дважды после этапного лечения, когда первым этапом выполнялась КЭЭ, и в одном случае после одномоментной операции АКШ и КЭЭ). Из них два случая стали

причинами летальных исходов на 2–4-е сутки послеоперационного периода на фоне нарастающей левожелудочковой недостаточности. Во 2-й группе острый инфаркт миокарда развился в одном (2,5 %) случае, после выполнения одномоментной операции. Важно отметить, что у этого пациента периоперационное ишемическое повреждение миокарда констатировалось только биохимическими маркерами при отсутствии клиники ИМ и изменений на ЭКГ. В 3-й группе случаев развития ИМ как в интра-, так и в послеоперационном периоде не выявлено.

В 1-й группе в 4 (7,3 %) случаях выявлена клиника неврологического дефицита. Из них у 1 (1,8 %) пациента был диагностирован ишемический инсульт в бассейне непораженной СА после выполнения первым этапом операции АКШ. Клинически он проявлялся анизокорией ($D>S$), снижением силы в правой руке и правой ноге, анизорефлексией глубоких ($D>S$) и периостальных ($D<S$) рефлексов, патологических стопных знаков справа, указывающих на наличие очага в бассейне средней мозговой артерии слева.

Причиной возникновения ОНМК, вероятно, могли послужить микроэмболы, вызванные канюляцией для проведения ИК либо манипуляциями на восходящей аорте при ее пережатии и выполнении проксимальных анастомозов аортокоронарных шунтов. В 3 (5,5 %) случаях были отмечены клинические проявления ТИА по типу общемозговой симптоматики, купированные медикаментозно в течение первых двух суток после выполнения этапных операций (в 1-м случае проводилась КЭЭ первым этапом, в других 2-х случаях – АКШ первым этапом) (табл. 4).

Таблица 4

Структура осложнений оперативного лечения пациентов с сочетанным атеросклеротическим поражением сонных и коронарных артерий

Осложнения и летальность	Группа пациентов			p
	1-я (n=54)	2-я (n=40)	3-я (n=49)	
ТИА (%)	3 (5,5)	1 (2,5)	1 (2)	0,58
Ишемический инсульт (%)	1 (1,8)	–	–	0,43
Инфаркт миокарда (%)	3 (5,5)	1 (2,5)	–	0,2
Другие осложнения* (%)	–	–	1* (2)	0,38
Всего (%)	7 (12,9)	2 (5)*	2 (4)	0,18
Летальность (%)	3 (5,5)	–	1* (2)	0,25

* Тромбозомболия мезентериальных сосудов.

У пациентов 2-й и 3-й группы, по одному случаю в каждой (2,5 и 2 % соответственно), отмечено проявление общемозговой симптоматики

в виде головокружения, сонливости, тошноты, которые уже на следующие сутки нивелировались без специфической терапии, это осложнение было зарегистрировано после выполнения одномоментных оперативных вмешательств (КЭЭ+АКШ).

Необходимо отметить, что проявление энцефалопатии во всех группах было отмечено у пациентов, которые в анамнезе имели гипертоническую болезнь III–IV стадии, и в раннем послеоперационном периоде у них возникала стойкая артериальная гипертензия, трудно поддающаяся медикаментозной коррекции.

Таким образом, ранний послеоперационный период у пациентов 1-й группы был два раза чаще отягощен неврологическими осложнениями в сравнении с пациентами 2-й и 3-й группы.

В целом по результатам анализа структуры ранних послеоперационных осложнений среди пациентов 1-й группы количество таковых на 7,9 % больше, чем у пациентов 2-й и 3-й групп.

Обсуждение результатов

В настоящее время не существует единства взглядов на выбор тактики хирургического лечения пациентов с сочетанной патологией каротидного и коронарного русла. Среди исследователей существуют как сторонники, так и противники одномоментной хирургической реваскуляризации сонных и коронарных артерий.

Поэтапное хирургическое лечение пациентов с сочетанным поражением сонных и коронарных артерий имеет ряд недостатков – длительное пребывание пациента в стационаре и высокая стоимость оперативного лечения. Как правило, при этапном подходе, когда КЭЭ выполняется в первую очередь, основное осложнение – инфаркт миокарда, а при выполнении АКШ – нарушение мозгового кровообращения. Уровень смертности составляет 0–7 %, острых нарушений мозгового кровообращения – 0–6 %.

Аргументация за и против выполнения сочетанных операций дискуссионна. В одних сообщениях частота осложнений очень низкая, в других – очень высокая, а в третьих – смертность, количество периоперационных ОНМК, инфарктов миокарда сопоставимо.

Явное преимущество сочетанных хирургических вмешательств заключается в том, что пациент переносит только одну операцию, а следовательно, и одно анестезиологическое воздействие. Недостатком является риск осложнений и смертности, связанный с большей травматичностью самой операции и длительностью анестезиологического и перфузиологического обеспечения.

Особое внимание привлекает вопрос о необходимости одномоментных вмешательств у пациентов, имеющих клинику ИБС при асимптомном поражении СА. Существует точка зрения, что при асимптомном каротидном стенозе операция КЭЭ не показана, поскольку не доказано снижение риска развития инсульта. Однако известно, что более половины пациентов, перенесших ИИ, в послеоперационном периоде АКШ не имели в анамнезе клинику хронического нарушения мозгового кровообращения. Это положение подтверждает полученные нами результаты. Практически все пациенты асимптомные неврологически, при проведении нагрузочной пробы с моделированной гипоксией имели низкий резерв перфузии головного мозга.

Анализ результатов данной работы показал, что одномоментное и поэтапное хирургическое лечение у обсуждаемой категории больных достоверно не различается по уровню осложнений.

Мы считаем, что больные, имеющие сочетанное атеросклеротическое поражение сонных и коронарных артерий, требуют дифференцированного подхода к хирургическому лечению. Необходимо учитывать не только характер и степень стенозирования сосудов, клинические проявления коронарной и цереброваскулярной недостаточности, но и функциональный резерв перфузии сердца и головного мозга.

В аспекте улучшения результатов операций и снижения количества осложнений анализ ФРП ГМ и миокарда в алгоритме выбора хирургической тактики имеет не менее существенное значение, чем степень стенозирования целевых артерий и выраженность клинических проявлений.

Выводы

Клинически асимптомное атеросклеротическое поражение сонных артерий не является фактором малого риска развития неврологических осложнений в раннем послеоперационном периоде аортокоронарного шунтирования и не может оказывать существенного влияния на выбор тактики хирургического лечения сочетанного поражения коронарных и сонных артерий.

Функциональная оценка резерва перфузии миокарда и головного мозга позволяет дифференцировать пациентов высокого риска с сочетанным атеросклеротическим поражением коронарного и каротидного бассейнов для выбора оптимальной тактики хирургического лечения.

Одномоментные операции целесообразны у больных со сниженным резервом как коронарного, так и мозгового кровообращения. При этом

риск мозговых и кардиальных послеоперационных осложнений не выше чем при выполнении поэтапных операций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Балахонова Т. В. Атеросклеротические изменения сонных артерий у больных ишемической болезнью сердца. Визуализация в клинике. 2002; 12: 8–12.

Balahonova T. V. Ateroskleroticheskie izmenenija sonnyh arterij u bol'nyh ishemicheskoy bolezni'ju serdca. Vizualizacija v klinike. 2002; 12: 8–12.

2. Бокерия Л. А., Бухарин В. А., Работников В. С. и др. Хирургическое лечение больных ишемической болезнью сердца с поражением брахиоцефальных артерий. М.; 2006.

Bokerija L. A., Buharin V. A., Rabotnikov V. S. i dr. Hirurgicheskoe lechenie bol'nyh ishemicheskoy bolezni'ju serdca s porazheniem brahiocefal'nyh arterij. Moscow, 2006.

3. Горохов А. С., Козлов Б. Н., Кузнецов М. С. и др. Сочетанное атеросклеротическое поражение сонных и коронарных артерий: Выбор хирургической тактики с учетом оценки функциональных резервов головного мозга. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013; 3: 50–56.

Gorohov A. S., Kozlov B. N., Kuznecov M. S. i dr. Sochetannoe ateroskleroticheskoe porazhenie sonnyh i koronarnykh arterij: Vybor hirurgicheskoy taktiki s uchetom ocenki funkcional'nykh rezervov golovnogo mozga. Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevanij. 2013; 3: 50–56.

4. Лоенко В. Б. и др. Принципы защиты пациентов от внекардиальных осложнений при операциях на сердце и сосудах. Бюллетень сибирской медицины. 2010; 1: 103–112.

Loenko V. B. i dr. Principy zashhity pacientov ot vnekardial'nyh oslozhnenij pri operacijah na serdce i sosudah. Bjulleten' sibirskoj mediciny. 2010; 1: 103–112.

5. Казанчян П. О. Оптимизация тактики хирургического лечения при сочетанных поражениях сонных и коронарных артерий. Грудная и серд.-сосуд. хирургия. 2006; 5: 28–33.

Kazanchjan P. O. Optimizacija taktiki hirurgicheskogo lechenija pri sochetannyh porazhenijah sonnyh i koronarnykh arterij. Grudnaja i serdechno-sosudistaja hirurgija. 2006; 5: 28–33.

6. Мишалов В. Г., Литвинова Н. Ю. Особенности хирургического лечения атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у больных с сопутствующей ишемической болезнью сердца. Серце і судини. 2003; 1: 90–96.

Mishalov V. G., Litvinova N. Ju. Osobennosti hirurgicheskogo lechenija aterosklero-ticheskogo porazhenija brahiocefal'nyh arterij u bol'nyh s soputstvujushhej ishemicheskoy bolezni'ju serdca. Serce i sudini. 2003; 1: 90–96.

7. Пеккер Я. С., Бразовский К. С., Уманский О. С. и др. Первый опыт клинического применения электроимпедансной томографии в выявлении сосудистых повреждений головного мозга. Медицинская визуализация. 2002; 3: 88–91.

Pekker Ja. S., Brazovskij K. S., Umanskij O. S. i dr. Pervyj opyt klinicheskogo primenenija jelektroimpedansnoj tomografii v vyjavlenii sosudistykh povrezhdenij golovnogo mozga. Medicinskaja vizualizacija. 2002; 3: 88–91.

8. Усов В. Ю., Синицын В. Е., Обradoвич В. и др. Оценка реактивности кровотока головного мозга с помощью аде-нозиновой пробы у пациентов со стенозом сонных арте-

рий по данным МРТ и эмиссионной томографии с ^{99m}Tc -ГМПАО. Вестн. рентгенол. радиол. 2000; 6: 4–9.

Usov V. Ju., Sinicyn V. E., Obradovich V. i dr. Ocenka reaktivnosti krovotoka golovnogo mozga s pomoshh'ju adenozinovoј proby u pacientov so stenozom sonnyh arterij po dannym MRT i jemissionnoj tomografii s ^{99m}Tc -ГМПАО. Vestnik rentgenologii i radiologii. 2000; 6: 4–9.

9. *Engoren M., Habib R. H.* Operative and 5-year outcomes of combined carotid and coronary revascularization: review of

a large contemporary experience. Ann. Thorac. Surg. 2002; 73: 491–497.

10. *Liu L., Dong W., Chen L. et al.* A new method of non-invasive brain-edema monitoring in stroke: cerebral electrical impedance measurement. Neurol. Res. 2006; 28 (1): 31–37.

11. *Naylor A. R., Mehta Z., Rothwell P. M., Bell P. R.* Carotid artery disease and stroke during coronary artery bypass: a critical review of the literature. Euro. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2002; 23: 283–294.

Статья поступила 11.05.2016

Для корреспонденции:

Кузнецов Михаил Сергеевич

Адрес: 634012, Томск,

ул. Киевская, 111а

Тел.: 8 (3822) 55-54-20

E-mail: kms@cardio.tsu.ru

For correspondence:

Kuznetsov Mikhail

Address: 111A, Kievskaya st., Tomsk,

634012, Russian Federation

Tel.: +7 (3822) 55-54-20

E-mail: kms@cardio.tsu.ru

УДК 616.126.3

ВЫБОР ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ СОЧЕТАНИИ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА СО СТЕНОЗОМ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

**Д. Д. ЗУБАРЕВ, Д. А. ХЕЛИМСКИЙ, О. В. КРЕСТЬЯНИНОВ, Д. С. ГРАНКИН, Е. И. КРЕТОВ,
Р. У. ИБРАГИМОВ, В. И. БАЙСТРУКОВ, Е. М. КИМ, А. В. МАРЧЕНКО, Д. А. РЕДЬКИН,
И. А. НАРЫШКИН, Р. А. НАЙДЕНОВ, Е. А. ПОКУШАЛОВ, А. М. КАРАСЬКОВ**

***Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения
имени академика Е. Н. Мешалкина» Минздрава России. Новосибирск, Россия***

В статье представлен аналитический обзор литературных данных по проблеме сочетанного поражения аортального клапана и коронарных артерий. Изложены современные взгляды на оценку подхода к выбору методики и объему хирургического вмешательства. Отражено современное состояние проблемы эндоваскулярного лечения пациентов с сопутствующим поражением коронарных артерий при выраженном аортальном стенозе в эру транскатетерного протезирования аортального клапана.

Ключевые слова: аортальный стеноз, аортокоронарное шунтирование, стентирование коронарных артерий.

CHOICE OF SURGICAL STRATEGY IN PATIENTS WITH SEVERE AORTIC STENOSIS AND CONCOMITANT CORONARY ARTERY DISEASE

**D. D. ZUBAREV, D. A. KHELIMSKII, O. V. KRESTYANINOV, D. S. GRANKIN, E. I. KRETOV,
R. U. IBRAGIMOV, V. I. BAISTRUKOV, E. M. KIM, A. V. MARCHENKO, D. A. REDKIN,
I. A. NARYSHKIN, R. A. NAIDENOV, E. A. POKUSHALOV, A. M. KARASKOV**

***Academician Ye. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology,
Ministry of Health Care of Russian Federation. Novosibirsk, Russia***

The article presents analytical review of literature data on the problem of combined lesions of the aortic valve and coronary arteries. It outlines the current views on the assessment approach to the selection of methods and volume of surgical intervention and reflects the current state of the problem of endovascular treatment of patients with concomitant coronary artery in patients with severe aortic stenosis in the era of transcatheter aortic valve implantation.

Key words: aortic stenosis, coronary artery bypass surgery, coronary artery stenting.

Введение

Стеноз аортального клапана является самой часто встречающейся формой клапанной патологии сердца среди лиц преклонного возраста и зачастую возникает совместно с ишемической болезнью сердца (ИБС) [1]. Частое сочетание пороков аортального клапана (АоК) и ИБС является важной проблемой, вызывающей большой интерес как в вопросах оптимальной диагностики, так и хирургического лечения этой сочетанной патологии. Эпидемиологические и гистопатологические данные свидетельствуют о том, что дегенеративный кальцинированный аортальный стеноз (АоСт) – это комплексная патология, имеющая сходство как с атеросклерозом, так и с эластокальцинозом [2]. Более того, факторы риска при АоСт идентичны таковым при атеросклерозе и ИБС [3]. Поэтому совершенно не удивительно, что значимое поражение коронарного русла присутствует

у лиц с тяжелым АоСт. Распространенность ИБС также увеличивается с возрастом и встречается у более чем 50 % пациентов с АоСт возрастом более 70 лет и у 65 % пациентов возрастом более 80 лет [4]. Стандартным методом лечения пациентов с сочетанием АоСт и ИБС является одномоментное хирургическое протезирование аортального клапана и аортокоронарное шунтирование (АКШ). Число таких операций неуклонно растет: в России в 2014 году количество сочетанных операций по сравнению с 2013 годом увеличилось на 21 %, в 2014 году составило 1 153 [5]. Однако в последнее время подход к лечению больных высокой группы риска сдвинулся в сторону транскатетерного протезирования АоК. Но и соответствующее лечение значимой ИБС у таких пациентов при использовании менее инвазивного подхода имеет свои подводные камни. В данной статье представлен аналитический обзор литературных данных

по проблеме сочетанного поражения аортального клапана и коронарных артерий. Изложены современные взгляды на оценку подхода к выбору методики и объему хирургического вмешательства. Отражено современное состояние проблемы эндovasкулярного лечения пациентов с сопутствующим поражением коронарных артерий при выраженном аортальном стенозе в эру транскатетерного протезирования аортального клапана.

*Кальциноз аортального клапана
и эпидемиология ИБС*

Распространенность ИБС у пациентов, получающих хирургическое лечение в виде замены клапана, коррелируется не только с возрастом, но и со степенью кальцинирования самого клапана [1, 6]. Это было продемонстрировано в большом Шведском регистре, в котором участвовали лица с одномоментным протезированием АоК и АКШ. Различие в возрасте было представлено следующим образом: 7,2 % – люди младше 50 лет, 30,2 % – от 51 до 60 лет, 41,2 % – от 61 до 70 и 51,2 % пациентов были старше 71 года [7]. При обследовании 388 человек (средний возраст – 72 года), имеющих кальциноз АоК и прошедших коронарографию, наблюдалась статистически достоверная взаимосвязь между кальцинозом АоК и ИБС. Таким образом, кальциноз АоК может служить маркером атеросклероза коронарных артерий [6]. Наличие кальциноза АоК, так же, как и митрального, фактически напрямую является результатом развития системного сосудистого атеросклероза, ведущего к ИБС. Проанализировав аутопсии лиц старше 65 лет, Робертс с соавт. [8] показали, что у 100 % людей, имеющих кальциноз аортального или митрального клапанов, также имеются кальцификации в одной или более коронарных артериях. Эта находка в дальнейшем была подтверждена путем патологоанатомических исследований, показавших, что скопления пенистых клеток, присущих ранним стадиям атеросклероза, могут быть обнаружены как в эндотелии коронарных артерий, так и в створках АоК даже у лиц 20–30 лет [3, 9].

Симптомы ИБС у пациентов с АоСт

Наличие симптомов стенокардии имеет ограниченную ценность для диагностики ИБС у пациентов с АоСт, поскольку стенокардия является наиболее часто встречающимся проявлением обоих заболеваний. Различные примеры продемонстрировали, что встречаемость ИБС у лиц с АоСт одинакова как у людей со стенокардией, так и без нее. В недавнем исследовании Рап с соавт. проанализировали данные 272 пациентов с аорталь-

ным стенозом, которым выполнялась селективная коронарография. Из 272 пациентов у 160 присутствовала стенокардия (59 %). Из 160 пациентов со стенокардией 69 имели поражения коронарных артерий (43 %). У 79 из 112 пациентов (71 %) без стенокардии не было поражений коронарных артерий, в то время как у 33 (29 %) пациентов без стенокардии были обнаружены поражения коронарных артерий. Таким образом, частота ишемической болезни сердца была сходной у пациентов со стенокардией (43 %) и без нее (29 %) ($p=0,29$). В этом исследовании чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность стенокардии в идентификации ИБС составили 68, 46, 43 и 71 % соответственно [1]. Различные исследования свидетельствуют о том, что только половина пациентов с АоСт и стенокардией имеют ангиографически значимое поражение коронарного русла. Тогда как у второй половины пациентов с АоСт и стенокардией, но без ИБС сниженный резерв коронарного кровотока приводит к нарушению баланса между поступлением и расходом кислорода миокардом, что в свою очередь приводит к стенокардии. Учитывая низкую ценность стенокардии в определении ИБС, коронарография рекомендована европейским обществом кардиологов в следующих случаях: у пациентов, имеющих ИБС в анамнезе, у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка, у пациентов с предполагаемой ишемией миокарда, у мужчин старше 40 лет и у постменопаузальных женщин, у лиц, имеющих один и более фактор риска ИБС [10].

Влияние ИБС на результаты хирургического протезирования аортального клапана (ПАК)

Наличие сопутствующей патологии коронарных артерий расценивается как важный фактор риска у пациентов, подвергающихся хирургической коррекции аортального стеноза, и имеет огромную прогностическую ценность для определения частоты смертности при протезировании АоК. Было продемонстрировано, что наличие ИБС увеличивает риск хирургической замены клапана, поэтому в основном рекомендована одномоментная реваскуляризация коронарных сосудов [11, 12]. У пациентов, которым показано проведение ПАК, риск возникновения ИБС, требующей проведения реваскуляризации миокарда, возрастает с возрастом. Исследования показали, что у пациентов в возрасте от 61 до 70 лет, выполнение сопутствующего АКШ требовалось в 40 % случаев, тогда как в группе пациентов в возрасте старше 80 лет АКШ проводилась

в >65 % случаев. Рекомендации Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца относительно пациентов с клапанной патологией сердца (класс 1) гласят, что пациенты, планируемые к протезированию аортального клапана со стенозом одной из основных коронарных артерий >70 % или стенозом ствола левой коронарной >50 %, должны быть шунтированы [13] (рис. 1). Рекомендации Европейского общества кардиологов также говорят в пользу полной реваскуляризации пациентов с тяжелым АоСт, подвергающихся хирургическому протезированию АоК, для улучшения отдаленных результатов [10]. Однако анализ ряда хирургических баз данных показал, что сопутствующее АКШ приводит к росту периоперационной и краткосрочной смертности в случаях ПАК [14–16]. Так, данные, включающие

10 тыс. пациентов, перенесших операцию на сердце, предоставленные Нью-йоркской системой кардиохирургического учета, свидетельствуют о риске смертности на уровне 4,4 % для изолированного протезирования АоК и 8,9 % для протезирования + АКШ [14]. Это также подтверждается недавним большим наблюдательным исследованием, сравнивающим результаты между пациентами с изолированным АоСт, прошедших протезирование АоК, пациентами с тяжелым АоСт и ИБС, перенесших только ПАК, и пациентами с тяжелым АоСт и ИБС, перенесших ПАК и АКШ [17]. У всех пациентов в исследовании проводилась коронарография в рамках предоперационной оценки. Полученные результаты подтвердили сделанные ранее выводы, что в краткосрочной и долгосрочной перспективе смертность была выше у пациентов, подвергав-

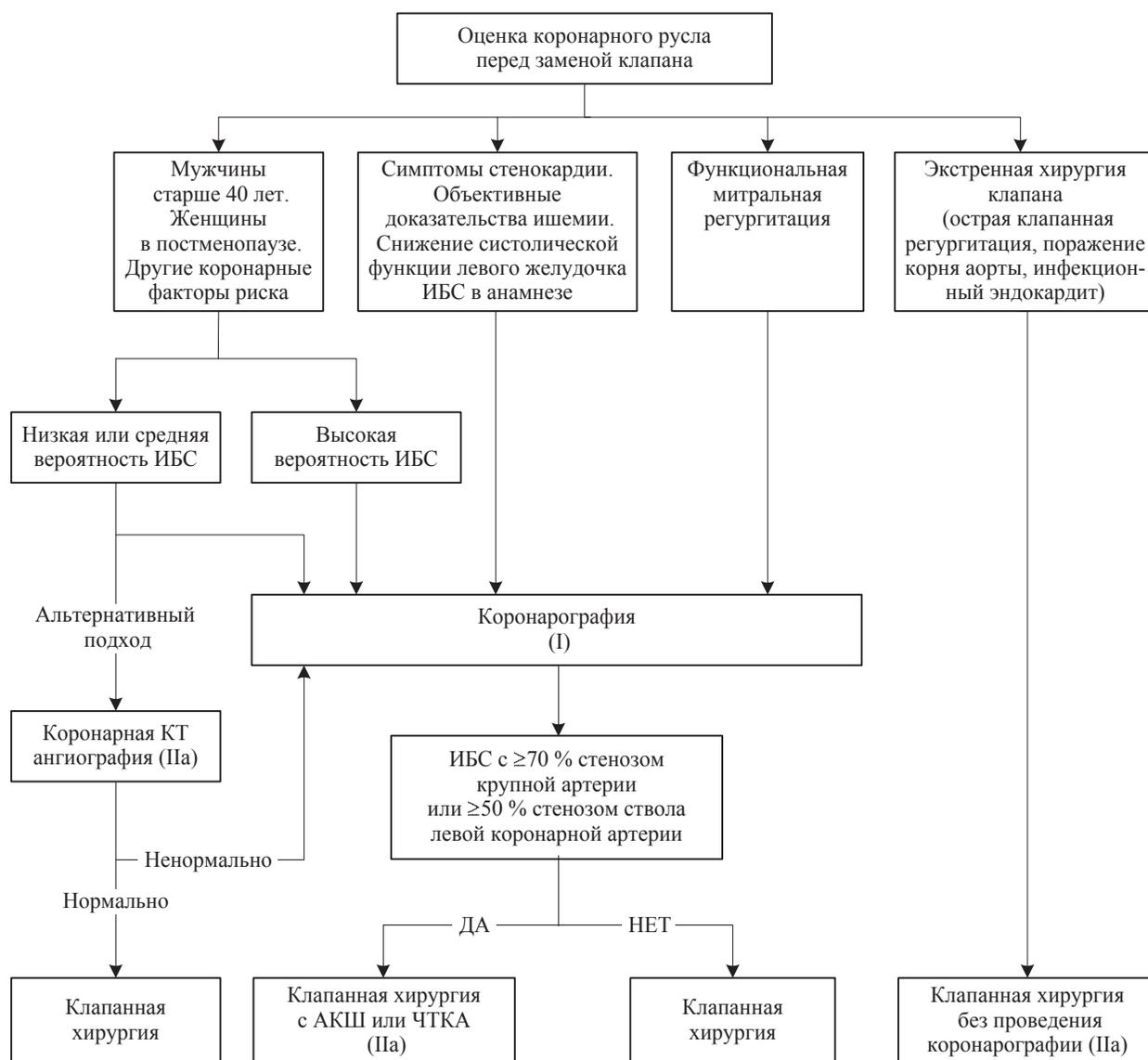


Рис. 1. Алгоритм ведения пациентов с клапанной патологией в сочетании с ИБС

шихся ПАК и АКШ. Однако как только пациенты были подобраны с учетом различий в базовых сопутствующих заболеваниях, через 10 лет наблюдения выживаемость была похожей между пациентами с изолированным АоСт и АоСт с ИБС (93 % против 93 %, 80 % против 80 %, 55 % по сравнению с 50 % к 1,5 и 10 годам соответственно). В то же самое время не существует рандомизированных контрольных исследований, в которых бы сравнивались результаты ПАК с АКШ с результатами ПАК на фоне ИБС. Возможно, что увеличение как краткосрочной, так и долгосрочной смертности у пациентов после ПАК с АКШ, по сравнению с пациентами после ПАК, связано с более тяжелыми и диффузными формами атеросклероза в первой группе, что делает сложным сравнение двух групп пациентов с учетом тяжести заболевания в первой группе [4].

Результаты чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у пациентов с АоСт

Поскольку хирургическое протезирование аортального клапана и АКШ на протяжении многих лет являются методом выбора для лечения пациентов с аортальным стенозом и сопутствующей ИБС, ЧКВ применялось нечасто в этой группе пациентов. Поэтому данные касательно исходов после применения ЧКВ ограничиваются обзорными исследованиями.

В крупном исследовании Goel с соавт. [18] проанализировали краткосрочные результаты 254 пациентов с АоСт и ИБС, которым проводилось ЧКВ. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от присутствия АоСт. ЧКВ выполнялось у этих больных по одной из следующих причин:

- 1) острый коронарный синдром при наличии значимого стеноза коронарной артерии ($\geq 70\%$);
- 2) стенокардия, симптомы которой были обусловлены в большей степени ИБС, чем аортальным стенозом, или если у пациента имелся высокий риск открытой операции.

В исследовании не было обнаружено различий между группами по уровню 30-дневной летальности (4,3 против 4,7 %, HR 0,51–1,69; $p=0,2$). Высокая смертность, наблюдаемая в обеих группах является свидетельством природы высокого риска данной популяции пациентов. Субанализ группы пациентов с АоСт показал, что у пациентов с низкой фракцией выброса ($\leq 30\%$) или высоким риском по шкале STS (≥ 10 баллов) 30-дневная смертность после ЧКВ была значительно выше. Прочие краткосрочные осложнения ЧКВ, в том числе смерть во время процедуры, перипроцедур-

ный инфаркт миокарда, диссекция, перфорация, тампонада сердца, осложнения в месте доступа, контраст-индуцированная нефропатия, достоверно не различались между группами. Исходя из этих данных, авторы пришли к выводу, что ЧКВ может быть выполнена у пациентов с АоСт без повышенного риска краткосрочной смертности или процедурных осложнений по сравнению с аналогичными пациентами без сопутствующего АоСт.

Результаты гибридных вмешательств у пациентов с АоСт

Наряду с одномоментной тактикой хирургического лечения сочетанной клапанной и коронарной патологии получил признание гибридный метод лечения. Под гибридным методом лечения сочетанной патологии принято считать комбинацию ЧКВ и коррекцию клапанной патологии в условиях искусственного кровообращения. Существует два подхода по отношению к срокам между ЧКВ и коррекцией клапанной патологии: двухэтапный подход (сроки между вмешательствами 7–14 дней) и метод one-stop (ЧКВ и протезирование клапана сердца проводятся в один день). У тяжелых больных старшей возрастной группы с сочетанной коронарной и клапанной патологией гибридный метод лечения позволяет значительно снизить послеоперационную летальность.

Как уже отмечалось выше, традиционным методом лечения тяжелого АС с сопутствующей ИБС является протезирование аортального клапана с одномоментным АКШ. Однако при таком комбинированном вмешательстве смертность значительно выше, чем при изолированном протезировании аортального клапана [18]. Также комбинированное ПАК/АКШ менее благоприятно у пациентов с плохим состоянием сосудистых кондуитов, пациентов с ОКС, а также пациентов, требующих реоперации на клапане. По этим причинам было предложено, что некоторые пациенты могут извлечь пользу из процедуры, в которой ПАК сочетается с ЧКВ. Таким образом, операция с высокой степенью риска делится на две процедуры потенциально более низкого риска. Тем не менее важной задачей этого гибридного подхода является выбор оптимального времени ЧКВ с учетом необходимости двойной антиагрегантной терапии и ее возможного вклада в увеличение риска кровотечения во время ПАК. Стоит отметить, что все исследования по изучению гибридных процедур включали в себя минимально инвазивное ПАК [19].

Сочетание ЧКВ с хирургической заменой клапана впервые было исследовано Бирном с соавт.

[20] в одноцентровом ретроспективном исследовании с участием 26 пациентов, перенесших ЧКВ с последующим протезированием аортального или митрального клапана. Ангиопластика выполнялась либо по причине острого коронарного синдрома (24 пациента) или из-за высокого риска повторного оперативного вмешательства на клапане (2 пациента). Протезирование клапана проводилось в среднем через 5 дней после ЧКВ. Оперативная летальность составила 3,8 %, что значительно ниже, чем смертность, рассчитанная по шкале STS (22 %). Следует отметить высокий уровень гемотрансфузии (85 %), вероятно, из-за двойной антиагрегантной терапии после ЧКВ. Выживаемость через 1 год, 3 и 5 лет составила 78, 56 и 44 % соответственно. В то время как это исследование было ограничено его небольшим размером выборки и гетерогенной популяцией пациентов, оно продемонстрировало возможность выполнения ЧКВ до ПАК.

Идея объединения ПАК с ЧКВ была пересмотрена Brinster с соавт. [21] в проспективном наблюдательном исследовании из 18 пациентов, которым проводилось МИ ПАК и ЧКВ. В отличие от предыдущего исследования, ангиопластика в данном исследовании проводилась либо в тот же день, либо вечером накануне операции. Примечательно, что менее чем у половины пациентов (44 %) потребовалось послеоперационное переливание крови, вероятно, из-за короткого периода времени между процедурами, которое не допускает полного ингибирования тромбоцитов от клопидогреля до хирургического вмешательства. В этом исследовании был отмечен только один летальный исход.

В самом крупном на сегодняшний день исследовании, проведенном Сантана с соавт. [22], изучали 65 пациентов с ИБС с аортальным (47,7 %), митральным (36,9 %) или сочетанным аортальным и митральным (15,4 %) пороком, которые подвергались плановому ЧКВ с последующей операцией на клапане в течение 60 дней. Эта когорта сравнивалась с контрольной группой из 52 пациентов, подвергавшихся одномоментной операции на клапане с АКШ. Среднее время между ЧКВ и операцией на клапане составило 24 дня. Госпитальная летальность отсутствовала в группе ЧКВ по сравнению с двумя (3,8 %) в контрольной группе ($p=0,11$). Комбинированная конечная точка (госпитальная смертность, почечная недостаточность или инсульт) наблюдалась в 1 (1,5 %) случае в группе ЧКВ по сравнению с 15 (28,8 %) в контрольной группе ($p=0,001$). Длительность нахождения в реанимации и время общего пребы-

вания в стационаре также были меньше в группе ЧКВ. Однако среднее количество переливаний крови достоверно не различалось между группами. В то время как это исследование показало потенциальную перспективность сочетания клапанной хирургии и ЧКВ, важно отметить, что это было ретроспективное наблюдательное исследование гетерогенной группы пациентов с 30-дневным периодом наблюдения.

В целом имеющиеся исследования показывают возможность гибридного подхода к лечению пациентов с AoСт в сочетании с ИБС. Важным вопросом является выбор времени процедур и назначение антитромботической терапии. Дальнейшие исследования, в том числе рандомизированные исследования, необходимы для уточнения клинической пользы этой стратегии лечения, особенно в отношении долгосрочных результатов.

*Распространенность ИБС
у пациентов, которым было назначено
транскатетерное протезирование
аортального клапана (ТПАК)*

Пациенты, которым было рекомендовано проведение ТПАК, существенно не отличаются от пациентов, подвергающихся хирургическому ПАК. Так, обширная ИБС присутствует у 40–75 % таких пациентов [23, 24]. В регистре FRANCE 2 (French Aortic National CoreValve and Edwards), который является самым большим из опубликованных мультицентровых исследований, включающим в себя 3 195 пациентов после ТПАК, 48 % из которых имели ИБС [25], значительное число пациентов, которым было назначено ТПАК, также имели ранее перенесенный инфаркт миокарда (от 12 до 51 %), процедуры чрескожной или хирургической реваскуляризации в анамнезе (от 14 до 48 %). К сожалению, большинство из опубликованных исследований не содержат данных о невазуляризованных формах ИБС у пациентов до проведения ТПАК. Единственное рандомизированное исследование по ТПАК под названием PARTNER исключало пациентов с непролеченной ИБС, требующих реваскуляризации [23, 24]. Однако, как показывает каждодневная практика, пациенты, которым рекомендовано ТПАК, часто имеют сопутствующую ИБС в анамнезе [26,27]. Для лечения таких сопутствующих ИБС, нашедших отражение в регистрах, использовались различные стратегии, что породило ряд вопросов относительно безопасности выполнения ТПАК у пациентов без предварительной реваскуляризации ИБС, как и вопросов о проведении ЧКВ у пациентов с AoСт, которым позднее может потребоваться ТПАК.

ЧКВ перед ТПАК

Ключевой вопрос в лечении пациентов высокого риска с тяжелыми формами АС и сопутствующей ИБС касается времени выполнения вмешательства. По-прежнему остается неясным вопрос, нужно ли таким пациентам выполнять ЧКВ перед ТПАК. Логичным решением может быть то, что в случае тяжелых коронарных поражений, которые затрагивают значительную часть миокарда (такие как проксимальные поражения эпикарда), ЧКВ должно проводиться до ТПАК. Сегодня ЧКВ может выполняться до ТПАК, одновременно с ТПАК или после ТПАК. Каждый подход имеет свои «за» и «против».

Потенциальные преимущества ЧКВ до ТПАК включают в себя:

1) облегченный доступ к коронарным сосудам до ТПАК;

2) меньший риск развития ишемии и гемодинамической нестабильности во время желудочковой стимуляции и раскрытия баллона, выполняемых в процессе ТПАК;

3) минимизацию нагрузки на организм пациента, вызванную используемыми контрастными веществами, которые в этом случае вводятся в течение двух разделенных по времени стадий, что уменьшает риск возникновения контраст-индуцированной нефропатии.

Возможные недостатки данного подхода включают в себя:

1) двойную антиагрегантную терапию после ЧКВ, увеличивающую риск кровотечений после ТПАК;

2) безопасность выполнения ЧКВ на фоне тяжелого АС.

Gasparetto и соавт. оценили безопасность и эффективность ЧКВ перед ТПАК [28]. Этот одноцентровой проспективный реестр (Registry COREVALVE) включал 191 пациента с тяжелым АоСт, которым было показано ТПАК. Наличие ИБС было определено, наличие стеноза коронарной артерии более 50 % или предшествующая реваскуляризация миокарда. Чрескожное коронарное вмешательство выполнялось только для поражений, локализованных в проксимальных и средних сегментах основных коронарных ветвей. Хронические окклюзии и поражения небольших сосудов (диаметром менее 2,5 мм) не рассматривались для реваскуляризации. Ангиопластика проводилась только на поражениях коронарных артерий, которые были признаны клинически значимыми после оценки симптоматики, степени риска инфаркта миокарда, до-

казательства ишемии миокарда по данным инвазивного или неинвазивного тестирования и технической возможности выполнения ЧКВ. Из 191 пациента, перенесших ТПАК, ИБС присутствовала у 113 (59,2 %) и ЧКВ проводилось у 39 (20,4 %) пациентов; 30-дневная смертность достоверно не различалась между пациентами с ИБС и без (5,7 % против 2,9 %, $p=0,32$). Однако в группе пациентов с сопутствующей ИБС были более высокие показатели инфаркта миокарда (4,4 % против 0 %, $p=0,08$) и инсульта (2,7 % против 0 %, $p=0,14$). Эти результаты свидетельствуют о том, что ЧКВ перед ТПАК у определенной группы пациентов может привести к результатам, аналогичным тем, которые наблюдаются у пациентов без ИБС.

В другом исследовании, проведенном Abdel-Wahab с соавт. [29], были проанализированы данные по ЧКВ перед ТПАК у 55 пациентов (среднее время между вмешательствами составляло 10 дней). Авторы не выявили ухудшения показателей 30-дневной летальности и исходов в течение первых 6 месяцев по сравнению с группой из 70 пациентов без ИБС, перенесших только ТПАК. Это еще раз подтверждает, что выполнение ЧКВ перед ТПАК является безопасным и эффективным методом. И хотя исследование Abdel-Wahab с соавт. не выявило риска повышенного кровотечения, данный вопрос заслуживает дальнейшего изучения, особенно в свете ранее опубликованных данных исследования Вугне с соавт., в котором сделано предположение, что если после ЧКВ пациенту выполняется операция на клапане (среднее время между вмешательствами – 10 дней), то это приводит к существенному увеличению риска кровотечений. Рядом авторов также предлагается выполнение гибридных процедур, при которых ЧКВ выполняется прямо перед минимально инвазивным ПАК. Здесь следует отметить, что риск постоперационного кровотечения ввиду применения двойной антиагрегантной терапии требует дополнительного изучения.

Одномоментное ЧКВ и ТПАК

Ряд исследователей предлагают проводить ЧКВ наиболее обширных поражений коронарных сосудов одновременно с ТПАК, выполняя одностадийную процедуру [30].

Потенциальные преимущества комбинированного подхода включают в себя:

1) одновременное лечение обеих патологий, и как следствие, исключение потенциальной летальности и инвалидизации после ЧКВ в периоде ожидания назначенного лечения;

2) использование единого артериального доступа для ЧКВ и ТПАК, что потенциально снижает риск осложнений и кровотечений, связанных с сосудистым доступом;

3) возможное сокращение риска возникновения ишемии и гемодинамической нестабильности во время проведения ТПАК, которые могут возникнуть, если ЧКВ проводится непосредственно перед ТПАК [18].

В исследовании Pasic с соавт. таким образом было прооперировано 46 из 419 (11 %) пациентов, перенесших ТПАК [31]. ЧКВ выполнялось сразу после ТПАК. Авторы обосновывают данный подход тем, что АоСт является основным поражением, и его лечение в первую очередь может потенциально улучшить до определенной степени перфузию миокарда, даже на фоне обширного коронарного стеноза. Исследование зафиксировало 2 смерти (4,3 %) в течение 30 дней после ЧКВ+ТПАК. Технический успех был достигнут для всех пациентов, участвовавших в данном исследовании. Авторы пришли к заключению, что комбинированное применение ТПАК и ЧКВ безопасно и целесообразно для тех пациентов, кому лечащий врач считает необходимым проведение ЧКВ. Ограничением данного исследования является отсутствие контрольной группы пациентов, которым проводилось бы только ТПАК или ТПАК после ЧКВ. Обсуждаемый комбинированный подход также может привести к потенциальному росту риска возникновения контраст-индуцированной нефропатии из-за увеличения объема контрастного вещества в рамках одной процедуры. В недавнем исследовании Wenaweser с соавт. проводили комбинированную процедуру ЧКВ+ТПАК, где ЧКВ выполнялось перед ТПАК, в отличие от исследования Pasic с соавт. [32]. Авторы сравнивали исходы этой процедуры с исходами у пациентов, которым ТПАК выполнялось после ЧКВ поэтапно (в среднем 34 дня между вмешательствами). По результатам анализа данных в двух указанных группах не было выявлено статистически существенного различия с точки зрения роста риска возникновения основных видов осложнений, связанных с типом хирургического доступа и развитием кровотечений, угрожающих жизни пациента. Таким образом требуются дальнейшие исследования для выявления преимуществ и недостатков комбинированного подхода.

ЧКВ после ТПАК

На сегодняшний день имеется очень значительное количество описанных случаев, в ко-

торых ЧКВ выполнялось бы после ТПАК [33]. Данный подход уже вызвал ряд нареканий, связанных, главным образом, с проблемами доступа. Каркас стента клапана может в этом случае может препятствовать канюляции коронарных сосудов, а манипуляции с катетером могут потенциально вызвать смещение клапана, хотя это и маловероятно. По мере роста опыта выполнения ТПАК будет выполняться больше исследований, которые прольют свет на вопрос безопасности и целесообразности выполнения ЧКВ после ТПАК в случаях, когда требуется реваскуляризация коронарных сосудов после ТПАК.

Заключение

ИБС – это обычное сопутствующее заболевание у пациентов с тяжелым АС, которые проходят обследование на предмет проведения ПАК. Вопрос влияния ИБС на краткосрочные и долгосрочные исходы ПАК является недостаточно изученным и должен получить научно-обоснованный ответ в результате будущих исследований. На протяжении последних десятилетий ПАК с одномоментным АКШ является методом выбора в лечении пациентов с аортальным стенозом и сопутствующей ИБС. Однако, несмотря на то что современная кардиохирургия сделала огромный шаг в лечении этой группы пациентов, летальность остается достаточно высокой и выбор наиболее оптимальной хирургической тактики при данных заболеваниях, особенно в старших возрастных группах, все еще является сложным решением для хирургов. В настоящее время метод ТПАК становится возможной альтернативой для неоперабельных пациентов и пациентов с высоким риском открытой операции. Все это привело к пересмотру тактики лечения сопутствующей ИБС. В настоящее время получены данные о положительном влиянии ЧКВ на исходы оперативного вмешательства данной категории пациентов. Успешное применение эндоваскулярных методик позволило снизить операционные риски и расширило возможности хирургов в лечении сочетанного аортального стеноза и ИБС. Тем не менее требуются данные рандомизированных исследований, сравнивающих различные подходы в лечении данной патологии, и определения тех групп пациентов, которые получают максимальную пользу от того или иного метода лечения. В этих условиях роль «команды лечащих врачей (heart team)», принимающих решения по стратегии лечения пациентов, в том числе решения по реваскуляризации коронарных сосудов, чрезвычайно важна для оптимизации исходов ПАК.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Vandeplass A., Willems J. L., Piessens J., De Geest H. Frequency of angina pectoris and coronary artery disease in severe isolated valvular aortic stenosis. *Am. J. Cardiol.* 1988; 62: 117–120.
2. Pibarot P., Dumesnil J. G. Improving assessment of aortic stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60: 169–180.
3. Stewart B. F., Siscovick D., Lind B. K., Gardin J. M., Gottdiener J. S., Smith V. E. et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Health Study. J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29: 630–634.
4. Lung B. Interface between valve disease and ischaemic heart disease. *Heart.* 2000; 84: 347–352.
5. Бокерия Л. А., Гудкова П. Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2014. НЦ. ССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. М.; 2015.
6. Bokeriya L. A., Gudkova R. G. Serdechno-sosudistaya khirurgiya – 2014. NTs. SSKh im. A. N. Bakuleva RAMN. Moscow; 2015.
7. Adler Y., Vaturi M., Herz I., Jakobishvili Z., Toaf J., Fink N. et al. Nonobstructive aortic valve calcification: a window to significant coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2002; 161: 193–197.
8. Kvidal P., Bergstrom R., Horte L. G., Stahle E. Observed and relative survival after aortic valve replacement. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 747–756.
9. Roberts W. C. Morphologic features of the normal and abnormal mitral valve. *Am. J. Cardiol.* 1983; 51: 1005–1028.
10. Thubrikar M. J., Deck J. D., Aouad J., Chen J. M. Intramural stress as a causative factor in atherosclerotic lesions of the aortic valve. *Atherosclerosis.* 1985; 55: 299–311.
11. Vahanian A., Baumgartner H., Bax J., Butchart E., Dion R., Filippatos G. et al. Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology, ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on 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.* 2012; 33: 2451–2496.
12. Aranki S., Rizzo R., Couper G., Adams D., Collins J., Gildea J. et al. Aortic valve replacement in the elderly: effect of gender and coronary artery disease on operative mortality. *Circulation.* 1992; 88: 17–23.
13. Dewey T. M., Brown D. L., Herbert M. A., Culica D., Smith C. R., Leon M. B. et al. Effect of concomitant coronary artery disease on procedural and late outcomes of transcatheter aortic valve implantation. *Ann. Thorac. Surg.* 2010; 89: 758–767.
14. Nishimura R. A., Otto C. M., Bonow R. O., Carabello B. A., Erwin J. P., Guyton R. A. et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 14: 735–1097.
15. Hannan E. L., Wu C., Bennett E. V. et al. Risk index for predicting in-hospital mortality for cardiac valve surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2007; 83: 921–929.
16. Nowicki E. R., Birkmeyer N. J., Weintraub R. W. et al. Multivariable prediction of in-hospital mortality associated with aortic and mitral valve surgery in northern New England. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 77: 1966–1977.
17. Kuduvalli M., Grayson A. D., Au J., Grotte G., Bridgewater B., Fabri B. M. A multi-centre additive and logistic risk model for in-hospital mortality following aortic valve replacement. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2007; 31: 607–613.
18. Beach J. M., Mihaljevic T., Svensson L. G., Rajeswaran J., Marwick T., Griffin B. et al. Coronary artery disease and outcomes of aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61: 837–848.
19. Goel S. S., Agarwal S., Tuzcu E. M., Ellis S. G., Svensson L. G., Zaman T. et al. Percutaneous coronary intervention in patients with severe aortic stenosis: implications for transcatheter aortic valve replacement. *Circulation.* 2012; 125: 1005–1013.
20. Paradis J. M., Fried J., Nazif T., Kirtane A., Harjai K., Khalique O. et al. Aortic stenosis and coronary artery disease: What do we know? What don't we know? A comprehensive review of the literature with proposed treatment algorithms. *European Heart Journal.* 2014; 35: 2069–2082. DOI:10.1093/eurheartj/ehu247.
21. Byrne J. G., Leacche M., Unic D., Rawn J. D., Simon D. I., Rogers C. D. et al. Staged initial percutaneous coronary intervention followed by valve surgery ('hybrid approach') for patients with complex coronary and valve disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 14–18.
22. Brinster D. R., Byrne M., Rogers C. D., Baim D. S., Simon D. I., Couper G. S. et al. Effectiveness of same day percutaneous coronary intervention followed by minimally invasive aortic valve replacement for aortic stenosis and moderate coronary disease ('hybrid approach'). *Am. J. Cardiol.* 2006; 98: 1501–1503.
23. Santana O., Funk M., Zamora C., Escolar E., Lamas G. A., Lamelas J. Staged percutaneous coronary intervention and minimally invasive valve surgery: results of a hybrid approach to concomitant coronary and valvular disease. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012; 144: 634–639.
24. Leon M. B., Smith C. R., Mack M. et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1597–1607.
25. Smith C. R., Leon M. B., Mack M. J. et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 2187–2198.
26. Gilard M., Eltchaninoff H., Lung B. et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1705–1715.
27. Dewey T. M., Brown D. L., Das T. S. et al. High-risk patients referred for transcatheter aortic valve implantation: management and outcomes. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 86: 1450–1456.
28. Kapadia S. R., Goel S. S., Svensson L. et al. Characterization and outcome of patients with severe symptomatic aortic stenosis referred for percutaneous aortic valve replacement. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009; 137: 1430–1435.
29. Gasparetto V., Fraccaro C., Tarantini G., Buja P., D'Onofrio A., Yzeiraj E. et al. Safety and effectiveness of a selective strategy for coronary artery revascularization before transcatheter aortic valve implantation. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2013; 81: 376–383.
30. Abdel-Wahab M., Mostafa A. E., Geist V. et al. Comparison of outcomes in patients having isolated transcatheter

aortic valve implantation versus combined with preprocedural percutaneous coronary intervention. *Am. J. Cardiol.* 2012; 109: 581–586.

30. *Mostafa A. E., Geist V., Abdel-Wahab M.* Ad-hoc percutaneous coronary intervention and transcatheter aortic valve implantation as a combined transfemoral procedure. *J. Invasive Cardiol.* 2011; 23: 102–105.

31. *Pasic M., Dreysse S., Unbehaun A.* et al. Combined elective percutaneous coronary intervention and transapical transcatheter aortic valve implantation. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2012; 14: 463–468.

32. *Wenaweser P., Pilgrim T., Guerios E.* et al. Impact of coronary artery disease and percutaneous coronary interven-

tion on outcomes in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention.* 2011; 7: 541–548.

33. *Попов В. А., Ганюков В. И., Козырин К. А., Хаес Б. Л., Григорьев Е. В., Моисеенков Г. В., Барабаш Л. С.* Малоинвазивный гибридный подход к реваскуляризации миокарда. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2013; 6 (6): 4–8.

Popov V. A., Ganyukov V. I., Kozyrin K. A., Khaes B. L., Grigor'ev E. V., Moiseenkov G. V., Barabash L. S. Malo-invazivnyy gibridnyy podkhod k revaskulyarizatsii miokarda. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya.* 2013; 6 (6): 4–8.

Статья поступила 11.05.2016

Для корреспонденции:

Кретов Евгений Иванович

Адрес: 630055, Новосибирск,

ул. Речкуновская, 15

Тел.: 8-913-790-65-33

E-mail: sibvolna2005@yandex.ru

For correspondence:

Kretov Evgeniy

Address: 15, Rechkunovskaya st., Novosibirsk,

630055, Russian Federation

Tel.: +7-913-790-65-33

E-mail: sibvolna2005@yandex.ru

ЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ENDOVASCULAR METHODS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT

УДК 616.132.2-089

РЕЗУЛЬТАТЫ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST ПРИ МНОГОСОСУДИСТОМ КРОНАРНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Р. С. ТАРАСОВ, Ю. Н. НЕВЕРОВА, В. И. ГАНЮКОВ, С. В. ИВАНОВ,
О. Л. БАРБАРАШ, Л. С. БАРБАРАШ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Кемерово, Россия

Цель. Вопрос выбора оптимальной стратегии реваскуляризации для пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) и многососудистым поражением (МП) коронарного русла остается открытым. Целью работы явилась оценка результатов лечения данной группы больных в зависимости от стратегии реваскуляризации.

Материалы и методы. В исследование в рамках проспективного одноцентрового регистра за 2012–2015 годы было включено 362 пациента с ОКСбпST и МП коронарного русла. В зависимости от реализованной стратегии реваскуляризации пациенты были разделены на три группы: поэтапное ЧКВ (ЧКВ – ЧКВ) выполнено 266 (73,4 %) пациентам, коронарное шунтирование (КШ) – 72 больным (19,9 %), первый этап – ЧКВ и второй этап – КШ (ЧКВ – КШ) реализованы 24 (6,6 %) пациентам. Конечными точками исследования стали такие неблагоприятные кардиоваскулярные события, как смерть, инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака (ОНМК/ТИА), повторная реваскуляризация целевого сосуда, кровотечение по шкале BARC (Bleeding Academic Research Consortium). Конечные точки оценивались в период от индексной госпитализации по поводу ОКСбпST до окончания госпитального периода при выполнении второго этапа реваскуляризации (ЧКВ или КШ) или единственного этапа реваскуляризации (КШ).

Результаты. Максимальные значения шкалы GRACE, достигающие 145,81±18,61 балла, были отмечены в группах ЧКВ – ЧКВ и ЧКВ – КШ, тогда как наибольшая выраженность коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX (до 28,75±10,47 балла) в группах ЧКВ – КШ и КШ. Показатель летальности колебался от 2,8 % в группе КШ до 8,3 % в группе ЧКВ – ЧКВ (p=0,5). Частота ИМ от 1,4 % в группе КШ до 8,3 % в группе ЧКВ – КШ (p=0,5). Встречаемость геморрагических осложнений 3–5-го типа по шкале BARC составила от 1,1 % в группе ЧКВ – ЧКВ до 37,5 % в группе ЧКВ – КШ (p=0,003).

Заключение. Отсутствие четких рекомендаций для выбора оптимальной стратегии и сроков реваскуляризации среди пациентов с ОКСбпST при МП коронарного русла приводит к развитию значительного числа неблагоприятных кардиоваскулярных исходов в данной группе пациентов. С учетом полученных в настоящем исследовании результатов становится понятным, что стратегия реваскуляризации для пациентов с ОКСбпST должна осуществляться на основе комплексного применения стратификационных шкал (GRACE, SYNTAX, EuroScore II). При этом КШ (как самодостаточный метод) может являться оптимальной стратегией реваскуляризации для значительно большего числа пациентов, чем применяется в настоящее время.

Ключевые слова: острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, многососудистое поражение, чрескожное коронарное вмешательство, коронарное шунтирование, стратегия реваскуляризации.

RESULTS OF MYOCARDIAL REVASCULARIZATION IN PATIENTS WITH NON-ST-SEGMENT ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROMES IN MULTIVESSEL CORONARY ATHEROSCLEROSIS

R. S. TARASOV, YU. N. NEVEROVA, V. I. GANYUKOV, S. V. IVANOV,
O. L. BARBARASH, L. S. BARBARASH

*Federal State Budgetary Institution Scientific Research Institute
for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia*

Purpose. Selection of the optimal revascularization strategy for patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation (Non-STE-ACS) and multivessel coronary disease (MVD) remains open. The purpose of the study is to evaluate the results of treatment in this group of patients depending on the strategy of revascularization.

Materials and methods. In the study within the prospective registry with 2012–2015 362 patients were included with Non-STE-ACS and MVD. Patients were divided into three groups: staged PCI (PCI – PCI) in 266 (73.4 %) patients, CABG – 72 patients (19.9 %), first step PCI and second step CABG (PCI – CABG) – 24 (6.6 %) patients. Endpoints were major cardiovascular events: death, MI, repeated revascularization, bleeding of BARC score (Bleeding Academic Research Consortium). Endpoints were assessed in the time period from the start until the end of hospitalization with Non-STE-ACS only revascularization (PCI or CABG) or second phase stage (CABG).

Results. Maximum value of GRACE score was in groups of PCI – PCI and PCI – CABG 145.81 ± 18.61 , maximum value of SYNTAX was in PCI – CABG 30.94 ± 2.42 . Mortality from 2.8 % in groups of CABG to 8.3 % in groups of PCI – PCI ($p=0.5$). MI rate from 1.4 % in groups of CABG to 8.3 % in PCI – CABG ($p=0.5$). Rate of bleeding 3–5 type BARC score was 1.1 % in groups of PCI – PCI to 37.5 % in PCI – CABG ($p=0.003$).

Conclusions. The lack of clear guidelines for choice of optimal strategy of revascularization in these patients results in a substantial number of adverse cardiovascular events. Choice of strategy should be based on the use of stratification scores (GRACE, SYNTAX, EuroScoreII). CABG may be optimal revascularization strategy to a much larger number of patients than is currently used.

Key words: non-ST-elevation ACS, multivessel disease, PCI, CABG, strategy of revascularization.

Введение

Распространенность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России превышает аналогичные мировые показатели. Несмотря на снижение показателей смертности от болезней системы кровообращения с 2003 года, смертность от этих заболеваний в стране остается на высоком уровне, составляя в 2014 году 653,9 случая на 100 тыс. населения. Именно ишемическая болезнь сердца остается ведущей причиной заболеваемости, временной утраты трудоспособности, инвалидности и преждевременной смертности, а наиболее значительный вклад вносит острый коронарный синдром (ОКС) [14].

ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) – это наиболее распространенная форма ОКС, при которой смертность и заболеваемость сохраняется на высоком уровне, сопоставимом с отдаленными результатами лечения инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST). Данные регистров показали, что госпитальная смертность пациентов ОКСпST, по сравнению с ОКСбпST, выше (7 и 3,5 % соответственно), но уже через 6 месяцев эти данные сопоставимы (12 и 13 %) [1]. Не вызывает сомнения, что ранняя реваскуляризация приводит не только к купированию симптомов, но и сокращению сроков госпитализации и улучшению прогноза. Показания, сроки реваскуляризации миокарда и выбор метода лечения (чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), коронарное шунтирование (КШ) или сочетание этих методов) зависят от многих факторов, включая состояние пациента, наличие факторов риска и сопутствующих заболеваний, распространенность и выраженность поражения коронарных артерий [6, 15].

Пациенты с ОКСбпST и многососудистым поражением (МП) коронарного русла представляют особую сложность в выборе оптимальной стратегии реваскуляризации. Это обусловлено, в частности, отсутствием четких международных рекомендаций по данному вопросу [4]. В клинической практике в большинстве случаев пациентам с ОКСбпST, имеющим МП коронарных артерий, первым этапом проводится ЧКВ симптом-связанной артерии. Тем не менее в значительном коли-

честве случаев (с учетом выраженности коронарного атеросклероза) оптимальной стратегией реваскуляризации может быть КШ (изолированное или как компонент поэтапной реваскуляризации).

Без ответа остается ряд вопросов, касающихся выбора оптимальной стратегии реваскуляризации у пациентов с ОКСбпST при МП, ее вид, сроки, сочетание ЧКВ и КШ, а также место КШ в лечении данных пациентов.

Таким образом, целью данного исследования явилась оценка результатов реваскуляризации среди пациентов с ОКСбпST и многососудистым коронарным атеросклерозом в зависимости от стратегии лечения.

Материалы и методы

В исследование (одноцентровой проспективный регистр) были включены пациенты с ОКСбпST и МП, поступавшие в Кузбасский кардиологический центр в 2012–2015 годах. Под МП коронарного русла понималось наличие стенозов ($\geq 70\%$) в двух и более крупных ($\geq 2,5$ мм) эпикардальных коронарных артериях или их ветвях. Критериями исключения явились следующие: выраженная острая сердечная недостаточность (Killip III–IV), предшествующее КШ и/или ЧКВ, наличие тяжелой сопутствующей патологии, лимитирующей выживаемость больных.

В зависимости от реализованной стратегии реваскуляризации пациенты были разделены на три группы: поэтапное ЧКВ (ЧКВ – ЧКВ) (266 (73,4 %) пациентов), КШ (72 (19,8 %)), первый этап – ЧКВ и второй этап – КШ (ЧКВ – КШ) (24 (6,6 %)). Конечными точками исследования стали такие неблагоприятные кардиоваскулярные события, как смерть, ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака (ОНМК/ТИА), повторная незапланированная реваскуляризация, клинически значимое кровотечение по шкале BARC (Bleeding Academic Research Consortium). Конечные точки оценивались в период от индексной госпитализации по поводу ОКСбпST до окончания госпитального периода при выполнении второго этапа реваскуляризации (ЧКВ или КШ) или единственного этапа реваскуляризации (КШ).

Критериями ИМ являлись симптомы ишемии миокарда, повышение кардиоспецифических ферментов, изменения на ЭКГ, появление нежизнеспособного миокарда или выявление зон гипокинеза или акинеза, выявление интракоронарного тромбоза [13]. Под мультифокальным атеросклерозом (МФА) понималось поражение двух и более сосудистых артериальных бассейнов (коронарные артерии, брахиоцефальные артерии, артерии нижних конечностей). Значимыми геморрагическими осложнениями считались соответствующие третьей и более градации по классификации BARC.

Каждая из групп пациентов оценивалась с использованием трех прогностических шкал GRACE (риск неблагоприятного исхода и показателя к активной инвазивной тактике при ОКС), SYNTAX (выраженность коронарного атеросклероза), EuroScore II (выраженность сопутствующей патологии, тяжесть клинического статуса и риск хирургических осложнений).

Сравнение количественных признаков в группах проводили с помощью критерия Манна – Уитни. При оценке качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Результаты исследований обработаны при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows 6.0 (StatSoftInc., США).

Результаты

Общая группа пациентов с ОКСбпСТ и МП (n=380) характеризовалась достаточно высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (среднее значение по шкале GRACE – 134±30,8 балла). При этом более 42 % больных имели показатель GRACE ≥140 баллов, что соответствовало высокому риску и требовало реализации активной инвазивной стратегии лечения в первые сутки от начала заболевания. Значимый стеноз ствола левой коронарной артерии (СтЛКА) был диагностирован у 14,2 % пациентов. Дополнительные факторы риска в виде сахарного диабета встречались у 20 % больных, наличие постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) у каждого четвертого, признаки МФА были выявлены почти в трети случаев. Средняя продолжительность индексной госпитализации составила 15,7±4,3 дня (10 до 35 дней) (табл. 1).

Исследуемые группы пациентов были сопоставимы по встречаемости ПИКС и сахарного диабета. Больные группы КШ отличались наименьшими значениями фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), тем не менее средние показатели глобальной сократительной способности миокарда в группах находились на удовлетворительных

значениях. Для группы КШ в сравнении с группами ЧКВ – ЧКВ и ЧКВ – КШ было характерным преобладание пациентов мужского пола, более старший возраст, а также высокая встречаемость поражения СтЛКА (≥50 %) и наличие МФА. Средний временной интервал между этапами реваскуляризации в группах ЧКВ – ЧКВ и ЧКВ – КШ, а также до выполнения операции в группе КШ находился в диапазоне 30 дней (табл. 2).

Таблица 1

Общая клинико-демографическая характеристика пациентов с ОКСбпСТ и МП (n=380)

Показатель	n	%
Средний возраст, лет	61,7±8,6 (56–68)	
Мужской пол	253	66,6
Фракция выброса левого желудочка, %	56,8±9,2 (52–63)	
Среднее значение по шкале GRACE, балл	134±30,8	
GRACE ≥140, балл	161	42,4
Среднее значение по шкале SYNTAX, балл	23,5±11,2	
Поражение СтЛКА ≥50 %	54	14,2
Хроническая почечная недостаточность	18	4,7
Сахарный диабет	76	20
ПИКС	90	23,7
Мультифокальный атеросклероз	111	29,2
Резидуальные явления ОНМК	23	6

Следует отметить, что с 2012 по 2015 год помимо 362 пациентов с ОКСбпСТ и МП коронарного русла, включенных в регистр и получивших реваскуляризацию, имелось также 18 больных (4,7 %), в выполнении реваскуляризации которым было отказано. Основанием для этого было различное сочетание таких факторов, как: диффузное поражение коронарных артерий с невозможностью выполнения и/или крайне высоким риском ЧКВ, неудовлетворительное состояние дистального коронарного русла и/или крайне высокий риск КШ (низкая сократительная способность левого желудочка, тяжелая сопутствующая патология, ожирение, прием препаратов двойной антитромбоцитарной терапии и высокий риск геморрагических осложнений). Таким образом, основной выборкой пациентов для оценки исходов различных стратегий реваскуляризации в настоящем исследовании является когорта из 362 пациентов.

Значимых межгрупповых различий по средним значениям шкал GRACE, SYNTAX и EuroScore II получено не было, тем не менее очевидно, что группа КШ характеризовалась наименьшим зна-

Таблица 2

Сравнительная клиничко-демографическая характеристика исследуемых подгрупп

Показатель	Группа			p		
	ЧКВ – ЧКВ, n=266 (1)	ЧКВ – КШ, n=24 (2)	КШ, n=72 (3)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Средний возраст, лет	61,3±8,5	60,1±10,2	62,6±7,2	0,2	0,02	0,07
Мужской пол, n (%)	179 (67)	16 (66,7)	58 (80,6)	0,9	0,04	0,3
ФВЛЖ, %	57,6±9,1	55,8±8,4	54,8±8,9	0,2	0,002	0,4
Поражение СтЛКА ≥50 %, n (%)	33 (12,5)	3 (13)	18 (37,7)	0,8	0,01	0,3
ХПН, n (%)	13 (4,9)	1 (4,2)	4 (5,6)	0,7	0,9	0,8
Сахарный диабет, n (%)	57 (21,4)	6 (25)	13 (18,3)	0,6	0,5	0,7
ПИКС, n (%)	67 (23,9)	4 (12,5)	19 (27,5)	0,4	0,8	0,3
МФА, n (%)	70 (26,3)	9 (37,5)	32 (45,1)	0,3	0,005	0,7
Резидуальные явления ОНМК, n (%)	16 (6)	2 (8,3)	7 (9,7)	1	0,4	0,8
Интервал времени между этапами реваскуляризации*, дни	33,1±5,4	15,6±3,8	18,3±7,2	0,4	0,4	0,3

Примечание. ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, СтЛКА – ствол левой коронарной артерии, ХПН – хроническая почечная недостаточность, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, МФА – мультифокальный атеросклероз.

* Интервал времени между ЧКВ – ЧКВ, ЧКВ – КШ или до выполнения КШ.

чением GRACE и максимальными показателями SYNTAX и EuroScore II. При этом в группе ЧКВ – КШ показатель GRACE имел максимальные значения, наряду с высокими значениями выраженности коронарного атеросклероза (SYNTAX) и хирургического риска (EuroScore II). Пациенты группы ЧКВ – ЧКВ характеризовались промежуточным значением шкалы GRACE и минимальными показателями SYNTAX и EuroScore II.

Госпитальные результаты реваскуляризации в группах пациентов отражены в таблице 3. Несмотря на отсутствие значимых различий между группами, большинство случаев с фатальными исходами наблюдалось в группе поэтапной рентгеноэндоваскулярной реваскуляризации (ЧКВ – ЧКВ). При этом у 12 пациентов основной причиной смерти стало развитие ИМ, в трех из этих случаев – на фоне тромбоза стента. В остальных случаях развитие фатального исхода было связано с высокой технической сложностью ЧКВ на фоне выраженного коронарного атеросклероза при исходно высоком риске неблагоприятных кардиоваскулярных событий. Стратегия ЧКВ – ЧКВ ассоциировалась с наименьшим риском развития значимых кровотечений.

Риск смерти, ИМ и повторной реваскуляризации в госпитальном периоде наблюдения при выполнении операции КШ находился на минимальном уровне. Летальные исходы в группе КШ были связаны прежде всего с интраоперационным ИМ, острой сердечной и дыхательной недостаточностью в раннем послеоперационном периоде, что потребовало в обоих случаях подключения аппа-

рата экстракорпоральной мембранной оксигенации. Для данной стратегии риск «больших» кровотечений был промежуточным.

Госпитальные исходы гибридной стратегии реваскуляризации (ЧКВ – КШ) продемонстрировали промежуточные значения смертности, максимальную в данной выборке частоту значимых геморрагических осложнений, ИМ и повторной реваскуляризации (табл. 3).

Обсуждение

Не вызывает сомнений, что своевременная реваскуляризация миокарда является главным фактором, влияющим на выживаемость пациентов с ОКСбпСТ. В связи с этим стратификацию риска среди данных пациентов при помощи шкалы GRACE следует проводить как можно раньше для выделения пациентов высокого риска, требующих применения ранней инвазивной стратегии и выполнения им реваскуляризации в кратчайшие сроки [2]. В шкале GRACE используются основные клинические характеристики (возраст, частота сердечных сокращений, систолическое артериальное давление, степень острой сердечной недостаточности, наличие остановки сердца на момент поступления пациента), оценка изменений на ЭКГ и биохимических маркеров (кардиоспецифические ферменты, уровень креатинина сыворотки), позволяющие оценить риск негативных сердечно-сосудистых исходов при условии выбора консервативной стратегии лечения [5].

Не менее половины пациентов с ОКСбпСТ характеризуются значимым МП коронарного русла,

Таблица 3

Госпитальные исходы реваскуляризации с учетом объективных шкал

Показатель	Группа				p		
	ЧКВ – ЧКВ, n=266 (1)	ЧКВ – КШ, n=24 (2)	КШ, n=72 (3)	ОКСбпСТ и МП, n=362	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
GRACE, балл	138,4±25,3	145,8±18,6	118±32,41	133,7±30,8	0,2	0,5	0,7
SYNTAX, балл	20,9±10,6	27,1±11,2	28,7±10,5	23,5±11,2	0,4	0,5	0,1
EuroScore II, балл	3,9±2,3	4,1±1,9	4,6±2,1	4,3±0,2	0,05	0,2	0,2
Смерть, n (%)	22 (8,3)	1 (4,2)	2 (2,8)	25 (6,9)	0,8	0,2	0,7
ИМ, n (%)	13 (4,9)	2 (8,3)	1 (1,4)	16 (4,4)	0,4	0,2	0,1
ОНМК, n (%)	0	0	0	0	—	—	—
Геморрагические осложнения по BARC, тип 1–2, n (%)	3 (1,1)	0	0	3 (0,8)	0,3	0,8	—
Геморрагические осложнения по BARC, тип 3–5, n (%)	3 (1,1)	9 (37,5)	8 (11,1)	20 (5,5)	0,0001	0,00002	0,003
Повторная реваскуляризация, n (%)	6 (2,3)	1 (4,2)	0	7 (1,9)	0,9	0,4	0,6

Примечание. ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК/ТИА – острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака, TVR – повторная реваскуляризация целевого сосуда, кровотечение по шкале BARC (Bleeding Academic Research Consortium).

что предъявляет особые требования к выбору оптимальной стратегии реваскуляризации с применением поэтапного рентгеноэндоваскулярного (ЧКВ – ЧКВ), или гибридного (ЧКВ – КШ) подхода, или одноэтапной операции КШ [5, 6, 11]. Результаты представленного исследования подтверждают высокую сложность популяции пациентов ОКСбпСТ с точки зрения их клинического и анатомо-ангиографического статуса. Так, 14 % больных имели значимое поражение СтЛКА, 29 % – МФА, почти четверть – сахарный диабет. Подтверждением этого являются и средние для выборки значения шкалы GRACE (134±30,8 балла), отражающей исходный риск развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий, и шкалы SYNTAX (23,5±11,2 балла), отражающей выраженность коронарного атеросклероза.

В настоящее время не существует достаточной доказательной базы, которая позволяла бы аргументированно и стандартизованно осуществлять выбор оптимального способа реваскуляризации для пациентов с ОКСбпСТ, имеющих множественный коронарный атеросклероз. Так, Европейские рекомендации по реваскуляризации миокарда для лечения пациентов с ОКСбпСТ от 2015 года представляют выбор оптимальной стратегии реваскуляризации на усмотрение кардиокоманды конкретной клиники с учетом собственных предпочтений, выраженности коронарного атеросклероза и других клинических факторов [4].

На наш взгляд, для определения оптимальных стратегий реваскуляризации и сроков их реализации среди пациентов с ОКСбпСТ, имеющих множественный коронарный атеросклероз, представ-

ляется целесообразным использовать комплекс прогностических шкал, направленных на оценку сердечно-сосудистого риска (GRACE), выраженность коронарного атеросклероза (SYNTAX), а также сопутствующую патологию и риск операции (EuroScore II). Первым шагом к разработке модели выбора оптимальной стратегии реваскуляризации с использованием комплекса прогностических шкал должна быть оценка основных показателей пациентов с ОКСбпСТ в реальной клинической практике, применяемых стратегий реваскуляризации и ее исходов на примере клинического регистрового исследования, что и послужило основной целью настоящей работы.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в настоящее время приоритетной стратегией реваскуляризации для пациентов с ОКСбпСТ, имеющих множественный коронарный атеросклероз, является поэтапное рентгеноэндоваскулярное лечение (ЧКВ – ЧКВ) – 73,5 % (n=266). Далее по частоте использования следуют операция КШ – 19,9 % (n=72) и стратегия с применением эндоваскулярного и хирургического способа (ЧКВ – КШ) – 6,6 % (n=24). Объективными предпосылками к этому являются совершенствование техники выполнения ЧКВ и применяемого инструментария, с одной стороны, и сложности организации экстренной хирургической службы, способной в режиме 24/7 выполнять операцию КШ, – с другой. Кроме того, значительные ограничения в работу экстренной кардиохирургической службы вносят аспекты, связанные с двойной антитромбоцитарной терапией, рутинно назначаемой всем пациентам с ОКС на догоспитальном этапе или

при поступлении в клинику, а также значительно большие по сравнению с ЧКВ интервалы времени, требующиеся для выполнения операции [11].

При анализе госпитальных исходов различных стратегий реваскуляризации при лечении больных с ОКСбпST с МП коронарного русла становится очевидным, что в условиях отсутствия четких рекомендаций по выбору оптимальной стратегии реваскуляризации для этих пациентов, основанных на объективных критериях (прогностические шкалы), определенная часть пациентов может подвергаться неоптимальной для них стратегии лечения, что приводит к получению субоптимальных результатов. Вполне обоснованным выглядит выбор ЧКВ в качестве первого этапа реваскуляризации для пациентов, имеющих высокий риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий (GRACE >140 баллов) и требующих реализации ранней инвазивной стратегии лечения. В проведенном исследовании максимальные значения по шкале GRACE имели пациенты из групп ЧКВ – ЧКВ и ЧКВ – КШ.

Важнейшим критерием обоснованного выбора в качестве стратегии лечения или этапа реваскуляризации для пациентов с ОКСбпST с множественным гемодинамически значимым поражением коронарного русла КШ является выраженность коронарного атеросклероза, оцененного при помощи шкалы SYNTAX. С учетом среднего значения показателя SYNTAX ($23,5 \pm 11,2$ балла) в общей исследуемой группе пациентов и частоты гемодинамически значимого поражения СтЛКА (в 14 % случаев) становится очевидным, что КШ (как самостоятельный метод или в составе поэтапной реваскуляризации) должно применяться у значительного числа больных, что является оптимальным для них стратегией реваскуляризации. Действительно, полученные результаты показали, что КШ (КШ или ЧКВ – КШ) применялось у 26,5 % пациентов. Принимая во внимание то, что такие стратегии реваскуляризации, как ЧКВ – ЧКВ и ЧКВ – КШ, в большей степени ассоциировались с развитием основных неблагоприятных кардиоваскулярных событий, можно предположить, что КШ в качестве самостоятельного способа реваскуляризации у пациентов с ОКСбпST должно применяться чаще. Это может привести к улучшению результатов лечения пациентов с ОКС в целом, в том числе и в связи с увеличением доступности реваскуляризации (около 5 % исследуемой выборки не получили реваскуляризацию), со снижением смертности, частоты повторной реваскуляризации и значимых геморрагических осложнений (максималь-

ный риск «больших» кровотечений наблюдался при реализации стратегии ЧКВ – КШ).

Действительно, значимые геморрагические осложнения (3–5-го типа по шкале BARC) встречались у 5,5 % пациентов общей подгруппы, что в случаях применения КШ нередко требовало ремидиационотомии. Основную долю этого осложнения составили пациенты после КШ, в составе поэтапной реваскуляризации (ЧКВ – КШ) – 9 из 20 случаев, что в значительной степени связано с назначением двойной антитромбоцитарной терапии после ЧКВ. Частота «больших» кровотечений в группах ЧКВ – ЧКВ, ЧКВ – КШ и КШ составила 1,1; 37,5 и 11,1 % соответственно. То есть такие стратегии, как ЧКВ – ЧКВ и КШ, представляются более безопасными с точки зрения снижения риска кровотечений, а это особенно важно в когорте пациентов с ОКС, так как геморрагические осложнения в этой группе являются важнейшим предиктором, негативно влияющим на выживаемость пациентов в госпитальном и отдаленном периоде наблюдения [4, 6, 12].

Заключение

Пациенты с ОКСбпST и множественным коронарным атеросклерозом представляют особые сложности в части определения оптимальной стратегии лечения и ее субоптимальных результатов. Современные рекомендации по реваскуляризации миокарда не содержат четких алгоритмов дифференцированного выбора оптимальных стратегий восстановления коронарного кровотока для данной когорты пациентов. С учетом полученных в настоящем исследовании результатов становится понятным, что стратегия реваскуляризации для пациентов с ОКСбпST должна осуществляться на основе комплексного применения стратификационных шкал (GRACE, SYNTAX, EuroScore II). При этом КШ как самостоятельный метод может являться оптимальной стратегией реваскуляризации для значительно большего числа пациентов, чем применяется в настоящее время.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Yeh R. W., Sidney S. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362 (23): 2155–2165.
2. Kang J. S., Yan A. T., Yan R. T. Management and outcomes of non-STelevation acute coronary syndromes in relation to previous use of antianginal therapies (from the Canadian Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE] and Canadian Registry of Acute Coronary Events [CANRACE]). *Am. J. Cardiol.* 2013; 112 (1): 51–56.
3. Барбараш Л. С., Иванов С. В. Возможность использования модифицированной шкалы Euroscore для оценки

годового прогноза коронарного шунтирования у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2010; 2: 52–56.

Barbarash L. S., Ivanov S. V. The ability to use a modified Euroscore scale for assessing the annual forecast of coronary artery bypass grafting in patients with multifocal atherosclerosis. Pathology of the circulatory and cardiac surgery. 2010; 2: 52–56. [In Russ.].

4. *Patrono C., Collet J.-Ph., Mueller Ch. et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal. 2015. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320.

5. *Стельмашок В. И., Петров Ю. П.* Алгоритм отбора и ведения пациентов с острым коронарным синдромом для выполнения экстренных инвазивных диагностических и лечебных манипуляций. Кардиология в Беларуси. 2011; 2 (15): 10–14.

Stelmashok V. I., Petrov Y. P. Algorithm selection and management of patients with acute coronary syndrome to perform emergency invasive diagnostic and therapeutic procedures. Cardiology in Belarus. 2011; 2 (15): 10–14. [In Russ.].

6. *Fukui T., Tabata M.* Early and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention in patients with left main disease: single-center results of multidisciplinary decision making. Gen. Thorac. Cardiovasc Surg. 2014; 62 (5): 301–307.

7. *Ndrepepa G., Groha P.* Increased bleeding risk during percutaneous coronary interventions by arterial hypertension. Catheter Cardiovasc. Interv. 2015. DOI: 10.1002/ccd.26272.

8. *Huang J., Donneyong M.* Preoperative Aspirin Use and its effect on adverse events in patients undergoing cardiac operations. Ann. Thorac. Surg. 2015; 99 (6): 1975–1981.

9. *Liu Z., Zhoo L.* Evaluation of early interventional treatment opportunity of the elderly and high-risk patients with non-ST segment elevation acute myocardial infarction. Pac. J. Med. Sci. 2015; 31 (5): 1053–1056.

10. *Brener S. J., Haq S. A.* Three-year survival after percutaneous coronary intervention according to appropriateness criteria for revascularization. J. Invasive Cardiol. 2009; 21 (11): 554–557.

11. *Барбараш Л. С., Ганюков В. И.* Госпитальные результаты лечения острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST при многососудистом поражении коронарных артерий в зависимости от метода и стратегии реваскуляризации. Кардиологический вестник. 2013; VIII (XX): 17–22.

Barbarash L. S., Ganyukov V. I. Hospital treatment of acute coronary syndrome without ST-segment elevation in multi-vessel coronary artery disease, depending on the method and revascularization strategy. Heart Gazette. 2013; VIII (XX): 17–22. [In Russ.].

12. *Parikh S. V., de Lemos J. A., Jessen M. E. et al.* Timing of in-hospital coronary artery bypass graft surgery for non-ST-segment elevation myocardial infarction patients results from the National Cardiovascular Data Registry ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With The Guidelines). JACC Cardiovasc. Interv. 2010; 3 (4): 419–427.

13. *Thygesen K., Alpert J. S.* «Third Universal Definition of Myocardial Infarction» translation of ESC Guidelines 2013. European Heart Journal. 2012; 33: 2551–2567. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs184.

14. *Чазова И. Е., Ощепкова Е. В.* Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями: проблемы и пути их решения на современном этапе. Вестник Росздравнадзора. 2015; 5: 7–10.

Chazova I. E., Oshchepkova E. V. Fight with cardiovascular disease: problems and ways to solve them at the present stage. Bulletin Roszdravnadzor. 2015; 5: 7–10. [In Russ.].

15. *Ганюков В. И.* Доказательная база приоритетной роли первичного чрескожного коронарного вмешательства в реваскуляризации больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента st. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013; 1: 24–34. DOI: 10.17802/2306-1278-2013-1-24-34.

Ganyukov V. I. Evidence base for priority role of primary percutaneous coronary intervention in revascularization of stemi patients. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2013; 1: 24–34. [In Russ.]. DOI: 10.17802/2306-1278-2013-1-24-34.

Статья поступила 30.03.2016

Для корреспонденции:

Тарасов Роман Сергеевич
Адрес: 650002, Кемерово,
Сосновый бульвар, 6
Тел.: 8 (3842) 64-18-06
E-mail: tarars@kemcardio.ru

For correspondence:

Tarasov Roman
Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,
650002, Russian Federation
Tel.: +7 (3842) 64-18-06
E-mail: tarars@kemcardio.ru

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ

ACTUAL ISSUES OF CARDIOLOGY

УДК 616.1

НЕЙРОКОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ВИСЦЕРАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Ю. В. ЧУГУНОВА^{1,2}, Г. А. ЧУМАКОВА¹, Н. Г. ВЕСЕЛОВСКАЯ^{1,2}

¹ *Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет»
Минздрава РФ. Барнаул, Россия*

² *Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Алтайский краевой кардиологический диспансер». Барнаул, Россия*

Висцеральное ожирение (ВО) является предиктором осложнений после коронарного шунтирования (КШ) и фактором риска когнитивных и психологических нарушений.

Цель. Изучение особенности нейрокогнитивных нарушений и их взаимосвязей у пациентов с ВО в периоперационном периоде КШ.

Материалы и методы. В исследование включено 90 пациентов с индексом массы тела от 25 до 35 кг/м² и определенными показаниями к КШ. Наличие ВО оценивалось по показателю «окружность талии/окружность бедер» (ОТ/ОБ). Группу 1 составили пациенты с ВО при ОТ/ОБ >0,9 для мужчин и ОТ/ОБ >0,85 для женщин, группу 2 – пациенты без ВО при ОТ/ОБ ≤0,9 для мужчин и ОТ/ОБ ≤0,85 для женщин. Для оценки когнитивных функций использована программа Status PF (Кемерово, Россия), тревога оценивалась по шкале реактивной тревожности (РТ) и личностной тревожности (ЛТ) Спилбергера – Ханина.

Результаты. В группе 1 отмечались статистически значимо более низкие показатели внимания и нейродинамики и более высокие уровни депрессии и тревоги в периоперационном периоде КШ. В группе 1 при более высоких уровнях ЛТ отмечалось снижение памяти и нейродинамики в периоперационном периоде КШ; а в группе 2 повышение уровня ЛТ не всегда приводило к нарушению внимания и нейродинамики. Более того, в группе 2 при высоких уровнях ЛТ через 6 месяцев после КШ наблюдались более высокие показатели внимания и нейродинамики. Высокий уровень РТ в обеих группах негативно отражался на показателях нейродинамических процессов и внимания в периоперационном периоде КШ.

Выводы. Пациенты с ВО имеют высокий риск развития психокогнитивных нарушений в периоперационном периоде КШ.

Ключевые слова: висцеральное ожирение, коронарное шунтирование, тревога, когнитивные нарушения.

NEUROCOGNITIVE DISORDERS AMONG PATIENTS WITH VISCERAL OBESITY IN PERIOPERATIVE PERIOD OF CORONARY BYPASS SURGERY

YU. V. CHUGUNOVA^{1,2}, G. A. CHUMAKOVA¹, N. G. VESELOVSKAYA^{1,2}

¹ *Altay State Medical University, Barnaul, Russia;*

² *Altay Regional Cardiological Dispensary, Barnaul, Russia*

Visceral obesity (VO) is a predictor of complications after coronary artery bypass grafting (CABG), and a risk factor for cognitive and psychological disorders.

Purpose. Of our study was to investigate features of neurocognitive disorders and their interactions in patients with VO in a perioperative period of CABG.

Materials and methods. 90 patients with a body mass index from 25 to 35 kg/m² were included in the study, they had indications for CABG. VO was assessed in terms of «waist circumference/hip circumference» (WC/HC). Group 1 included patients with VO (WC/HC >0.9 for men and WC/HC >0.85 for women), Group 2 – patients without VO (WC/HC ≤0,9 for men and WC/HC ≤0,85 for women). Cognitive functions were evaluated with the use of the automated complex software Status PF (Kemerovo, Russia). The Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI-T, STAI-S) was used for an estimation of anxiety.

Results. Group 1 showed statistically lower rates of attention and neurodynamics and higher levels of depression and anxiety in the perioperative period of CABG. Group 1 demonstrated the decrease in memory and neurodynamics scores as STAI-T levels were higher in the perioperative period of CABG; the growth of STAI-T levels in Group 2 did not always lead to the derangements of attention and neurodynamics scores. Moreover, in Group 2 higher attention and neurodynamics scores were at higher STAI-T levels in 6 months after CABG. High STAI-S levels in both groups negatively affected the performance of attention and neurodynamics in the perioperative period of CABG.

Conclusion. Patients with VO have a higher risk of developing neurocognitive disorders in the perioperative period of CABG.

Key words: visceral obesity, coronary artery bypass surgery, anxiety, cognitive disorders

В настоящее время золотым стандартом лечения ишемической болезни сердца (ИБС) с поражением нескольких коронарных артерий или главного ствола левой венечной артерии является операция коронарного шунтирования (КШ) [1]. В России в среднем 30 % лиц трудоспособного возраста имеют ожирение [2]. А значит, все чаще КШ приходится проводить пациентам с ожирением, у которых развивается значимо больше периперационных и отдаленных осложнений [3]. Особую опасность представляет висцеральное ожирение (ВО), при котором увеличивается образование провоспалительных цитокинов, появляется дисбаланс адипокинов и формирование инсулинорезистентности (ИР) [4]. Эти механизмы могут стать причиной поражения головного мозга (ГМ) и развития когнитивных дисфункций [5]. К причинам послеоперационного ухудшения когнитивных функций (КФ) относятся и нарушения психоэмоциональной сферы пациента [6]. Психологические нарушения являются частыми коморбидными состояниями при ИБС, их сочетание встречается в 14–47 % случаев [7]. Тревога является одним из наиболее часто встречающихся психоэмоциональных нарушений у больных с ИБС [6]. Данных об исследованиях, посвященных изучению развития нейрокогнитивных нарушений у пациентов с ВО, в литературе встречается крайне мало.

Целью нашего исследования стало изучение особенностей нейрокогнитивных нарушений и их взаимосвязей у пациентов с ВО в периперационном периоде КШ.

Материалы и методы

В исследование включено 90 пациентов от 45 до 64 лет, которым по клиническим данным и результатам коронароангиографии (КАГ) было показано КШ. Все пациенты имели ожирение с индексом массы тела (ИМТ) от 25 до 35 кг/м². Наличие ВО оценивалось по показателю «окружность талии/окружность бедер» (ОТ/ОБ). Группу 1 составили пациенты с ВО при ОТ/ОБ >0,9 для мужчин и ОТ/ОБ >0,85 для женщин, группу 2 – пациенты без ВО при ОТ/ОБ ≤0,9 для мужчин и ОТ/ОБ ≤0,85 для женщин.

Для оценки внимания и нейродинамики использован программно-аппаратный комплекс Status PF, разработанный на базе Кемеровского государственного университета (свидетельство № 2001610233 об официальной регистрации Российского агентства по патентам и товарным знакам). Список проводимых тестов представлен в таблице 1. Для оценки тревоги использована шкала Спилбергера – Ханина, которая позволяет оценить уровни тре-

вожности человека в данный момент (реактивная тревожность – РТ и личностная тревожность – ЛТ). Сбор материала производился путем тестирования на персональном компьютере перед КШ, через 2 недели и 6 месяцев после него.

Результаты

Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту и полу, это преимущественно городские жители, состоящие в браке, имеющие среднее образование. Пациенты обеих групп не имели статистически значимых различий по весу, ИМТ, функциональному классу стенокардии и перенесенным инфарктам миокарда в анамнезе, наличию фибрилляции предсердий, стенозов брахиоцефальных артерий <50 %. Многососудистое поражение коронарных артерий по результатам КАГ имели 56,5 % пациентов группы 1 и 54,5 % пациентов группы 2 ($p > 0,05$). Важно, что по таким операционным характеристикам, как длительность операции, количество шунтов, время пребывания в отделении анестезиологии-реаниматологии, статистически значимых различий между группами также не выявлено.

Результаты проведенных тестов на внимание и нейродинамику представлены в таблице 1, из которой видно, что пациенты группы 1 демонстрировали статистически значимо более низкие результаты в периперационном периоде КШ, чем пациенты группы 2. У пациентов с ВО отмечается снижение внимания, страдают процессы нейродинамики, нарушается способность переключать и концентрировать внимание.

По шкале Спилбергера – Ханина пациенты с ВО оказались более тревожными по сравнению с пациентами без него. В группе 1 уровни ЛТ и РТ оказались статистически значимо выше в периперационном периоде КШ, чем в группе 2 (табл. 2).

При корреляционном анализе уровней ЛТ и показателей внимания у пациентов группы 1 в предоперационном периоде КШ статистически значимых корреляционных связей не выявлено (табл. 3). Однако чем выше уровень ЛТ, тем больше у пациентов страдали процессы нейродинамики: увеличивалось время реакции в СЗМР и РДО, пациенты больше совершали ошибок в СЗМР, выполняли меньше точных попаданий в РДО. Через 2 недели после КШ у пациентов группы 1 отмечалось, что чем выше уровень ЛТ, тем хуже показатели внимания, при этом процессы нейродинамики не ухудшились. Через 6 месяцев после КШ наблюдалась статистически значимая прямая связь между уровнем ЛТ и временем реакции в СЗМР. Таким образом, высокий уровень ЛТ у пациентов

Таблица 1

Сравнительный анализ показателей внимания и нейродинамики в группе 1 и группе 2 в периоперационных периодах КШ, Мед (НКв; ВКв)

Когнитивная функция	Показатель	Группа		P
		1 (n=46)	2 (n=44)	
<i>Перед КШ</i>				
Внимание	Объем внимания, балл	4 (3; 5)	5 (4; 8)	=0,0013
	Тест «Отыскивание чисел», сек	25,5 (21,0; 32,0)	23,0 (19,0; 27,0)	=0,039
СЗМР	Время реакции, мсек	567,5 (533,0; 619,0)	518,0 (451,0; 563,0)	=0,00069
	Количество ошибок, %	2 (1; 3)	2 (0; 2)	=0,0026
РДО	Количество точных попаданий	7 (6; 10)	7 (6; 11)	>0,05
	Среднее время реакции, мсек	41,0 (32,0; 80,0)	38,0 (35,0; 49,0)	>0,05
	Сумма опережений, мсек	290,0 (200,0; 530,0)	220,0 (100,0 420,0)	=0,043
	Сумма запаздываний, мсек	885,0 (640,0; 1560,0)	900,0 (670,0; 1326,0)	>0,05
<i>Через 2 недели после КШ</i>				
Внимание	Объем внимания, балл	5 (4; 5)	6 (5; 7)	=0,0003
	Тест «Отыскивание чисел», сек	25,5 (22,0; 30,0)	25,0 (20,0; 30,0)	>0,05
СЗМР	Время реакции, мсек	567,5 (521,0; 608,0)	560,0 (503,0; 593,0)	>0,05
	Количество ошибок, %	2 (1; 3)	1 (0; 2)	=0,022
РДО	Количество точных попаданий	8 (6; 10)	9 (7; 12)	>0,05
	Среднее время реакции, мсек	51,5 (33,0; 91,0)	33,0 (28,0; 50,0)	=0,001
	Сумма опережений, мсек	300,0 (180,0; 600,0)	100,0 (50,0 360,0)	=0,001
	Сумма запаздываний, мсек	1085,0 (720,0; 1970,0)	780,0 (660,0; 1109,0)	=0,018
<i>Через 6 месяцев после КШ</i>				
Внимание	Объем внимания, балл	5 (4; 6)	6 (5; 8)	=0,000002
	Тест «Отыскивание чисел», сек	24,0 (20,0; 29,0)	22,0 (16,0; 27,0)	=0,034
СЗМР	Время реакции, мсек	574,5 (501,0; 619,0)	515,0 (504,0; 571,0)	>0,05
	Количество ошибок, %	1 (0; 2)	1 (1; 1)	>0,05
РДО	Количество точных попаданий	8 (6; 10)	11 (8; 12)	=0,002
	Среднее время реакции, мсек	40,0 (30,0; 66,0)	35,0 (28,0; 39,0)	>0,05
	Сумма опережений, мсек	240,0 (140,0; 332,0)	260,0 (170,0 360,0)	>0,05
	Сумма запаздываний, мсек	845,0 (620,0; 1710,0)	710,0 (540,0; 900,0)	=0,024

Примечание. СЗМР – сложная зрительно-моторная реакция; РДО – реакция на движущийся объект.

с ВО оказал отрицательное влияние на параметры внимания и нейродинамики в периоперационном периоде КШ.

Корреляционный анализ уровней ЛТ и показателей когнитивных тестов в предоперационном периоде КШ у пациентов группы 2 выявил, что чем выше уровень ЛТ, тем пациенты имели ниже показатели внимания и нейродинамики (табл. 3). Через 2 недели после КШ у пациентов группы 2 наблюдались статистически значимые отрицательные связи между уровнем ЛТ, объемом внимания и тестом «Отыскивание чисел», что говорит о неоднозначном влиянии уровня ЛТ на показатели внимания у пациентов без ВО. Также наблюдалось увеличение среднего времени реакции в РДО с увеличением уровня ЛТ через 2 недели после КШ у пациентов группы 2. Через 6 месяцев после КШ у пациентов группы 2 наблюдалось, что чем выше уровень ЛТ, тем лучше показатели внимания и нейродинамики у пациентов без ВО через 6 месяцев после КШ.

Таблица 2

Показатели уровней тревожности по шкале Спилбергера – Ханина у пациентов группы 1 и группы 2 в периоперационном периоде КШ, Мед (НКв; ВКв), балл

Показатель	Группа		P
	1 (n=46)	2 (n=44)	
<i>Личная тревожность</i>			
Перед КШ	49,0 (45,0; 53,0)	43,0 (42,0; 50,0)	=0,001
Через 2 недели после КШ	49,5 (45,0; 55,0)	42,0 (34,0; 47,0)	=0,00004
Через 6 месяцев после КШ	50,5 (43,0; 54,0)	44,0 (36,0; 48,0)	=0,00013
<i>Реактивная тревожность</i>			
Перед КШ	47,0 (39,0; 55,0)	44,0 (38,0; 49,0)	=0,039
Через 2 недели после КШ	45,5 (37,0; 55,0)	38,0 (35,0; 49,0)	=0,0051
Через 6 месяцев после КШ	44,0 (39,0; 51,0)	41,0 (41,0; 43,0)	=0,037

Таблица 3

Корреляционный анализ уровней ЛТ и показателей внимания и нейродинамики у пациентов группы 1 и группы 2

Когнитивная функция	Показатель	Перед КШ	Через 2 недели после КШ	Через 6 месяцев после КШ
<i>Группа 1 (n=46)</i>				
Внимание	Объем внимания, балл	R=-0,23; p>0,05	R=-0,29; p=0,047	R=-0,03; p>0,05
	Тест «Отыскивание чисел», сек	R=0,21; p>0,05	R=0,36; p=0,014	R=0,10; p>0,05
СЗМР	Время реакции, мсек	R=0,38; p=0,009	R=0,19; p>0,05	R=0,33; p=0,027
	Количество ошибок, %	R=0,37; p=0,012	R=0,00; p>0,05	R=0,11; p>0,05
РДО	Количество точных попаданий	R=-0,45; p=0,002	R=-0,21; p>0,05	R=-0,18; p>0,05
	Среднее время реакции, мсек	R=0,42; p=0,004	R=0,25; p>0,05	R=0,25; p>0,05
	Сумма опережений, мсек	R=0,30; p=0,044	R=0,21; p>0,05	R=0,12; p>0,05
	Сумма запаздываний, мсек	R=0,43; p=0,003	R=0,19; p>0,05	R=0,24; p>0,05
<i>Группа 2 (n=44)</i>				
Внимание	Объем внимания, балл	R=-0,35; p=0,019	R=-0,39; p=0,008	R=-0,22; p>0,05
	Тест «Отыскивание чисел», сек	R=0,13; p>0,05	R=-0,34; p=0,023	R=-0,47; p=0,001
СЗМР	Время реакции, мсек	R=-0,33; p=0,028	R=0,24; p>0,05	R=0,23; p>0,05
	Количество ошибок, %	R=0,38; p=0,011	R=0,07; p>0,05	R=0,26; p>0,05
РДО	Количество точных попаданий	R=-0,33; p=0,027	R=-0,09; p>0,05	R=0,05; p>0,05
	Среднее время реакции, мсек	R=0,21; p>0,05	R=0,32; p=0,037	R=-0,42; p=0,005
	Сумма опережений, мсек	R=0,65; p<0,001	R=0,20; p>0,05	R=0,25; p>0,05
	Сумма запаздываний, мсек	R=0,09; p>0,05	R=0,26; p>0,05	R=-0,45; p=0,002

Таким образом, в группе пациентов с ВО при более высоких уровнях ЛТ отмечалось снижение памяти и нейродинамики в периоперационном периоде КШ, особенно перед операцией; в то время как у пациентов без ВО повышение уровня ЛТ не всегда приводило к нарушению внимания и нейродинамики. Более того, при высоких уровнях ЛТ через 6 месяцев после КШ у пациентов без ВО наблюдались более высокие показатели внимания и нейродинамики.

При корреляционном анализе уровней РТ и показателей внимания и нейродинамики у пациентов группы 1 в предоперационном периоде КШ, а также через 6 месяцев после него статистически значимых связей не было получено (табл. 4). Через 2 недели после КШ у пациентов группы 1 наблюдалось, что чем выше была РТ, тем ниже показатели внимания. Статистически значимого влияния уровня РТ на показатели нейродинамики через 2 недели после КШ у пациентов с ВО не выявлено.

При корреляционном анализе результатов тестирования в группе 2 выявлено, что чем выше уровень РТ, тем меньше объем внимания перед КШ и через 2 недели после него. Параметры нейродинамики страдали при высоком уровне РТ на всех трех этапах исследования у пациентов группы 2 (табл. 4).

Таким образом, высокий уровень РТ у пациентов с ВО оказывает незначительное влияние на внимание и нейродинамику, преимущественно на внимание, через 2 недели после КШ. Высокая РТ у пациентов без ВО негативно отражалась на показателях нейродинамических процессов и внимания в периоперационном периоде КШ.

Обсуждение

При любом способе количественной оценки ожирения (ИМТ, ОТ/ОБ, ОТ) оно одинаково ассоциируется с нарушениями КФ [8]. Однако следует учитывать, что в настоящее время выделяют подкожный и висцеральный жир, последний, в свою очередь, обладает мощной нейрогуморальной активностью, оказывающей сильное влияние на продукцию адипокинов и ИР [4, 9], в связи с чем именно ВО ассоциируется со структурными изменениями в ГМ [10] и когнитивными нарушениями (КН) [5]. По данным литературы, КН выявляются у 30–80 % пациентов, перенесших КШ [11]. Встречается немного исследований, посвященных выявлению КН у пациентов с сопутствующей патологией, перенесших КШ. Есть данные о том, что пациенты с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2-го типа) как перед КШ, так и после него имеют худшие показатели КФ по сравнению с пациентами без СД 2-го типа, что требует выделения таких

Таблица 4

**Корреляционный анализ уровней РТ и показателей внимания
и нейродинамики у пациентов группы 1 и группы 2**

Когнитивная функция	Показатель	Перед КШ	Через 2 недели после КШ	Через 6 месяцев после КШ
<i>Группа 1 (n=46)</i>				
Внимание	Объем внимания, балл	R=0,09; p>0,05	R=-0,35; p=0,018	R=-0,09; p>0,05
	Тест «Отыскивание чисел», сек	R=0,01; p>0,05	R=0,42; p=0,004	R=0,13; p>0,05
СЗМР	Время реакции, мсек	R=0,25; p>0,05	R=0,19; p>0,05	R=0,20; p>0,05
	Количество ошибок, %	R=-0,06; p>0,05	R=-0,03; p>0,05	R=-0,04; p>0,05
РДО	Количество точных попаданий	R=-0,26; p>0,05	R=-0,17; p>0,05	R=-0,23; p>0,05
	Среднее время реакции, мсек	R=0,27; p>0,05	R=0,17; p>0,05	R=0,03; p>0,05
	Сумма опережений, мсек	R=0,04; p>0,05	R=0,06; p>0,05	R=0,06; p>0,05
	Сумма запаздываний, мсек	R=0,28; p>0,05	R=0,14; p>0,05	R=0,04; p>0,05
<i>Группа 2 (n=44)</i>				
Внимание	Объем внимания, балл	R=-0,37; p=0,013	R=-0,69; p<0,001	R=0,05; p>0,05
	Тест «Отыскивание чисел», сек	R=0,12; p>0,05	R=-0,12; p>0,05	R=-0,05; p>0,05
СЗМР	Время реакции, мсек	R=0,07; p>0,05	R=0,04; p>0,05	R=0,02; p>0,05
	Количество ошибок, %	R=0,21; p>0,05	R=0,43; p=0,003	R=-0,05; p>0,05
РДО	Количество точных попаданий	R=0,01; p>0,05	R=0,01; p>0,05	R=-0,42; p=0,005
	Среднее время реакции, мсек	R=0,40; p=0,007	R=0,38; p=0,011	R=-0,18; p>0,05
	Сумма опережений, мсек	R=0,77; p<0,001	R=0,17; p>0,05	R=-0,01; p>0,05
	Сумма запаздываний, мсек	R=0,03; p>0,05	R=0,27; p>0,05	R=-0,09; p>0,05

пациентов в группу повышенного риска развития постоперационных когнитивных дисфункций [12]. Ранее авторами работ было доказано, что у пациентов с СД после КШ страдают нейродинамические процессы, зависящие от скорости реагирования пациентов [12, 13]. В нашем исследовании у пациентов с ВО наблюдались более низкие показатели внимания и нейродинамики на всех трех этапах исследования. С учетом того, что в основе ВО и СД 2-го типа лежит множество схожих патофизиологических процессов, в том числе ИР, то можно предположить схожесть механизмов дополнительного повреждения ГМ после КШ у пациентов с метаболическими нарушениями. Имеются данные, что прогрессирование КН у пациентов с ИР происходит даже без наличия СД 2-го типа, при этом преобладают нейропсихологические нарушения подкорково-лобного типа, а зрительно-пространственные и речевые функции остаются относительно интактными [14].

Тревога является одним из распространенных психоэмоциональных расстройств, высокий уровень тревожно-депрессивных расстройств увеличивает риск кардиальных событий и смерти после КШ [15]. В нашем исследовании мы обнаружили, что у пациентов с ВО уровни тревоги выше в периоперационном периоде КШ. Соответственно, пациенты с ВО имеют более высокий риск разви-

тия послеоперационных тревожно-депрессивных расстройств, которые могут препятствовать эффективной кардиореабилитации пациентов после КШ. Других исследований, посвященных изучению тревожных расстройств в особых группах пациентов после КШ нами в литературе найдено не было.

Известно, что эмоциональное состояние может оказывать влияние на КФ человека. В исследовании К. М. Bruce et al. у пациентов с признаками депрессии, тревоги и стресса наблюдалось снижение КФ после проведения КШ [16]. Высокая РТ может вызывать нарушения внимания, в некоторых случаях нарушения тонкой координации. Высокая ЛТ свидетельствует о наличии эмоционального или невротического срыва, нередко коррелирует с психосоматическими заболеваниями [17]. По данным первой российской лаборатории нарушений памяти на базе Клиники нервных болезней им. А. Я. Кожевникова, депрессия и тревога стоят на третьем месте среди причин когнитивного расстройства после цереброваскулярной патологии и нейродегенеративных процессов и составляют около 5 % случаев этого синдрома [18]. В нашей работе у пациентов с ВО при высоких уровнях тревоги, особенно ЛТ, отмечалось снижение показателей внимания и нейродинамических процессов. У пациентов без ВО снижение результатов нейрокогнитивных тестов наблюдалось при высо-

ком уровне РТ, в то время как повышение уровня ЛТ не всегда приводило к нарушению внимания и нейродинамики. В одном из отечественных исследований выявлено, что в группе пациентов с высокой ЛТ наблюдаются худшие показатели когнитивного статуса в течение 6 месяцев после КШ по сравнению с показателями пациентов с умеренной ЛТ. Авторы работы пришли к выводу, что высокий уровень ЛТ является одним из факторов, отрицательно влияющих на когнитивный статус пациентов с ИБС, что позволяет отнести таких пациентов в группу повышенного риска развития послеоперационных цереброваскулярных осложнений [6]. Доказано, что взаимосвязь между метаболическими и тревожно-депрессивными расстройствами носит билатеральный характер [19]. Учитывая полученные результаты и данные литературы, можно сделать вывод, что у лиц с тревожными симптомами и наличием ВО имеется более значимое поражение ГМ, что проявляется в стойком снижении показателей внимания и нейродинамики в периоперационном периоде КШ.

Однако следует отметить, что в нашей работе при высоких уровнях ЛТ через 6 месяцев после КШ у пациентов без ВО наблюдались более высокие показатели внимания и нейродинамики. Тревожность не всегда является негативной чертой, она является естественной особенностью личности, при этом клиническое значение имеют значительные отклонения от уровня умеренной тревожности и требуют особого внимания. Поэтому хочется отметить, что в нашем исследовании при качественном анализе уровня ЛТ в предоперационном периоде КШ среди пациентов с ВО 73,9 % больных имели высокую ЛТ, а 26,1 % – умеренную, а среди пациентов без ВО наблюдалась противоположная картина: 72,7 % пациентов имели умеренную ЛТ и 27,3 % – высокую. При этом у пациентов с ВО не было отмечено статистически значимой динамики ЛТ после КШ, а у пациентов без ВО наблюдалось статистическое значимое снижение ЛТ через 6 месяцев после КШ (на 3,8 %, $p=0,016$). В связи с чем, по-видимому, уровень ЛТ не оказал отрицательного влияния на результаты нейрокогнитивных тестов у пациентов без ВО через 6 месяцев после КШ.

Заключение

Пациенты с ВО имеют высокий риск развития психокогнитивных нарушений в периоперационном периоде КШ, что требует выделения данной группы пациентов в группу риска развития осложнений после оперативного вмешательства, так как психокогнитивные нарушения нередко приводят

к снижению качества жизни пациентов, затруднениям в проведении реабилитационных мероприятий и большим экономическим затратам.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Taggart D. P. Contemporary coronary artery bypass grafting. *Frontiers in Medicine*. 2014; 8 (4): 395–398. DOI: 10.1007/s11684-014-0374-7.
2. Джериева И. С., Волкова Н. И., Панопорт С. И. Причинно-следственная связь между депрессией и синдромом ночной еды как предиктором абдоминального ожирения. *РЖГГК*. 2012; 1: 19–22.
3. Dzheryeva I. S., Volkova N. I., Rapoport S. I. Relationship of cause and effect between depression and night eating syndrome as predictor of abdominal obesity. *RZhGGK*. 2012; 1: 19–22. [In Russ.].
3. Ao H., Wang X., Xu F., Zheng Z., Chen M., Li L. et al. The impact of body mass index on short- and long-term outcomes in patients undergoing coronary artery graft bypass. *PLoS One*. 2014; 9 (4): 95223. DOI: 10.1371/journal.pone.0095223.
4. Чумакова Г. А., Веселовская Н. Г., Гриценко О. В., Отт А. В. Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы. *Российский кардиологический журнал*. 2014; 3 (107): 63–71.
4. Chumakova G. A., Veselovskaya N. G., Gritsenko O. V., Ott A. V. Metabolic syndrome: challenging and unresolved issues. *Russ. J. Cardiol*. 2014; 3 (107): 63–71. [In Russ.].
5. Yoon D. H., Choi S. H., Yu J. H., Ha J. H., Ryu S. H., Park D. H. The relationship between visceral adiposity and cognitive performance in older adults. *Age and Ageing*. 2012; 41 (4): 456–461. DOI: 10.1093/ageing/afs018.
6. Трубникова О. А., Тарасова И. В., Сырова И. Д., Мамонтова А. С., Малева О. В., Барбараш О. Л. Личностная тревожность как фактор риска когнитивных расстройств у пациентов, перенесших прямую реваскуляризацию миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2012; 4 (96): 25–29.
6. Trubnikova O. A., Tarasova I. V., Syrova I. D., Mamontova A. S., Maleva O. V., Barbarash O. L. Trait anxiety as a risk factor of cognitive dysfunction in patients after myocardial revascularization. *Russ. J. Cardiol*. 2012; 4 (96): 25–29. [In Russ.].
7. Pizzi C., Santarella L., Manfredi O., Chiavaroli M., Agushi E., Cordioli E. et al. Ischemic heart disease and depression: an underestimated clinical association. *G. Ital. Cardiol. (Rome)*. 2013; 14 (7–8): 526–537. DOI: 10.1714/1308.14461.
8. Gunstad J., Lhotsky A., Wendell C. R., Ferrucci L., Zonderman A. B. Longitudinal examination of obesity and cognitive function: results from the Baltimore longitudinal study of aging. *Neuroepidemiology*. 2010; 34 (4): 222–229. DOI: 10.1159/000297742.
9. Веселовская Н. Г., Чумакова Г. А., Козаренко А. А., Бокслер М. И. Адипокины как корригируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2010; 6: 88–93.
9. Veselovskaya N. G., Chumakova G. A., Kozarenko A. A., Boxler M. I. Adipokines as a modifiable risk factors of cardiovascular disease. *Russ. J. Cardiol*. 2010; 6: 88–93. [In Russ.].
10. Tiehuis A. M., van der Graaf Y., Mali W. P., Vincken K., Muller M., Geerlings M. I.; SMART Study Group. Metabolic syndrome, prediabetes, and brain abnormalities on mri in patients with manifest arterial disease: the SMART-MR study.

Diabetes Care. 2014; 37 (9): 2515–2521. DOI: 10.2337/dc14-0154.

11. Rasmussen L. S. Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention. Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology. 2006; 20: 315–330.

12. Трубникова О. А., Мамонтова А. С., Сырова И. Д., Кухарева И. Н., Малева О. В., Барбараш О. Л. Когнитивный статус пациентов после коронарного шунтирования при сахарном диабете 2-го типа. Клиническая медицина. 2015; 8: 39–44.

Trubnikova O. A., Mamontova A. S., Syrova I. D., Kухарева I. N., Maleva O. V., Barbarash O. L. Kognitivnyj status pacientov posle koronarnogo shuntirovaniya pri saharном diabete 2-go tipa. Klinicheskaja medicina. 2015; 8: 39–44.

13. Krannich J. H., Tobias T., Broscheit J., Leyh R., Müllges W. Diabetes severely affects attentional performance after coronary artery bypass grafting. J. Cardiothorac. Surg. 2012; 7: 115. DOI: 10.1186/1749-8090-7-115.

14. Шишкова В. Н., Осыченко М. Е. Проблема когнитивного дефицита у пациентов с метаболическим синдромом. Consilium Medicum. 2011; 13 (10): 114–118.

Shishkova V. N., Osyuchenko M. E. Problema kognitivnogo deficita u pacientov s metabolicheskim sindromom. Consilium Medicum. 2011; 13 (10): 114–118.

15. Загребаев Е. А., Искендеров Б. Г. Корреляция тревожно-депрессивных расстройств и сердечно-сосудистых событий у больных, перенесших аортокоронарное шунти-

рование. Материалы 2-го Международного образовательного форума «Российские дни сердца». Сборник тезисов. М.: 2014.

Zagrebaev E. A., Iskenderov B. G. Korreljacija trevozhno-depressivnyh rasstrojstv i serdechno-sosudistyh sobytij u bol'nyh, perenessih aortokoronarnoe shuntirovanie. Materialy 2-go Mezhdunarodnogo obrazovatel'nogo foruma «Rossijskie dni serdca». Sbornik tezisov. Moscow; 2014.

16. Bruce K. M., Yelland G. W., Smith J. A., Robinson S. R. Recovery of cognitive function after coronary artery bypass graft operations. Ann. Thorac. Surg. 2013; 95 (4): 1306–1313. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.11.021.

17. Малкина-Пых И. Г. Психосоматика: Справочник практического психолога. М.; 2005.

Malkina-Pyh I. G. Psihosomatika: Spravochnik prakticheskogo psihologa. Moscow; 2005.

18. Захаров В. В., Вахнина Н. В. Когнитивные нарушения при депрессии. Эффективная фармакотерапия. Неврология. 2015; 1 (1): 18–26.

Zakharov V. V., Vakhnina N. V. Cognitive disorders during depression. Jeffektivnaja farmakoterapija. Nevrologija. 2015; 1 (1): 18–26. [In Russ.].

19. Pan A., Keum N., Okereke O. I., Sun Q., Kivimaki M., Rubin R. R. et al. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. Diabetes Care. 2012; 35 (5): 1171–1180. DOI: 10.2337/dc11-2055.

Статья поступила 27.04.2016

Для корреспонденции:

Чугунова Юлия Владимировна
Адрес: 656055, Барнаул,
ул. Малахова, 46
Тел.: 8 (3852) 54-89-55
E-mail: julia.zykova@hotmail.com

For correspondence:

Chugunova Yulia
Address: 46, Malakhova st., Barnaul,
656055, Russian Federation
Tel.: +7 (3852) 54-89-55
E-mail: julia.zykova@hotmail.com

ХИРУРГИЯ ВРОЖДЕННЫХ И ПРИОБРЕТЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА SURGERY OF CONGENITAL AND ACQUIRED VALVULAR DISEASES

УДК 612.171.7.616.125.2

ИНВАГИНАЦИЯ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У РЕБЕНКА РАННЕГО ВОЗРАСТА ПОСЛЕ КОРРЕКЦИИ ДЕФЕКТА МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

И. А. СОЙНОВ, Ю. Ю. КУЛЯБИН, Н. Р. НИЧАЙ, А. В. ВОЙТОВ, А. В. ГОРБАТЫХ,
С. М. ИВАНЦОВ, А. В. ЛЕЙКЕХМАН, А. В. БОГАЧЕВ-ПРОКОФЬЕВ, Е. Е. ЛИТАСОВА

*Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения
имени академика Е. Н. Мешалкина» Минздрава РФ. Новосибирск, Россия*

Инвагинация ушка левого предсердия у детей раннего возраста является крайне редкой аномалией, которая возникает как после кардиохирургических операций, так и спонтанно при нарушениях ритма сердца. Мы представляем клинический случай у ребенка раннего возраста с инвагинацией ушка левого предсердия после коррекции дефекта межжелудочковой перегородки.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, инвагинация ушка левого предсердия, ранний возраст.

INVAGINATION OF THE LEFT ATRIAL APPENDAGE IN INFANT AFTER VENTRICULAR SEPTAL DEFECT CLOSURE

I. A. SOYNOV, YU. YU. KULYABIN, N. R. NICHAY, A. V. VOITOV, A. V. GORBATYKH,
S. M. IVANTSOV, A. V. LEYKEKHMANN, A. V. BOGACHEV-PROKOFIYEV, E. E. LITASOVA

*Academician Ye. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology
Ministry of Health Care of Russian Federation. Novosibirsk, Russia*

The inversion of the left atrium appendage in infants is a very rare anomaly, which may occurs either after cardiac surgery. We introduce a case report of infant with left atrium appendage invagination after ventricular septal defect closure.

Key words: congenital heart disease, inversion of the left atrium appendage, infant.

Введение

Инвагинация ушка левого предсердия у детей раннего возраста является крайне редкой аномалией, которая возникает как после кардиохирургических операций, так и спонтанно, при нарушениях ритма сердца [1], может протекать бессимптомно или сопровождается обструкцией митрального клапана и легочных вен. Мы представляем клинический случай у ребенка раннего возраста с инвагинацией ушка левого предсердия после коррекции дефекта межжелудочковой перегородки.

Клинический случай

Девочка 5 месяцев, весом 4,9 кг поступила в клинику с диагнозом ВПС: множественные дефекты межжелудочковой перегородки, открытое овальное окно. По данным Эхо-КГ: перимембранозный дефект – 10 мм, 2 мышечных дефекта в трабекулярной части – по 2 мм, открытое овальное окно – 2 мм, трикуспидальная и митральная регургитация 0–1-й ст., ФВ – 66 %.

Ребенку выполнена радикальная коррекция порока в условиях искусственного кровообращения – закрытие дефекта межжелудочковой пере-

городки заплатой из ксеноперикарда с ушиванием мышечных дефектов межжелудочковой перегородки и открытого овального окна. Время ИК составило 62 мин, окклюзии аорты – 35 мин.

В первые часы после операции появились признаки нарастающей сердечной недостаточности, нестабильная гемодинамика, выраженная гипотония, нарушения ритма. В ОРИТ было проведено трансторакальное Эхо-КГ-исследование, на котором в полости левого предсердия лоцируется флотирующее эхо-плотное образование с четкими контурами – 1,6×1,15 см, которое крепится около основания задней створки митрального клапана и препятствует диастолическому потоку через него.

Ребенок по экстренным показаниям взят в операционную. После начала ИК и окклюзии аорты была иссечена межпредсердная перегородка в области овального окна и ревизована полость левого предсердия, в которой выявлена инвагинация ушка левого предсердия, представленного гладким пальцевидным образованием с трабекулярной стенкой и узкой шейкой. Попытки вправить ушко оказались безуспешными, в связи с чем оно

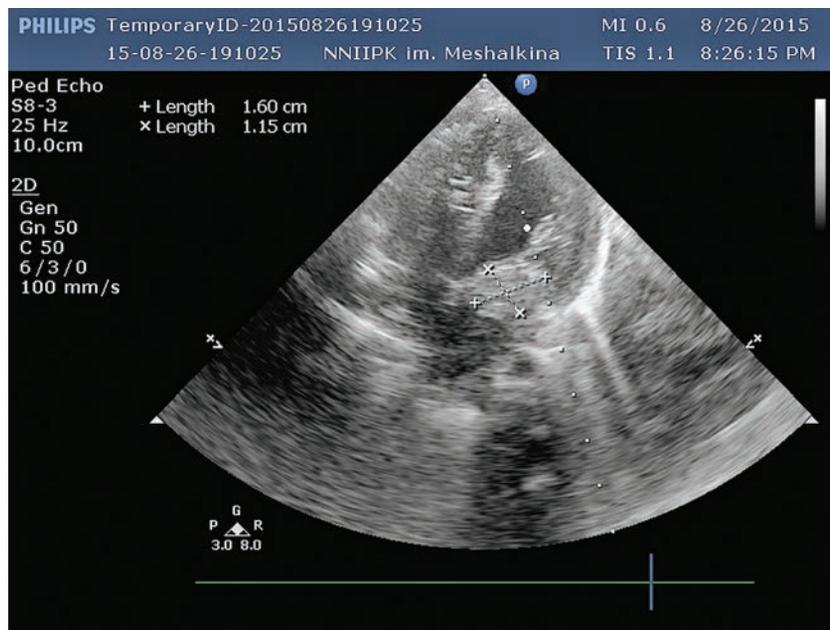


Рис. 1. Трансторакальное Эхо-КГ: объемное образование в полости левого предсердия с обструкцией митрального клапана

было прошито у основания, резецировано и ушито двухрядным обвивным швом.

Тем не менее культя ушка повторно инвертировалась в полость левого предсердия, поэтому было принято решение подшить ее к адвентиции ствола ЛА отдельным П-образным швом. При повторной ревизии полость левого предсердия свободна, гидравлическая проба на митральном клапане показала хорошую коаптацию створок. Дефект межпредсердной перегородки закрыт заплатой из ксеноперикарда. Повторное время ИК – 82 мин. Повторная окклюзия аорты – 35 мин. В связи с нестабильной гемодинамикой после остановки

искусственного кровообращения, был оставлен хирургический диастаз грудины. В палате реанимации выполнено повторное трансторакальное Эхо-КГ-исследование, полость левого предсердия – без посторонних включений. На 2-е сутки после операции стернотомная рана была послойно ушита. На 14-е сутки ребенок выписан в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

Инвагинация ушка левого предсердия – достаточно редко встречающееся явление в кардиохирургии, обычно возникающее в послеоперационном периоде и зачастую приводящее к фатальным осложнениям.

Причиной инвагинации ушка является чрезмерно сильное отрицательное давление, создаваемое внутри предсердия при удалении дренажа левого желудочка или при профилактики аэроэмболии [2]. Имеется также сообщение об инвагинации ушка левого предсердия, возникшей у 27-летнего мужчины с посттравматическим дефектом межжелудочковой перегородки на фоне эффекта Вентури [3]. В нашем случае, мы считаем, что инвагинация возникла из-за присасывающего эффекта при удалении дренажа левого предсердия. Обычно при положительном давлении, создаваемом левым предсердием, происходит его спонтанное

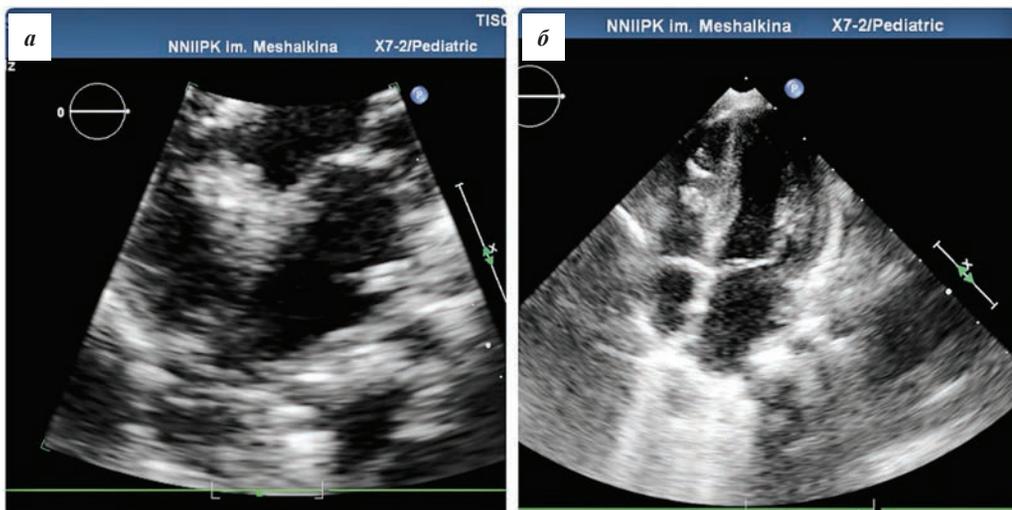


Рис. 2. Трансторакальное Эхо-КГ после резекции ушка левого предсердия: а – парастеральная позиция, короткая ось; б – верхушечная четырехкамерная позиция

вправление. Однако особенность анатомии ушка (его узкая шейка) препятствовала эверсии при заполнении камер сердца [4].

В подавляющем большинстве случаев инвагинация ушка проходит бессимптомно с самопроизвольным разрешением, однако при длительной инвагинации существует риск некроза и разрыва предсердия, приводящего к массивному кровотечению и тампонаде сердца [5]. Имеется описание эмболических осложнений у бессимптомного пациента с инвагинацией ушка левого предсердия, с которой авторы связывают развитие инсульта [6].

Другим не менее грозным осложнением является обструкция на уровне митрального клапана [7], которая может приводить к острой сердечной недостаточности, как и отмечено в нашем случае. Именно ранняя послеоперационная диагностика всех кардиохирургических пациентов с помощью Эхо-КГ позволяет вовремя выявить подобное осложнение. Основным диагностическим критерием инвагинации ушка левого предсердия на Эхо-КГ является наличие тромбоподобного образования в полости ЛП при отсутствии эхо-сигнала от ушка ЛП (в парастернальной позиции по короткой оси и верхушечной 4-камерной позиции) [8, 9]. Показания к оперативному лечению должны устанавливаться индивидуально, однако при наличии вышеуказанных осложнений хирургическое вмешательство должно быть выполнено незамедлительно.

С учетом анатомических особенностей левого предсердия и опыта резекции ушка у взрослых пациентов [10] нами была выбрана тактика отсечения ушка левого предсердия с ушиванием культи двухрядным обвивным швом. В описанных ранее случаях резекция ушка левого предсердия представляла собой единственную манипуляцию для разрешения данного осложнения. Однако в нашем случае отмечена повторная инвагинация культи в полость ЛП за счет узкой шейки ушка, что потребовало ее фиксации к адвентиции ствола легочной артерии.

Данная аномалия наиболее характерна для взрослой категории кардиохирургических больных и является крайне редкой у детей раннего возраста. Нередко инвагинация ушка в полость

ЛП выявляется лишь на патологоанатомическом исследовании, что диктует необходимость ранней диагностики и коррекции данной аномалии при возникновении признаков сердечной недостаточности в послеоперационном периоде и ее дифференцировки с вегетацией или миксомой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Meredith D. S., Kimball T. R. Spontaneous inversion of the left atrial appendage. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2004; 17: 901–904.
2. Arindam C., Jitin N., Pankaj K., Shivani A., Usha K. Inverted left atrial appendage: a complication of de-airing during cardiac surgery. *Can. J. Anesth.* 2015.
3. Roberts W. C., Brownlee W. J., Jones A. A., Luke J. L. Sucking action of the left ventricle: demonstration of a physiologic principle by a gunshot wound penetrating only the right side of the heart. *Am. J. Cardiol.* 1979; 43 (6): 1234–1237.
4. Arya V. K., Channabasappa L. V., Thingnam S. K. A mysterious echogenic structure in the left atrium after coronary artery bypass graft surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2009; 23: 914–915.
5. Koepfli P., Enseleit F., Jenni R. Mysterious floating structure in the left atrium after coronary artery bypass grafting. *Cardiovascular Medicine.* 2007; 10: 153.
6. Ankersmit H. J., Mohl W., Moser B. et al. De novo inverted left atrial appendage: an unrecognized cause of left atrial mass with symptoms mimicking myxoma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001; 121: 1211–1213.
7. Molaei A., Tabib A., Meraji M., Shemirani R. H. Inverted left atrial appendage: a cause of left ventricular inflow obstruction. *Iranian Cardiovascular Research Journal.* 2010; 4: 139–141.
8. Aronson S., Ruo W., Sand M. Inverted left atrial appendage appearing as a left atrial mass with transesophageal echocardiography during cardiac surgery. *Anesthesiology.* 1992; 76: 1054–1055.
9. Danford D. A. Inversion of the left atrial appendage: clinical and echocardiographic correlates. *Am. Heart. J.* 1994; 127: 719–721.
10. Железнев С. И., Богачев-Прокофьев А. В., Емешкин М. И., Караськов А. М. Отдаленные результаты хирургического лечения фибрилляции предсердий у больных с приобретенными пороками митрального клапана. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2014; 1: 5–10.

Zheleznev S. I., Bogachev-Prokofiev A. V., Emeshkin M. I., Karaskov A. M. Otdalennye rezultaty hirurgicheskogo lecheniya fibrillacii predserdiy u bolnyh s priobretennymi porokami mitralnogo klapana. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiouchirurgiya.* 2014; 1: 5–10.

Статья поступила 10.03.2016

Для корреспонденции:

Сойнов Илья Александрович
Адрес: 630055, Новосибирск,
ул. Речкуновская, 15
Тел.: 8-913-454-87-52
E-mail: i_soynov@mail.ru

For correspondence:

Soynov Ilya
Address: 15, Rechkunovskaya st., Novosibirsk,
630055, Russian Federation
Tel.: +7-913-454-87-52
E-mail: i_soynov@mail.ru

УДК 616.13-089

ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ ЭКСПЛАНТАТЫ «БАСЭКС» В РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ АОРТЫ И МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ

Р. А. АБДУЛГАСАНОВ, Л. А. БОКЕРИЯ, С. П. НОВИКОВА, М. Р. АБДУЛГАСАНОВА,
З. И. ГАЗИМАГАМЕДОВ, Д. В. ГАЛУСТОВ, А. А. ОРДОКОВ

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр
сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Минздрава РФ. Москва, Россия*

Применение эксплантатов в сердечно-сосудистой хирургии нередко сопровождается инфекционными, тромботическими, геморрагическими осложнениями, самым грозным из них является инфицирование протезов, развивающееся с частотой от 1,5 до 6 % и сопровождающееся летальностью от 75 до 100 %. Тромбозы эксплантатов в послеоперационном периоде встречаются с частотой от 6 до 42 %.

Цель. Оценка эффективности и безопасности имплантации протезов «БАСЭКС» в сердечно-сосудистой хирургии.

Материалы и методы. С 1996 по 2015 год эксплантаты и заплаты «БАСЭКС» были имплантированы у 3 600 больных: у 75 пациентов при пороке аортального клапана в сочетании с аневризмой восходящей аорты и протезном эндокардите, у 1944 – при реконструкции аорты и магистральных артерий.

Результаты. Бактериологические исследования продемонстрировали широкий спектр действия антимикробных компонентов модифицирующего покрытия эксплантата и заплат. Все образцы эксплантата обладали антимикробными свойствами, что наблюдалось вплоть до 30 суток после имплантации. Остаточные антиинфекционные свойства эксплантатов после операции были изучены *in vitro* у умерших пациентов от перитонита, сердечной, легочной и почечной недостаточности. Эксплантаты после забора были помещены на питательные среды, засеянные клиническими штаммами микроорганизмов. Через 12–24 ч зоны задержки роста микроорганизмов вокруг исследуемых фрагментов составляли 15–18 мм, подтверждая тем самым сохранение остаточной антимикробной активности эксплантатов после их имплантации. За период наблюдения у 1,9 % больных в ближайшем послеоперационном периоде и у 4,1 % пациентов в отдаленном периоде наступил тромбоз эксплантатов. Поверхностное нагноение послеоперационной раны отмечалось у 155 (4,3 %), глубокое нагноение – у 51 (1,4%) больных. Послеоперационная летальность составила 2,7%.

Заключение. Эксплантаты «БАСЭКС» демонстрируют удовлетворительные антимикробные, тромборезистентные свойства и могут широко применяться в сердечно-сосудистой хирургии.

Ключевые слова: эксплантат, «БАСЭКС», антимикробность, герметичность, тромборезистентность.

DOMESTIC EXPLANTS BASEKS IN RECONSTRUCTIVE SURGERY OF AORTA AND MAGISTRAL ARTERIES

R. A. ABDULGASANOV, L. A. BOKERIA, S. P. NOVIKOVA, M. R. ABDULGASANOVA,
Z. I. GAZIMAGAMEDOV, D. V. GALUSTOV, A. A. ORDOKOV

*Federal State Budgetary Institution A. N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery
of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Moscow, Russia*

Purpose. The use of explants in cardiovascular surgery is often accompanied by infectious, thrombotic, hemorrhagic complications and the most severe complication of postoperative period represents the infection of the explants itself, which develops at a frequency of 1.5 to 6 % followed by a mortality rate of 75–100 %. Thrombosis of the explants after surgery occur with a frequency of 6 to 42 %.

Materials and methods. From 1996 to 2015, explants of BASEKS were used in 3 600 patients. Implants of BASEKS were used in 75 patients with aortic valve malformation in combination with an aneurysm of the ascending aorta and prosthetic endocarditis and in 1 944 patients with reconstruction of the aorta and arteries.

Results. Bacteriological studies have demonstrated a wide range of antimicrobial action of the modifying components covering the explant and patches. The most promising results were obtained for micro-organisms which most commonly caused infections of these explants. All the sample explants had antimicrobial property and the zone of lysis around these explants were maintained for a longer time (up to 30 days or more). The residual anti-microbial explants after surgery were studied *in vitro* in 5 patients who died from peritonitis, heart, lungs and kidney failure.

Explants after sampling were placed on growth media seeded with clinical strains of microorganisms. Within 12–24 hours, zones (15–18 mm) that caused the delay of the growth of microorganisms were formed around the studied fragments, confirming the preservation of the residual antimicrobial activity of the explants after implantation.

During the period of follow-up, in 1.9 % of the patients in immediate postoperative period and in 4.1 % of patients in later postoperative period occurred thrombosis of the explants. Surface festering of the postoperative wound was observed in 155 (4.3 %) patients, deep festering – in 51 (1.4 %), 98 (2.7 %) patients succumbed to postoperative complications.

Conclusion. The explants and patches of BASEKS which is antimicrobial, thromb-resistant and impermeable, could be widely used in cardiovascular surgery

Key words: explant, BASEKS, antimicrobial, impermeability, thromb-resistance.

Введение

Применение эксплантатов (протезов сосудов) в сердечно-сосудистой хирургии нередко сопровождается инфекционными, тромботическими, геморрагическими осложнениями, самым грозным из них является инфицирование. Данное осложнение развивается с частотой от 1,5 до 6 % и сопровождается летальностью 75–100 % [4]. Частота случаев инфицирования эксплантатов, ангиогенного сепсиса за последние 30–35 лет не имеет тенденции к существенному снижению [6]. Тромбозы эксплантатов в послеоперационном периоде встречаются с частотой от 6 до 42 % [7, 8].

Высокая летальность требует усовершенствования методов профилактики, ранней диагностики и лечения этого нередко фатального осложнения [1, 5, 7, 11, 12, 25]. Использование антимикробных, тромборезистентных, низкопористых эксплантатов сокращает продолжительность операций, уменьшает объем кровопотери, аллогемотрансфузий, снижает риск посттрансфузионных, иммунологических, гнойных осложнений [1, 2, 5, 9].

В НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН разработана технология производства новых биodeградируемых герметизирующих покрытий с антимикробными и тромборезистентными свойствами для эксплантатов и заплат. С 1997 года с разрешения МЗ РФ в нашем Центре серийно производятся и широко применяются эксплантаты «БАСЭКС» (Бокерия – Абдулгасанов – Спиридонов эксплантаты). К настоящему времени для реконструкции аорты, артерий использовано более 10 тыс. эксплантатов «БАСЭКС».

Цель: оценить эффективность и безопасность имплантации протезов «БАСЭКС» в сердечно-сосудистой хирургии.

Материалы и методы

При создании эксплантатов «БАСЭКС» модификации подвергались отечественные и зарубежные текстильные материалы. В качестве основы модифицирующего покрытия был выбран желатин медицинской марки ГОСТ 23058-89. Для придания протезам антимикробных и тромборезистентных свойств в состав покрытия вводились антимикробные препараты (ципрофлоксацин и метронидазол), антикоагулянт (гепарин) и дезагреганты (ацетилсалициловая кислота, дипиридамол). Эксплантаты «БАСЭКС» перед использованием были проверены на цитотоксичность и пирогенность.

Установлено, что покрытие апиrogenно и не обладает цитотоксичностью (НПО «Экран» МЗ РФ, № 34/606 от 28.04.97). На эксплантаты с разработанным покрытием получено токсикологическое заключение (№ 172-97 от 25.04.97 МЗ РФ). Эффективность добавленных противомикробных препаратов и антимикробность эксплантатов подтверждены результатами экспериментов *in vitro*, проведенных в лаборатории бактериологических исследований. Кинетику выделения лекарственных препаратов из модифицирующего покрытия изучали количественным определением в пленках и водных растворах методами УФ- и ИК-спектроскопии, фотоколориметрии.

С 1996 по 2015 год эксплантаты «БАСЭКС» были применены в НЦССХ им. А. Н. Бакулева МЗ РФ, в отделениях сосудистой хирургии Оренбургской областной клинической больницы, Новосибирской городской клинической больницы № 11, на кафедре факультетской хирургии Ярославской государственной медицинской академии, Центральном военном клиническом госпитале МО РФ (г. Красногорск) и других клиниках РФ и СНГ – всего у 2 744 больных. Протезы «БАСЭКС» были имплантированы у 75 пациентов при пороке аортального клапана в сочетании с аневризмой восходящей аорты и протезном эндокардите, у 2 744 пациентов – при реконструкции аорты и магистральных артерий.

В таблице 1 представлены виды выполненных операций с использованием эксплантатов «БАСЭКС».

Таблица 1

Виды операций на сердце и сосудах с использованием эксплантатов «БАСЭКС» (n=3 600)

Оперативное вмешательство	Количество операций	
	n	%
Реконструкция восходящей аорты	75	2,1
Реконструкция брахиоцефальных артерий	4	0,1
Реконструкция нисходящей грудной и грудобрюшной аорты	283	7,9
Реконструкция брюшной аорты	494	13,7
Реконструкция аортоподвздошно-бедренного сегмента	2 744	54,0
Всего	3 600	100

Проходимость эксплантатов в отдаленном послеоперационном периоде проверяли путем физи-

кального обследования, с помощью ультразвуковой доплерографии и дуплексного сканирования. При необходимости выполняли компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, сцинтиграфию с мечеными лейкоцитами, прокальцитонинный тест, аорто-артериографию.

Дизайн исследования – изучение серии случаев. Анализ подвергались номинальные переменные, представленные абсолютными значениями и долями.

Результаты

Эксплантаты исследованы *in vitro* на тест-культурах *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Escherichia coli*, *Enterobacter*, смешанной микрофлоры. Данные штаммы были выбраны, исходя из наибольшей частоты инфицирования кондуитов этими микроорганизмами. Все образцы эксплантата обладали антимикробностью, и вокруг них длительное время (до 30 и более суток) сохранялась зона лизиса. Антимикробные препараты из покрытия эксплантата выделяются пролонгированно. Уменьшение концентрации антимикробных препаратов (ципрофлоксацина и метронидазола) в водных средах происходит наиболее интенсивно в течение первых 2 суток (на 20 %). Далее концентрация лекарственных препаратов снижается, и к 8–9-м суткам в покрытии остается не менее 60 % лекарственных препаратов.

Остаточная антимикробность эксплантатов после операции была изучена *in vitro* у 5 умерших пациентов от перитонита, сердечной, легочной и почечной недостаточности. Эксплантаты после забора были помещены на питательные среды, засеянные клиническими штаммами микроорганизмов. Через 12–24 часов зоны задержки роста микроорганизмов вокруг исследуемых фрагментов составляли 15–18 мм, подтверждая тем самым сохранение остаточной антимикробной активности эксплантатов после их имплантации.

Антитромботические препараты из модифицирующего покрытия эксплантата «БАСЭКС» выделяются пролонгированно. Десорбция дипиридамола и гепарина в водных средах происходит медленнее, и к 10–12-м суткам в покрытии сохраняется более 86 % этих препаратов. При этом гепарин за счет двойной обработки полностью не вымывается из покрытия эксплантата в течение 3 месяцев.

За период наблюдения (от 2 месяцев до 18 лет) из-за тактических и технических ошибок у 1,9 % больных в ближайшем послеоперационном периоде наступил тромбоз эксплантатов. У 4,1 % пациентов в отдаленном послеоперационном периоде тромбоз эксплантатов возник вследствие неадек-

ватности «путей оттока» и прогрессирования основного заболевания. У 94 % больных сохраняется хорошая проходимость эксплантатов без признаков локального и общего воспаления.

Поверхностное нагноение послеоперационной раны отмечалось у 155 (4,3 %) больных, глубокое нагноение – у 51 (1,4 %). После санации, дренирования раны и наложения вторичных швов у всех больных наступило выздоровление, заживление послеоперационных ран без инфицирования эксплантатов. У одного пациента во время операции по поводу тромбоза бифуркационного аорто-бедренного шунта при выделении тромбированного эксплантата произошло недиагностированное повреждение левого мочеточника. Послеоперационный период осложнился длительной бактериемией, сепсисом, забрюшинной мочевиной флегмоной с длительным мочевым свищем на левом бедре. При внутривенной экскреторной урографии отмечалось повреждение левого мочеточника с контрастированием забрюшинного пространства (рис. 1). Больной на фоне выраженной интоксикации и гипертермии через 10 дней был повторно оперирован. После устранения дефекта мочеточника и дренирования забрюшинного пространства поступление мочи прекратилось, и больной без признаков инфицирования эксплантата в удовлетворительном состоянии был выписан из клиники.

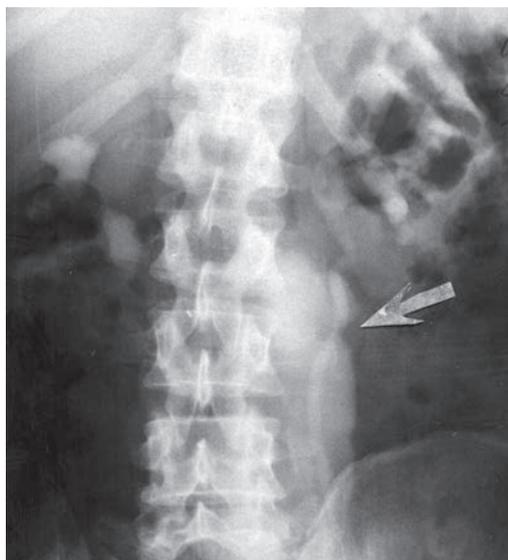


Рис. 1. Внутривенная экскреторная урография. Забрюшинная мочевиная флегмона. Отмечается повреждение левого мочеточника с контрастированием забрюшинного пространства (стрелкой указано место повреждения мочеточника)

Инфицированный хилоторакс после реконструкции грудной аорты без инфицирования эксплантата наблюдался у 11 (14,7 %) больных. Инфицированный гидро- и гемоторакс после протезирования

грудной и грудобрюшной аорты отмечался у 18 (6,4 %) больных. Сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами грудной клетки при инфицированном гидротораксе приведена на рисунке 2.

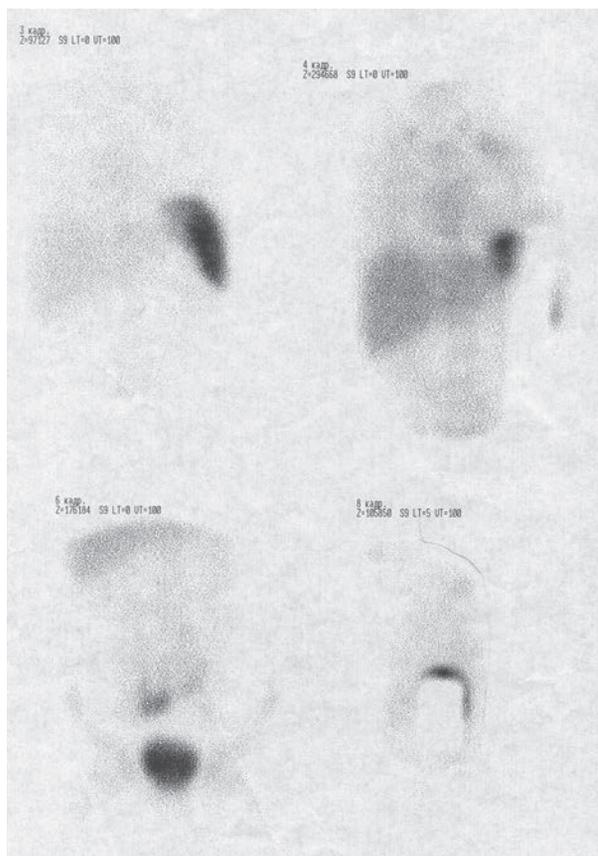


Рис. 2. Сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами грудной клетки. Инфицированный гидроторакс и абсцесс передней грудной клетки. Отмечается усиленное накопление РФП в правой плевральной полости и абсцесса после аорто-аортального шунтирования по поводу рекоарктации аорты

Возбудителями инфекции раны оказались эпидермальные и золотистые стафилококки. После консервативных мероприятий больные выздоровели, и ни в одном из случаев инфицирования эксплантатов не произошло. Из 8 больных, оперированных по поводу аневризмы анастомозов инфекционной этиологии, травмы подвздошных, бедренных артерий в условиях инфицированной раны, только у одного в послеоперационном периоде отмечалась поверхностная раневая инфекция без вовлечения эксплантата. У 5 больных после реконструкции брюшной аорты в послеоперационном периоде произошло инфицирование периексплантатного пространства, после санации которого, а также после проведения консервативных мероприятий без удаления эксплантата.

Из 8 больных, оперированных по поводу аневризмы анастомозов инфекционной этиологии или травмы подвздошных, бедренных артерий в условиях инфицированной раны, только у одного в послеоперационном периоде отмечалась поверхностная раневая инфекция без вовлечения эксплантата. У 5 больных после реконструкции брюшной аорты в послеоперационном периоде произошло инфицирование периексплантатного пространства. После санации периексплантатного пространства и консервативных мероприятий без удаления эксплантата у всех отмечен положительный исход.

На рисунке 3 представлены данные обследования больного с инфицированной гематомой вокруг эксплантата брюшной аорты после резекции аневризмы брюшной аорты.

После операций на аорте и артериях умерли 98 (2,7 %) больных. Причины летальности перечислены в таблице 2.

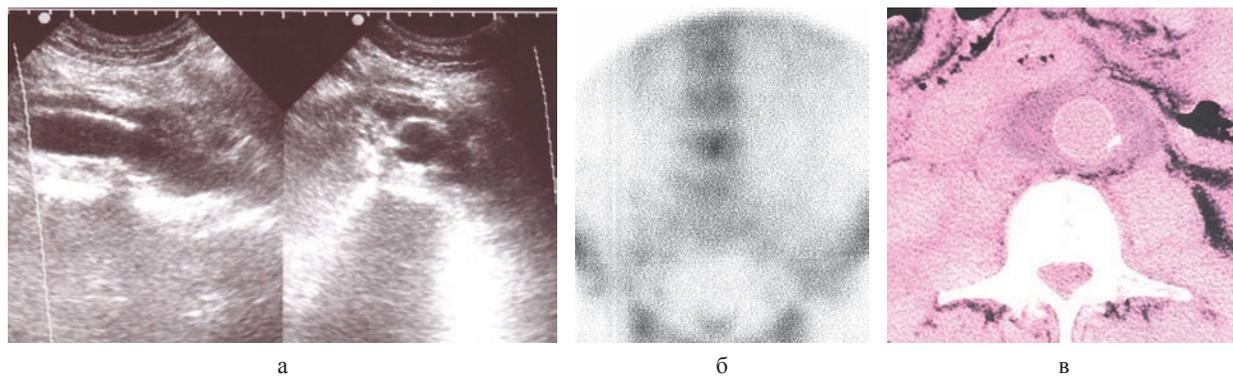


Рис. 3. Результаты обследования больного с инфицированной гематомой вокруг эксплантата брюшной аорты после резекции аневризмы:
 а – ультразвунограмма брюшной аорты, гематома вокруг эксплантата брюшной аорты;
 б – сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами брюшной полости. Отмечается усиленное накопление РФП в области инфицированной гематомы вокруг эксплантата брюшной аорты;
 в – компьютерная томография брюшной полости, инфицированная гематома вокруг эксплантата брюшной аорты

Таблица 2

**Причины госпитальной летальности
у больных после операции с использованием
эксплантатов «БАСЭКС»**

Причина	Количество наблюдений	
	п	%
Острая сердечная недостаточность	71	72,4
Острая легочная недостаточность	2	2,0
Острая почечная недостаточность	11	11,2
Перитонит	2	2,0
Кровотечение	11	11,2
Сепсис (через 2 года после операции)	1	1,0
Всего	98	100

Обсуждение

Использование антимикробных, тромборезистентных эксплантатов сокращает продолжительность операции, уменьшает объем кровопотери, аллогемотрансфузий, снижает риск посттрансфузионных, иммунологических, гнойных осложнений [1, 2, 5, 9, 24]. Для создания модифицированных эксплантатов применяются различные методы. Для придания эксплантатам антимикробных и тромборезистентных свойств их перед операцией обрабатывали препаратами серебра, гепарином, пенициллином, оксациллином, цефазолином. Однако эти исследования носят преимущественно экспериментальный характер, ограниченные же клинические испытания не привели к серийному производству антимикробных и тромборезистентных эксплантатов [1, 11, 20–22, 24]. Виды микроорганизмов при инфицировании эксплантатов достаточно широко изучены. Наиболее часто идентифицируются стафилококки, чаще – золотистый, реже – эпидермальный. Имеются сообщения об инфицировании цепочковыми кокками, эшерихиями, клебсиеллами, протееями, псевдомонадами, микобактериями и др. [5, 11, 15, 18].

В. А. Батрашов и соавт. [2] при изучении результатов применения эксплантатов «БАСЭКС» ни у одного из 52 больных не отметили инфицирования трансплантата. А. И. Малашенков и соавт. [12] успешно использовали «БАСЭКС» у 19 пациентов для частичного или полного замещения корня, восходящего отдела и дуги аорты. По данным авторов, гнойно-септические осложнения протеза отсутствовали даже при наличии инфекции в месте имплантации. Также «БАСЭКС» значительно дешевле импортных аналогов, что является большим его преимуществом.

А. Г. Кайдорин и соавт. [10] использовали 36 протезов «БАСЭКС» у 31 пациента при раз-

личных заболеваниях аорты и артерий. По данным авторов, эксплантаты удобны в клиническом применении. По результатам УЗИ, клинических и интраоперационных исследований в сроки от одного до 32 месяцев после имплантации авторы сделали вывод о предпочтительности клинического применения протезов «БАСЭКС» перед иными типами протезов и рекомендовали использовать их при реконструкциях аорты и артерий.

С. И. Вивганенко, проанализировав результаты применения у 358 пациентов протезов «БАСЭКС», показал, что эксплантаты являются антимикробными [6].

Выводы

Таким образом, эксплантаты «БАСЭКС» демонстрируют свою эффективность и безопасность при имплантации в реконструктивной сердечно-сосудистой хирургии, что подтверждается антимикробными и тромборезистентными свойствами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Антущев А. Ф., Бредикис Ю. Ю. Об эффективности использования импрегнированных антибиотиками синтетических протезов в сосудистой хирургии. Хирургия. 1984; 8: 118–119.
2. Антущев А. Ф., Бредикис Ю. Ю. Об эффективности использования импрегнированных антибиотиками синтетических протезов в сосудистой хирургии. Хирургия. 1984; 8: 118–119.
3. Батрашов В. А., Кохан Е. Л., Веретенин В. А. и др. Опыт реконструктивных операций с использованием сосудистых эксплантатов «БАСЭКС». Бюллетень НСССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2001; 2 (6): 66.
4. Батрашов В. А., Кохан Е. Л., Веретенин В. А. и др. Опыт реконструктивных операций с использованием сосудистых эксплантатов «БАСЭКС». Бюллетень НСССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2001; 2 (6): 66.
5. Бокерия Л. А., Абдулгасанов Р. А. Антимикробные, тромборезистентные, низкопористые эксплантаты и заплаты «БАСЭКС» в сердечно-сосудистой хирургии (16-летний опыт). Анналы хир. 2011; 3: 20–25.
6. Бокерия Л. А., Абдулгасанов Р. А. Антимикробные, тромборезистентные, низкопористые эксплантаты и заплаты «БАСЭКС» в сердечно-сосудистой хирургии (16-летний опыт). Анналы хир. 2011; 3: 20–25.
7. Бокерия Л. А., Абдулгасанов Р. А., Аракелян В. С. и др. Результаты 3000 операций с использованием эксплантатов и заплат «БАСЭКС» в сердечно-сосудистой хирургии. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия, 2012; 3: 47–51.
8. Бокерия Л. А., Абдулгасанов Р. А., Аракелян В. С. и др. Результаты 3000 операций с использованием эксплантатов и заплат «БАСЭКС» в сердечно-сосудистой хирургии. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2012; 3: 47–51.
9. Вахидов В. В., Гамбарин Б. Л., Шаранов Н. У., Махамаджанов М. Т. Поздняя инфекция в реконструктивной хирургии сосудов. Клиническая хирургия. 1985; 7: 18–20.
10. Вахидов В. В., Гамбарин Б. Л., Шаранов Н. У., Махамаджанов М. Т. Поздняя инфекция в реконструктивной хирургии сосудов. Клиническая хирургия. 1985; 7: 18–20.

6. *Вивтаненко С. И.* Десятилетний опыт использования отечественных сосудистых эксплантатов «БАСЭКС». Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2008; 9 (4): 42–44.

Vivtanenko S. I. Desjatiletnij opyt ispol'zovanija otechestvennyh sosudistyh jeksplantatov BASEKS. Bjulleten' NCSSH im. A. N. Bakuleva RAMN. 2008; 9(4): 42–44.

7. *Гамбарин Б. Л., Махамаджанов Э. А.* Хирургическая тактика сепсиса на почве инфекции сосудистых эксплантатов. Ангиогенный сепсис: Тез. докл. Всесоюз. конф. Л.; 1986: 44–45.

Gambarin B. L., Mahamadzhanov Je. A. Hirurgicheskaja taktika sepsisa na pochve infekcii sosudistyh jeksplantatov. Angiogennyj sepsis: Tez. dokl. Vsesojuz. konf. Leningrad, 1986; P. 44–45.

8. *Дедов И. И., Калашиников В. Ю., Терехин С. А., Мелкозеров К. В.* Тактика лечения ИБС у больных сахарным диабетом и критической ишемией нижней конечности: оценка операционного риска, лекарственная терапия, показания к интервенционным вмешательствам. Ангиология и сосудистая хирургия. 2012; 18 (1): 9–19.

Dedov I. I., Kalashnikov V. Ju., Terehin S. A., Melkozеров K. V. Taktika lechenija IBS u bol'nyh saharным diabetom i kriticheskoj ishemiiej nizhnej konechnosti: ocenka operacionnogo riska, lekarstvennaja terapija, pokazanija k intervencionnym vmeshatel'stvam. Angiologija i sosudistaja hirurgija. 2012; 18 (1): 9–19.

9. *Затевахин И. И., Комраков В. Е.* Исследование инфицированных аортобедренных трансплантатов. Ангиол. и сосуд. хир. 1996; 2: 108–111.

Zatevahin I. I., Komrakov V. E. Issledovanie inficirovannyh aortobedrennyh trans-plantatov. Angiologija i sosudistaja hirurgija. 1996; 2: 108–111.

10. *Кайдорин А. Г., Цыпляцук А. В., Кайдорина Ю. А.* Результаты применения протезов «БАСЭКС» при реконструкциях артериального русла нижних конечностей. Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2008; 9 (4): 44–49.

Kajdorin A. G., Cypljashchuk A. V., Kajdorina Ju. A. Rezul'taty primenenija protezov BASEKS pri rekonstrukcijah arterial'nogo rusla nizhnih konechnostej. Bjulleten' NCSSH im. A. N. Bakuleva RAMN. 2008; 9 (4): 44–49.

11. *Лебедев Л. В., Плоткин Л. Л., Смирнов А. Д.* Протезы кровеносных сосудов. Л.; 1981.

Lebedev L. V., Plotkin L. L., Smirnov A. D. Protezy krove-nosnyh sosudov. Leningrad; 1981.

12. *Малашенков А. И., Муратов Р. М., Русанов Н. И.* и др. Отечественный сосудистый протез «БАСЭКС» в хирургии корня, восходящей аорты и дуги. Бюллетень НСССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2001; 2 (6): 26.

Malashenkov A. I., Muratov R. M., Rusanov N. I. i dr. Otechestvennyj sosudistyj protez BASEKS v hirurgii kornja, voshodjashchej aorty i dugi. Bjulleten' NCSSH im. A. N. Bakuleva RAMN. 2001; 2 (6): 26.

13. *Муратов Р. М., Крестинич И. М., Лазарев Р. А.* и др. Результаты операции Бенталла-Де Боно с использованием кондуитов с пропиткой «БАСЭКС». Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2008; 9 (4): 50–53.

Muratov R. M., Krestinich I. M., Lazarev R. A. i dr. Rezul'taty operacii Bentalla – De Bono s ispol'zovaniem konduitov s propitkoj BASEKS. Bjulleten' NCSSH im. A. N. Bakuleva RAMN. 2008; 9 (4): 50–53.

14. *Покровский А. В., Светухин А. М., Чупин А. В.* и др. Профилактика и лечение гнойных осложнений после реконструктивных операций в аортобедренной позиции с использованием сосудистых трансплантатов. Ангиология и сосуд. хир. 1996; 2: 72–80.

Pokrovskij A. V., Svetuhin A. M., Chupin A. V. i dr. Profilaktika i lechenie gnojnyh oslozhenij posle rekonstruktivnyh operacij v aortobedrennoj pozicii s ispol'zovaniem sosudistyh transplantatov. Angiologija i sosudistaja hirurgija. 1996; 2: 72–80.

15. *Поляк М. С., Вавилов В. Н.* Антимикробные препараты в протезах кровеносных сосудов. Антибиотики и химиотерапия. 1991; 5: 33–38.

Poljak M. S, Vavilov V. N. Antimikrobnye preparaty v protezah krove-nosnyh sosudov. Antibiotiki i himioterapija. 1991; 5: 33–38.

16. *Bandyk D. E., Berni G. A., Thiele B. L.* et al. Aorto-bifemoral graft infection due to St. epidermidis. Arch. Surg. 1984; 119 (1): 102–108.

17. *Bandyk D. F.* In situ replacement of infected aortofemoral graft. Inter, symp. Management of Aortofemoral Graft Infection. Roma; 1995: 60.

18. *Brewster D. N., Darting D. N.* Optimal methods of aortoiliac reconstruction. Surgery. 1978; 84: 739–747.

19. *Bunt T. J.* Synthetic vascular graft infections. I. Graft infections. Surgery. 1983; 93: 733–746.

20. *Guidon R., Snyder R., Martin L.* Albumin coating of a knitted polyester arterial prosthesis: an alternative to preclotting. Ann. Thorac. Surg. 1984; 37: 457–465.

21. *Guidon R., Maseau D., Conture J.* Collagen coatings as biological sealants for textile arterial prostheses. Biomaterials. 1989; 10: 156–165.

22. *Harris P. L.* Comparison between a new collagen impregnated graft and a standard velour knitted graft in the management of aortic bifurcation disease. Angio Archiv. 1985; 9: 67–71.

23. *Jacobsen B. E.* Arterial reconstruction ved arteriosklerose i under ek-stremiteternt. Kobenhavn; 1970.

24. *Jorgansen L. G., Sorensen T. S., Lorentzen J. E.* Clinical and pharmacological evaluation of gentamicin containing collagen in groin wound infections after vascular reconstruction. Eur. J. Vasc. Surg. 1991; 5: 87–91.

25. *Kaneda T., Lemura J., Oka H.* et al. Treatment of deep infection following thoracic aorta graft replacement without graft removal. Ann. Vase. Surg. 2001; 15: 430–434.

Статья поступила 15.03.2016

Для корреспонденции:

Абдулгасанов Рамиз Алиевич
Адрес: 117931, Москва,
Ленинский проспект, 8, к. 7
Тел.: 8-926-303-07-51
E-mail: ramizsurgeon@mail.ru

For correspondence:

Abdulgasanov Ramiz
Address: Apt. 7, 8, Leninskiy prospect, Moscow,
117931, Russian Federation
Tel.: +7-926-303-07-51
E-mail: ramizsurgeon@mail.ru

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА ACTUAL ISSUES OF RHYTHM DISTURBANCE

УДК 616.12-008.318.4+616-079.2

ТОЧНОСТЬ ТОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ЭКТОПИЧЕСКИХ АРИТМИЙ ПРИ ПОМОЩИ НЕИНВАЗИВНОГО КАРТИРОВАНИЯ

С. Е. МАМЧУР, Е. А. ХОМЕНКО, Н. С. БОХАН, М. П. РОМАНОВА, Г. Г. ЯКУБИК

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Кемерово, Россия

Цель. Сравнение точности неинвазивной топической диагностики желудочковых аритмий и данных внутрисердечного картирования.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 36 пациентов (16 мужчин и 20 женщин) в возрасте $44,2 \pm 7,6$ года с желудочковыми эктопическими аритмиями различной локализации. Отбор пациентов основывался на результатах внутрисердечного картирования таким образом, чтобы сформировались шесть равных групп по шесть пациентов в каждой. Перед процедурой абляции пациентам выполнялось неинвазивное картирование сердца. После процедуры оценивалась точность неинвазивного картирования в сравнении с результатами инвазивной процедуры.

Результаты. По данным неинвазивного картирования локализовать эктопические фокусы в одной и той же анатомической зоне с точкой успешной абляции удалось в 24 (67 %) случаях ($p=0,0001$ в сравнении с инвазивным картированием), по данным традиционного алгоритма топической диагностики – в 23 (64 %) случаях ($p=0,001$ в сравнении с инвазивным картированием и $p=0,805$ в сравнении с неинвазивным). Отмечалась статистически незначимая тенденция к большей точности диагностики неинвазивного картирования при локализации эктопического очага в выводных трактах.

Выводы. Точность неинвазивного картирования составляет от 50 до 83 % в зависимости от локализации эктопического очага (в среднем 67 %), что сопоставимо с точностью традиционных алгоритмов топической электрокардиографической диагностики.

Ключевые слова: желудочковые эктопические аритмии, картирование.

ACURACY OF TOPICAL DIAGNOSIS OF VENTRICULAR ECTOPIC ARRHYTHMIAS USING NON-INVASIVE MAPPING

S. E. MAMCHUR, E. A. KHOMENKO, N. S. BOKHAN, M. P. ROMANOVA, G. G. YAKUBIK

*Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute
for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia*

Purpose. The aim of the study was to compare the accuracy of non-invasive topical diagnosis of ventricular arrhythmias and the data of intracardiac mapping.

Materials and methods. Thirty-six patients (16 male and 20 female) 44.2±7.6 years of age having ventricular ectopic arrhythmias were included in retrospective study. Patient selection was based on the results of intracardiac mapping in such a way to form six equal groups by six patients in each. Before the ablation procedure, non-invasive mapping was performed in all patients. After the procedure, the accuracy of non-invasive mapping was evaluated in comparison with invasive procedure results.

Results. Non-invasive mapping allows to localize the ectopic foci in the same anatomical zone with successful ablation site in 24 (67 %) of cases ($p=0.0001$ in comparison with invasive mapping). The correct localization of the ectopic foci using traditional topical diagnosis algorithm was possible in 23 (64 %) of cases ($p=0.0001$ in comparison with invasive mapping and $p=0.805$ in comparison with non-invasive mapping). Statistically insignificant bias of greater accuracy of non-invasive mapping in case of outflow tract location of the ectopic foci was registered.

Conclusion. The accuracy of non-invasive mapping varies from 50 to 83 % depending on ectopic focus location (mean 67 %) that is comparable with traditional electrocardiographic topical diagnosis algorithm accuracy.

Key words: ventricular ectopic arrhythmias, mapping.

Эффективность катетерной радиочастотной абляции (РЧА) желудочковых эктопических аритмий (ЖЭА) является довольно высокой и относительно стабильной [9]. Однако она значительно ниже эффективности абляции суправентрикулярных тахикардий, а стабильность результатов скорее свидетельствует не об отработанности ме-

тодики, а о наличии определенных камней преткновения, которые современная аритмология с имеющимися в ее арсенале методами диагностики и картирования преодолеть не может. По суммарной статистике, приведенной S. Joshi et al. (данные 1993–2005 гг.), эффективность радиочастотной абляции у 542 пациентов с ЖЭА из выво-

дногo тракта правогo желудочка (ВТПЖ) составила 93 %, рецидивы аритмии возникли в 5 % случаев [9]. Y. Tanaka et al. привели результаты абляций, проведенных у 625 пациентов с ЖЭА в трех клиниках в 1999–2009 годах. Общий успех процедуры составил 78 %, он в значительной степени зависел от локализации очага аритмии. Наиболее высокой оказалась эффективность при абляции в ВТПЖ (88 %), воздействие в выводном тракте левого желудочка (ВТЛЖ) было значительно менее успешным (58 % положительных результатов). Наихудшие результаты были получены при абляции в приточном тракте правого желудочка (ПТПЖ): эффективность при этой локализации составила 50 % [8]. F. Sacher et al. сообщили об успешной абляции ЖЭА у 131 пациента в 83 % случаев (данные одного центра за 1999–2006 гг.) [11].

Во многом неудачи абляции связаны с недостаточной точностью имеющихся в арсенале аритмологов средств топической диагностики и картирования субстрата аритмии. В исследовании F. Vogun et al. авторы пришли к выводам о том, что пространственное разрешение стимуляционного картирования составляет $1,8 \pm 0,6$ см², активационного – незначительно меньше – $1,2 \pm 0,7$ см² [6]. Точки с «хорошими» стимуляционными картами (полное совпадение более чем в 10 отведениях ЭКГ) находились на расстоянии $7,5 \pm 5$ мм от точек успешной абляции. В 3 (18 %) случаях данные стимуляционного картирования совсем не соответствовали расположению абляционных точек.

Таким образом, проблема катетерной абляции идиопатических фокусных желудочковых аритмий при кажущейся ее относительной простоте (например, по сравнению с лечением постинфарктных аритмий) таит в себе достаточное количество сложностей, что делает необходимым оптимизацию методик топической диагностики и картирования. Такая оптимизация предполагает разработку новых технических решений, направленных на повышение эффективности топической диагностики и картирования, особенно эктопических фокусов сложных анатомических локализаций.

К настоящему времени предложено несколько алгоритмов топической диагностики желудочковой экстрасистолии по стандартной ЭКГ в 12 отведениях [2, 3, 5, 7, 10]. Эти алгоритмы демонстрируют достаточно высокую специфичность и чувствительность в плане определения принадлежности аритмогенного фокуса к тем или иным анатомическим зонам желудочков. Однако размер этих зон достаточно большой, и поэтому точно локализовать аритмогенный фокус невозможно [4].

Многообещающим средством достижения данной цели является российский программно-аппаратный комплекс «Амикард» для неинвазивного электрофизиологического исследования сердца, который позволяет проводить реконструкцию последовательности распространения фронта волны возбуждения на фоне эктопической активности [4].

Цель исследования – сравнение точности неинвазивной топической диагностики желудочковых аритмий и данных внутрисердечного картирования.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включено 36 пациентов (16 мужчин и 20 женщин) в возрасте $44,2 \pm 7,6$ года с ЖЭА различной локализации. Отбор пациентов основывался на результатах внутрисердечного картирования таким образом, чтобы сформировались шесть равных групп по шесть пациентов в каждой (табл. 1).

Показанием к РЧА являлась симптомная ЖЭА при наличии не менее 10 тыс. эктопических комплексов за сутки или желудочковая тахикардия вне зависимости от ее симптоматичности.

Обследование включало в себя: ЭКГ в покое в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ, клинический и биохимический анализы крови, трансторакальную эхокардиографию. Коронарография проводилась пациентам старше 40 лет для исключения значимых атеросклеротических изменений коронарных артерий и, соответственно, ишемического генеза ЖЭА.

Перед процедурой РЧА пациентам выполнялось неинвазивное картирование сердца. Первым этапом была проведена многоканальная регистрация ЭКГ в 240 однополюсных отведениях с поверхности грудной клетки с использованием системы картирования «Амикард 01К» (Россия). Далее пациентам с наложенными поверхностными электродами проводилась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) грудной клетки на аппарате Somatom Sensation 64 (Siemens, Германия) с внутривенным контрастированием препаратом с концентрацией йода 350 мг/мл. Использовался шаг спирали 5 мм для сканирования грудной клетки и шаг спирали 1 мм для сканирования сердца. Обработка данных на рабочей станции «Амикард 01К» включала в себя трехмерную реконструкцию модели торса, сердца и потенциалов электрического поля сердца (рис. 1). На основании этих данных были получены изопотенциальные и изохронные карты желудочков, на которых определялись области наиболее ранней активации.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Параметр	Группа						p
	ПТПЖ	ТТПЖ	ВТПЖ	ПТЛЖ	ТТЛЖ	ВТЛЖ	
Пол м/ж	2/6	2/6	1/6	3/6	3/6	5/6	0,129
Возраст, лет	48 [37; 52]	46 [37; 50]	38 [34; 45]	47 [39; 51]	42 [36; 47]	39 [34; 43]	0,383
«Аритмический» стаж, мес.	15,5±3,7	17,2±4,2	12,7±3,9	14,5±5,1	17,1±4,2	13,5±3,3	0,551
Количество экстрасистол за сутки	26 755 [23 987; 34 994]	27 687 [24 225; 3 382]	24 569 [23 876; 31 522]	28 334 [24 498; 36 553]	27 316 [24 183; 31 569]	23 956 [23 752; 29 654]	0,632
Желудочковая тахикардия	1/6	1/6	2/6	1/6	1/6	3/6	0,508
Синкопальные и пресинкопальные состояния	1/6	1/6	1/6	1/6	1/6	2/6	1,000
Перебои в работе сердца	6/6 (100 %)	6/6 (100 %)	5/6 (83 %)	6/6 (100 %)	6/6 (100 %)	5/6 (83 %)	0,318
Бессимптомные пациенты	0 (0 %)	0 (0 %)	1/6 (17 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1/6 (17 %)	0,318
Фракция выброса левого желудочка по Simpson на фоне синусового ритма, %	58 [54; 60]	56 [53; 59]	59 [55; 61]	57 [54; 59]	55 [53; 59]	58 [54; 60]	0,654
Антиаритмические препараты III класса	5/6	5/6	4/6	5/6	4/6	5/6	1,000

Примечание. ПТПЖ – приточный тракт правого желудочка; ТТПЖ – трабекулярный тракт правого желудочка; ВТПЖ – выводной тракт правого желудочка; ПТЛЖ – приточный тракт левого желудочка; ТТЛЖ – трабекулярный тракт левого желудочка; ВТЛЖ – выводной тракт левого желудочка.

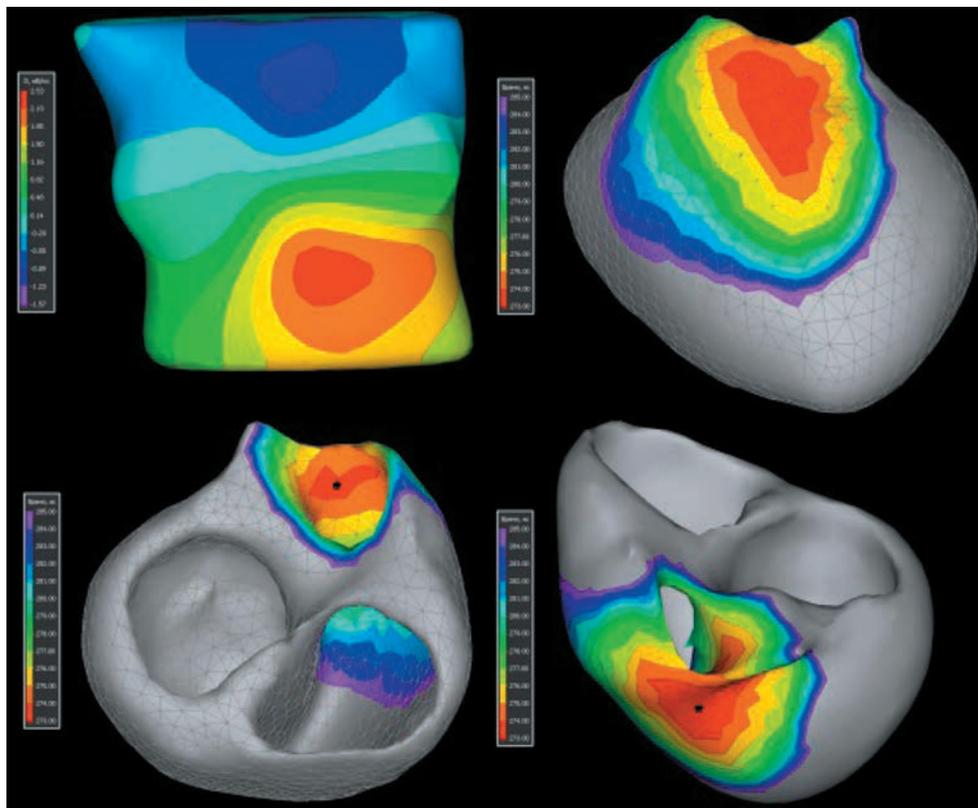


Рис. 1. Неинвазивное картирование ЖЭА у пациентки 3., включающее в себя трехмерную реконструкцию модели торса (слева сверху) и сердца в различных проекциях (внизу и справа сверху) с нанесением на них изохронных карт. Область наиболее ранней активации (обозначена красным цветом) располагается в переднеперегородочной области ВТПЖ

Процедура РЧА выполнялась под местной анестезией с использованием электрофизиологической станции «Биоток» (Россия) и навигационной системы Carto 3 (США – Израиль). Во всех случаях данные МСКТ применялись для электроанатомической реконструкции желудочков с использованием программного модуля CartoMerge (рис. 2). Первым этапом выполнялось активационное и стимуляционное картирование правого желудочка (ПЖ). При достижении адекватных критериев картирования (опережение локальной электрограммы по отношению к началу комплекса QRS 30 мс и более, морфология локального монополярного сигнала типа QS, полное совпадение морфологии стимулированных комплексов QRS со спонтанными более чем в 10 отведениях поверхностной ЭКГ) выполнялась РЧА в орошаемом режиме с мощностью 45 Вт и температурой 45 °С. При недостижении вышеописанных критериев

рив выполнялись картирование и абляция в левом желудочке (ЛЖ).

Изучались следующие показатели: количество совпадений результатов неинвазивного и инвазивного картирования и традиционных алгоритмов топической электрокардиографической диагностики, расстояние между точками, определенными как эктопический очаг по данным неинвазивного и инвазивного картирования, а также между этими точками и точкой эффективной абляции. Правый желудочек в соответствии с алгоритмом К.-М. Park et al. [10] делился на следующие анатомические зоны: парагисальную, ПТПЖ, ВТПЖ, ТТПЖ, субэпикардальную. Левый желудочек делился на следующие анатомические зоны: суправальвулярную часть ВТЛЖ, инфравальвулярную часть ВТЛЖ, субэпикардальную часть ВТЛЖ, ПТЛЖ, ТТЛЖ, «крест» (субэпикардальная область соединения средней вены сердца и коронар-

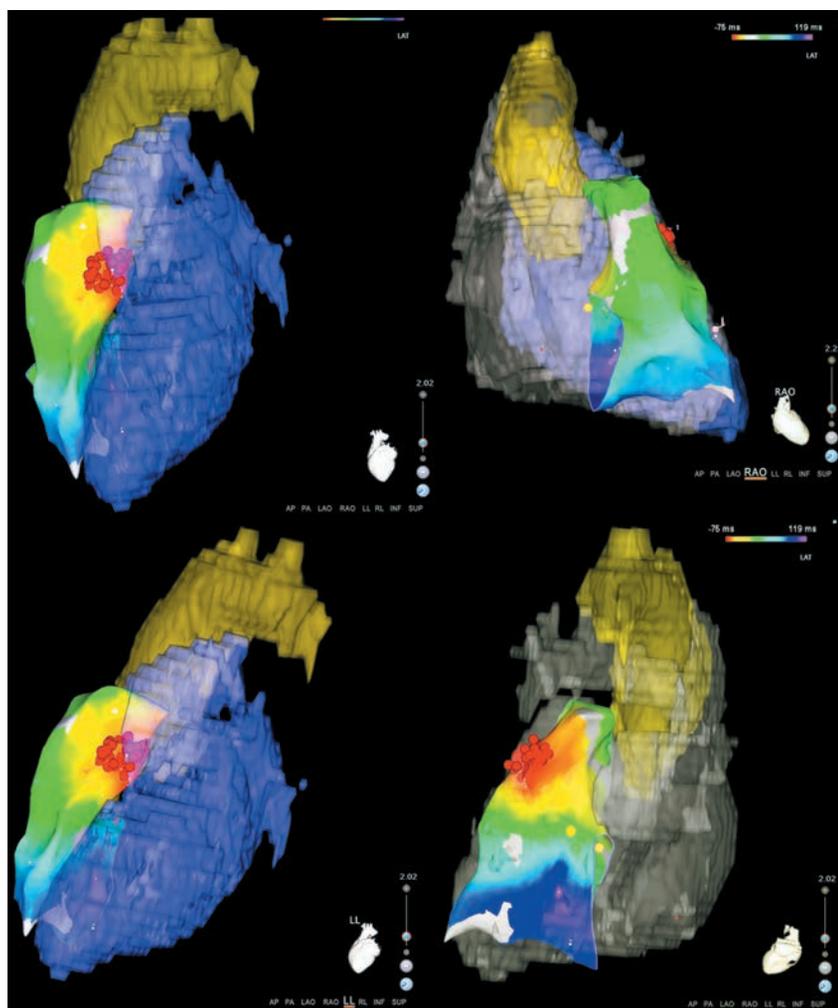


Рис. 2. Трехмерная электроанатомическая реконструкция правого желудочка у той же пациентки, что на рисунке 1, в прямой (слева сверху), правой боковой (справа сверху), левой косой (слева внизу) и левой боковой (справа внизу) проекциях. При активационном картировании область наиболее ранней активации (обозначена красным цветом) располагается в переднеперегородочной области ВТПЖ

ного синуса). Под совпадением понималось нахождение эктопического фокуса по данным неинвазивного и инвазивного картирования в пределах одной и той же анатомической зоны.

Статистическая обработка проводилась при помощи программы Primer of Biostatistics v. 4.03 (McGraw Hill) и включала в себя вычисление медиан, квартильных размахов (для количественных признаков), долей и процентов (для качественных признаков). Различия оценивались по критериям χ^2 и Краскела – Уоллиса.

Результаты

В таблице 2 приведены результаты сравнения точности трех методик топической диагностики: традиционных алгоритмов топической диагностики, неинвазивного и инвазивного картирования.

По данным инвазивного картирования, локализовать эктопические фокусы в одной и той же анатомической зоне с точкой успешной абляции удалось во всех 36 (100 %) случаях, по данным неинвазивного, – в 24 (67 %) случаях ($p=0,0001$ в сравнении с инвазивным картированием), по данным традиционного алгоритма топической диагностики, – в 23 (64 %) случаях ($p=0,0001$ в сравнении с инвазивным картированием и $p=0,805$ в сравнении с неинвазивным). При этом отмечалась статистически незначимая тенденция к большей точности диагностики обеих неинвазивных методик в случае локализации эктопического очага в выводных трактах обоих желудочков. Это отмечается как по совпадению анатомических областей с зонами успешной абляции, так и по расстоянию между точкой, определенной как эктопический очаг по данным неинвазивного картиро-

вания, и точкой успешной абляции. Наибольшее расстояние между точкой, определенной как эктопический очаг по данным неинвазивного картирования, и точкой успешной абляции отмечалось в приточных трактах обоих желудочков.

Обсуждение

В настоящей работе выполнено ретроспективное сопоставление результатов инвазивного картирования ЖЭА с помощью навигационной системы «Carto 3», неинвазивного картирования с помощью аппаратно-программного комплекса «Амикард 01К» и традиционного алгоритма топической диагностики ЖЭА по К.-М. Park et al. [10]. Данный алгоритм топической диагностики выбран потому, что он опубликован позже других, а также из-за самой высокой специфичности среди всех предложенных на настоящий момент алгоритмов, составляющей, по заверениям авторов, 93 %. Однако в нашем исследовании она составила 64 %, что может быть связано с малой выборкой в настоящей работе. Но, вероятнее всего, причина этого в том, что авторы апробировали его на пациентах с эктопическими фокусами, локализованными в основном в выводных отделах, где и по нашим данным получены наилучшие результаты.

Следует отметить, что инвазивное картирование также имело небольшие погрешности в пределах от 3,8 до 6,8 мм, что сопоставимо с данными других авторов [6].

В отличие от других работ, изучавших точность неинвазивного картирования, в которых также преобладали пациенты с эктопическими фокусами в ВТПЖ, мы специально отбирали пациентов таким образом, чтобы обеспечить равномерное

Таблица 2

Результаты картирования

Параметр	Группа						Все пациенты	p межгр.
	ПТПЖ	ТТПЖ	ВТПЖ	ПТЛЖ	ТТЛЖ	ВТЛЖ		
Совпадение результатов традиционных алгоритмов топической диагностики с зонами успешной абляции	4/6 (67 %)	3/6 (50 %)	5/6 (83 %)	4/6 (67 %)	3/6 (50 %)	4/6 (67 %)	23/36 (64 %)	0,770
Совпадение результатов неинвазивного картирования с зонами успешной абляции	3/6 (50 %)	4/6 (67 %)	5/6 (83 %)	4/6 (67 %)	3/6 (50 %)	5/6 (83 %)	24/36 (67 %)	0,531
Расстояние между точками, определенными как эктопический очаг по данным неинвазивного и инвазивного картирования, мм	27,2 [19,4; 29,1]	22,9 [14,8; 26,2]	11,5 [7,2; 13,2]	25,5 [18,2; 27,4]	21,6 [14,6; 25,1]	10,0 [7,0; 12,9]	19,5 [13,5; 22,3]	0,183
Расстояние между точкой, определенной как эктопический очаг по данным неинвазивного картирования, и точкой успешной абляции, мм	26,9 [18,5; 28,8]	23,6 [14,9; 26,2]	13,3 [8,3; 15,0]	26,8 [18,8; 27,3]	25,8 [16,4; 25,0]	10,2 [7,3; 13,2]	21,0 [14,0; 22,6]	0,093
Расстояние между точкой, определенной как эктопический очаг по данным инвазивного картирования, и точкой успешной абляции, мм	4,7 [1,8; 5,0]	6,8 [1,9; 7,3]	3,8 [0,7; 4,1]	5,1 [1,9; 6,3]	6,1 [2,1; 7,1]	0,4 [0,1; 0,5]	4,1 [1,4; 5,1]	0,060

Примечание. Сокращения те же, что в таблице 1.

распределение локализации эктопии во всех отделах обоих желудочков. Несмотря на это, по нашим данным, точность неинвазивного картирования оказалась сопоставимой с данными других авторов [1]. Мы получили статистически незначимые различия в специфичности неинвазивного картирования в различных анатомических зонах, что, очевидно, зависело от малой численности исследованных групп пациентов.

Наиболее важным результатом явилось то, что неинвазивное картирование оказалось сопоставимым по результативности с традиционными алгоритмами топической диагностики ЖЭА, не требующими временных и финансовых затрат и не имеющими побочных эффектов. Это свидетельствует о нецелесообразности применения дорогостоящего и небезопасного (с учетом риска осложнений МСКТ) метода неинвазивного картирования для топической диагностики ЖЭА.

Вероятно, оба неинвазивных метода лучше работают при локализации эктопических очагов в выводных отделах. Следует также отметить, что во всех трех случаях неверной неинвазивной диагностики локализации эктопического очага в ВТЛЖ ошибка заключалась в неправильном определении его супра- и инфравальвулярной части.

Судя по нашим данным и результатам исследования М. С. Хлынина с соавт. [1], создается впечатление, что более крупное исследование вряд ли опровергнет низкую специфичность неинвазивного картирования ЖЭА.

Выводы

Точность топической диагностики желудочковых эктопических аритмий при помощи неинвазивного картирования составляет от 50 до 83 % в зависимости от локализации эктопического очага (в среднем 67 %), что сопоставимо с точностью традиционных алгоритмов топической электрокардиографической диагностики ($p=0,862$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Хлынин М. С. и др. Неинвазивная топическая диагностика желудочковых нарушений ритма сердца. Вестник аритмологии. 2013; 73: 49–53.

Hlynin M. S., Popov S. V., Krivolapov S. N., Batalov R. E. Neinvazivnaja topicheskaja diagnostika zheludochkovyh narushenij ritma serdca. Vestnik aritmologii. 2013; 73: 49–53.

2. Ревишвили А. Ш. и др. Неинвазивная топическая диагностика некоронарогенных желудочковых аритмий. Вестник аритмологии. 2004; 34: 5–10.

Revishvili A. Sh. i dr. Neinvazivnaja topicheskaja diagnostika nekoronarogennyh zheludochkovyh aritmij. Vestnik aritmologii. 2004; 34: 5–10.

3. Ревишвили А. Ш., Рзаев Ф. Г., Снегур Р. Ю. Алгоритм топической диагностики правожелудочковых аритмий. Вестник аритмологии. 2006; 46: 5–11.

Revishvili A. Sh., Rzaev F. G., Snegur R. Ju. Algoritm topicheskoi diagnostiki pravo-zheludochkovyh aritmij. Vestnik aritmologii. 2006; 46: 5–11.

4. Ляджина О. С., Калинин В. В., Фетисова Е. А., Симонян Г. Ю., Ревишвили А. Ш. Топическая диагностика некоронарогенной желудочковой экстрасистолии на основе неинвазивного активационного картирования. Вестник аритмологии. 2009; 57: 47–51.

Ljadjzhina O. S., Kalinin V. V., Fetisova E. A., Simonjan G. Ju., Revishvili A. Sh. Topicheskaja diagnostika nekoronarogennoj zheludochkovej jekstrasistolii na osnove neinvazivnogo aktivacionnogo kartirovanija. Vestnik aritmologii. 2009; 57: 47–51.

5. Вайнштейн А. Б. и др. Электрокардиографическая топическая диагностика некоронарогенных желудочковых аритмий. Вестник аритмологии. 2004; 34: 11–17.

Vajnshtejn A. B. i dr. Jelektrokardiograficheskaja topicheskaja diagnostika nekoronarogennyh zheludochkovyh aritmij. Vestnik aritmologii. 2004; 34: 11–17.

6. Bogun F., Taj M., Ting M. Spatial resolution of pace mapping of idiopathic ventricular/ectopy originating in the right ventricular outflow tract. Heart Rhythm. 2008; 5: 339–344.

7. Zhang F. et al. Electrocardiographic algorithm to identify the optimal target ablation site for idiopathic right ventricular outflow tract ventricular premature contraction. Europace. 2009; 11: 1214–1220.

8. Tanaka Y. et al. Gender and age differences in candidates for radiofrequency catheter ablation of idiopathic ventricular arrhythmias. Circ. J. 2011; 75: 1585–1591.

9. Joshi S., Wilber D. J. Ablation of idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia: current perspectives. J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2005; 16: 52–58.

10. Park K.-M., Kim Y.-H., Marchlinski F. E. Using the Surface Electrocardiogram to Localize the Origin of Idiopathic Ventricular Tachycardia. Pacing Clin. Electrophysiol. 2012; 35: 1516–1527.

11. Sacher F., Tedrow U. B., Field M. E. Ventricular tachycardia ablation: evolution of patients and procedures over 8 years. Circ. Arrhythm. Electrophysiol. 2008; 1: 153–161.

Статья поступила 16.04.2016

Для корреспонденции:

Мамчур Сергей Евгеньевич

Адрес: 650002, Кемерово,

Сосновый бульвар, 6

Тел.: 8 (3842) 64-35-38

E-mail: mamchse@kemcardio.ru

For correspondence:

Mamchur Sergey

Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,

650002, Russian Federation

Tel.: +7 (3842) 64-35-38

E-mail: mamchse@kemcardio.ru

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ

ANESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE MEDICINE

УДК 616.127-005.8-008.313.315-08

ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНЫЕ НАРУШЕНИЯ В ПОСТРЕАНИМАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В РАССТРОЙСТВАХ СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ

Г. В. ЛИСАЧЕНКО, А. В. БУДАЕВ, Г. П. МАКШАНОВА, Н. А. ИВАНОВА

*Государственное образовательное учреждение
высшего профессионального образования «Кемеровская государственная
медицинская академия» Минздрава РФ. Кемерово, Россия*

Цель. Установление роли водно-электролитных расстройств в патогенезе постреанимационных гемоциркуляторных нарушений после остановки сердца, вызванной острым инфарктом миокарда.

Материалы и методы. В опытах на 158 собаках под нембуталовым наркозом изучали процессы восстановления жизнедеятельности после пятиминутной клинической смерти, вызванной острым инфарктом миокарда.

Результаты. Установлено, что у собак в раннем постреанимационном периоде после инфаркта миокарда происходит перемещение ионов натрия в эритроциты, что сопровождается гипоосмией плазмы крови и интерстициальной жидкости. Это обуславливает перемещение воды в клеточный сектор, что приводит к развитию гиповолемии и падению сердечного выброса. Перемещение ионов калия и кальция из клеточного сектора во внеклеточный определяет нарушение сократимости миокарда, сосудистого тонуса и увеличивает риск развития аритмии в постреанимационном периоде инфаркта миокарда.

Заключение. Закономерности острых расстройств водно-электролитного баланса в постреанимационном периоде у экспериментальных животных, перенесших клиническую смерть на фоне острого инфаркта миокарда, характеризуются периодичностью смещения натрия, калия и воды с фазностью клеточной гипергидратации, сменяющейся внеклеточной. Задержка натрия в клеточном пространстве обуславливает перемещение в него части внеклеточной жидкости и развитие гиповолемии, которая приводит к уменьшению венозного возврата и падению сердечного выброса. В интервале 9–24 ч после оживления начинается длительный период стабилизации системного кровообращения.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, постреанимационная гемодинамика, водно-электролитные расстройства.

WATER-ELECTROLYTE DISTURBANCES POSTRESUSCITATION ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND THEIR VALUE IN DISORDERS OF SYSTEMIC HEMODYNAMICS

G. V. LISACHENKO, A. V. BUDAEV, G. P. MAKSHANOVA, N. A. IVANOVA

*State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kemerovo State Medical Academy
Ministries of Health of the Russian Federation. Kemerovo, Russia*

Purpose. The establishment of the role of water and electrolyte disorders in the pathogenesis postresuscitation hemo circulatory disorders after removal from the clinical death caused by acute myocardial infarction.

Materials and methods. In experiments with 158 dogs studied under Nembutal anesthesia recovery processes of life after 5 minutes of clinical death caused by myocardial infarction.

Results. It is found that dogs in the early postresuscitative after myocardial infarction occurs movement of sodium ions in the red blood cells, which is accompanied by gipoosmiey blood plasma and interstitial fluid. This causes the movement of water in the cell sector, which leads to the development of hypovolemia and drop in cardiac output. Movement of potassium and calcium ions from cell sector into the extracellular defines violation of myocardial, vascular tone, and increases the risk of arrhythmia postresuscitation myocardial infarction.

Conclusion. In postresuscitative in dogs undergoing clinical death with acute myocardial infarction, there is a redistribution of electrolytes sector body. During the first 9 hours after resuscitation sodium and calcium concentration in the cell sector increase and decrease in the extracellular. Changes in the potassium content of the opposite. By the end of 1st day recovery period increases plasma sodium concentration, and the corresponding potassium and calcium indicators reduced. The osmolarity of the extracellular space is reduced by 5 min postresuscitative period and increases toward the end of 1 day. It is associated with similar changes in sodium concentration. sodium retention in the cell movement causes the space portion therein, and development of extracellular fluid volume depletion, which leads to a decrease in venous return and cardiac output drop. In the interval of 9–24 hours after resuscitation begins a long period of stabilization of the circulatory system. This is due to the normalization of the water distribution sector, which leads to the restoration of intravascular volume and resolution of hemodynamic disturbances.

Key words: myocardial infarction, postresuscitation hemodynamics, fluid and electrolyte disorders.

Введение

Среди причин смерти в России сердечно-сосудистые заболевания вообще и ишемическая болезнь сердца (ИБС) в частности занимают лидирующее положение. Острый коронарный синдром как форма ИБС нередко осложняется жизнеугрожающими нарушениями ритма. Несмотря на то что успешные реанимационные мероприятия при остром инфаркте миокарда возможны, существует большой разрыв между начальным и конечным результатами реанимации [1, 2]. Это в значительной мере обусловлено недостаточностью сведений о природе многообразных и взаимосвязанных нарушений, возникающих в восстановительном периоде после клинической смерти [3, 4]. Известно, что состояние гемодинамики в самые ранние сроки после оживления во многом определяет течение восстановительных процессов и конечный эффект реанимации [5, 6]. Очевидно, что в восстановительном периоде после клинической смерти, вызванной острым инфарктом миокарда, роль гемодинамических нарушений еще более возрастает. В расстройствах системной гемодинамики нарушения обмена воды и электролитов представляют собой одно из важных звеньев патогенеза [7]. В связи с этим представляется актуальным уточнить роль водно-электролитных нарушений в развитии постреанимационной недостаточности кровообращения.

Цель исследования – установление роли водно-электролитных расстройств в патогенезе постреанимационных гемодинамических нарушений после остановки сердца, вызванной острым инфарктом миокарда.

Материалы и методы

Исследование выполнено на 158 беспородных собаках обоего пола под нембуталовой анестезией (40 мг/кг) в соответствии с требованиями приказов № 1179 МЗ СССР от 10.10.1983, № 267 МЗ РФ от 19.06.2003, «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», принципами Европейской конвенции (Страсбург, 1986) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными (1996). В опытной группе у 126 животных вызывали клиническую смерть на фоне острого коронарогенного инфаркта миокарда, воспроизводимого в условиях закрытой грудной клетки методом скользящей лигатуры [8]. Через 1 ч после затягивания лигатуры вызывали фибрилляторную остановку сердца пропусканием электрического тока (30–50 В, 3 с). Животных оживляли через 5 мин после полного прекращения кровообращения с помощью закрытого массажа сердца, дефибрилляции и искусственного дыхания в режиме умеренной гипервентиляции. Контрольную группу составили 32 собаки, у которых изучаемые показатели регистрировали в условиях наркоза и фиксации в сроки, соответствующие опытным.

В ходе опыта оценивали характер восстановления жизненных функций организма по общепринятым тестам. В исходном состоянии и в течение первых 24 ч раннего постреанимационного периода у собак определяли электролиты, осмолярность плазмы, объемы водных секторов организма и параметры системной гемодинамики.

Количественное определение электролитов (натрия, калия, ионизированного кальция) в плазме и эритроцитах производили на атомно-абсорбционном спектрофотометре ААС-IN при сжигании проб в пламени ацетилене [9]. Осмолярность плазмы определяли криоскопическим методом на осмометре ОМКА 1Ц-01. Осмолярность интерстициальной жидкости считали равной плазменной. Перенос закономерностей электролитного баланса эритроцитов и плазмы на клеточное и внеклеточное пространство целого организма считается достаточно адекватным [9, 10].

Водные сектора исследовали одномоментно методом разведения индикаторов. Общее содержание воды (общая вода, ОВ, мл/кг) в организме определяли по разведению мочевины. Определение объема циркулирующей крови (ОЦК мл/кг) и его составляющих определяли с помощью синего Эванса, альбумина-I131, фибриногена-I125 и аутоэритроцитов меченных Cr51. Объем внеклеточного пространства (ОВЖ, мл/кг) измеряли по распределению тиоцианата натрия (тиоцианатный метод). На основании полученных показателей рассчитывали объем клеточного сектора (клеточная вода, КВ, мл/кг) как разность между ОВ и ОВЖ. Объем интерстициальной жидкости (ОИЖ, мл/кг) рассчитывали как разность между ОВЖ и КВ.

Для оценки системного кровообращения определяли комплекс таких показателей, как: сердечный выброс (СВ), систолический объем сердца (СО), частота сердечных сокращений (ЧСС), среднее артериальное давление (САД), центральное венозное давление (ЦВД), общее периферическое сопротивление (ОПС). Сердечный выброс (СВ, мл/кг/мин) определяли методом термодилуции [11]. Мониторинг АД (мм рт. ст.), ЧСС (уд/мин) и ЦВД (мм вод. ст.) выполняли с помощью «Миннографа-34». Рассчитывали СО (СО=СВ/ЧСС, мл/кг) и ОПС.

Для оценки системного кровообращения определяли комплекс таких показателей, как: сердечный выброс (СВ), систолический объем сердца (СО), частота сердечных сокращений (ЧСС), среднее артериальное давление (САД), центральное венозное давление (ЦВД), общее периферическое сопротивление (ОПС). Сердечный выброс (СВ, мл/кг/мин) определяли методом термодилуции [11]. Мониторинг АД (мм рт. ст.), ЧСС (уд/мин) и ЦВД (мм вод. ст.) выполняли с помощью «Миннографа-34». Рассчитывали СО (СО=СВ/ЧСС, мл/кг) и ОПС.

$$\text{ОПС} = \frac{\text{АД} \times 1332 \times 60}{\text{МОК}} = (\text{дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}) \text{кПа} \times \text{с} \times \text{л}^{-1}.$$

Статистическая обработка материалов и расчеты проведены с использованием пакета компьютерных программ Statistica-6,0 [12]. Для количественных признаков вычисляли групповые показатели суммарной статистики – среднюю арифметическую величину (M) и величину стандартного отклонения (m). В случае нормального распределения признака использовали t-критерий Стьюдента. При отсутствии нормального распределения использовали непараметрические критерии Манна – Уитни и Вилкоксона. Для межгруппового сравнения качественных показателей использовали критерий χ^2 . Достоверными считались различия при $p \leq 0,05$.

Результаты

Данные о перераспределении ионов между плазмой крови и эритроцитами, осмолярности плазмы в постреанимационном периоде клинической смерти, вызванной инфарктом миокарда, представлены в таблице 1. Концентрация ионов натрия и калия, а также осмолярность плазмы спустя 1 ч после окклюзии коронарной артерии оставались практически неизменными. Концентрация кальция плазмы в это время несколько снизилась на $3,9 \pm 1,1$ % ($p \leq 0,05$), а в эритроцитах увеличилась, но достоверно от исходной не отличалась.

Через 5 мин после оживления концентрация натрия во внеклеточной жидкости снизилась на $6,3 \pm 1,8$ %, а в эритроцитах возросла, концентра-

ция ионизированного кальция плазмы еще больше уменьшилась (на $9,9 \pm 1,6$ %), при увеличении его количества в эритроцитах на $27,8 \pm 5,6$ % ($p \leq 0,05$) в сравнении с исходными. В это же время концентрация плазменного калия увеличилась на $17,4 \pm 5,5$ %, а эритроцитного – весьма значительно уменьшилась на $14,6 \pm 3,3$ % ($p \leq 0,05$). Параллельно с этими сдвигами произошло достоверное снижение показателя осмолярности внеклеточной жидкости.

К 2,5 ч постреанимационного периода сохранялись развившиеся изменения, содержание натрия и кальция в эритроцитах уменьшилось в сравнении с предшествующим периодом, но оставалось выше исходного. Эритроцитарное содержание калия имело тенденцию к восстановлению, хотя оставалось сниженным в течение всего периода наблюдения. Осмолярность плазмы уже не отличалась от исходной.

К 9 ч после восстановления жизнедеятельности внеклеточные (плазменные) концентрации натрия, калия и кальция оказались сниженными. В клеточном (эритроциты) секторе сохранялись увеличенными концентрации натрия и ионизированного кальция, соответствующий показатель для калия не отличался от предшествовавшего.

К суткам (24 ч) после оживления концентрация натрия в плазме достоверно превысила исходную, а показатели калия и кальция еще больше снизились в сравнении с предыдущими. При этом от-

Таблица 1

Перераспределение ионов по секторам организма и осмолярность плазмы в постреанимационном периоде инфаркта миокарда (M \pm m)

Показатель	Серия	Исходные значения	1 ч после окклюзии	Постреанимационный период				
				5 мин	2,5 ч	9 ч	24 ч	
Концентрация натрия, ммоль/л	плазма	О	143,7 \pm 3,6	143,3 \pm 3,3	134,6 \pm 3,7***	135,8 \pm 3,3***	136,1 \pm 2,7*	148,1 \pm 2,1*
		К	145,8 \pm 4,3	146,0 \pm 4,8	147,7 \pm 4,8	148,0 \pm 2,6	142,1 \pm 2,9	141,3 \pm 4,3
	эритроциты	О	75,8 \pm 1,8	75,6 \pm 1,4	83,2 \pm 2,7***	78,6 \pm 2,2*	78,3 \pm 1,6*	76,7 \pm 1,3
		К	77,9 \pm 2,1	78,7 \pm 1,2	78,6 \pm 1,2	76,4 \pm 1,9	75,1 \pm 1,7	73,3 \pm 1,2
Концентрация калия, ммоль/л	плазма	О	3,11 \pm 0,09	3,09 \pm 0,10	3,65 \pm 0,10***	3,34 \pm 0,10*	3,07 \pm 0,10*	2,71 \pm 2,10***
		К	3,19 \pm 0,10	3,09 \pm 0,21	3,14 \pm 0,20	3,17 \pm 0,20	3,09 \pm 0,20	3,07 \pm 0,10
	эритроциты	О	112,9 \pm 3,9	113,3 \pm 4,1	96,4 \pm 4,1***	99,3 \pm 2,6***	99,3 \pm 2,6*	106,5 \pm 3,9**
		К	124,5 \pm 6,3	121,9 \pm 6,3	125,9 \pm 9,5	124,6 \pm 8,8	124,9 \pm 3,8	128,1 \pm 7,10
Концентрация кальция, ммоль/л	плазма	О	1,61 \pm 0,06	1,56 \pm 0,06*	1,46 \pm 0,08***	1,58 \pm 0,06***	1,52 \pm 0,06*	1,42 \pm 0,04*
		К	1,78 \pm 0,12	1,80 \pm 0,02	1,78 \pm 0,01	1,72 \pm 0,06	1,70 \pm 0,04	1,09 \pm 0,09*
	эритроциты	О	0,25 \pm 0,01	0,27 \pm 0,01	0,32 \pm 0,06***	0,31 \pm 0,03***	0,29 \pm 0,01*	0,24 \pm 0,01
		К	0,27 \pm 0,01	0,28 \pm 0,01	0,25 \pm 0,02	0,245 \pm 0,02	0,25 \pm 0,025	0,29 \pm 0,02
Осмолярность плазмы, мосм/кг H ₂ O	О	281,2 \pm 3,3	286,4 \pm 2,4	277,5 \pm 2,4*	280,8 \pm 3,2	279,8 \pm 2,5	287,9 \pm 3,5*	
	К	281,3 \pm 4,5	283,0 \pm 5,7	281,0 \pm 4,6	281,0 \pm 4,6	280,5 \pm 3,3	286,5 \pm 2,6	

Примечание. О – клиническая смерть в условиях инфаркта миокарда (n=126); К – контрольная серия (фиксация, n=32); * $p \leq 0,05$ в сравнении с исходными данными; ** $p \leq 0,05$ в сравнении с контрольной серией.

мечалось возрастание осмолярности внеклеточной (плазменной) жидкости. Во внутриклеточном (эритроцитарном) компартменте содержание натрия и кальция не отличалось от исходного, а содержание калия хотя и выявило направленность к нормализации, но оставалось существенно и достоверно уменьшенным в сравнении с контрольным показателем.

В контрольной серии животных перераспределения ионов натрия и калия между секторами не происходило. Концентрация кальция плазмы достоверно ($p \leq 0,05$) уменьшалась к 24 ч наблюдения, в эритроцитах этот показатель существенных сдвигов не претерпел.

Изменение концентраций ионов приводило к изменениям их соотношений в водных секторах. В плазме через 5 мин после возобновления кровообращения соотношение концентраций натрия/калий уменьшилось с $46,9 \pm 1,3$ (в исходном состоянии) до $37,8 \pm 1,7$ ($p \leq 0,01$). В последующем это соотношение постепенно восстанавливалось, достигая к 9 ч исходного значения, а через сутки возрастало до $55,2 \pm 1,8$ ($p \leq 0,01$). В эритроцитарном секторе соотношение концентраций натрия/калий в первые минуты после реанимации увеличивалось с исходного $0,68 \pm 0,03$ до $0,89 \pm 0,05$ ($p \leq 0,01$). Затем оно снижалось, но тем не менее превышало первоначальное в течение 1-х суток (24 ч) наблюдения.

Было оценено соотношение концентраций ионизированного кальция в плазме и эритроцитах: уже через час после окклюзии коронарной артерии соотношение кальций – плазмы/кальций эритроцитов несколько снизилось, но достоверное уменьшение до $4,56 \pm 0,03$ ($p \leq 0,05$) произошло к 5 мин после оживления, затем постепенно увеличивалось с $5,09 \pm 0,04$ до $5,24 \pm 0,05$ и $5,91 \pm 0,07$ в соответствующие периоды наблюдения, но тем не менее на протяжении всего периода наблюдения оставалось ниже ($p \leq 0,05$) исходного.

В постреанимационном периоде в результате изменения концентраций и перераспределения ионов происходило перемещение воды по секторам организма (табл. 2). Так, у животных, перенесших клиническую смерть в условиях инфаркта миокарда, через 2,5 ч после оживления при снижении ОВ (на $3,9 \pm 0,6$ %) происходило уменьшение ОВЖ (на $17,9 \pm 1,4$ %) и увеличение КВ (на $6,6 \pm 1,4$ %). Возросло соотношение клеточная/внеклеточная вода с $1,31 \pm 0,08$ до $1,71 \pm 0,08$ ($p \leq 0,01$). Уменьшение экстрацеллюлярного пространства было обусловлено снижением как внутрисосудистого, так и интерстициального объемов. Глобулярный объем при этом практически не изменился. Дефицит ОЦК в этот период составил $14,6 \pm 2,3$ %.

К 9 ч постреанимационного периода начиналось перемещение воды в направлении клетка –

Таблица 2

Перераспределение воды по секторам организма и осмолярность плазмы в постреанимационном периоде инфаркта миокарда (M±m), мл/кг

Показатель	Серия	Исходные значения	Постреанимационной период		
			2,5 ч	9 ч	24 ч
Общая вода	О	600,0±12,9	576,2±12,9*	563,7±22,9*	544,0±18,6*
	К	629,3±11,7	609,0±10,6	587,0±13,7*	561,4±16,2*
Объем внеклеточной жидкости	О	259,2±9,5	212,8±6,4*	225,7±16,3	269,6±17,7
	К	266,7±9,3	248,4±9,5*	246,2±8,7*	243,2±9,5*
Объем клеточной жидкости	О	340,8±12,4	363,4±10,8*	338,0±18,1	274,4±15,7*
	К	362,6±16,8	360,6±13,8	341,1±16,8	318,1±17,8
Объем интерстициальной жидкости	О	214,2±9,4	177,3±6,4*	188,2±16,3	227,1±16,9*
	К	223,9±8,9	208,7±8,6*	205,2±7,8*	203,2±9,2*
Объем циркулирующей плазмы	О	45,0±1,5	35,5±1,5*	37,5±2,5*	42,5±2,5*
	К	42,8±1,8	39,7±2,0*	40,7±1,7	39,9±2,7
Объем циркулирующих эритроцитов	О	39,4±2,1	36,6±1,6	34,6±2,6	31,6±2,2*
	К	34,8±2,8	36,4±3,1	38,8±4,7	29,4±3,8
Объем циркулирующей крови	О	84,4±3,3	72,1±2,8*	72,1±4,7*	74,1±4,2*
	К	77,6±4,3	76,1±4,8	76,9±6,1	71,6±6,1
Показатель гематокрита	О	0,46±0,01	0,51±0,01*	0,48±0,01	0,42±0,01*
	К	0,44±0,01	0,47±0,01	0,45±0,02	0,41±0,02

Примечание: О – клиническая смерть в условиях инфаркта миокарда (n=126); К – контрольная серия (фиксация, n=32); * $p \leq 0,05$ в сравнении с исходными данными.

интерстиций – сосуды. При этом продолжала снижаться ОВ (на $6,9 \pm 1,3$ % от исходного), происходили нормализация КВ и относительное увеличение ОВЖ, в котором возрастали по сравнению с предыдущими величинами ОИЖ и плазменный объем. Уменьшался коэффициент клеточная/внеклеточная вода до $1,50 \pm 0,14$ ($p \leq 0,05$). Глобулярный объем снижался по сравнению с исходным на $12,2 \pm 0,14$ %.

Через сутки после оживления при прогрессирующем снижении ОВ до $90,6 \pm 1,7$ % ОВЖ полностью восстанавливался, а объем КВ уменьшался на $19,6 \pm 4,2$ % от исходного. Перемещение воды из клеточного в экстрацеллюлярный сектор приводило к уменьшению коэффициента клеточная/внеклеточная вода до $1,02 \pm 0,1$ ($p \leq 0,05$). ОИЖ и объем плазмы составляли соответственно $106,0 \pm 5,5$ и $94,4 \pm 4,1$ % от исходных. Задержка воды в интерстиции в совокупности с уменьшением глобулярного объема препятствовала восстановлению ОЦК, к этому времени он составлял лишь $87,8$ % от исходного.

В контрольной серии на протяжении 24 ч эксперимента перемещений воды по секторам не происходило. На фоне уменьшения ОВ снижалось содержание жидкости во всех секторах организма, но в достоверно меньшей степени, чем у опытных животных.

Таким образом, в постреанимационном периоде острого инфаркта миокарда возникают закономерные фазные перемещения воды по секторам. В первые часы при общем уменьшении воды в организме происходит ее перемещение из экстрацеллюлярного пространства в клетки, что приводит к уменьшению интерстициального и внутрисосудистого объемов, причем последнего в большей степени. В дальнейшем (9–24 ч) происходит обратное перемещение жидкости по направлению клетка – интерстиций – сосуды, в результате чего уменьшается содержание воды в клетках и восстанавливается интерстициальный и плазменный объемы. Выраженная клеточная дегидратация, сочетающаяся с задержкой воды в интерстициальном пространстве и уменьшением глобулярной фракции, препятствует восстановлению ОЦК.

Постреанимационные изменения системной гемодинамики у животных с инфарктом миокарда носили фазный характер с начальной гиперперфузией, последующей гипоперфузией и постепенной нормализацией (табл. 3). При этом сразу после возобновления сердечных сокращений СВ увеличивался. Его возрастание происходило за счет СО. Более выраженный прирост СО (на $37,2 \pm 6,0$ %), нежели СВ (на $13,2 \pm 6,0$ %), обуслов-

лен достоверным ($p \leq 0,05$) уменьшением частоты сердечных сокращений. После непродолжительного увеличения (несколько минут) СВ падал ниже исходного уровня. В последующем на протяжении 9 ч показатели объемной перфузии продолжали постепенно снижаться. При этом можно выделить два этапа. На начальном (5–30 мин) происходило быстрое падение СВ и СО на фоне значительного повышения ЦВД и снижения ОПС. В дальнейшем, в течение 1–9 ч постреанимационного периода, прогрессивное медленное снижение СВ развивалось в условиях возрастающего ОПС и постепенного падения ЦВД. Необходимо отметить, что спустя 4–5 ч после оживления возникали значительные нарушения ритма (политопные желудочковые экстрасистолы), которые несомненно усугубляли расстройства системной гемодинамики. Минимальные величины СВ и СО регистрировались спустя 6–9 ч после оживления, к этому времени они падали почти на 50 %.

Артериальное давление (АД) в первые минуты после оживления достигало исходного уровня, но уже к 3-й мин снижалось, что было обусловлено одновременным падением СВ и постгипоксическим снижением сосудистого тонуса. Относительная стабилизация АД на уровне ниже исходного спустя 1–9 ч после оживления происходила за счет значительного повышения ОПС (на 46–52 %).

Центральное венозное давление (ЦВД) в первые минуты значительно (почти в три раза) возрастало с последующим постепенным уменьшением. К 1-му ч после оживления ЦВД возвращалось к исходному уровню, после чего в течение 2–9 ч происходило его неуклонное падение. Минимальные величины регистрировались через 6–9 ч.

К концу 1-х сут (24 ч) после оживления происходила относительная нормализация показателей системной гемодинамики. Отмечалось увеличение СВ и СО по сравнению с 9 ч постреанимационного периода, однако они оставались достоверно ниже исходного уровня. Наблюдалось снижение ОПС и повышение ЦВД как по сравнению с 9 ч, так и с исходным уровнем.

Обсуждение

Данные свидетельствуют о том, что у экспериментальных животных, перенесших 5-минутную клиническую смерть на фоне острого коронарного инфаркта миокарда, в восстановительном периоде происходит закономерное перераспределение катионов между клеточным (эритроцитным) и внеклеточным (плазменным) секторами. В ранние сроки после оживления часть натрия и ионизированного кальция перемещается из

Таблица 3

Показатели системной гемодинамики в постреанимационном периоде инфаркта миокарда (M±m)

Показатель	Серия	Исходные значения	1 ч после окклюзии	Постреанимационный период											
				1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин	30 мин	1 ч	2 ч	3 ч	6 ч	9 ч	24 ч
СВ, мл/кг/мин	О	166,0 ±4,0	141,0 ±5,3*	188,0 ±7,1*	162,0 ±8,1	138,0 ±4,7	134,0 ±4,9*	125,0 ±4,1*	122,0 ±3,7*	110,0 ±3,6*	100,0 ±3,1*	99,0 ±3,4*	93,0 ±3,2*	93,0 ±4,0*	124,0 ±4,0*
	К	122,0 ±4,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	117,0 ±6,7	110,0 ±5,2*	105,0 ±5,7*	101,0 ±4,5*
СО, мл/кг	О	1,02 ±0,02	0,84 ±0,03*	1,40 ±0,07*	1,07 ±0,06	0,92 ±0,04*	0,82 ±0,03*	0,78 ±0,03*	0,76 ±0,02*	0,70 ±0,02*	0,63 ±0,02*	0,59 ±0,02*	0,52 ±0,02*	0,55 ±0,02*	0,80 ±0,03*
	К	0,83 ±0,05	—	—	—	—	—	—	—	—	0,71 ±0,04	0,76 ±0,06	0,72 ±0,06	0,60 ±0,04*	0,75 ±0,04
ЧСС, уд/мин	О	163,0 ±3,7	168,0 ±3,9	134,0 ±4,7*	151,0 ±4,1*	150,0 ±3,7*	163,0 ±3,6	160,0 ±3,5	160,0 ±3,5	158,0 ±3,4	159,0 ±3,8	167,0 ±3,6	179,0 ±3,7*	169,0 ±3,5	157,0 ±4,2
	К	147,0 ±7,7	—	—	—	—	—	—	—	—	165,0 ±6,2	145,0 ±8,1	146,0 ±10,8	162,0 ±10,1	155,0 ±8,6
АД, кПа	О	18,4 ±0,37	17,2 ±0,37	18,2 ±0,72	12,3 ±0,60*	11,1 ±0,43*	11,3 ±0,36*	12,2 ±0,34*	13,5 ±0,34*	14,4 ±0,35*	15,3 ±0,36*	16,0 ±0,37*	15,0 ±0,43*	14,5 ±0,43*	13,7 ±0,35*
	К	17,9 ±1,01	—	—	—	—	—	—	—	—	16,8 ±1,05	16,0 ±0,69	16,5 ±1,03	15,9 ±0,81	13,9 ±0,59
ОПС, кПа × с × д ⁻¹	О	820,0 ±40,0	968,0 ±56,0*	672,0 ±36,0*	561,0 ±28,0*	596,0 ±30,0*	679,0 ±53,0*	732,0 ±40,0	837,0 ±44,0	992,0 ±52,0*	1200,0 ±70,0*	1253,0 ±68,0*	1270,0 ±70,0*	1250,0 ±73,0*	732,0 ±48,0
	К	840,0 ±80,0	—	—	—	—	—	—	—	—	840,0 ±90,0	850,0 ±80,0	916,0 ±100,0	958,0 ±100,0	689,0 ±80,0
ЦВД, кПа	О	0,38 ±0,01	0,38 ±0,01	1,12 ±0,04*	0,96 ±0,04*	0,81 ±0,04*	0,66 ±0,04*	0,58 ±0,03*	0,48 ±0,02	0,36 ±0,02	0,33 ±0,02*	0,28 ±0,01*	0,25 ±0,01*	0,24 ±0,02*	0,44 ±0,02
	К	0,39 ±0,03	—	—	—	—	—	—	—	—	0,37 ±0,03	0,34 ±0,02	0,34 ±0,02	0,34 ±0,03	0,37 ±0,04

Примечание: О – клиническая смерть в условиях инфаркта миокарда (n=126); К – контрольная серия (фиксация, n=32); * p ≤ 0,05 в сравнении с контрольной серией. СВ – сердечный выброс, СО – систолический объем, ЧСС – частота сердечных сокращений, АД – среднее артериальное давление, ОПС – общее периферическое сопротивление, ЦВД – центральное венозное давление.

внутриклеточного пула в клеточный, что, вероятно, приводит к некоторому снижению осмолярности плазмы и внеклеточного пространства в целом.

Главная роль в развитии гипоосмии, очевидно, принадлежит снижению содержания в ней натрия [1, 7]. В результате потери клетками калия его содержание в экстраклеточном объеме возрастает. В более поздние сроки определенное количество ионов натрия и кальция возвращается из клеточной среды во внеклеточную. Одновременно уменьшается как клеточная, так и внеклеточная фракция калия. К 24 ч после оживления уменьшается количество ионизированного кальция в плазме. Установленный характер перераспределения катионов согласуется с результатами, полученными при изучении электролитного баланса различных тканей во время полной и неполной ишемии с последующей реперфузией, а также при сепсисе [1, 7, 13, 14].

По-видимому, важнейшим патогенетическим фактором, определяющим перераспределение ионов в постреанимационном периоде, как и при

других постгипоксических состояниях, является нарушение функции клеточных мембран, обусловленное как энергодефицитом, так и прямым повреждением натрий/калиевого и кальциевого насосов избытком ионов водорода (метаболический ацидоз) и калия, а также продуктов перекисного окисления липидов и активных радикалов, образующихся в значительных количествах как в период циркуляторной гипоксии, так и, в особенности, при реперфузии [1, 7, 13, 14]. В более поздние сроки (1 сут) электролитные сдвиги (задержка натрия и уменьшение уровня калия) определяются, по-видимому, изменением регуляторных механизмов, в частности активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с увеличением продукции альдостерона [15]. Снижение концентрации ионов кальция, возможно, связано со снижением его реабсорбции в почках [16]. Возрастание внутриклеточной концентрации натрия является главной причиной гиперосмии клеточного сектора и задержки в нем воды, в то же время уменьшение содержания этого катиона опреде-

ляет снижение осмолярности плазмы и объема внеклеточной жидкости. Уменьшение содержания воды в экстрацеллюлярном пространстве является существенным фактором в формировании постреанимационной гиповолемии, лежащей в основе развития недостаточности кровообращения в первые 9 ч после оживления. Изменения содержания калия и кальция в клеточном (эритроциты) и внеклеточном (плазма) секторах, скорее всего, не являются решающими факторами сдвигов осмотического равновесия и перераспределения воды, но свидетельствуют о тяжелом нарушении клеточного метаболизма [17, 18] оживляемого организма и могут определять нарушение сократительной функции миокарда и сосудов различного диаметра, влиять на функцию возбудимых тканей и увеличивать риск развития аритмии, утяжелять неврологический дефицит в ранние периоды постреанимационной болезни.

Заключение

Закономерности острых расстройств водно-электролитного баланса в постреанимационном периоде у экспериментальных животных, перенесших клиническую смерть на фоне острого инфаркта миокарда, характеризуются периодичностью смещения натрия, калия и воды с фазностью клеточной гипердидратации, сменяющейся внеклеточной. Задержка натрия в клеточном пространстве обуславливает перемещение в него части внеклеточной жидкости и развитие гиповолемии, которая приводит к уменьшению венозного возврата и падению сердечного выброса. В интервале 9–24 ч после оживления начинается длительный период стабилизации системного кровообращения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Поздняков Ю. М., Красницкий В. Б. Неотложная кардиология. М.; 2013.
2. Поздняков Ю. М., Красницкий В. Б. Neotlozhnaya kardiologiya. Moscow; 2013.
3. Арутюнова Г. П. Кардиореабилитация. М.; 2013.
4. Арутюнов Г. П. Kardioreabilitatsiya. Moscow; 2013.
5. Востриков В. А., Горбунов Б. Б., Гусев А. Н. Компьютерное моделирование воздействия первых фаз дефибрилляционных импульсов биполярной формы на мембрану кардиомиоцита. Общая реаниматология. 2014; X (1): 25–33.
6. Vostrikov V. A., Gorbunov B. B., Gusev A. N. Komp'yuternoe modelirovanie vozdeystviy pervoy fazy defibrillyatsionnykh impul'sov bipolyarnoy formy na membranu kardiomiocita. Obschaya reanimatologiya. 2014; X (1): 25–33.
7. Мороз Г. Б., Фоминский Е. В., Шилова А. Н., Караськов А. М., Корнилов И. А., Пустоветова М. Г. и др. Влияние целенаправленной терапии различными инфузионными средами на содержание внесосудистой воды легких у кардиохирургических больных. Общая реаниматология. 2015; XI (3): 54–64.
8. Moroz G. B., Fominskiy E. V., Shilova A. N., Karas'kov A. M., Kornilov I. A., Pustovetova M. G. i dr. Vliyanie celenapravlennoy terapii razlichnymi infuzionnymi sredami na sodержanie vnesosudistoy vody legkih u kardiologicheskikh bol'nyh. Obschaya reanimatologiya. 2015; XI (3): 54–64.
9. Этенко А. И., Будаев А. В., Евтушенко А. Я. Косвенные критерии выраженности церебральной гиперперфузии в раннем постреанимационном периоде. Медицина в Кузбассе. 2013; XII (3): 48–55.
10. Etenko A. I., Budaev A. V., Evtushenko A. Ya. Indirect criteria of cerebral hyperperfusion intensity in early postresuscitation period. Medicine in Kuzbass. 2013; XII (3): 48–55. [In Russ.].
11. Будаев А. В., Макишанова Г. П., Лисаченко Г. В., Баньных С. В., Иванова Н. А., Шалякин Л. А. Постреанимационная недостаточность кровообращения и состояние эритрона после клинической смерти, вызванной сдавлением грудной клетки. Политравма. 2015; 4: 37–45.
12. Budaev A. V., Makshanova G. P. Lisachenko G. V. Bannykh S. V., Ivanova N. A., Shalyakin L. A. Restoration of the vital activity, system, cerebral hemodynamics and the state of erythron in the postresuscitation period of clinical death, caused by the compression of the chest. Polytrauma. 2015; 4: 37–45. [In Russ.].
13. Мусеев В. С., Кобалова Ж. Д. Острая сердечная недостаточность: Руководство. М.; 2012.
14. Moiseev V. S., Kobalova Zh. D. Ostraya serdechnaya nedostatochnost': Rukovodstvo. Moscow; 2012.
15. Чечулин Ю. С. Поврежденное сердце. М.; 1975.
16. Chechulin Yu. S. Povrezhdenie serdca. Moscow; 1975.
17. Siebers R. W. L., Maling T. J. B. Plame photometry: a simple method and reference range for erythrocyte sodium potassium. Medical Laboratory Sciences. 1988; 45 (3): 270–272.
18. Walsh L. G., Tormey G. Subcellular electrolyte shifts during in vitro myocardial ischemia and reperfusion. Amer. J. Physiol. 1988; 255 (4): Pt. 2: 917–928.
19. Боровских Л. Г., Евтушенко А. Я., Мотин Г. Т. К техническому оснащению метода терморазведения. Физиологический журнал СССР. 1970; 11: 1648–1650.
20. Borovskih L. G., Evtushenko A. Ya., Motin G. T. K tehnikeskomu osnatscheniyu metoda termorazvedeniya. Fiziologicheskii zhurnal SSSR. 1970; 11: 1648–1650.
21. Трухачева Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. М.; 2013.
22. Truhacheva N. V. Matematicheskaya statistika v mediko-biologicheskikh issledovaniyah s primeneniem paketa Statistica. Moscow; 2013.
23. Олесова М. В., Маркатюк О. Ю., Юрова Ю. Ю., Обрезан А. Г. Метаболизм миокарда и препараты метаболического действия. Кардиология. 2013; 1: 66–70.
24. Olesova M. V., Markatyuk O. Yu., Yurova Yu. Yu., Obrezan A. G. Metabolizm miokarda i preparaty metabolicheskogo deystviyu. Kardiologiya. 2013; 1: 66–70.
25. Хан М. Г. Фармакотерапия в кардиологии. М.; 2014.
26. Han M. G. Farmakoterapiya v kardiologii. Moscow; 2014.
27. Лилли М. Патопфизиология сердечно-сосудистой системы. М.; 2010.
28. Lilli M. Patofiziologiya serdechno-sosudistoy sistemy. Moscow; 2010.

16. *Рябова С. И.* Нефрология: руководство для врачей: в 2 т. СПб.; 2013.

Ryabova S. I. Nefrologiya: rukovodstvo dlya vrachey: v 2 t. St. Petersburg; 2013.

17. *Лукьянова Л. Д.* Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2011; 1: 3–19.

Lukyanova L. D. Sovremennye problemy adaptatsii k gipoksii. Signal'nye mehanizmy i ih rol' v sistemnoy reguly-

acii. Patologicheskay fiziologiy I eksperimental'naya terapiya. 2011; 1: 3–19.

18. *Лямина Н. П., Карпова Э. С., Котельникова Е. В.* Адаптация к гипоксии и ишемическое preconditionирование: от фундаментальных исследований к клинической практике. Клиническая медицина. 2014; 2: 23–29.

Lyamina N. P., Karpova E. S., Kotel'nikova E. V. Adaptatsiya k gipoksii i ischemicheskoe preconditionirovanie: ot fundamental'nyh issledovaniy k klinicheskoy praktike. Klinicheskaya medicina. 2014; 2: 23–29.

Статья поступила 16.04.2016

Для корреспонденции:

Будаев Алексей Владимирович

Адрес: 650029, Кемерово,

ул. Ворошилова, 22а

Тел.: 8 (3842) 77-27-44

E-mail: budaev-1965@mail.ru

For correspondence:

Budaev Alexey

Address: 22A, Voroshilova st., Kemerovo,

650029, Russian Federation

Tel.: +7 (3842) 77-27-44

E-mail: budaev-1965@mail.ru

КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ

Г. В. Лисаченко и соавторов «Водно-электролитные нарушения в постреанимационном периоде острого инфаркта миокарда и их значение в расстройствах системной гемодинамики»

Острый синдром ассоциированной дисгидрии – важнейший элемент критических состояний, описанный в свое время академиком В. А. Неговским [1]. В формировании подобного рода синдромов играют роль феномен «больной клетки» вследствие острого развития ишемического и реперфузионного генеза повреждения клеточной мембраны и потеря энергического субстрата для работы активных электролитных транспортных систем [2]. Связанные с такими видами дисгидрий нарушения системной гемодинамики весьма важны в острый период постреанимационной болезни, когда фазовый переход от гипердинамической стадии постреанимационного кровообращения к гипо- или нормодинамии требует как инфузионно-трансфузионной терапии с целью коррекции волемии, так и подбора инотропной и вазопрессорной поддержки с учетом индивидуального паттерна пациента. Значимым компонентом активной репарации водно-электролитного гомеостаза в критических состояниях являются восстановление работы аквапоринов и нормализация гликокаликса [3, 4].

К дискуссионным вопросам методологии статьи можно отнести выбор экспериментальных животных, так как использованная модель не вполне адекватно стандартизирована, что может обусловить продолжение исследований на валидированных моделях экспериментов (грызуны, овцы).

Полученные и уточненные в статье закономерности расстройств водно-электролитного баланса могут быть учтены в практической работе реаниматологов, так как синдром «больной клетки» диктует активное использование сбалансирован-

ных растворов кристаллоидов в ближайший постреанимационный период и отказ от классического физиологического раствора натрия хлорида, расширение показаний к проведению гемодильтрации в условиях неконтролируемой ассоциированной дисгидрии [5, 6].

Важным выводом статьи является и то, что закономерности острых ассоциированных дисгидрий могут быть перенесены на любую модель остановки сердца вне зависимости от первичной причины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Неговский В. А. Очерки по реаниматологии. М.; 1986. *Negovskij V. A. Oчерki po reanimatologii. Moscow; 1986.*
2. Ruiz B., Montilla B., Monzonis N. Sick cell syndrome in a burned patient. *Burns.* 1990; 16 (4): 309–312.
3. Woodcock T. E., Woodcock T. M. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *British Journal of Anesthesia.* 2012; 108 (3): 384–394.
4. Anneck T., Fischer J., Hartmann H. Shedding of the coronary endothelial glycocalyx: effects of hypoxia/reoxygenation vs ischaemia/reperfusion. *Br. J. Anaesth.* 2011; 107: 679–686.
5. Lee W. L., Slutsky A. S. Sepsis and endothelial permeability. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 689–691.
6. Барбараш Л. С., Плотников Г. П., Шукевич Д. Л., Хаес Б. Л., Шукевич Л. Е., Чурляев Ю. А., Григорьев Е. В. Обоснование ранней заместительной почечной терапии при полиорганной недостаточности. *Общая реаниматология.* 2010; 6 (6): 29. *Barbarash L. S., Plotnikov G. P., Shukevich D. L., Haes B. L., Shukevich L. E., Churljaev Ju. A., Grigor'ev E. V. Obosnovanie rannej zamestitel'noj pochechnoj terapii pri poliorgannoj nedostatochnosti. Obshhaja reanimatologija.* 2010; 6 (6): 29.

Ведущий научный сотрудник лаборатории критических состояний НИИ КПССЗ, доктор медицинских наук, профессор
Е. В. ГРИГОРЬЕВ

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ ANALYTICAL REVIEWS

УДК 616.1-089.168.1-06-084

ЭХО РОССИЙСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО КОНГРЕССА КАРДИОЛОГОВ (Москва, 22–25 сентября 2015 года): НОВОСТИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ

А. Н. СУМИН

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Кемерово, Россия

В связи с повышением возраста пациентов лица старше 45 лет составляют примерно половину из всей когорты оперированных больных, сохраняется проблема развития таких периоперационных осложнений, как инфаркт миокарда и кардиоваскулярная смерть. В 2014 году были приняты рекомендации Европейского общества кардиологов по оценке и коррекции риска кардиальных осложнений при внесердечных операциях, однако и после их выхода остается много дискуссионных вопросов. Поскольку каждый год появляются новые данные по этому вопросу, то возникает необходимость их осмысления и обсуждения возможности применения в клинических условиях. Настоящий обзор посвящен некоторым последним публикациям по вопросам периоперационного ведения пациентов, а также докладам, прозвучавшим на Российском национальном конгрессе кардиологов, состоявшемся в сентябре 2015 года в Москве.

Ключевые слова: Кардиальные осложнения, внесердечные операции.

ECHO OF RUSSIAN NATIONAL CARDIOLOGY CONGRESS (Moscow, 22–25 September 2015): NEWS OF PERIOPERATIVE MEDICINE

A. N. SUMIN

*Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute
for Complex Issues of Cardiovascular Disease. Kemerovo, Russia*

Due to the increasing age of patients in the population people over 45 years old make up about half of the entire cohort of operated patients. Therefore the problem persists of the perioperative cardiac complications development. In 2014, recommendations of the European Society of Cardiology on risk assessment and correction of cardiac complications in extracardiac operations were adopted. However, after they exit this issue remain much debated question. Because every year appear new data on this issue, there is a need for their understanding and discuss the possibility of use in the clinical setting. This review is devoted to some recent publications on the perioperative management of patients, as well as presentations at the Russian National Congress of Cardiology, held in September 2015 in Moscow.

Key words: Cardiac complications, non-cardiac surgery.

Ежегодно более 200 миллионов пациентов подвергаются некардиальным операциям и данное число постоянно возрастает [1]. Поскольку лица старше 45 лет составляют примерно половину из всей когорты оперированных пациентов, то около 5 миллионов пациентов по всему миру переносят такие периоперационные осложнения, как инфаркт миокарда и кардиоваскулярная смерть [2]. В 2014 году были приняты рекомендации Европейского общества кардиологов по оценке и коррекции риска кардиальных осложнений при внесердечных операциях [3], однако и после их выхода остается много дискуссионных вопросов [4, 5], что неслучайно. Во-первых, вследствие существенного снижения числа периоперационных кардиоваскулярных событий [6, 7] в каждой отдельной клинике трудно выработать свою тактику по оценке и коррекции риска их развития. Во-вторых, существенно повысилась чувстви-

тельность тестов выявления сердечно-сосудистой патологии, но не способность оценивать риск послеоперационных осложнений [8]. В-третьих, проведение рандомизированных клинических исследований по данной проблематике затруднено, в силу хотя бы того, что решение по тактике ведения таких больных зачастую принимаются мультидисциплинарным консилиумом, что крайне усложняет рандомизацию и может вести к систематическим ошибкам. Следует отметить, что каждый год появляются новые данные, которые позволяют лучше осмыслить имеющиеся рекомендации и лучше применять их в клинических условиях. Настоящий обзор посвящен некоторым последним публикациям по вопросам периоперационного ведения пациентов, а также докладам, прозвучавшим на Российском национальном конгрессе кардиологов, состоявшемся в сентябре 2015 года в Москве.

Роль МСКТ-ангиографии коронарных артерий в предоперационной оценке риска

В предоперационной оценке риска возможны несколько диагностических стратегий:

- проведение операции без дообследования на фоне приема медикаментозной терапии (бета-блокаторы, статины);
- оценка клинических факторов, проведение неинвазивных тестов только больным с высоким клиническим риском, проведение КАГ – при наличии показаний;
- рутинное проведение неинвазивных стресс-тестов, при наличии показаний – проведение коронароангиографии;
- проведение рутинной коронароангиографии.

В последних Европейских рекомендациях [3] первая из вышеперечисленных стратегий предлагается для всех операций с низким риском коронарных осложнений и для операций промежуточного риска при высоком функциональном состоянии пациентов. Для всех остальных пациентов считается необходимым использовать вторую стратегию, в основе которой лежит предварительная оценка связанных с пациентом клинических факторов риска (шкала RCRI или другие, более новые).

Тем не менее в отдельных центрах (да и в литературе) есть примеры использования еще двух подходов – рутинного проведения неинвазивных стресс-тестов [9] и инвазивной КАГ [10–12]. На чем основан такой взгляд? Признается, что клинические шкалы недооценивают риск больших периоперационных осложнений, особенно у пациентов с ограниченной мобильностью до операции [13] и при сосудистых операциях [14]. Также в настоящее время накапливается все большее число данных, что неинвазивные нагрузочные тесты недостаточно информативны для выявления больных с риском периоперационных осложнений [8, 15]. Так, их позитивная предсказательная ценность в выявлении риска кардиоваскулярных осложнений остается <20 % [16]. Кроме того, периоперационные инфаркты миокарда могут развиваться и при необструктивных поражениях коронарных артерий из-за разрыва, трещины или кровоизлияния бляшки вследствие провоспалительного или протромботического состояния в ответ на оперативное вмешательство [17]. Такие поражения лучше выявляются при визуализации морфологического состояния коронарных артерий, чем при тестах на развитие ишемии миокарда. Если рутинное проведение инвазивной КАГ может быть целесообразным перед выполнением

операций на некоронарных артериальных бассейнах [10–12] ввиду высокой вероятности наличия у них коронарного атеросклероза [18, 19], то в других случаях выглядит предпочтительной менее инвазивная стратегия с использованием МСКТ-ангиографии коронарных артерий [20, 21].

В связи с этим интерес вызывает недавно представленное исследование Coronary CTA VISION [22]. В данном международном исследовании участвовали 12 центров, включение пациентов происходило с 2008 по 2013 год, всего проанализировано 955 больных, которым проводили МСКТ-ангиографию КА перед некардиальной операцией. Критериями включения были возраст ≥ 45 лет, наличие атеросклероза, его факторов риска или стойкой сердечной недостаточности. Критериями исключения были имплантация коронарного стента в анамнезе, ЧСС ≥ 70 уд/мин, наличие фибрилляции предсердий. Среди операций преобладали ортопедические (56 %), сосудистые (30 %), реже выполнялись полостные (8 %) и другие операции (7 %). Существенной особенностью исследования было то, что данные о характере поражения коронарных артерий были неизвестны исследователям до 30-го дня после операции, а для верификации наличия коронарных осложнений оценка тропонина проводилась ежедневно в течение трех первых суток после операции.

Данные МСКТ-ангиографии КА предоставляют дополнительную прогностическую информацию по сравнению с данными только шкалы RCRI ($p=0,014$; C-индекс=0,66). Отношение рисков составило 1,51 (95 % ДИ 0,45–5,10) для необструктивных поражений КА; 2,05 (0,62–6,74) для обструктивных и 3,76 (1,12–12,62) для выраженных поражений КА. Среди больных с периоперационным ИМ выраженное обструктивное поражение КА по данным МСКТ до операции выявлено в 31 % (22/71), обструктивное поражение КА – в 41 % (29/71), необструктивное – в 24 % (17/71) и нормальные КА – в 4 % (3/71) случаев. Использование в модели результатов МСКТ-ангиографии КА позволило более точно рекласифицировать в группу высокого риска дополнительно 17 больных среди тех 77 пациентов, у которых отмечались коронарные осложнения операции ($p<0,001$). В то же время по результатам данного исследования дополнительно 98 больных были избыточно отнесены к группе более высокого риска среди 923 пациентов без коронарных периоперационных событий ($p<0,001$) [22]. Таким образом, данные предыдущего исследования [23] о высоком дополнительном прогностическом значении результатов МСКТ-ангиографии КА при

некардиальных операциях подтвердились лишь частично, точность предсказания в исследовании *Coronary CTA VISION* оказалась заметно ниже. Кроме того, переоценка риска осложнения перед операцией у пациентов может иметь негативные последствия: отказ от необходимого вмешательства из-за его якобы высокого риска, проведение дополнительных диагностических обследований (инвазивная коронароангиография) и задержку некардиальной операции, избыточное использование ограниченных ресурсов для послеоперационного мониторинга.

Доклады Российского национального конгресса кардиологов – 2015

На конгрессе вопросы периоперационного ведения больных с точки зрения кардиолога обсуждались в трех секциях. На образовательном семинаре представители НИИ КПССЗ (Кемерово) и научного сообщества Самары изложили основные положения последних международных рекомендаций по данному вопросу (с ними можно познакомиться в опубликованных обзорах [4, 24] и в опубликованном на русском языке переводе [25]). В докладе **О. Л. Барбараш**, кроме прочего, было обращено внимание на противоречивость многих положений вышеупомянутых рекомендаций. В качестве примера приведены рекомендации по предоперационному обследованию больных перед каротидной эндартерэктомией (КЭЭ). С одной стороны, КЭЭ при бессимптомных стенозах каротидных артерий отнесена к операциям низкого риска кардиальных осложнений (соответственно, предоперационного обследования у них не требуется), КЭЭ при симптомных поражениях считается операцией промежуточного риска (в обследовании – при высоких значениях по шкале риска целесообразно проведение неинвазивных нагрузочных тестов). С другой стороны, при наличии стабильной ИБС у больных перед КЭЭ возможно проведение КАГ (Пв В) [3]. То есть у одних и тех же пациентов при желании можно обосновать и тактику с полным отказом от дооперационного обследования, и выполнение рутинной КАГ. Анализ литературных данных показывает, что такие противоречия далеко не случайны. Так, недавно опубликованный метаанализ 52 независимых исследований с включением 62 336 больных, перенесших КЭЭ, выявил относительно невысокий абсолютный риск развития инфаркта миокарда в течение 30 дней после операции – 0,87 % (95 % ДИ 0,69–1,07) [26]. Однако в этом же анализе указывается, что частота развития периоперационного ИМ была выше в рандомизированных ис-

следованиях (1,87 %), число летальных исходов было выше, чем инфарктов миокарда (0,92 %; 95 % ДИ 0,79–1,08), а в диагностике ИМ далеко не всегда использовали современные диагностические маркеры (в частности, тропонины) [26]. С другой стороны, в данных рабочей группы ЕОК по периферическому атеросклерозу гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий встречаются примерно у 25 % больных с бессимптомными стенозами сонных артерий и у 35 % при наличии цереброваскулярной симптоматики [19]. В исследовании G. Illuminati и соавт. [10] при проведении КАГ перед операцией КЭЭ у больных с отсутствием ИБС в анамнезе и изменений ЭКГ и ЭХОКГ признаки бессимптомного поражения коронарных артерий были выявлены в 31,5 % случаев. Последующее проведение превентивной реваскуляризации миокарда позволило снизить частоту развития периоперационной ишемии миокарда и улучшить годовой прогноз [10]. В исследованиях нашей клиники у больных перед КЭЭ значимые стенозы хотя бы одной КА выявлены у 77,6 % пациентов, а в 28,1 % случаев отмечены трехсосудистое поражение КА и/или стеноз ствола левой КА [11]. Поэтому в российской популяции особенно обоснованной выглядит тактика с рутинным проведением КАГ перед выполнением сосудистых операций, что и было подчеркнуто в докладе.

На других секционных заседаниях своим опытом по оценке и коррекции риска кардиальных осложнений поделились представители различных НИИ хирургического профиля.

Об оценке риска сердечно-сосудистых осложнений при урологической патологии сообщила **С. С. Давыдова** (НИИ урологии, Москва). В докладе представлены результаты периоперационного обследования и лечения 883 больных, у 174 пациентов отмечалось наличие артериальной гипертензии, у 198 – ИБС, у 511 – их сочетание. Среди операций преобладали вмешательства по поводу заболеваний предстательной железы (n=472), мочекаменной болезни (n=290) и опухоли почки (n=121). В стандартное предоперационное обследование были включены запись ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, АД и ЭХОКГ. Авторами показано, что наличие частой наджелудочковой экстрасистолии (>2000) в предоперационном периоде ассоциировано с увеличением частоты развития пароксизмов фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде по сравнению с больными без таких нарушений ритма (41,0 % и 4,2 %; p<0,01), а назначение бета-блокаторов за 5–7 дней до операции эффективно предотвращало развитие

послеоперационных нарушений ритма. Авторами показано, что отсутствие подобранной медикаментозной терапии (контрольная группа без осмотра кардиолога) сопровождается повышением АД после операции в 90,5 % случаев, развитием гипертонического криза – в 76,0 % случаев. В то же время в группе медикаментозного сопровождения послеоперационное повышение АД наблюдалось в 32,9 % случаев, гипертонический криз – в 2,5 % ($p < 0,05$ в обоих случаях). В докладе также отмечено, что хотя урологические операции относятся к вмешательствам промежуточного или даже низкого риска, но частота развития кардиальных осложнений зачастую не коррелирует с данной классификацией. Показана «парадоксальность» течения артериальной гипертензии после дистанционной литотрипсии или лапароскопической нефрэктомии – наименее «травматичные» методы (лечения МКБ и нефрэктомии соответственно) были наиболее угрожаемыми по повышению АД и развитию гипертонических кризов в раннем послеоперационном периоде. Из предложенной батареи тестов только показатели ЭХОКГ с оценкой систолической функции ЛЖ не выявили каких-либо изменений в периоперационном периоде. На основании проведенного исследования авторами предложен протокол ведения урологических больных в предоперационном периоде: у больных с АГ – суточное мониторирование АД (СМАД), при повышении АД – коррекция терапии с повторным проведением СМАД. У больных с ИБС рекомендуется проведение суточного мониторирования ЭКГ, при выявлении более 2000 НЖЭ – назначение бета-блокаторов. Внедрение данного протокола позволило существенно снизить число кардиальных осложнений при данном типе операций, в том числе эпизодов нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда (с 18 за 2009 год до 1 в 2011 году). Можно отметить, что авторы данной работы отошли от рекомендованного экспертами ЕОК объема обследования в стороны его расширения, хотя доказательность исследования несколько снижается из-за неиспользования тропонинов как метода оценки бессимптомного повреждения миокарда.

В докладе **М. Н. Вахромеевой** и соавт. (НМХЦ им. Н. И. Пирогова, Москва) обсуждалась прогностическая значимость сцинтиграфии миокарда левого желудочка в стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) у пациентов пожилого возраста, направляющихся на некардиохирургические вмешательства. В исследование включено 230 пациентов (возраст $67,31 \pm 6,69$ года). Всем пациентам

на догоспитальном этапе выполняли однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) миокарда ЛЖ по стандартному протоколу. Региональную перфузию оценивали с использованием стандартизированной 20-сегментной модели, на которой оценивали: SSS – общий счет, отражающий степень снижения перфузии миокарда при нагрузке; SRS – общий счет, отражающий степень снижения перфузии миокарда в покое; а также SDS – общую разницу счета, отражающую степень обратимости дефекта и выраженности стресс-индуцированной ишемии миокарда. На основании данных о наличии и распространенности дефекта, выраженности снижения перфузии миокарда ЛЖ с использованием SSS исследуемых пациентов классифицировали на следующие группы: с нормальной перфузией (SSS < 4), с незначительной степенью снижения (SSS = 4–6), умеренной и выраженной степенью снижения перфузии миокарда ЛЖ (SSS = 7–12 и SSS \geq 12 соответственно). Результаты SDS классифицировали как отсутствие ишемии (SDS < 2), умеренную ишемия (SDS = 2–6) и выраженную ишемия (SDS \geq 7). По данным ОФЭКТ выраженные нарушения перфузии миокарда выявлены у 64 (27,8 %) больных (SSS – 12 [9; 19]; SDS – 7 [5; 9]; $p < 0,001$), операция у них была отменена или отсрочена в связи с установленным высоким кардиальным риском. Из них 44 (68,8 %) пациента по результатам ОФЭКТ были направлены на коронароангиографию (КАГ), после которой 22 (50 %) выполнили реваскуляризацию миокарда. Оставшимся 166 (72,2 %) больным выполнили некардиохирургические вмешательства, поскольку они не были отнесены к пациентам высокого риска кардиальных осложнений (SSS – 3 [0; 7]; SDS – 1 [0; 4]; $p < 0,001$). Тем не менее из 166 прооперированных пациентов у 17 (10,2%) в интра- и раннем послеоперационном периодах развились осложнения. У 12 (7,2 %) диагностировали НССС, при этом у всех этих пациентов по данным ОФЭКТ были выявлены умеренные стресс-индуцированные нарушения перфузии с показателями SSS – 7 [6; 11] и SDS – 4 [3; 5] ($p < 0,05$). У остальных 5 пациентов диагностировали некардиальные осложнения. По результатам исследования авторы доклада пришли к выводу, что проведение сцинтиграфии миокарда ЛЖ в дооперационном периоде позволяет стратифицировать кардиальный риск в интра- и/или раннем послеоперационном периодах при некардиохирургических вмешательствах. Однако группу «высокого риска», в которой целесообразно выполнение КАГ с целью решения вопроса о дальнейшей тактике ведения, авторам пришлось

расширить и включить в нее больных с $SSS \geq 7$ и $SDS \geq 4$ [27].

Тактике лечения больных с ИБС и онкологической патологией был посвящен доклад Э. У. Асымбековой из НЦССХ им. А. Н. Бакулева. Докладчиком отмечено, что за последние десятилетия произошли большие положительные сдвиги в выживаемости пациентов с онкопатологией. Как следствие, схемы лечения стали распространяться на популяции пациентов, которые ранее не допускались к ним в связи с сопутствующими заболеваниями и/или возрастом. С другой стороны, противоопухолевая терапия может привести к значительному росту заболеваемости и даже смертности. Новые препараты, такие как ингибиторы тироксиназы, могут давать неожиданные побочные эффекты на состояние сердечно-сосудистой системы. Для оптимизации результатов лечения онкологических больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, существовавшими до лечения онкозаболевания или развившимися из-за его терапии, появилась и развивается на протяжении последних нескольких лет новая дисциплина – кардиоонкология.

Задачи кардиоонкологии:

1. Обследование больных с онкопатологией на предмет исключения сердечно-сосудистых заболеваний.

2. Определение риска развития кардиальных осложнений при лечении онкопатологии.

3. Определение тактики лечения пациента:

– медикаментозное лечение;

– хирургическое лечение;

– эндоваскулярное лечение;

– в последних двух случаях решить вопрос этапного и/или симультанного вмешательства;

– до- и постоперационное введение больных с сердечно-сосудистой патологией.

4. Диагностика и лечение осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при противоопухолевой терапии.

В оценке риска кардиологических осложнений перед онкологическими операциями докладчик считает необходимым основываться на последних российских и международных рекомендациях [3, 28, 29], в стандартный набор обследования рекомендует включать не только клиническую оценку риска, но также ЭХОКГ и неинвазивный стресстест. В каждом случае решение нужно принимать индивидуально, в зависимости от локализации и тяжести онкопатологии и состояния сердечно-сосудистой системы. По-видимому, именно индивидуальный подход привел к тому, что во всех приведенных автором клинических примерах для определения тактики лечения проводили инвазив-

ную КАГ, хотя согласно представлениям экспертов ЕОК ее проведение требовалось далеко не во всех случаях. В работе данного центра тоже отмечена склонность к более обширному и инвазивному обследованию больных перед некардиальными операциями.

Большой раздел доклада был посвящен диагностике и лечению осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при противоопухолевой терапии. Известна кардиотоксичность большинства химиопрепаратов, которая проявляется снижением насосной функции сердца и развитием сердечной недостаточности. Характерной особенностью такой антрациклиновой кардиомиопатии является зависимость ее обратимости (то есть увеличение ФВЛЖ на фоне терапии ХСН) от сроков начала лечения: при старте терапии в первые 1–2 месяца улучшение наблюдается в 64 % случаев, через 2–4 месяца – в 28 %, через 4–6 месяцев – в 7 % случаев, если позже – то эти изменения уже необратимы. Соответственно, двухлетняя выживаемость без сердечно-сосудистых событий в группе респондеров составила 97 %, в группе с отсутствием эффекта от терапии – 30 % [30]. В настоящее время предложены алгоритмы ведения больных на фоне противоопухолевой терапии, основанные на оценке кардиотоксичности этих препаратов и пациент-связанным риском (табл.).

Таблица

Шкала оценки общего риска кардиотоксичности химиопрепаратов

Препарат-связанный риск	Пациент-связанный риск (по 1 баллу за каждый фактор)
<i>Высокий</i> (4 балла) Антрациклины, циклофосфамид, ифосфамид, клорафабин, герсептин	<ul style="list-style-type: none"> Кардиомиопатия или СН ИБС или эквивалент АГ
<i>Промежуточный</i> (2 балла) Доксетаксил, пертузумаб, сунитиниб, зорафиниб	<ul style="list-style-type: none"> Сахарный диабет Предшествующая химиотерапия Предшествующая лучевая терапия
<i>Низкий</i> (1 балл) Бевасизумаб, дазатиниб, иматиниб, лапатиниб	<ul style="list-style-type: none"> Возраст младше 15 лет или старше 65 лет Женский пол
<i>Редкий</i> (0 баллов) Этопосид, ритуксимаб, талидомид	
<i>Общий риск кардиотоксичности – CRS</i>	
>6 баллов	Очень высокий
5–6 баллов	Высокий
3–4 балла	Промежуточный
1–2 балла	Низкий
0 баллов	Очень низкий

В соответствии с выявленным риском кардиотоксичности предложены следующие принципы мониторинга [30]:

1. Очень высокий риск – ЭХОКГ с оценкой деформации миокарда до каждого цикла, в конце курса химиотерапии, через 3–6 мес. и 1 год после окончания химиотерапии; как опция – ЭКГ, тропонин и ЭХОКГ во время химиотерапии.

2. Высокий риск – ЭХОКГ с оценкой деформации миокарда каждые 3 цикла, в конце курса химиотерапии, через 3–6 мес. и 1 год после окончания химиотерапии; как опция – ЭКГ, тропонин и ЭХОКГ во время химиотерапии.

3. Промежуточный риск – ЭХОКГ с оценкой деформации миокарда в среднем цикле, в конце и через 3–6 мес. после окончания химиотерапии, как опция – ЭКГ и тропонин в среднем цикле.

4. Низкий риск – как опция ЭХОКГ с оценкой деформации миокарда, ЭКГ и тропонин в конце химиотерапии.

5. Очень низкий риск – не требуется.

В лечении пациентов также предлагается ориентироваться на риск кардиотоксичности:

А. Очень высокий риск – ИАПФ, БРА, бета-блокаторы, статины; начать с малых доз за 1 неделю до начала химиотерапии.

Б. Высокий риск – начать терапию ИАПФ, БРА ± бета-блокаторы ± статины.

В. Промежуточный риск – рассмотреть опасности и пользу назначения препаратов.

Г. Низкий риск – нет лечения, только мониторинг.

Д. Очень низкий риск – нет лечения, только мониторинг [30].

Дальнейшие направления в периоперационной медицине

Некоторое разочарование в возможностях предоперационной оценки риска при неинвазивных исследованиях, сомнения в эффективности превентивной реваскуляризации миокарда и дооперационной медикаментозной терапии заставили некоторых исследователей переключить внимание на выявление и лечение уже состоявшихся кардиоваскулярных осложнений. Показано, что бессимптомное повышение тропонина после некардиальных операций может возникать от 5 до 25 % случаев [2, 31, 32], что ассоциируется с ухудшением как краткосрочного, так и долгосрочного прогнозов [2, 31, 32]. Для такого бессимптомного повышения уровня тропонина предложен специальный термин – «повреждение миокарда после некардиальной хирургии» (*myocardial injury after noncardiac surgery*, или MINS), который шире тер-

мина «инфаркт миокарда» и используется для характеристики состояния с изолированным повышением уровня биомаркеров вследствие ишемии миокарда (т. е. при отсутствии другой очевидной причины, например, ТЭЛА или миокардита) [32].

Пока же отношение экспертов к данной проблеме достаточно осторожное. Прежде всего, подчеркивается неспецифичность повышения уровня тропонина в условиях некардиальных операций. В исследовании J. A. van Waes и соавт. [31] ассоциация высокого уровня тропонина была выше с общей смертностью, чем с ИМ, а в исследовании VISION [2] было больше неvasкулярных смертей, чем васкулярных. Как подчеркивает J. A. Beckman [8], повышение тропонина имеет прогностическое значение при ряде болезней сердца, не связанных с поражением коронарных артерий (миокардиты, застойная сердечная недостаточность, ушиб сердца), при ТЭЛА и обострении обструктивной болезни легких (за счет перегрузки правых отделов сердца). По мнению рабочей группы ACC/ANA [29], следует оценивать тропонин после некардиальной операции при наличии симптомов и признаков ишемии миокарда (класс IA). Если же признаков ишемии нет, то у больных с высоким риском осложнений скрининг имеет уровень рекомендаций Ib B (польза его неясна), несмотря на известный неблагоприятный прогноз у больных с повышением тропонина. Это объясняется отсутствием валидизированной стратегии лечения для улучшения прогноза при повышенном уровне тропонина у данной категории больных [29]. В то же время не рекомендуется рутинное исследование уровней биомаркеров для стратификации риска и профилактики кардиальных осложнений (III C) [29].

Думается, что определенную ясность в данную проблему могут внести проводимые в настоящее время два рандомизированных клинических исследования [33]. В исследовании MANAGE больные с повреждением миокарда после некардиальной хирургии получают либо дабигатран и омега-3, либо плацебо. При этом оценивается эффективность этих препаратов в предотвращении больших сердечно-сосудистых событий и безопасность антикоагулянтной терапии. Исследование INTREPID оценивает эффективность и безопасность терапии тикагрелором по сравнению с аспирином в схожей популяции больных. В исследовании будет включено около 1 тыс. больных с послеоперационным превышением тропонина более чем в два раза верхней границы нормальных значений, включение больных началось в середине 2015 года.

Заключение

По результатам публикаций последнего времени можно отметить, что надежды, возлагавшиеся на МСКТ-ангиографию коронарных артерий в плане улучшения прогноза кардиальных осложнений при некардиальных операциях, оправдались не полностью. С одной стороны, улучшение прогноза оказалось не столь значимым, как в предыдущих исследованиях, с другой – у заметного числа больных риск осложнений был переоценен. Возрастает также интерес кардиологов к проблеме кардиоонкологии, в конце 2015 года состоялась ожидаемая публикация позиции Европейского общества кардиологов по данному вопросу. Результаты конгресса показали, что в отдельных научных клинических центрах происходит творческое осмысление существующих международных рекомендаций по предоперационной оценке риска кардиальных осложнений при несердечных операциях, настала пора ставить вопрос об обновлении предыдущей версии Российских рекомендаций по данному вопросу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Weiser T. G., Regenbogen S. E., Thompson K. D., Haynes A. B., Lipsitz S. R., Berry W. R. et al. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet*. 2008; 372: 139–144. DOI: 10.1016/j.surg.2010.10.019.
2. Devereaux P. J., Chan M. T., Alonso-Coello P., Walsh M., Berwanger O., Villar J. C. et al. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA*. 2012; 307: 2295–2304. DOI: 10.1001/jama.2012.5502.
3. Kristensen S. D., Knutti J., Saraste A., Anker S., Bøtker H. E., Hertz S. D. et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur. Heart J*. 2014; 35: 2383–2431. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu282.
4. Сумин А. Н., Сумин Д. А. Оценка и снижение риска кардиальных осложнений при некардиальных операциях (по материалам Европейского конгресса кардиологов – 2014, Барселона). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2014; 4: 53–61.
5. Sumin A. N., Sumin D. A. Cardiovascular risk assessment and therapy for non-cardiac surgery (using ESC congress materials presented in Barcelona, 2014). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2014; 4: 53–61. [In Russ.].
6. Дупляков Д. В. Новые Европейские рекомендации по предоперационному обследованию и ведению пациентов при выполнении внесердечных хирургических вмешательств – новые старые песни о главном? *Российский кардиологический журнал*. 2015; 8: 4–5.
7. Duplyakov D. V. The new European guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management – the modern traditional songs about the main? *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2015; 8: 4–5. [In Russ.].
8. Devereaux P. J., Yang H., Yusuf S., Guyatt G., Leslie K., Villar J. C. et al. Effects of extended release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371: 1839–1847. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60601-7.
9. Finks J. F., Osborne N. H., Birkmeyer J. D. Trends in hospital volume and operative mortality for high-risk surgery. *N. Engl. J. Med*. 2011; 364: 2128–2137. DOI: 10.1056/NEJMsal1010705.
10. Beckman J. A. Postoperative troponin screening: a cardiac Cassandra? *Circulation*. 2013; 127: 2253–2256. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003195.
11. Кулагина Т. Ю., Стамов В. И., Никода В. В., Добровольская Т. Н. Кардиореспираторные нагрузочные тесты в предоперационной оценке хирургического риска у больных старшего возраста. *Анестезиология и реаниматология*. 2013; 2: 25–29.
12. Kulagina T. Yu., Stamov V. I., Nikoda V. V., Dobrovolskaya T. N. Cardiorespiratory exercise tolerance tests: a preoperative surgical risks assessment in elderly patients. *Anesteziologija i reanimatologija*. 2013; 2: 25–29. [In Russ.].
13. Illuminati G., Ricco J.-B., Greco C., Mangieri E., Calio' F., Ceccanei G. et al. Systematic preoperative coronary angiography and stenting improves postoperative results of carotid endarterectomy in patients with asymptomatic coronary artery disease: a randomised controlled trial. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg*. 2010; 39 (2): 139–145. DOI: 10.1016/j.ejvs.2009.11.015.
14. Барбараш Л. С., Сумин А. Н., Евдокимов Д. О., Безденежных А. В., Корок Е. В., Иванов С. В. и др. Роль клинической оценки и коронароангиографии в снижении числа кардиальных осложнений при сосудистых операциях промежуточного и высокого риска. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2012; 18 (4): 33–41.
15. Barbarash L. S., Sumin A. N., Evdokimov D. O., Bezdenezhnykh A. V., Korok E. V., Ivanov S. V. et al. Role of coronary angiography in decreasing cardiac complications rate during vascular operations. *Angiologija i sosudistaja hirurgija*. 2012; 18 (4): 33–41. [In Russ.].
16. Чернявский А. М., Карпенко А. А., Чернявский М. А., Дюсупов А. А., Рахметов Н. Р. Кардиальные осложнения и их профилактика в хирургии аневризм брюшной аорты. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2013; 4: 88–93.
17. Chernyavskiy A. M., Karpenko A. A., Chernyavskiy M. A., Djusupov A. A., Rakhmetov N. R. Cardiac events and their prevention in abdominal aortic aneurysm surgery. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2013; 4: 88–93. [In Russ.].
18. Chan A., Livingstone D., Tu J. The Goldman and Detsky cardiac-risk indices: Do they work in patients undergoing hip-fracture surgery? *Annals RCPSC*. 1999; 32: 337–341.
19. Ford M. K., Beattie W. S., Wijeyesundera D. N. Systematic review: prediction of perioperative cardiac complications and mortality by the revised cardiac risk index. *Ann. Intern. Med*. 2010; 152: 26–35. DOI: 10.7326/0003-4819-152-1-201001050-00007.
20. Сумин А. Н., Барбараш О. Л. Противоречия в тактике оценки и снижения риска кардиологических осложнений при некардиальных операциях: неинвазивные стресстесты. *Сердце*. 2011; 4: 199–206.

Sumin A. N., Barbarash O. L. Contradictions in the tactics of evaluation and reduce the risk of cardiac complications in non-cardiac operations: non-invasive stress tests. *Serdce*. 2011; 4: 199–206. [In Russ.].

16. Grayburn P. A., Hillis L. D. Cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: shifting the paradigm from noninvasive risk stratification to therapy. *Ann. Intern. Med.* 2003; 138: 506–511.

17. Duvall W. L., Sealove B., Pungoti C., Katz D., Moreno P., Kim M. Angiographic investigation of the pathophysiology of perioperative myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2012; 80: 768–776. DOI: 10.1002/ccd.23446.

18. Вачёв А. Н., Шукин Ю. В., Суркова Е. А., Дмитриев О. В. Медикаментозное ведение пациентов с ИБС перед выполнением операции каротидной эндартерэктомии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013; 4: 83–87.

Vachyov A. N., Schukin Yu. V., Surkova E. A., Dmitriev O. V. Medicament management of CHD cases before carotid endarterectomy. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij*. 2013; 4: 83–87. [In Russ.].

19. Gallino A., Abovans V., Diehm C., Cosentino F., Stricker H., Falk E. et al.; European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. Non-coronary atherosclerosis. *Eur. Heart J.* 2014; 35 (17): 1112–1119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu071.

20. Сумин А. Н., Корок Е. В., Кокос А. Н., Жучкова Е. А., Барбараш О. Л., Барбараш Л. С. Роль мультиспиральной компьютерной томографии и стресс-эхокардиографии в оценке риска развития кардиологических осложнений при некардиальных операциях. *Кардиология*. 2014; 5: 39–47.

Sumin A. N., Korok E. V., Kokov A. N., Zhuchkova E. A., Barbarash O. L., Barbarash L. S. Role of Multidetector Computed Tomography and Stress-Echocardiography in Assessment of Risk of Cardiological Complications of Non-Cardiac Surgery. *Kardiologija*. 2014; 5: 39–47. [In Russ.].

21. Фуженко Е. Е., Ховрин В. В., Кулагина Т. Ю., Сандриков В. А. Мультиспиральная компьютерная томография в оценке патологии коронарного русла (обзор литературы). *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2015; 9 (1–1): 71–77.

Fuzhenko E. E., Khovrin V. V., Kulagina T. Yu., Sandrikov V. A. Multislice computed tomography in estimation of coronary vessels' pathology (literature review). *Diagnosticheskaja i intervencionnaja radiologija*. 2015; 9 (1–1): 71–77. [In Russ.].

22. Sheth T., Chan M., Butler C., Chow B., Tandon V., Nagele P. et al. Coronary Computed Tomographic Angiography and Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation Study Investigators. Prognostic capabilities of coronary computed tomographic angiography before non-cardiac surgery: prospective cohort study. *BMJ*. 2015; 350: 1907. DOI: 10.1136/bmj.h1907.

23. Ahn J. H., Park J. R., Min J. H., Sohn J. T., Hwang S. J., Park Y. et al. Risk stratification using computed tomography coronary angiography in patients undergoing intermediate-risk noncardiac surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61: 661–668. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.09.060.

24. Сумин А. Н., Сумин Д. А. Оценка и снижение риска кардиальных осложнений при некардиальных операциях: есть ли различия между европейскими и американскими

ми рекомендациями 2014 года? *Креативная кардиология*. 2015; 1: 5–18.

Sumin A. N., Sumin D. A. Assessment and reduction of cardiac complications risk in non-cardiac operations: whether there are differences between European and American guidelines in 2014? *Kreativnaja kardiologija*. 2015; 1: 5–18. [In Russ.].

25. Рабочая группа по предоперационному обследованию и ведению пациентов при выполнении внесердечных хирургических вмешательств Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества анестезиологов (ESA). Рекомендации ESC/ESA по предоперационному обследованию и ведению пациентов при выполнении внесердечных хирургических вмешательств 2014. *Российский кардиологический журнал*. 2015; 8: 7–66.

The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2015; 8: 7–66. [In Russ.].

26. Boulanger M., Camelière L., Felgueiras R., Berger L., Rerkasem K., Rothwell P. M. et al. Periprocedural Myocardial Infarction After Carotid Endarterectomy and Stenting: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2015; 46 (10): 2843–2848. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.010052.

27. Вахромеева М. Н., Тюрин В. П., Чанахчян Ф. Н., Денисенко-Канкия Е. И. Прогностическая значимость скинтиграфии миокарда левого желудочка в стратификации кардиального риска у пациентов пожилого возраста, направляющихся на некардиохирургические вмешательства. Российский национальный конгресс кардиологов «Российское кардиологическое общество в год борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России», 22–25 сентября 2015 г., г. Москва. Материалы конгресса. М.; 2015: 147.

Vahromeeva M. N., Tjurin V. P., Chanahchjan F. N., Denisenko-Kankija E. I. Prognostic significance of left ventricular myocardium scintigraphy to stratify cardiac risk in elderly patients are directed to noncardiac surgery. *Russian National Congress of Cardiologists «Russian Society of Cardiology in a year of fight against cardiovascular diseases in Russia», 22–25 September 2015, Moscow. Congress materials. Moscow; 2015: 147. [In Russ.].*

28. Комитет экспертов ВНОК. Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств. Национальные рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011; 6 (прил. 3): 1–28.

Expert Committee VNOK. Prediction and prevention of cardiac events of the noncardiac surgery. *National guidelines. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. 2011; 6 (pril. 3): 1–28. [In Russ.].

29. 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. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64: 77–137. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.07.944.

30. Herrmann J., Lerman A., Sandhu N. P., Villarraga H. R., Mulvagh S. L., Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo. Clin. Proc.* 2014; 89 (9): 1287–1306. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.05.013.

31. van Waes J. A., Nathoe H. M., de Graaff J. C., Kemperman H., de Borst G. J., Peelen L. M. et al. Myocardial injury after noncardiac surgery and its association with short-term mortality. *Circulation.* 2013; 127: 2264–2271. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002128.

32. Botto F., Alonso-Coello P., Chan M. T., Villar J. C., Xavier D., Srinathan S. et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology.* 2014; 120: 564–578. DOI: 10.1097/ALN.000000000000113.

33. Horr S., Reed G., Menon V. Troponin elevation after noncardiac surgery: Significance and management. *CCJM.* 2015; 82 (9): 595–602. DOI: 10.3949/ccjm.82a.15076.

Статья поступила 27.04.2016

Для корреспонденции:

Сумин Алексей Николаевич
Адрес: 650002, Кемерово,
Сосновый бульвар, 6
Тел.: 8 (3842) 64-44-61
E-mail: sumin@kemcardio.ru

For correspondence:

Sumin Alexey
Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,
650002, Russian Federation
Tel.: +7 (3842) 64-44-61
E-mail: sumin@kemcardio.ru

УДК 616-72

ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ В ОБЛАСТИ РАЗРАБОТКИ ГЕН-ВЫДЕЛЯЮЩИХ КОРОНАРНЫХ СТЕНТОВ

Н. С. ФАТТАХОВ¹, Д. И. КУЛИКОВ², Л. С. ЛИТВИНОВА¹

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта». Калининград, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова». Санкт-Петербург, Россия

В настоящем обзоре систематизированы основные современные разработки и достижения в области ген-выделяющих стентов; обсуждены их преимущества и недостатки как потенциальной альтернативы непокрытым металлическим стентам и стентам, выделяющим лекарства. Рассмотрены основные стратегии оптимизации, необходимые для перевода основанных на применении ген-выделяющих стентов технологий из экспериментальной сферы в клиническую медицину.

Ключевые слова: ген-выделяющий стент, ген, рестеноз, вектор, ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство.

ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS IN THE FIELD OF GENE-ELUTING CORONARY STENTS

N. S. FATTAKHOV¹, D. I. KULIKOV², L. S. LITVINOVA¹

¹Immanuel Kant Baltic Federal University. Kaliningrad, Russia

²North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov. Saint-Petersburg, Russia

In this paper, we summarize the main recent developments and achievements in the field of gene-eluting stents, their advantages and disadvantages as a potential alternative to the bare metal stents and drug-eluting stents are discussed. The basic optimization strategies required for the translation of technologies based on the use of gene-eluting stents from experimental sphere to clinical medicine are examined.

Key words: gene-eluting stent, restenosis, vector, coronary heart disease, percutaneous coronary intervention.

Введение

Для лечения ишемической болезни сердца (ИБС) в зависимости от симптоматики, функциональной и анатомической сложности поражений может применяться либо только оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ), либо ОМТ в сочетании с реваскуляризацией путем чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) или аортокоронарное шунтирование (АКШ). Коронарное стентирование является разновидностью ЧКВ и рассматривается как менее инвазивная процедура по сравнению с АКШ. Несмотря на то что феноменальные достижения в области конструкций и материалов стентов улучшили результаты ЧКВ, по-прежнему остаются существенные недостатки, которые требуют внимания.

В настоящее время на рынке существуют два основных типа коронарных стентов: непокрытые металлические стенты (НМС) и стенты, выделяю-

щие лекарства (СВЛ). СВЛ были разработаны как способ решения проблем, связанных с использованием НМС, таких как гиперплазия неоинтимы, ведущая к внутрискелетному рестенозу. Однако применение СВЛ привело к другим проблемам, например, позднему тромбозу стента, который является серьезным и летальным осложнением [1]. В итоге возникает необходимость длительной двойной антитромбоцитарной терапии, являющейся значительной проблемой для пожилого населения [2]. Проблема неизбирательного характера цитостатических и цитотоксических препаратов, используемых в СВЛ, также имеет место. Кроме того, в настоящее время для СВЛ не предусмотрено возможностей для корректировки дозы препарата и кинетики его высвобождения, соответствующей состоянию патологических сосудов. Разработка полимерных покрытий стентов, обеспечивающих надежную доставку лекарствен-

ных веществ, и предсказуемое рассасывание полимерного биодegradуемого материала для контролируемого высвобождения препаратов требует значительных улучшений.

Развитие эффективных терапевтических стратегий для предотвращения и ингибирования рестеноза после ЧКВ имеет решающее значение для лечения ИБС. ГВС открывают перспективы преодоления некоторых биологических и технических проблем, присущих эндоваскулярным технологиям с применением НМС и СВЛ.

Концепция ген-выделяющих стентов

Использование специальных катетеров для доставки генно-инженерных конструкций в стенку сосуда предшествовало стент-опосредованным технологиям для сосудистой генной терапии [3]. Первоначальные исследования обеспечили важную информацию о трансфицируемости клеток адвентиции, меди и интимы (неоинтимы) различных экспериментальных видов и позволили выделить несколько потенциальных молекулярных мишеней для предотвращения рестеноза [4]. Однако степень трансдукции сосудистой ткани даже со сложными катетерными устройствами остается недостаточной для внедрения сосудистой генной терапии в клиническую практику, в основном из-за короткого внутрисосудистого времени удерживания доставляемых терапевтических генов.

С развитием области генной терапии, основанной на применении коронарных стентов, становится очевидным, что для устойчивого ингибирования образования неоинтимы в стентируемых артериях одинаково важны все три основных элемента ГВС: терапевтический ген, вектор и система доставки. Требования, предъявляемые к конструкциям ГВС, имеют несколько сходных характеристик в отношении платформ, используемых в СВЛ. Во-первых, доставка терапевтических агентов в обоих типах стентов не должна быть скомпрометирована их размещением на распорках стента. Во-вторых, полимерная матрица, наносимая на распорки данных типов стентов, должна выдерживать механические растяжения, связанные с изменением диаметра стента во время развертывания. Растрескивание, шелушение и отслоение полимерного покрытия во время имплантации стента должно быть предотвращено, так как процессы после его развертывания приводят к нерегулярности в скорости высвобождения терапевтического агента и могут способствовать эмболизации. В-третьих, полимерная матрица должна быть высокобиосовместимой. Если она вызывает тромбогенную и воспалительную реакции, то они должны быть минимальными.

Однако есть несколько важных различий в проектных характеристиках СВЛ и ГВС. В то время как СВЛ были разработаны для того, чтобы обеспечивать замедленное высвобождение и доставку низкомолекулярных терапевтических средств в стенку сосуда в течение трех месяцев, это условие не является необходимым для ГВС. Это связано с тем, что популяции клеток в стентированной артерии, в которые доставляются терапевтические гены, способны производить и секретировать трансгенный продукт в течение длительного периода времени.

Векторы и системы доставки в ген-выделяющих стентах

Вектор – молекула нуклеиновой кислоты, чаще всего ДНК, используемая для передачи генетического материала другим клеткам. Потенциальные клетки, которые могут быть мишенями в стенке кровеносного сосуда, включают эндотелиоциты, гладкомышечные клетки (ГМК), макрофаги и фибробласты. Другие не клеточные мишени включают в себя матричные металлопротеины и коллаген [5].

Минимально необходимая продолжительность стент-ассоциированной устойчивости вектора в его активной трансдукционной форме не совсем ясна. Так как в меди и неоинтимае пролиферация ГМК начинается не ранее, чем через одну неделю после развертывания стента в моделях человека и высших животных [6], то популяция клеток-мишеней пока еще не присутствует в момент повреждения сосудов. Этот факт доказывает, что по крайней мере наличие двух- или трехнедельного периода высвобождения вектора точно необходимо. Стоит учесть, что, в отличие от лекарственных препаратов с низкой молекулярной массой, которые часто стабилизированы матричной иммобилизацией, генные векторы (особенно на основе вирусов) уязвимы и теряют свою активность, если не защищены должным образом.

Использование «голых» плазмид в качестве векторов показало неэффективность генной трансдукции и усилия в этой сфере направлены на повышение стабильности плазмид путем добавления липосом и полимеров. Несмотря на то что эти стратегии защиты плазмид позволяют улучшить их проникновение в клетку, они также снижают целевое воздействие генно-инженерных конструкций. Данные многих исследований показали более высокую степень трансфекции макрофагов в стенку кровеносного сосуда в преclinical модели при использовании липосом с плазмидной ДНК [7]. Исследование стентов с многослойным покрытием на основе протамина сульфата и плазмидной ДНК,

кодирующей фактор роста гепатоцитов, продемонстрировало успешную доставку генетического материала в преclinical модели [8].

Аденовирусные (Ad) векторы являются двухцепочечными ДНК-векторами, которые входят в клетку путем эндоцитоза с помощью коксаки-аденовирусного рецептора. Этот вектор (большинство серотипов) показал эффективную трансдукцию как для делящихся, так и для неделящихся клеток. Другое преимущество Ad-векторов включает их способность нести большую ДНК. Хотя трансгенная экспрессия с этим вектором является устойчивой, особенно в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, его широкое применение ограничено из-за быстрого выведения после Т-клеточного иммунного ответа против Ad-векторов [9]. Кроме того, была показана эффективная трансдукция в ГМК стенки кровеносного сосуда до 28 дней при применении ГВС [7]. В исследовании Fishbein и его коллег прикрепление Ad-векторов к стенкам с использованием гидролизуемых сшивающих агентов или полиаллиламина бисфосфоната продемонстрировало обнадеживающие результаты в культуре клеток [10].

Аденоассоциированные вирусы (AAV) являются одноцепочечными ДНК-векторами, которые имеют более 100 серотипов в природе. Они вызывают гораздо меньше воспалительных реакций и показали хорошую тропность к кардиоаскулярным клеткам, включая кардиомиоциты, ГМК и фибробласты. Вектор AAV9 показал значительные перспективы для эффективной генной трансдукции в предклинических моделях после внутривенного введения [11]. Стойкая трансдукция гена в ГМК с вектором AAV2 до 28 дней была выявлена в предклинических исследованиях ГВС [12].

Лентивирусные векторы – векторы, которые могут стабильно интегрироваться в геном хозяина с помощью обратной транскрипции, что теоретически может вызывать длительную и эффективную генную трансдукцию. Тем не менее на сегодняшний день этот вектор имеет ограничения для генной терапии сердечно-сосудистых заболеваний из-за недостатка тропности и потенциальной способности к онкогенезу [13].

Для эффективной и безопасной доставки генов векторами в нужное место сосуда используются различные подходы, в том числе с применением специальных покрытий (табл. 1). В частности, поли(молочная-согликолевая) кислота (PLGA) и полиэтиленгликоль (PEI) на основе наночастиц (наноконтейнеры для направленной доставки веществ) продемонстрировали свою перспективность в качестве эффективных систем доставки

[12, 14]. PLGA показала лучший результат по сравнению с PEI на основе наночастиц [12]. Ограничения наночастиц с PEI включают низкую биodeградируемость, противоречие между эффективностью трансфекции и цитотоксичностью, в то время как PLGA демонстрирует низкую скорость высвобождения и низкую эффективность инкапсуляции плазмидной ДНК. Тем не менее значительные улучшения в технологии наночастиц способствуют эффективной генной трансфекции, меньшей системной токсичности, простоте модификации и являются многообещающими в плане достижения лучших клинических результатов.

Таблица 1

Основные виды иммобилизации векторов на поверхности стентов

Вид	Преимущество	Недостаток
Нанесение на покрытие стента	Высокая загрузка векторов, простота расширения масштабов	Неадекватная кинетика высвобождения, полимер-индуцированное воспаление
Прикрепление к поверхности стента	Контролируемая скорость высвобождения, отсутствие воспаления	Низкая загрузка генных векторов
Стентовая загрузка in-situ с помощью магнитного нацеливания	Нет векторных потерь на пути к месту доставки, возможность повторной загрузки	Ограниченный выбор стентовых материалов, вопросы безопасности магнитных наночастиц

Терапевтические гены, доставляемые с помощью ген-выделяющих стентов

Внутристенный рестеноз представляет собой многофакторное патологическое состояние. Факторы с доказанным патогенным влиянием на развитие рестеноза включают эрозию эндотелия, прямое повреждение медиальных ГМК, что приводит к измененному апоптозу в этих клетках, пролиферации и синтезу внеклеточного матрикса, формированию пристеночного тромба, воспалению и реакции организма на стент и его покрытие как на инородные тела [15]. Соответственно, число молекулярных мишеней, имеющих отношение к ингибированию или стимуляции сигнальных путей, изменяющихся в ходе развития внутристенного рестеноза, чрезвычайно высоко. В обзорах описано более чем 150 различных генов, вовлеченных в регуляцию рестеноза, которые выступают в качестве мишеней для генной терапии с применением ГВС [16]. Лишь не-

большая часть этих генов была исследована в различных моделях с ГЭС.

Гены, ингибирующие пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, ремоделирование внутриклеточного матрикса

Серин/треонинкиназа Akt1, также известная как протеинкиназа В, является важным узлом сигнального пути, который интегрирует информацию от нескольких пролиферативных путей, в том числе от фосфатидилинозитол-3-киназы [17]. Ранее были установлены активация Akt1 во время созревания неоинтимы [18] и антирестенозная эффективность ингибирования Akt1 [19]. В недавних исследованиях Че и коллеги [20] применили методы координационной химии для достижения стабильного прикрепления дофамин-конъюгированной гиалуроновой кислоты на стенты с помощью связей, образованных между дофаминовыми остатками и ионами металлов на поверхности стента. Дополнительно такие стенты были модифицированы полиплексами из коротких интерферирующих РНК (миРНК), Akt1 и поперечно сшитого дисульфидными связями PEI. Замедленное высвобождение миРНК с поверхности стента наблюдалось как минимум в течение 72 часов *in situ*. В исследовании *in vivo* стенты с Akt1 и миРНК, имплантированные в кроличьи подвздошные артерии, уменьшали степень внутривенного рестеноза на 50 % через 4 недели после развертывания по сравнению с НМС [20].

Тромбоцитарный фактор роста (PDGF), существующий в двух гомодимерных (PDGF-AA, PDGF-BB) и гетеродимерной (PDGF-AB) формах, является хорошо организованным митогеном для ГМК [21] и промиграционным хемоаттрактантом [22]. Было показано, что все три изоформы способствуют накоплению ГМК *in vitro* и *in vivo*, демонстрируя относительно низкую активность по отношению к эндотелиальным клеткам [23]. Поэтому низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназной активности рецептора PDGF [24], а также генная терапия механизмов ингибирования PDGF-триггерных сигнальных каскадов [25, 26] являются привлекательными направлениями для селективного ингибирования роста ГМК, не влияя на эндотелиальную клеточную регенерацию. С этой целью Li и соавторы [27] синтезировали фосфоротиоатные антисмысловые олигонуклеотиды (ОДН), сохраняющие длину до 15 оснований и блокирующие образование PDGF, соединили их с PEI, сформировав тем самым полиплексы, которые были абсорбированы на гидрогелевые покрытия стентов. Имплантиро-

ванные в коронарные артерии здоровых молодых свиней стенты, элюирующие данные антисмысловые ОДН, способствовали 50 %-ному снижению утолщения неоинтимы по сравнению со стентами, элюирующими бессмысленные (нонсенс) ОДН и покрытыми обычными гидрогелями [27]. Было также установлено, что в срезах артерий животных, которым были имплантированы стенты с антисмысловыми PDGF-A ОДН, через 28 дней после стентирования была полностью сформирована эндотелиальная выстилка, в то время как эндотелиализация в артериях животных с сиролимус-выделяющими стентами была неоднородной спустя такое же количество времени [27]. Кроме того, полная эндотелиализация стентированных коронарных артерий свиней и снижение рестеноза на 40 % наблюдались при установке стентов с фосфоротиоатной морфолино-антисмысловой конструкцией и полифосфорилхолиновым покрытием [28].

Неоинтима внутри стента в основном формируется за счет медиальных ГМК и адвентициальных миофибробластов, которые заполняют пространство интимы травмированной артерии. Ремоделирование матрикса, вызываемое травмой сосудов, делает возможной беспрепятственную миграцию этих клеточных популяций вдоль градиентов специфических хемоаттрактантов [29]. Следовательно, стабилизация внеклеточного матрикса может служить ограничением миграции ГМК к неоинтима. В соответствии с этой идеей Johnson и его коллеги [30] полностью иммобилизовали суспензию Ad-вектора, кодирующего синтез тканевого ингибитора металлопротеиназы-3 (TIMP3), на стенты из нержавеющей стали с полифосфорилхолиновым покрытием. На 28-е сутки после имплантации стента в сонные артерии свиньи объем неоинтимы был уменьшен на 40 и 50 % у животных с Ad-TIMP3-выделяющими стентами по сравнению со свиньями, которым были установлены НМС [30].

Гены, препятствующие рекрутированию воспалительных клеток

Сразу после развертывания стента запускается острый воспалительный ответ в виде тромбоцитарных и фибриновых отложений, а также массового рекрутирования нейтрофилов в области сосудистой травмы за счет участия P-селектина и рецептора CD11b/CD18 [31, 32]. Через несколько дней повышающаяся продукция интерлейкина-6, интерлейкина-8 и моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) поврежденными ГМК и апоптотическими нейтрофилами привлекает

моноциты, которые переселяются в ткань и становятся резидентными макрофагами, обозначив таким образом стадию хронического воспаления. Макрофаги являются ключевым типом клеток, связывающих воспаление и образование неинтимы, так как продуцируемые и секретируемые ими хемокины (фактор некроза опухоли, интерлейкин-1 бета) и факторы роста (PDGF, фактор роста фибробластов-2, инсулиноподобный фактор роста) стимулируют миграцию и пролиферацию медиальных ГМК и адвентициальных миофибробластов, которые вместе формируют неинтиму [31, 32, 33]. Поэтому эффективное сдерживание воспалительной реакции является общепризнанной антирестенозной стратегией [34, 35].

В соответствии с этим терапевтическим подходом Egashira и коллеги [21] оценили эффективность стентов с плазмидной ДНК, кодирующей доминантный негативный вариант MCP-1. Стенты, развернутые в подвздошных артериях кроликов и макаков с гиперхолестеринемией, приводили к снижению инфильтрации макрофагов примерно на 20 % в месте имплантации стента и ослаблению рестеноза на 20–30 % по сравнению с НМС [36].

Транскрипционный фактор NF-κB принимает участие в регуляции многочисленных воспалительных медиаторов. Ohtani и коллеги [19] исследовали антисмысловые ОДН к NF-κB, включенные в полиуретановое стенозное покрытие. Стенты с такими генно-инженерными конструкциями, развернутые в бедренные артерии кроликов с гиперхолестеринемией, продемонстрировали через 4 недели примерно 30 %-ное снижение утолщения неинтимы по сравнению с НМС и стентами с полиуретановым покрытием, а на 3-й и 10-й дни после имплантации после стентирования наблюдалось значительное снижение экспрессии воспалительных маркеров [37].

Гены, ингибирующие образование тромбов в стентированных артериях

Тромбоциты являются первыми клеточными элементами, которые контактируют с поверхностью устанавливаемых стентов. Поскольку и пациенты, и экспериментальные животные, которым проводится стентирование, предварительно принимают антитромбоцитарные и антикоагулянтные препараты, то острая закупорка стентированных артерий редко является проблемой. Однако при коронарном стентировании неокклюзирующий пристеночный тромб все же образуется. Если пристеночный тромб сохраняется, он заполняется мигрирующими ГМК, тем самым способствуя быстрому росту неинтимы.

В попытке свести к минимуму активацию тромбоцитов в месте имплантации стента Takemoto и другие исследователи [38] разработали ГВС с включенной в него плазмидной ДНК, кодирующей эктонуклеозид трифосфат дифосфогидролазу (NTPDase), ключевой регулятор формирования тромбоцитарного тромба. Эта молекула представляет собой связанный с мембраной фермент, который локально гидролизует аденозинтрифосфат, препятствуя таким образом агрегации тромбоцитов. Плазмидная ДНК была абсорбирована в катионизированное желатиновое гидрогелевое покрытие на распорки стента. Имплантация стентов, выделяющих NTPDase, в кроличьей модели бедренного повреждения, которое характеризуется высокой скоростью образования тромба, предотвращала возникновение внутрисосудистых тромбов, в то время как у 25 и 50 % бедренных артерий, в которые были установлены стенты с контрольными βGal плазмидами, была нарушена проходимость на 3-й и 7-й день после стентирования. Было также установлено значительное уменьшение степени раннего рестеноза (на 7-й день) в сосудах со стентами с указанным ферментом в данном эксперименте [38].

Гены, повышающие продукцию оксида азота

Оксид азота (NO), побочный продукт ферментативного превращения L-аргинина в L-цитруллин, является одной из ключевых сигнальных молекул в сосудистом гомеостазе. Было показано, что увеличение продукции NO и его доступности предотвращает агрегацию тромбоцитов [39], ингибирует пролиферацию ГМК [40, 41], а также их миграцию [42], способствует росту эндотелия сосудов [43] и снижает экспрессию молекул клеточной адгезии эндотелием, подавляя проникновение активированных лейкоцитов в интиму артерий [44]. Кроме того, NO способствует жизнеспособности эндотелиальных прогениторных клеток и повышает их способность регенерировать поврежденный эндотелий [45]. Плейотропный характер полезных действий NO позволяет рассматривать регуляцию его продукции в качестве приемлемой стратегии для предупреждения развития внутривенного рестеноза.

Антирестенозная активность генов эндотелиальной (eNOS) и индуцибельной (iNOS) изоформ фермента NO-синтазы была исследована в животных моделях артериального повреждения с локальной доставкой генов, и в большинстве случаев были получены данные о сильных ингибирующих эффектах этих генов на образование неинтимы

[46–48]. В исследованиях Sharif и коллег и [49] использовали стенты с полифосфорилхолиновым покрытием и Ad-eNOS-конструкциями для проверки гипотезы, что усиленная реэндотелизация и снижение рестеноза могут быть достигнуты в экспериментальной модели кролика с избыточной экспрессией eNOS, индуцированной ГВС. Авторы показали значительное восстановление эндотелиального слоя и уменьшение толщины неоинтимы у животных с гиперхолестеринемией с имплантированными Ad-eNOS-стентами, по сравнению с животными с контрольными Ad- β Gal-выделяющими стентами и стентами с полифосфорилхолиновым покрытием. В попытке разработать ген-элюирующий стент на основе сверхэкспрессии eNOS, лишенный иммуногенных и провоспалительных Ad-белков, эта же группа ученых [7] недавно сообщила о препарате на основе липофектина, содержащего плазмиды с человеческой eNOS. Десять микрограммов такого липоплексного состава были равномерно нанесены на стенты с полифосфорилхолиновым покрытием. ГВС с невирусными векторами были развернуты в подвздошных артериях кроликов с гиперхолестеринемией и обеспечивали уровни экспрессии eNOS, сравнимые с ГВС, содержащими Ad-векторы. Существенного снижения показателей рестеноза в данном исследовании не наблюдалось. Авторы объясняют это расхождение тем, что липосомальные конструкции нацелены в первую очередь на популяцию макрофагов в пораженной артерии, а не ГМК.

В противоположность этому, используя аналогичную экспериментальную модель кролика для терапевтической оценки стентов, выделяющих липоплексы с eNOS, Brito с коллегами [46] продемонстрировали 30 %-ное снижение рестеноза, сопровождающееся снижением пролиферации на 50 % при имплантации таких стентов, по сравнению с контролем без векторов. Разница в дозе вектора (10 мкг против 25 мкг) и системах доставки, использованных в этих двух исследованиях, может объяснять различные результаты, подчеркивая важность надлежащих фармацевтических аспектов для выявления полного терапевтического потенциала ГВС.

В эксперименте на крысиных моделях было продемонстрировано, что использование генетических конструкций Ad-iNOS, иммобилизованных на поверхности НМС и стентов с полиаллиламин бисфосфонатом с помощью аффинных адаптеров [50] и гидролизуемых поперечных штивок (линкеров) [51], приводило к 50- и 60 %-ному снижению неоинтимального утолщения по срав-

нению с артериями с имплантированными в них НМС. Недавние исследования, в которых оценивали синтез NO и продукцию активных форм кислорода в культивируемых ГМК и эндотелии, трансдуцированном векторами Ad-iNOS и привязанном к дискам из нержавеющей стали, показали, что сверхфизиологические уровни экспрессии iNOS, регулируемые иммобилизованными векторами, могут привести к разобщению iNOS и eNOS в связи с дефицитом аргинина и тетрагидриобиптерина [52]. Разобщенная форма NO-синтазы не может генерировать NO, продуцируя вместо него супероксид [53]. Если супероксид неэффективно удаляется супероксиддисмутазой, то он запускает последовательность окислительно-восстановительных реакций, которые приводят к образованию множественных активных форм кислорода, вызывающих обширное повреждение ткани. Таким образом, применение фармакологических добавок с аргинином и тетрагидриобиптеринном является хорошим инструментом для моделирования функции избыточно экспрессируемых изоформ NO-синтазы в артериальной стенке при применении соответствующих ген-элюирующих стентов.

Гены, стимулирующие реэндотелиализацию

С тех пор, как основополагающее исследование Asahara и соавторов [54], описывающее ингибирование рестеноза в крысиной модели с локально вводимым сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF), было опубликовано (в 1995 году), стратегии, направленные на ослабление рестеноза за счет усиления реэндотелизации, вышли на первый план. Было показано, что ген человеческого VEGF-2 увеличивал реэндотелиализацию и снижал гиперплазию неоинтимы в предклинической модели с использованием ГВС на основе плазмид [55]. Индуцированная экспрессия VEGF приводила к росту и восстановлению эндотелия сосудов после повреждения. Также было показано, что повышение экспрессии гена простаглицлин-синтазы ускоряет реэндотелиализацию и предотвращает образования неоинтимы в травмированных баллоном артериях в предклинической модели [56]. Тем не менее этот эффект был замечен в сочетании с доставкой гена VEGF и вполне может быть связан с более поздней трансдукцией гена.

Направления дальнейших исследований

За последние два десятилетия многие преclinical исследования смогли подтвердить терапевтическое действие нескольких генов, а также продемонстрировать успешную и эффективную

доставку генов с использованием различных стратегий (табл. 2). Однако, несмотря на многообещающие результаты преклинических исследований ГВС, клинические испытания не показали аналогичный успех [1]. Это может быть связано с различиями в иммунных и воспалительных реакциях у моделей людей и животных, степени и скорости заживления участков повреждений в сосудистой стенке, а также зависеть от факторов, которые могут негативно влиять на уровни терапевтического переноса генов и объяснять тем самым отсутствие наблюдаемой клинической эффективности.

Таблица 2

Наиболее важные результаты исследований ген-выделяющих стентов

Достижения	Наиболее перспективные результаты
В области систем доставки	PEI- и PLGA на основе наночастиц
В области поиска генов-мишеней	Тканевый ингибитор металлопротеиназы-1 (TIMP-1). Ген ингибитора пути тканевого фактора (TFPI)
В области материалов	Гибридные стенты с VEGF плазмидой на наружной поверхности и паклитаксела во внутреннем ядре. Многослойные пленки для ген-элюирующего стентового покрытия
В области ингибирования рестеноза	Липоплекс-элюирующий стент с eNOS

Примечание. PLGA – поли(молочная-согликолевая) кислота; PEI – полиэтиленимин; VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста; eNOS – эндотелиальная NO-синтаза.

С учетом последних достижений вместо исследований на модельных животных все чаще используют 3D-клеточные культуры, или «органы-на-чипах». В контексте сердечно-сосудистых заболеваний и ЧКВ микроинженерная «артерия-на-чипе», которая способна имитировать микроструктуру, динамическую механическую среду, а также биохимические и функциональные свойства нативной коронарной артерии, была бы потенциально более лучшим предиктором клинических исходов, чем современные животные модели [57].

Будущие исследования должны быть сосредоточены на разработке методов повышения уровня специфической клеточной трансдукции/трансфекции. Комбинированная терапия, позволяющая высвобождение нескольких терапевтических агентов с различными механизмами действия (например, каждый из которых предназначен для разных регуляторных белков клеточного цикла или различных типов воздействия на рестеноз

или тромбогенный процесс), также может стать возможным способом улучшения клинической эффективности.

Дальнейшая работа, связанная с оптимизацией всех трех основных компонентов ген-элюирующих стентов, должна быть сделана до того, как сосудистая генная терапия на основе стентов получит свое клиническое применение. В частности, адекватный неиммуногенный вектор (в идеале невирусный вектор) с надежным выделением и адекватным наведением на нужные клетки остается серьезной проблемой. Применение векторов на основе наноматериалов и таргетных лигандов к специфическим клеточным биомаркерам может быть потенциальным способом повышения доставки генно-инженерных конструкций в клетки-мишени с ограничением системной токсичности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Лупанов В. П., Самко А. Н., Бакашвили Г. Н. Реальна ли угроза позднего тромбоза стента с лекарственным покрытием? Сравнение стентов с лекарственным покрытием. Фокус на эверолимус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8 (5): 80–91.
2. Лупанов В. П., Самко А. Н., Бакашвили Г. Н. Real'na li ugroza pozdnego tromboza stenta s lekarstvennym pokrytiem? Sravnenie stentov s lekarstvennym pokrytiem. Fokus na jeverolimus. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2009; 8 (5): 80–91.
3. Лупанов В. П., Самко А. Н. Профилактика тромботических осложнений при чрескожных коронарных вмешательствах. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8 (8): 85–96.
4. Лупанов В. П., Самко А. Н. Profilaktika tromboticheskikh oslozhnenij pri chreskoznyh koronarnyh vmeshatel'stvah. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2009; 8 (8): 85–96.
5. Гулевский А. К., Абакумова Е. С., Щенявский И. И. Перспективы использования генной терапии в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Biotechnologia Acta. 2012; 5 (3): 18–32.
6. Гулевский А. К., Абакумова Е. С., Щенявский И. И. Perspektivy ispol'zovanija gennoj terapii v lechenii serdechno-sosudistyh zabolevanij. Biotechnologia Acta. 2012; 5 (3): 18–32.
7. Шевченко Е. К., Талицкий К. А., Парфенов Е. В. Перспективы повышения эффективности генной и клеточной терапии сердечно-сосудистых заболеваний: генетически модифицированные клетки. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2010; 5 (2): 19–28.
8. Шевченко Е. К., Талицкий К. А., Парфенов Е. В. Perspektivy povyshenija jeffektivnosti gennoj i kletочноj terapii serdechno-sosudistyh zabolevanij: geneticheski modifitsirovannye kletki. Kletochnaja transplantologija i tkanevaja inzhenerija. 2010; 5 (2): 19–28.
9. Yin R.-X., Yang D.-Z., Wu J.-Z. Nanoparticle drug- and gene-eluting stents for the prevention and treatment of coronary restenosis. Theranostics. 2014; 4: 175–200. DOI:10.7150/thno.7210.
10. Schwartz R. S. Pathophysiology of restenosis: interaction of thrombosis, hyperplasia, and/or remodeling. Am. J. Cardiol. 1998; 81: 14–17.

7. Sharif F., Hynes S. O., McCullagh K. J., Ganley S., Greiser U., McHugh P. et al. Gene-eluting stents: nonviral, liposome-based gene delivery of eNOS to the blood vessel wall in vivo results in enhanced endothelialization but does not reduce restenosis in a hypercholesterolemic model. *Gene Ther.* 2012; 19: 321–328. DOI:10.1038/gt.2011.92.
8. Chang H., Ren K. F., Zhang H., Wang J. L., Wang B. L., Ji J. The (PrS/HGF-pDNA) multilayer films for gene-eluting stent coating: gene-protecting, anticoagulation, antibacterial properties, and in vivo antirestenosis evaluation. *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.* 2015; 103 (2): 430–439. DOI: 10.1002/jbm.b.33224.
9. Kumar Singh R., Chamberlain J. S. Encapsidated adenovirus mini chromosomes allow delivery and expression of a 14KB dystrophin cDNA to muscle cells. *Hum. Mol. Genet.* 1996; 5: 913–921. DOI:10.1093/hmg/5.7.913.
10. Fishbein I., Forbes S. P., Adamo R. F., Chorny M., Levy R. J., Alferiev I. S. Vascular gene transfer from metallic stent surfaces using adenoviral vectors tethered through hydrolysable cross-linkers. *J. Vis. Exp.* 2014; 90: 51653. DOI: 10.3791/51653.
11. Xiao X., Li J., Samulski R. J. Efficient long-term gene transfer into muscle tissue of immunocompetent mice by adeno-associated vectors. *J. Virol.* 1996; 70: 8098–8108.
12. Sharif F., Hynes S. O., McMahon J., Cooney R., Conroy S., Dockery P. et al. Gene-eluting stents: comparison of adenoviral and adeno-associated viral gene delivery to the blood vessel wall in vivo. *Hum Gene Ther.* 2006; 17 (7): 741–750. DOI: 10.1089/hum.2006.17.741.
13. Bonci D., Cittadini A., Latronico M. V., Borello U., Aycock J. K., Drusco A. et al. 'Advanced' generation lentiviruses as efficient vectors for cardiomyocyte gene transduction in vitro and in vivo. *Gene Ther.* 2003; 10 (8): 630–636. DOI: 10.1038/sj.gt.3301886.
14. Wang X., Niu D., Hu C., Li P. Polyethyleneimine-based nanocarriers for gene delivery. *Curr. Pharm. Des.* 2015; 21 (42): 6140–6156. DOI: 10.2174/1381612821666151027152907.
15. Майлян Д. Э., Афанасьев Ю. И., Гагарина Д. О., Майлян Э. А. Современное состояние проблемы in-stent рестенозов. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2015. 30 (10): 5–12.
16. Majljan D. Je., Afanas'ev Ju. I., Gagarina D. O., Majljan Je. A. Sovremennoe sostojanie problemy in-stent restenozov. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Medicina. Farmacija. 2015. 30 (10): 5–12.
17. Винтизенко С. И., Огородова Л. М., Рукин К. Ю., Петрова И. В. Роль генетических факторов в механизмах развития ремоделирования коронарных артерий после имплантации стентов. Бюллетень сибирской медицины. 2015; 14 (1): 102–109.
18. Vintizenko S. I., Ogorodova L. M., Rukin K. Ju., Petrova I. V. Rol' geneticheskikh faktorov v mehanizmah razvitiya remodelirovaniya koronarnyh arterij posle implantirovaniya stentov. Bjulleten' sibirskoj mediciny. 2015; 14(1): 102-109.
19. Hers I., Vincent E. E., Tavaré J. M. Akt signalling in health and disease. *Cell. Signal.* 2011; 23: 1515–1527.
20. Zhou R. H., Lee T. S., Tsou T. C., Rannou F., Li Y. S., Chien S. et al. Stent implantation activates Akt in the vessel wall: role of mechanical stretch in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 2015–2020.
21. Stabile E., Zhou Y. F., Saji M., Castagna M., Shou M., Kinnaird T. D. et al. Akt controls vascular smooth muscle cell proliferation in vitro and in vivo by delaying G1/S exit. *Circ. Res.* 2003; 93: 1059–1065.
22. Che H. L., Bae I. H., Lim K. S., Song I. T., Lee H., Muthiah M. et al. Suppression of post-angioplasty restenosis with an Akt1 siRNA-embedded coronary stent in a rabbit model. *Biomaterials.* 2012; 33: 8548–8556.
23. Fager G., Hansson G. K., Ottosson P., Dahllof B., Bondjers. Human arterial smooth muscle cells in culture. Effects of platelet-derived growth factor and heparin on growth in vitro. *Exp. Cell. Res.* 1988; 176: 319–335.
24. Grotendorst G. R., Chang T., Seppa H. E., Kleinman H. K., Martin G. R. Platelet-derived growth factor is a chemoattractant for vascular smooth muscle cells. *J. Cell. Physiol.* 1982; 113: 261–266.
25. Kazlauskas A., DiCorleto P. E. Cultured endothelial cells do not respond to a platelet-derived growth-factor-like protein in an autocrine manner. *Biochim. Biophys. Acta.* 1985; 846: 405–412.
26. Fishbein I., Waltenberger J., Banai S., Rabinovich L., Chorny M., Levitzki A. et al. Local delivery of platelet-derived growth factor receptor-specific tyrophostin inhibits neointimal formation in rats. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 667–676.
27. Deguchi J., Namba T., Hamada H., Nakaoka T., Abe J., Sato O. et al. Targeting endogenous platelet-derived growth factor B-chain by adenovirus-mediated gene transfer potently inhibits in vivo smooth muscle proliferation after arterial injury. *Gene Ther.* 1999; 6: 956–965.
28. Lin Z. H., Fukuda N., Suzuki R., Takagi H., Ikeda Y., Saito S. et al. Adenovirus-encoded hammerhead ribozyme to PDGF A-chain mRNA inhibits neointima formation after arterial injury. *J. Vasc. Res.* 2004; 41: 305–313.
29. Li Y., Fukuda N., Kunimoto S., Yokoyama S., Hagikura K., Kawano T. et al. Stent-based delivery of antisense oligodeoxynucleotides targeted to the PDGF A-chain decreases in-stent restenosis of the coronary artery. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2006; 48: 184–190.
30. Kipshidze N. N., Iversen P., Kim H. S., Yiazdi H., Dangas G., Seaborn R. et al. Advanced c-myc antisense (AVI-4126)-eluting phosphorylcholine-coated stent implantation is associated with complete vascular healing and reduced neointimal formation in the porcine coronary restenosis model. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2004; 61: 518–527.
31. Johnson C., Galis Z. S. Matrix metalloproteinase-2 and -9 differentially regulate smooth muscle cell migration and cell-mediated collagen organization. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24: 54–60.
32. Johnson T. W., Wu Y. X., Herdeg C., Baumbach A., Newby A. C., Karsch K. R. et al. Stent-based delivery of tissue inhibitor of metalloproteinase-3 adenovirus inhibits neointimal formation in porcine coronary arteries. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 754–759.
33. Chaabane C., Otsuka F., Virmani R., Bochaton-Piallat M. L. Biological responses in stented arteries. *Cardiovasc. Res.* 2013; 99: 353–363.
34. Welt F. G., Rogers C. Inflammation and restenosis in the stent era. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22: 1769–1776.
35. Sarkar K., Sharma S. K., Sachdeva R., Romeo F., Garza L., Mehta J. L. Coronary artery restenosis: vascular biology and emerging therapeutic strategies. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2006; 4: 543–556.
36. Inoue T., Croce K., Morooka T., Sakuma M., Node K., Simon D. I. Vascular inflammation and repair: implications for

re-endothelialization, restenosis, and stent thrombosis. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2011; 4: 1057–1066.

35. Danenberg H. D., Fishbein I., Gao J., Mönkkönen J., Reich R., Gati I. et al. Macrophage depletion by clodronate-containing liposomes reduces neointimal formation after balloon injury in rats and rabbits. *Circulation.* 2002; 106: 599–605.

36. Egashira K., Nakano K., Ohtani K., Funakoshi K., Zhao G., Ihara Y. et al. Local delivery of anti-monocyte chemoattractant protein-1 by gene-eluting stents attenuates in-stent stenosis in rabbits and monkeys. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007; 27: 2563–2568.

37. Ohtani K., Egashira K., Nakano K., Zhao G., Funakoshi K., Ihara Y. et al. Stent-based local delivery of nuclear factor-kappaB decoy attenuates in-stent restenosis in hypercholesterolemic rabbits. *Circulation.* 2006; 114: 2773–2779.

38. Takemoto Y., Kawata H., Soeda T., Imagawa K., Somekawa S., Takeda Y. et al. Human placental ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase gene transfer via gelatin-coated stents prevents in-stent thrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009; 29: 857–862.

39. Nong Z., Hoylaerts M., Van Pelt N., Collen D., Janssens S. Nitric oxide inhalation inhibits platelet aggregation and platelet-mediated pulmonary thrombosis in rats. *Circ.* 1997; 81: 865–869.

40. Garg U. C., Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J. Clin. Invest.* 1989; 83: 1774–1777.

41. Groves P. H., Banning A. P., Penny W. J., Newby A. C., Cheadle H. A., Lewis M. J. The effects of exogenous nitric oxide on smooth muscle cell proliferation following porcine carotid angioplasty. *Cardiovasc. Res.* 1995; 30: 87–96.

42. Sarkar R., Meinberg E. G., Stanley J. C., Gordon D., Webb R. C. Nitric oxide reversibly inhibits the migration of cultured vascular smooth muscle cells. *Circ. Res.* 1996; 78: 225–230.

43. Papapetropoulos A., García-Cardeña G., Madri J. A., Sessa W. C. Nitric oxide production contributes to the angiogenic properties of vascular endothelial growth factor in human endothelial cells. *J. Clin. Invest.* 1997; 100: 3131–3139.

44. De Caterina R., Libby P., Peng H. B., Thannickal V. J., Rajavashisth T. B., Gimbrone M. A. et al. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and pro-inflammatory cytokines. *J. Clin. Invest.* 1995; 96: 60–68.

45. Kong D., Melo L. G., Mangi A. A., Zhang L., Lopez-Illasaca M., Perrella M. A. et al. Enhanced inhibition of neointimal hyperplasia by genetically engineered endothelial progenitor cells. *Circulation.* 2004; 109: 1769–1775.

46. Brito L. A., Chandrasekhar S., Little S. R., Amiji M. M. Non-viral eNOS gene delivery and transfection with stents for the treatment of restenosis. *Biomed. Eng. Online.* 2010; 9: 56.

47. Muhs A., Heublein B., Schletter J., Herrmann A., Rüdiger M., Sturm M. et al. Preclinical evaluation of inducible nitric oxide synthase lipoplex gene therapy for inhibition of stent-induced vascular neointimal lesion formation. *Hum. Gene Ther.* 2003; 14: 375–383.

48. Wang K., Kessler P. D., Zhou Z., Penn M. S., Forudi F., Zhou X. et al. Local adenoviral-mediated inducible nitric oxide synthase gene transfer inhibits neointimal formation in the porcine coronary stented model. *Mol. Ther.* 2003; 7: 597–603.

49. Sharif F., Hynes S. O., Cooney R., Howard L., McMahon J., Daly K. et al. Gene-eluting stents: adenovirus-mediated delivery of eNOS to the blood vessel wall accelerates re-endothelialization and inhibits restenosis. *Mol. Ther.* 2008; 16: 1674–1680.

50. Fishbein I., Alferiev I. S., Nyanguile O., Gaster R., Vohs J. M., Wong G. S. et al. Bisphosphonate-mediated gene vector delivery from the metal surfaces of stents. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 103: 159–164.

51. Fishbein I., Alferiev I., Bakay M., Stachelek S. J., Sobolewski P., Lai M. et al. Local delivery of gene vectors from bare-metal stents by use of a biodegradable synthetic complex inhibits in-stent restenosis in rat carotid arteries. *Circulation.* 2008; 117: 2096–2103.

52. Forbes S. P., Alferiev I. S., Chorny M., Adamo R. F., Levy R. J., Fishbein I. Modulation of NO and ROS production by AdiNOS transduced vascular cells through supplementation with L-Arg and BH4: Implications for gene therapy of restenosis. *Atherosclerosis.* 2013; 230: 23–32.

53. Forstermann U. Oxidative stress in vascular disease: causes, defense mechanisms and potential therapies. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2008; 5: 338–349.

54. Asahara T., Bauters C., Pastore C., Kearney M., Rossow S., Bunting S. et al. Local delivery of vascular endothelial growth factor accelerates reendothelialization and attenuates intimal hyperplasia in balloon-injured rat carotid artery. *Circulation.* 1995; 91: 2793–2801.

55. Walter D. H., Cejna M., Diaz-Sandoval L., Willis S., Kirkwood L., Stratford P. W. et al. Local gene transfer of ph-VEGF-2 plasmid by gene-eluting stents: an alternative strategy for inhibition of restenosis. *Circulation.* 2004; 110: 36–45. DOI: 10.1161/01.CIR.0000133324.38115.0A.

56. Numaguchi Y., Okumura K., Harada M., Naruse K., Yamada M., Osanai H. et al. Catheter-based prostacyclin synthase gene transfer prevents in-stent restenosis in rabbit atherosclerotic arteries. *Cardiovasc. Res.* 2004; 61: 177–185.

57. Huh D., Hamilton G. A., Ingber D. E. From 3D cell culture to organs-on-chips. *Trends. Cell. Biol.* 2011; 21: 745–754.

Статья поступила 10.05.2016

Для корреспонденции:

Литвинова Лариса Сергеевна
Адрес: 236016, Калининград,
ул. Боткина, 3
Тел.: 8 (4012) 59-55-95 – доб. 6631
E-mail: larisalitinova@yandex.ru

For correspondence:

Litvinova Larisa
Address: 3, Botkina st., Kaliningrad,
236016, Russian Federation
Tel.: +7 (4012) 59-55-95 – ext. 6631
E-mail: larisalitinova@yandex.ru

УДК 616.61-06:616.127-005.8

КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННАЯ НЕФРОПАТИЯ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

А. УРСТА^{1,4}, Е. ХАРЬКОВ¹, М. ПЕТРОВА¹, О. УРСТА², А. КОТИКОВ³, А. КИСЕЛЕВ⁴

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ. Красноярск, Россия

² Негосударственное учреждение здравоохранения «Дорожная клиническая больница на ст. Красноярск ОАО РЖД». Красноярск, Россия

³ Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярское краевое патологоанатомическое бюро». Красноярск, Россия

⁴ Федеральное государственное казенное учреждение «425-й военный госпиталь» Министерства обороны РФ, филиал № 2. Красноярск, Россия

В статье обсуждается проблема почечных осложнений при интервенционных вмешательствах на коронарных артериях. Представлен обзор последних исследований возникновения контраст-индуцированной нефропатии у больных с острым коронарным синдромом. Приведены определения контраст-индуцированной нефропатии, ее патогенез и факторы риска развития, характеристика рентгенконтрастных веществ, меры профилактики контраст-индуцированной нефропатии у больных с острым коронарным синдромом.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, контраст-индуцированная нефропатия, контраст-индуцированное острое почечное повреждение, рентгеноконтрастные вещества.

CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY IN SUBJECTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

A. URSTA^{1,4}, E. KHARKOV¹, M. PETROVA¹, O. URSTA², A. KOTIKOV³, A. KISELEV⁴

¹ State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Krasnoyarsk, Russia

² Non-governmental Healthcare Institution Road Clinical Hospital at Krasnoyarsk Station of OJSC "Russian Railways". Krasnoyarsk, Russia

³ Regional State Budgetary Healthcare Institution Krasnoyarsk Post-mortem Bureau. Krasnoyarsk, Russia

⁴ Federal State-Owned Enterprise Military Hospital # 425 of the Ministry of Defence of the Russian Federation, branch # 2. Krasnoyarsk, Russia

The article discusses the issue of renal complications in coronary arteries interventions. A review of the latest researches about contrast-induced nephropathy occurrence in patients with acute coronary syndrome is presented. We gave a definition of a contrast-induced nephropathy, its pathogenesis and development risk factors, characteristics of radiopaque substances, preventive measures of contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome.

Key words: acute coronary syndrome, contrast-induced nephropathy, contrast-induced acute renal injury, radiopaque substances.

Одним из приоритетных вопросов отечественного здравоохранения, требующих немедленного их решения, является патология сердечно-сосудистой системы. Ишемическая болезнь сердца, особенно ее острые формы, является основной причиной смертности и инвалидизации населения Российской Федерации. Визуализация сосу-

дов коронарного русла имеет большое значение для диагностики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы [1]. В настоящее время в России недостаточно внимания уделяется проблемам почечных осложнений при интервенционных вмешательствах на коронарных артериях. В связи с широким распространением диагности-

ческих и лечебных процедур с использованием рентгеноконтрастных препаратов контраст-индуцированная нефропатия (КИН) и сегодня является актуальной проблемой в клинической практике кардиологов [1].

С целью визуализации коронарных артерий и проведения реваскуляризации миокарда больным ишемической болезнью сердца проводят коронароангиографию (КАГ) и чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) с использованием рентгеноконтрастных средств. Как и большинство инвазивных процедур, интервенционные вмешательства на сосудах коронарного русла связаны с риском осложнений. Возможные осложнения эндоваскулярных вмешательств включают в себя смерть пациента, развитие инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, необходимость проведения экстренного аортокоронарного шунтирования (АКШ), развитие КИН и осложнения в местах доступа к сосудам, такие как кровотечение, окклюзия, рассечение, псевдоаневризма и артериовенозная аневризма [1]. Эти малоинвазивные процедуры требуют использования йодсодержащих рентгеноконтрастных средств (РКС), которые, как известно, не только оказывают прямое токсическое действие на эпителий почечных канальцев, но и вызывают нарушение почечной гемодинамики с медуллярной ишемией [2, 9]. Наиболее ожидаемы токсические эффекты РКС и развитие КИН у пациентов с исходным нарушением функции почек [9]. Имеющиеся данные однозначно свидетельствуют о том, что даже кратковременное транзитное ухудшение функции почек после введения РКС ассоциируется с ухудшением почечного и сердечно-сосудистого прогноза, приводя к повышению общей смертности [2].

Контраст-индуцированная нефропатия – острое нарушение функции почек, возникающее в течение 48–72 ч после внутрисосудистого введения РКС. Несмотря на появление более новых и безопасных йодсодержащих контрастных веществ, риск развития КИН остается одной из важных проблем [3].

Существуют два тождественных понятия: контраст-индуцированная нефропатия (КИН) и контраст-индуцированное острое почечное повреждение (КИОПП). Критериями КИН являются: увеличение в сыворотке содержания уровня сывороточного креатинина (SCr) до 44,2 мкмоль/л (0,5 мг/дл), или на >25 % от исходного уровня, после введения контрастного вещества, проявление через 24–48 ч после введения ЧВ при отсутствии альтернативных причин для повышения SCr [4, 15].

Термин «острое почечное повреждение» (ОПП) был принят в 2004 году вместо понятия

«острая почечная недостаточность», диагностические критерии которого четко не установлены. В 2012 году опубликованы первые рекомендации по диагностике и лечению ОПП [5, 6]. Рабочая группа *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)* предлагает унификацию определения ОПП независимо от причины. Поэтому термин «КИОПП» необходимо использовать при возникновении ОПП в результате внутрисосудистого применения РКС. Поэтому мы считаем нецелесообразным разделять эти два понятия.

Критерии развития ОПП по KDIGO (2012) следующие. Первый – нарастание креатинина сыворотки крови до 26,5 мкмоль/л и более в течение 48 ч, второй – нарастание креатинина сыворотки крови в 1,5 раза и более от исходного в течение 7 дней, третий – снижение диуреза менее 0,5 мл/кг/ч в течение 6 ч подряд [5, 6].

Оценка степени риска вероятности развития КИН производится по шкале R. Mehran et al. [7].

Факторы риска КИН могут быть связаны с РКС и/или непосредственно с пациентом, а именно: РКС – осмолярность, большой объем, путь введения, повторное применение через 72 ч, осложнения при предыдущем применении, предшествующая почечная недостаточность, сахарный диабет с почечной недостаточностью, уменьшение эффективного внутрисосудистого объема, длительная гипотензия, метаболические нарушения, множественная миелома, нефротоксические препараты, пожилой возраст, артериальная гипертензия, анемия, протеинурия, сепсис, атопическая аллергия.

Патофизиология КИН до конца не изучена, но в настоящее время большое значение придается нарушению почечной гемодинамики и прямому влиянию РКС на почечные канальцы [4].

Возникновение и развитие КИН связано с токсичным действием йода, входящим в РКС, обусловлено следующими основными механизмами [8]: непосредственным токсическим действием РКС на эпителий клеток канальцев почек [8], изменением гемодинамики в почечных артериях, подвергшихся воздействию РКС, с развитием гипоксии [9, 10], эндогенными биологическими нарушениями, наряду с увеличением количества свободных радикалов кислорода и/или снижением активности антиоксидантных ферментов [9–11].

Полученные данные согласуются с имеющимся на сегодняшний день мнением о роли нарушения почечной функции как дополнительного фактора риска неблагоприятных исходов в течение года у больных с острой сердечной недостаточностью (ОСН), включая пациентов с инфарктом миокарда

с подъемом сегмента ST (ИМпST) [2, 12]. Кроме того, дополнительного рассмотрения требует вопрос о возможной роли ЧКВ в качестве фактора риска, провоцирующего развитие хронической болезни почек (ХБП) наряду с острым коронарным синдромом (ОКС) [2].

Следует отметить, что в настоящее время рассматривают ряд клинико-анамнестических факторов в качестве возможных предикторов развития КИН, хотя нет единства в их оценке и необходимости учета, для прогнозирования указанного вида поражения почек [2].

Главными факторами риска КИН является пожилой возраст и большой объем контрастного вещества [3]. Введение РКС не всегда провоцирует развитие КИН [13]. Существует четыре класса современных РКС: высокоосмолярные ионные мономеры торговых марок «Урографин», «Гипак», низкоосмолярные ионные димеры («Гексабрикс»), низкоосмолярные неионные мономеры («Оптирей», «Омнипак», «Ультравист», «Ксенетикс»), изоосмолярные неионные димеры («Визипак») [14].

Контрастирующие свойства всех этих препаратов определяются концентрацией йода. При одинаковых концентрациях йода и равных параметрах введения контрастирование сосудов и тканей препаратами всех этих классов примерно одинаково. При условиях одинаковой контрастирующей способности основное влияние на выбор препарата оказывают параметры, определяющие безопасность РКС. Среди них важнейшими являются нефротоксичность РКС и риск аллергических и анафилактических реакций, связанных с его введением. Нефротоксичность определяется согласно рекомендациям рабочей группы по безопасности контрастных средств при Европейском обществе урогенитальной радиологии (ESUR) и трактуется как состояние, при котором признаки нарушения функции почек (повышение креатинина сыворотки более чем на 25 % от исходного уровня или (в абсолютных значениях) более чем на 44 мкмоль/л (эквивалент 0,5 мг/дл) отмечаются в течение 3 дней, следующих за внутрисосудистым применением контрастного средства при отсутствии альтернативных причин [14].

Выделяют несколько основных факторов, определяющих безопасность контрастного препарата: осмолярность, вязкость, гидрофильность, растворимость и электрическая активность (ионность). Относительно крови человека, осмолярность которой составляет 280 мОсм/кг H₂O, контрастные препараты могут быть низкоосмолярными (до

1200 мОсм/кг H₂O), высокоосмолярными (выше 1200 мОсм/кг H₂O) и изоосмолярными. Высокая осмолярность раствора приводит к расширению сосудов и возникновению «сладж-эффекта», что отрицательно воздействует на эндотелий, кровяные клетки, клеточные мембраны и протеины. При этом высокая вязкость контрастного вещества улучшает контрастность изображения, но ухудшает микроциркуляцию в почках. Высокая гидрофильность и низкая липофильность молекулы уменьшают вероятность взаимодействия контрастного вещества с клеткой и снижают вероятность осложнений. Ионные РКС имеют осмолярность вдвое большую, чем неионные растворы, что делает их более опасными препаратами для применения [15].

До сих пор пока не удалось синтезировать молекулу контрастного вещества, которая бы сочетала в себе только положительные качества: большое количество атомов йода (для высокого качества изображения), высокую гидрофильность и растворимость, небольшую вязкость и низкую осмолярность. Поэтому на сегодняшний день в интервенционной ангиологии применяют контрастные препараты с оптимальным соотношением между полезными и нежелательными их свойствами [15].

В почечных канальцах РКС не реабсорбируется. Период полувыведения его при внутрисосудистом применении у пациентов с нормальной функцией почек составляет около 2 ч и в течение 4 ч экскретируется около 75 % назначенной дозы, а в течение 24 ч – 98 % [6]. Приблизительно через 150 мин концентрация РКС стремительно снижается у пациентов с нормальной почечной функцией, но у пациентов с выраженным нарушением функции почек эта фаза отсрочена [9]. Осложнениями при введении РКС являются рефлекторные реакции, падение артериального давления, изменение частоты сердечных сокращений и возникновение различных аритмий. Более значимые осложнения – тошнота, рвота, кожный зуд, крапивница, анафилактический шок, отек легких и контраст-индуцированная нефропатия [15].

У пациентов с ОКС существует риск снижения фильтрационной функции почек. Даже среди больных, не получавших РКС, в 23,8 % случаев, отмечается увеличение содержания креатинина в сыворотке крови. Причем согласно общепринятым в клинической практике рекомендациям [16] в 6,3 % случаев повышение его уровня в течение 3 дней после начала лечения соответствует диагностическим критериям КИН [16].

Возможными причинами и патогенетическими механизмами такого снижения фильтрационной функции почек у этих больных могут являться клинические особенности течения основного заболевания и индивидуальные системные реакции организма больного, в том числе и со стороны почечной паренхимы, развивающиеся на нарушения кровообращения в сердечной мышце [16].

Обнаруженные данные подтверждают существующие представления о важной роли внутрисосудистого введения РКС в угнетении фильтрационной функции почек [16]. У пациентов, не получавших РКС, частота случаев с выраженным приростом уровня СК (на 25 % и более от исходных значений) отмечается почти в 6 раз реже, чем у больных после ЧКВ [16].

Авторами проводилась оценка госпитального прогноза у больных с ОИМ с подъемом сегмента ST, больных со сниженной функцией почек. Ими установлено, что в целом риск госпитальной смертности при ОИМпST у пациентов со сниженной функцией почек достоверно выше, чем у пациентов с нормальной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ). У пациентов с ОИМпST со сниженной функцией почек, которым проводилось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), госпитальная смертность ниже, чем у пациентов без вмешательства. Среди пациентов с ОИМпST, которым было проведено ЧКВ, достоверной разницы в риске госпитальной смертности между группами с нормальной и сниженной функцией почек не получено [17].

Рекомендуемое максимальное количество рентгеноконтрастного средства (РКС) для введения при нормальной почечной функции рассчитывается по формуле:

$$\text{Макс. объем РКС в мл} = \text{вес (в кг)} \times 5.$$

При почечной дисфункции:

$$\text{Макс. объем РКС в мл} = \text{клиренс креатинина (мл/мин)} \times 5.$$

Использование РКС у пациентов с электролитными нарушениями, в состоянии шока или застойной сердечной недостаточности допускается только по жизненным показаниям. Схема профилактики КИН предложена Российским научным обществом интервенционных кардиологов (РНОИК): в/в гидратация 0,9 % р-р NaCl за 2 ч до и спустя 24 ч после введения РКС со скоростью 1,0 мл/кг/ч, при сердечной недостаточности – 0,5 мл/кг/ч; дополнительно обильное питье весь период обследования, стимуляция диуреза лазиксом в/в 0,5 мг/кг при отрицательном балансе диуреза, контроль диуреза и уровня креатинина

в течение 3 суток после введения РКС, отмена метформина, нестероидных противовоспалительных средств и цитотоксических антибиотиков за 48 ч до вмешательства, у больных со сниженной функцией почек рекомендовано использование низко- или изоосмолярных РКС (кроме йоксаглата и йогексола), использование катетеров малого калибра и автоматических инжекторов, ограничение объема вводимого РКС [18].

Таким образом, адекватная гидратация с применением антиоксидантов, уменьшение в два раза количества вводимой жидкости у больных с сердечной недостаточностью позволяют избежать ухудшения почечной функции даже у больных с исходной почечной дисфункцией при введении больших объемов РКС. Современные изо- и низкоосмолярные РКС крайне редко вызывают ухудшение функции почек, они одинаково безопасны для применения в интервенционной кардиологии и ангиологии [13].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Туренко О. И., Лебедева А. Ю., Гордеев И. Г., Волков Н. А. Проблема контрастиндуцированной нефропатии в кардиологии. Российский кардиологический журнал. 2011; 89 (30): 78–86.
2. Kalaeva A. Ju., Gordeev I. G., Volov N. A. Problema kontrastinducirovannoj nefropatii v kardiologii. Rossijskij kardiologičeskij žurnal. 2011; 89 (30): 78–86.
3. Калаева В. В., Каретникова В. Н., Осокина А. В., Груздева О. В., Кашталап В. В., Евсеева М. В., Быкова И. С., Зыков М. В., Шафранская К. С., Барбараш О. Л. Факторы риска контрастиндуцированной нефропатии у больных с инфарктом миокарда. Клиническая медицина. 2014; 9: 39–45.
4. Kalaeva V. V., Karetnikova V. N., Osokina A. V., Gruzdeva O. V., Kashtalap V. V., Evseeva M. V. i dr. Faktory riska kontrastinducirovannoj nefropatii u bol'nyh s infarktom miokarda. Kliničeskaja medicina. 2014; 9: 39–45.
5. Белопухов В. М., Якупов И. Ф., Айнутдинова И. А., Иванова А. Ю. Нарушение функции почек у больных с инфарктом миокарда и чрескожными коронарными вмешательствами в до- и послеоперационном периоде. Медицинский альманах. 2013; 28 (4): 55–56.
6. Belopuhov V. M., Jakupov I. F., Ajnutdinova I. A., Ivanova A. Ju. Narušenje funkcii poček u bol'nyh s infarktom miokarda i chreskozhnymi koronarnymi vmeshatel'stvami v do- i posleoperacionnom periode. Medicinskij al'manah. 2013; 28 (4): 55–56.
7. Nikolsky E., Mehran R. Understanding the consequences of contrast-induced nephropaty. Rev. Cardiovasc. Med. 2003; 4 (5): 10–18.
8. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионепропротекции (клинические рекомендации). Российский кардиологический журнал. 2014; 112 (8): 7–37.
9. Serdečno-sosudistyj risk i hroničeskaja bolezn' poček: strategii kardionefroprotekcii (kliničeskie rekomendacii). Rossijskij kardiologičeskij žurnal. 2014; 112 (8): 7–37.

6. Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int*, (Suppl). 2012; 2: 1–164.

7. Mehran R., Aymong E. D., Nikolsky E. et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 1393–1399.

8. Katzberg R. W. Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. *Radiology.* 1997; 204: 297–312.

9. Волгина Г. В. Контраст-индуцированная нефропатия: патогенез, факторы риска, стратегия профилактики. *Нефрология и диализ.* 2006; 8 (1): 1–13.

Volgina G. V. Kontrast-inducirovannaja nefropatija: patogenez, faktory riska, strategija profilaktiki. *Nefrologija i dializ.* 2006; 8 (1): 1–13.

10. Дунаева А. Р., Щербакова А. С., Хафизов Т. Н., Загидуллин Н. Ш. Контраст-индуцированная нефропатия при коронароангиографии. *Практическая медицина.* 2014; 79 (3): 35–40.

Dunaeva A. R., Shherbakova A. S., Hafizov T. N., Zagidulin N. Sh. Kontrast-inducirovannaja nefropatija pri koronarografi. *Prakticheskaja medicina.* 2014; 79 (3): 35–40.

11. Paweena Susantitaphong, Somchai Eiam-Ong. Oxygen preconditioning prevents contrast-induced nephropathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62: 162–163.

12. Барбараш О. Л., Зыков М. В., Быкова И. С., Кауштал В. В., Каретникова В. Н., Барбараш Л. С. и др. Роль дисфункции почек и мультифокального атеросклероза в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST. *Кардиология.* 2013; 53 (9): 26–32.

Barbarash O. L., Zykov M. V., Bykova I. S., Kashtalov V. V., Karetnikova V. N., Barbarash L. S. i dr. Rol' disfunkcii pochetk i mul'tifokal'nogo ateroskleroza v ocenke prognoza u bol'nyh infarktomyokarda i podemom segmenta ST. *Kardiologija.* 2013; 53 (9): 26–32.

13. Дундуа Д. П., Карташов Д. С., Бабунашвили А. М., Артамонова Ю. В., Кавтеладзе З. А. Неизбежна ли контраст-индуцированная нефропатия в ответ на введение рентгенконтрастного вещества? *Медицинская визуализация.* 2010; 6: 25–31.

Dundua D. P., Kartashov D. S., Babunashvili A. M., Artamonova Ju. V., Kavteladze Z. A. Neizbezhnaja li kontrast-inducirovannaja nefropatija v otvet na vvedenie rentgenkon-

trastnogo veshhestva? *Medicinskaja vizualizacija.* 2010; 6: 25–31.

14. Мынкина Н. Ю. Безопасность рентгенконтрастных средств: фокус на нефротоксичность. *Russian Electronic Journal of Radiology.* 2012; 2 (1): 68–70.

Myunkina N. Ju. Bezopasnost' rentgenkontrastnyh sredstv: fokus na nefrotoksichnost'. *Russian Electronic Journal of Radiology.* 2012; 2 (1): 68–70.

15. Доморадская А. И. Контраст-индуцированная нефропатия: факторы риска. *Russian Electronic Journal of Radiology.* 2011; 1 (4): 27–32.

Domoradskaja A. I. Kontrast-inducirovannaja nefropatija: faktory riska. *Russian Electronic Journal of Radiology.* 2011; 1 (4): 27–32.

16. Ватутин Н. Т., Зинкович М. И., Шевелек А. Н. Распространенность нарушения функции почек у пациентов с острым коронарным синдромом. *Архив внутренней медицины.* 2015; 23 (3): 30–32.

Vatutin N. T., Zinkovich M. I., Shevelek A. N. Rasprostranennost' narusheniya funkicii pochetk u pacientov s ostrym koronarnym sindromom. *Arhiv vnutrennej mediciny.* 2015; 23 (3): 30–32.

17. Макарычева О. В., Хмара Т. Н., Назаров А. В., Якушева Н. В., Скрыпник Д. В., Васильева Е. Ю., Шнектор А. В. Экстренное чрескожное вмешательство и госпитальный прогноз у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST со сниженной функцией почек. *Международный журнал интервенционной кардиологии.* 2011; 24: 84.

Makarycheva O. V., Hmara T. N., Nazarov A. V., Jakushева N. V., Skrypnik D. V., Vasil'eva E. Ju. i dr. Jekstrennoe chreskoznozhnoe vmeshatel'stvo i gospi-tal'nyj prognoz u bol'nyh ostrym infarktomyokarda s podemom segmenta ST so snizhennoj funkciej pochetk. *Mezhdunarodnyj Zhurnal Intervencio-nnoj Kardioangiologii.* 2011; 24: 84.

18. Витко Н. К., Тер-Акопян А. В., Панков А. С., Тагаев Н. Б. Применение рентгенконтрастных веществ в интервенционной кардиологии и ангиологии: история, осложнения и их профилактика. *Russian Electronic Journal of Radiology.* 2012; 2 (1): 29–34.

Vit'ko N. K., Ter-Akopjan A. V., Pankov A. S., Tagaev N. B. Primenenie rentgenkontrastnyh veshhestv v intervencio-nnoj kardiologii i angiologii: istorija, oslozhnenija i ih profilaktika. *Russian Electronic Journal of Radiology.* 2012; 2 (1): 29–34.

Статья поступила 19.04.2016

Для корреспонденции:

Харьков Евгений
Адрес: 660041, Красноярск,
ул. Курчатова, 17
Тел.: 8 (391) 246-94-09
E-mail: harkov-50@mail.ru

For correspondence:

Kharkov Evgeniy
Address: 17, Kurchatova st., Krasnoyarsk,
660041, Russian Federation
Tel.: +7 (391) 246-94-09
E-mail: harkov-50@mail.ru

РЕЗОЛЮЦИЯ КРУГЛОГО СТОЛА НА ТЕМУ «ВКЛАД БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ В СТРУКТУРУ ОБЩЕЙ СМЕРТНОСТИ: ВОПРОСЫ И ПРОБЛЕМЫ».

11 мая 2016 года, г. Москва

Болезни системы кровообращения (БСК) – значимая медико-социальная проблема вследствие высокой инвалидизации и смертности населения. За последние десятилетия смертность от БСК значительно снизилась во многих экономически развитых странах мира. Более 80 % от общего числа смертей от БСК в настоящее время приходится на развивающиеся страны.

С 2006 по 2014 год в России, по данным Росстата, отмечается выраженное снижение показателей смертности от БСК как в популяции в целом (на 25,5 %), так и в отдельных возрастных группах. Доля умерших по причине БСК от общего числа умерших уменьшилась с 56,9 % в 2006 году до 50,1 % в 2014 году. Наиболее значительное снижение показателей смертности от БСК зарегистрировано в следующих возрастных группах: 1–4 года (на 52 %), 25–29 лет (на 39 %) и старше 85 лет (на 39 %). В то же время доля умерших от БСК в старших возрастных группах и в 2006 году, и в 2014 году чрезвычайно высока (до 70 %), что, по мнению участников, может быть следствием нескольких причин: увеличения продолжительности жизни с увеличением частоты БСК в старших возрастных группах на фоне недостаточной первичной и вторичной профилактики; ограничения доступности высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП); неадекватности оценки первопричины смерти (низкий процент вскрытий умерших дома; использования шаблонных диагнозов и диагнозов с неопределенными формулировками). Это требует дополнительного изучения.

Вместе с тем уточнение и изменение определений заболеваний, внесение изменений в клинические классификации, трудности согласования отдельных понятий и критериев диагностики отдельных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) между профессиональными обществами, несовершенная практика кодирования заболеваний и несоблюдение правил МКБ-10 по выбору первоначальной причины смерти, внесение изменений в краткую номенклатуру причин смерти Росстата усложняют статистическую оценку динамики и нозологической структуры смертности

населения. Высказывается мнение, что в связи с ручным заполнением свидетельств о смерти, неправильным кодированием и несоблюдением правил МКБ-10 по выбору первоначальной причины смерти имеет место невысокая достоверность данных об уровне смертности от БСК, основанной на выборе первоначальной причины смерти.

Участники круглого стола констатируют ряд проблем, связанных с выбором первоначальной причины смерти и последующей оценкой показателей смертности от БСК.

1. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) ежегодно вносит изменения в МКБ-10, которые публикуются на официальном сайте ВОЗ, но эти изменения не переводятся и не публикуются регулярно и практически не используются в Российской Федерации, хотя отдельные новые правила кодирования и выбора первоначальной причины смерти направляются в регионы письмами Минздрава России.

2. Правила выбора основного заболевания в статистике заболеваемости и первоначальной причины смерти в статистике смертности определены МКБ-10, однако не всегда используются практическими врачами не только в России, но и в других странах мира. Например, правила выбора основного заболевания при кодировании случаев заболеваний для компенсации затрат медицинским учреждениям, проведении научных клинических и эпидемиологических исследований отличаются от принципов, изложенных в МКБ. Многие диагнозы, которые содержатся в МКБ-10, традиционно не используются отечественными клиницистами в прижизненной диагностике состояний и заболеваний. В то же время, согласно данным Росстата (группируемым на основе краткой номенклатуры причин смерти), ежегодно в качестве причин смерти указываются «Атеросклеротическая болезнь сердца» и «Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь, так описанная», «Кардиомиопатия неуточненная», «Церебральный атеросклероз», «Цереброваскулярная болезнь неуточненная», «Последствия цереброваскулярных болезней», «Атеросклероз». С учетом

того, что в краткой номенклатуре причин смерти Росстата несколько причин смерти и кодов МКБ-10 объединены в одну группу (например, «Прочие формы хронической ишемической болезни сердца» включают согласно номенклатуре Росстата коды МКБ-10 I25.2-6,8), трудно понять, насколько правильно использованы коды и не используются ли в свидетельствах причины смерти, которые по правилам МКБ-10 вообще не могут применяться в качестве диагноза при заполнении свидетельства о смерти: «Другие уточненные поражения сосудов мозга», «Прочие цереброваскулярные болезни», «Другие болезни артерий, артериол и капилляров», «Другие и неуточненные болезни системы кровообращения».

3. Часть перечисленных формулировок также не имеет клинических объяснений и обоснований. Не определены клинические критерии для установления данных диагнозов, нет классификаций для данных состояний. Более того, в современной отечественной клинической кардиологии не фигурируют вышепредставленные диагнозы. Диагностика этих нозологий бездоказательная, и тем не менее, согласно данным Росстата, они составляют 71 % всех случаев смерти, зарегистрированных в возрасте 70 лет и старше. Следует отметить, что в ряде других стран также регистрируются смерти от перечисленных причин. Так, стандартизованный показатель смертности (СПС) от «Атеросклеротической болезни сердца» (группа ИБС) в США составил в 2014 году 43,9 на 100 тыс. населения (в РФ – 118,8). И это, вероятно, свидетельствует о том, что в части случаев другими причинами смерти являются коморбидные состояния (особенно в пожилом возрасте), когда каждое из существующих заболеваний не является потенциально смертельным, возможно, протекает атипично, и врачам сложно выделить состояние (заболевание), которое привело к смерти пациента. Можно предположить, что большая доля пациентов с такими состояниями находится вне поля зрения кардиологов, поскольку такие диагнозы не используются в их клинической практике. Но вклад таких диагнозов в структуру смерти значителен, описанная проблема, безусловно, требует внимания кардиологов как с точки зрения оказания медицинской помощи, так и уточнения состояния здоровья пациентов.

4. Требует дополнительного анализа проблема вклада в общее число смертей и различий в показателях смертности от тех причин, которые широко используются в клинической практике. Участники круглого стола обращают внимание на различия в трактовке и использовании терми-

нологии различными профессиональными сообществами: в МКБ и российских клинических руководствах используется термин «ГБ» для первичной, эссенциальной гипертензии, в то время как в зарубежных клинических руководствах используется термин «артериальная гипертензия» (АГ), что требует проведения работы по унификации терминологии. Необходимо обратить внимание на сердечную недостаточность как причину смерти. МКБ-10 указывает на недопустимость использования терминов «сердечная и дыхательная недостаточность» в статистике смертности, даже в качестве непосредственной причины. Вместе с тем и в России, и в ряде других стран отмечается значительное число смертей, в которых сердечная недостаточность указана в качестве первоначальной причины. В США смертность от сердечной недостаточности (I50 – Heart failure) составляет 18,5 на 100 тыс. В РФ в Краткой классификации Росстата есть шифр «Сердечная недостаточность неуточненная», и смертность от этой причины составляет 2,94 на 100 тыс. населения.

5. Требует внимания проблема унификации критериев установления диагноза. Наглядно свидетельствуют о различных подходах к оценке состояния пациента и кодированию причин смерти (несмотря на единые для всех правила, описанные в МКБ) показатели смертности от инфаркта миокарда (ИМ) и ИБС в РФ и США. Так, СПС от ИМ в 2014 году в России составил 34,7 на 100 тыс. населения, в США – 30,9; от ИБС в РФ – 260,3, в США – 98,8 на 100 тыс. населения. Определенные различия могут быть обусловлены разными стандартами «возрастной структуры населения» при расчете стандартизованных коэффициентов смертности, но тем не менее очевидна несопоставимость ряда показателей, особенно тех, которые не имеют четких критериев диагностики. Данные несоответствия связаны с неправильным выбором первоначальной причины смерти. С 2006 по 2014 год в России отмечено значительное снижение показателей смертности в группе цереброваскулярных болезней (ЦВБ). Стандартизованный показатель смертности от ЦВБ снизился на 42,7 %. Это может свидетельствовать об улучшении доступности и качества медицинской помощи. Нельзя исключить, что часть случаев смертей из этой группы перешла в такую группу причин, как «Старость». В 2006 году показатель смертности от «старости» (R54) в РФ составил 103, а в 2014 году уже 1 143 на 100 тыс. населения в возрасте старше 70 лет. Кроме того, вполне вероятно, в РФ часть смертей, связанных с деменцией, также регистрируется в группе ЦВБ. Так,

в США смертность от «Других уточненных поражений сосудов мозга» (I67.8 класс БСК) составила в 2014 году 0,4 на 100 тыс. населения, в России – 21,3. Смертность от «Церебрального атеросклероза» (код I67.2 класс БСК) в США – 0,7 на 100 тыс. населения, в России – 28,1. Смертность от болезни Альцгеймера в 2014 году в России – 0,62 на 100 тыс. населения (в возрасте старше 85 лет – 13,8 на 100 тыс. населения), в США – 25,4 на 100 тыс. населения (в возрасте старше 85 лет – 1 006 на 100 тыс. населения). В целом отсутствие четких критериев диагностики отдельных состояний (в том числе деменций различной этиологии) приводит к различному вкладу этих состояний в структуру смертности и делает показатели в разных странах и регионах РФ мало сопоставимыми.

Близкая ситуация отмечается с регистрацией смертей от ИМ, алкогольной кардиомиопатии и внезапной сердечной смерти (ВСС). Так, по данным Росстата, число умерших от ИМ (первичного и повторного) в возрасте от 18 до 60 лет в 2014 году составило 14 532, а от алкогольной кардиомиопатии – 15 501. Согласно данным исследования в Челябинской области (Л. А. Эфрос), в трудоспособном возрасте смертность от алкогольной кардиомиопатии выше, чем от инфаркта миокарда, у мужчин – в 1,8 раза, у женщин – в 7 раз. При этом, несмотря на связь смертности с уровнем потребления алкоголя (А. В. Немцов), эта причина смерти остается недоучтенной. В то же время использование разных критериев алкогольной кардиомиопатии приводит к существенным различиям в оценке вклада заболевания в смертность населения в разных регионах России и других стран (Ф. И. Белялов). Очевидно, что алкогольная кардиомиопатия (и другие заболевания, обусловленные негативным влиянием алкоголя) является серьезной проблемой общественного здравоохранения и требует тщательного анализа распространенности и уровня смертности с использованием единых критериев диагностики.

6. Наиболее распространенными ошибками при оформлении свидетельств о смерти являются (учитывая исследование, проведенное в Иркутске Ф. И. Беляловым) переписывание диагноза из медицинских карт без изменений, включение развернутого диагноза, неверный порядок патологических состояний, включение нескольких заболеваний в одну строку, указание в качестве причины смерти болезней, таковыми не являющихся, использование сокращений и аббревиатур, отсутствие или неверное определение кода МКБ.

7. Серьезной проблемой является то, что достаточно большая доля смертей регистрируется в се-

лах и небольших населенных пунктах, пациенты пожилого возраста часто умирают дома, без обращения за медицинской помощью в течение месяцев, а иногда и лет, что приводит к появлению в свидетельствах неуточненных диагнозов.

8. Все это наряду с отсутствием ранее единого учебного центра и системы обучения по МКБ в Российской Федерации (согласно исследованию Д. Ш. Вайсмана) приводило к многочисленным ошибкам кодирования (межклассовым – до 20 %, внутрикласовым – до 40 %).

9. Особое внимание следует обратить на формирование патологоанатомического диагноза, поскольку в настоящее время складывается ситуация, когда в некоторых регионах по различным причинам (финансовым, административным, с учетом профильности лечебного подразделения и стремления избежать расхождений диагнозов) упускается клиническая сущность патологического процесса.

10. Важно придерживаться формулировки диагноза в классическом представлении с выделением всех нозологий и их места: основное, конкурирующее, осложнение, фоновое, сопутствующее – с соответствием с едиными правилами МКБ-10, переведенными и в доступной форме изложенными для широкого врачебного сообщества.

Учитывая представленные данные, участники круглого стола считают целесообразным дальнейшее изучение вышеперечисленных вопросов на уровне профессиональных медицинских обществ с привлечением специалистов смежных специальностей.

В РФ в целом и в отдельных регионах отмечается снижение показателей смертности от БСК. Проведенный анализ структуры и показателей смертности свидетельствует о проблемах сопоставимости данных о смертности от отдельных причин (в динамике, между регионами России, между Россией и другими странами), что обусловлено следующим:

1. Проблемами в статистической оценке смертности от БСК.

2. Использованием разных подходов и критериев к установлению диагнозов, несоблюдением правил выбора первоначальной причины смерти и неправильным кодированием.

3. Отсутствием полноценной системы обучения врачей, ординаторов и студентов принципам формирования диагнозов с учетом правил МКБ.

4. Недостаточным внедрением автоматизированной системы кодирования, использование которой изменяет структуру смертности (например,

согласно результатам пилотных исследований доля смертей от БСК снижается с 55 до 36–38 %).

На основании изложенного участники круглого стола решили следующее.

1. Признать эффективными меры, принимаемые в системе здравоохранения для снижения смертности от БСК.

2. Считать важными и своевременными принимаемые в настоящее время государственные инициативы по профилактике хронических неинфекционных заболеваний (в том числе БСК) и по расширению видов и методов высокотехнологичной медицинской помощи пациентам с ССЗ.

3. На экспертном уровне согласовать клинико-анатомические критерии установления диагнозов, предусмотренных МКБ-10, класс IX «Болезни системы кровообращения (I00 – I99) и разработать инструкции для врачей по оформлению диагнозов, включая посмертные.

4. Предложить главным внештатным специалистам МЗ РФ:

а) провести анализ нозологической структуры умерших от соответствующего класса болезней, формулировок диагнозов, которые попадают в Росстат из свидетельства о смерти в качестве первоначальной причины смерти;

б) провести с заинтересованными специалистами согласование критериев установления диагнозов, имеющихся в МКБ, но отсутствующих в клинических классификациях БСК и не имеющих объективных клинико-инструментальных показателей; согласование процесса установления патологоанатомических и клинических диагнозов и подготовку предложений по всем пунктам кодирования диагнозов в случае смерти пациента;

в) провести работу по приведению используемых профессиональными сообществами клинических классификаций в соответствие с МКБ-10.

5. Просить Минздрав России:

а) организовать мониторинг смертности с помощью внедрения автоматизированной системы, обеспечивающей автоматизированное кодирование и автоматический выбор первоначальной причины смерти, повышающей достоверность статистики и освобождающей время врача;

б) организовать на базе учебного центра Сотрудничающего центра ВОЗ в России по семей-

ству международных классификаций обучение специалистов, ответственных за кодирование причин смерти по правилам МКБ-10;

в) организовать взаимодействие главных внештатных специалистов, профессиональных некоммерческих медицинских организаций и Сотрудничающего центра ВОЗ в России по семейству международных классификаций с целью подготовки инструкции по выбору основных причин смерти при разных нозологиях с последующим утверждением в Минздраве и направить в регионы;

г) организовать всероссийское совещание по вопросу смертности от БСК с приглашением главных внештатных специалистов субъектов РФ по кардиологии, патологической анатомии, судебно-экспертизе, заместителей главных врачей, главных врачей поликлиник.

6. Предложить Российскому кардиологическому обществу создать постоянно действующую рабочую группу специалистов:

– для анализа смертности от БСК с публикацией ежегодных данных;

– подготовки предложений по совершенствованию инструкций и рекомендаций в части оформления и кодирования диагнозов при сердечно-сосудистых заболеваниях;

– проведения тренингов для практикующих кардиологов по правильному оформлению диагнозов и кодированию в первичной медицинской документации, включая медицинские свидетельства о смерти, заполнению, кодированию причин смерти в свидетельствах о смерти.

7. Предложить Сотрудничающему центру ВОЗ в России по семейству международных классификаций:

– включить участников рабочей группы круглого стола в процесс подготовки 3-го тома МКБ-10, содержащего клинические формулировки диагнозов, включая отечественные;

– разработать программу обучения с четким регламентом (схемами) по формулировкам диагнозов при сердечно-сосудистых заболеваниях для дальнейшего включения в учебные планы клинических ординаторов;

– организовать проведение тренингов в виде вебинаров.

РАБОЧАЯ ГРУППА: профессор М. В. Авксентьева (Москва), профессор О. Л. Барбараш (Кемерово), профессор С. А. Бойцов (Москва), профессор Ф. И. Белялов (Иркутск), д-р мед. наук Д. Ш. Вайсман (Москва), профессор А. С. Галявич (Казань), профессор С. Р. Гиляревский (Москва), профессор А. Е. Доросевич (Смоленск), профессор Е. П. Какорина (Москва), профессор О. А. Козырев (Смоленск), д-р мед. наук А. В. Немцов (Москва), профессор И. В. Самородская (Москва), профессор В. Ю. Семенов (Москва), С. Н. Черкасов (Москва), профессор Л. А. Эфрос (Челябинск).

ДАЙДЖЕСТЫ DIGESTS

УДК 616.12-089

ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ (ДАЙДЖЕСТ ПУБЛИКАЦИЙ)

А. С. РАДИВИЛКО

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Кемерово, Россия*

Искусственное кровообращение является причиной системного воспалительного ответа. Существующие стратегии предупреждения постперфузионного системного воспаления не являются достаточно эффективными. Улучшение результатов лечения связано с изменением хирургической техники (коронарное шунтирование на работающем сердце), модификацией искусственного кровообращения и медикаментозной терапией. Настоящий дайджест по материалам современных систематических обзоров и метаанализов выполнен с целью обобщения основных ключевых моментов исследований по предотвращению постперфузионных осложнений.

Ключевые слова: кардиохирургия, искусственное кровообращение, осложнения, систематический обзор, метаанализ.

PREVENTION OF COMPLICATIONS AFTER SURGERY WITH CARDIOPULMONARY BYPASS

A. S. RADIVILKO

*Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute
for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia*

Cardiopulmonary bypass is known to cause a systemic inflammatory response. Strategies to curb systemic inflammation have been previously described. However, none of them is adequate. Improved patient outcomes are strongly associated with surgical technique (off-pump coronary artery bypass), cardiopulmonary bypass modalities or drug strategies. The aim of the present digest of modern systematic reviews and meta-analysis is to discuss the main key points about the main principles in cardiopulmonary bypass curbing inflammation.

Key words: cardiac surgery, cardiopulmonary bypass, complications, systematic review, meta-analysis.

Искусственное кровообращение (ИК) – неотъемлемая часть хирургии открытого сердца. На протяжении последних 60 лет происходит постоянное усовершенствование аппаратов ИК, появляются оксигенаторы и экстракорпоральные контуры с минимальными первичными объемами заполнения, изготавливаемые из новых биосовместимых материалов. Несмотря на все достижения, ИК по-прежнему остается нефизиологичной процедурой, нарушающей гомеостаз. К факторам ИК, негативно воздействующим на организм, относят контактную активацию системного воспаления, механическую травму форменных элементов, гипероксию, гипотермию, неппульсирующий кровоток и гемодилюцию.

Существуют три направления исследований по профилактике постперфузионных осложнений: модификация хирургической техники, модификация перфузионных технологий и усовершенствование периоперационных протоколов.

Однако достаточно часто результаты исследований, в которых оценивается эффективность од-

ного и того же метода при равных условиях, различаются.

В связи с этим возникает необходимость относительной оценки и интеграции результатов разных исследований с целью получения обобщающего вывода. К одной из самых популярных и быстро развивающихся методик системной интеграции результатов научных исследований сегодня относится методика метаанализа.

Метаанализ – это систематическая, упорядоченная и структурированная оценка изучаемой проблемы, проводимая с использованием информации (обычно в виде статистических таблиц или других данных) из ряда независимых исследований. Цель метаанализа – интегрировать полученные данные, сгруппировать их и определить общую тенденцию. Часто систематический обзор, выполненный с использованием статистических методов, называют метаанализом.

К несомненным преимуществам метаанализа относится возможность увеличения статистической мощности исследования и точности оценки

эффекта анализируемого вмешательства. Правильно выполненный метаанализ предполагает проверку научной гипотезы, подробное и четкое изложение применявшихся статистических методов, достаточно подробное изложение и обсуждение результатов анализа, а также вытекающих из него выводов. Подобный подход обеспечивает уменьшение вероятности случайных и систематических ошибок, позволяет говорить об объективности получаемых результатов.

Метаанализ выполняется обычно в несколько этапов, среди которых важнейшими являются:

- выработка критериев включения оригинальных исследований в метаанализ;
- оценка гетерогенности (статистической неоднородности) результатов оригинальных исследований;
- проведение метаанализа (получение обобщенной оценки величины эффекта);
- анализ чувствительности выводов.

К основным проблемам при включении исследований в метаанализ относятся различия по критериям включения и исключения, структуре исследования, контролю качества. Существует также смещение, связанное с преимущественной публикацией положительных результатов исследований и, соответственно, недостаточной репрезентативностью отрицательных результатов в литературе [1].

Поэтому, чтобы критически оценить и обобщить результаты множества современных исследований, посвященных решению проблемы постперфузионных осложнений, в данной статье мы подобрали наиболее актуальные и значимые, на наш взгляд, систематические обзоры и метаанализы, опубликованные в ведущих зарубежных научных журналах за последние пять лет.

МОДИФИКАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТЕХНИКИ

Parissis H., Chi Lau M., Parissis M., Lampridis S., Graham V., Al-Saudi R. et al.

Current randomized control trials, observational studies and meta analysis in off-pump coronary surgery.

Journal of Cardiothoracic Surgery. 2015; 10: 185.

Современные рандомизированные контролируемые исследования, обсервационные (наблюдательные) исследования и метаанализ в хирургии коронарных артерий на работающем сердце

Предпосылки исследования. Литература, посвященная хирургии коронарных артерий на работающем сердце, делится на «раннюю фазу» с результатами рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), благоприятствующих off-pump хирургии, и «современную фазу» с аргументами в пользу как on-, так и off-pump хирургии. В результате только в Японии существует последовательная практика коронарной хирургии без ИК. Годовой отчет Японской ассоциации торакальной хирургии публикует данные о большом числе таких операций (более чем в 60 % случаев в течение последних 10 лет). Настоящий обзор пытается объединить исследования за последние десять лет о преимуществах того или иного метода.

Выводы. В настоящее время преимущество off-pump технологии определено у пациентов высокого риска с тяжелой формой кальцификации восходящей аорты, заболеваниями печени и почечной недостаточностью, что составляет менее 10 % от общего количества пациентов, которым требуется коронарное шунтирование. Основным вызовом для кардиохирургов в выполнении операций off-pump является техническая сложность и необходимость специального обучения [2].

МОДИФИКАЦИЯ ПЕРФУЗИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Ueki C., Sakaguchi G., Akimoto T., Ohashi Y., Sato H.

On-pump beating-heart technique is associated with lower morbidity and mortality following coronary artery bypass grafting: a meta-analysis

European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2016. Apr. 22.

Коронарное шунтирование на работающем сердце в условиях параллельного ИК связано с более низкой заболеваемостью и смертностью: метаанализ

Предпосылки исследования. Процедура АКШ на работающем сердце с использованием ИК (ON-VH CABG – on-pump beating-heart coronary artery bypass graft) возникла как альтернатива для пациентов высокого риска. Хотя некоторые исследования сообщают о преимуществах ON-VH CABG у пациентов с высокой степенью риска, клиническое преимущество метода еще находится в стадии обсуждения.

Результаты исследования. Мы провели мета-анализ данных, полученных из опубликованных исследований, сравнивающих клинические результаты ON-ВН CABG с коронарным шунтированием на остановленном сердце. Поиск соответствующих публикаций до марта 2015 года в базах данных Medline, Embase и Scopus выявил 14 исследований, включающих 2040 пациентов (884 ON-ВН CABG и 1 156 обычного КШ). Метаанализ показал, что риск ранней смертности по сравнению с обычным КШ ниже на 45 % ($p=0,003$). Гетерогенность включенных исследований была минимальной ($p=0,29$) и без признаков значительного смещения. Анализ чувствительности, в том числе случайных эффектов метаанализа ($p=0,008$), подтверждает обоснованность первичного анализа для ранней смертности. Также в группе ON-ВН CABG была значительно ниже частота таких осложнений, как инфаркт миокарда ($p=0,001$), почечная недостаточность ($p<0,001$) и синдром низкого сердечного выброса ($p<0,001$).

Выводы. В настоящее время данные сравнительных исследований указывают на то, что ON-ВН CABG связана со значительно более низким риском ранней заболеваемости и смертности. ON-ВН CABG является альтернативой для пациентов высокого риска [3].

Stevens L. M., Noiseux N., Prieto I., Hardy J. F.

Effect of Urinary Protease Inhibitor (Ulinastatin) on Cardiopulmonary Bypass: A Meta-Analysis for China and Japan

PLoS One. 2014; 9 (12): 113973.

Влияние ингибитора уринарной протеазы на искусственное кровообращение: метаанализ для Китая и Японии

Цель. Метаанализ проводился с целью изучения влияния UTI (urinary trypsin inhibitor) у взрослых пациентов, перенесших хирургическое вмешательство с искусственным кровообращением.

Методы. Семь электронных баз данных были использованы для поиска рандомизированных контролируемых исследований, проведенных до февраля 2014 года, в которых у пациентов, перенесших операции на сердце с ИК, применялся UTI.

Результаты. Пятьдесят два исследования (2 025 пациентов) были включены в анализ. Результаты показали, что UTI может снижать плазменные уровни провоспалительных цитокинов и повышать уровни противовоспалительных цитокинов у пациентов, перенесших операции

на сердце с ИК. UTI также вызывает уменьшение повреждения миокарда. Содержание биохимических маркеров (лактатдегидрогеназа, креатинкиназа, тропонин I) статистически значимо различалось в группах ($p<0,01$). Тем не менее не выявлено значительного улучшения гемодинамики и функции миокарда за исключением среднего артериального давления ($p=0,03$). Также не было статистически значимых различий в использовании инотропных препаратов, частоты послеоперационного кровотечения и других послеоперационных осложнений, времени нахождения в блоке интенсивной терапии и пребывания в стационаре. Однако частота спонтанного восстановления сердечной деятельности значительно увеличилась ($p<0,01$), сократилась длительность ИВЛ ($p<0,01$) у пациентов, получавших лечение UTI.

Выводы. UTI может уменьшить плазменные уровни провоспалительных цитокинов, оказывать защитное воздействие на миокард, увеличить частоту спонтанного восстановления сердечной деятельности, сократить продолжительность ИВЛ [4].

Qing Chai, Jin Liu

Early stage effect of ischemic preconditioning for patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafts surgery: systematic review and meta-analysis

Pakistan Journal of Medical Sciences. 2014; 30 (3): 642–648.

Ранние эффекты ишемического preconditionирования у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения: систематический обзор и метаанализ

Актуальность. Частыми осложнениями ИК является ишемия/реперфузия. Ишемическое preconditionирование (ИП) может повысить толерантность к последующей ишемии и уменьшить повреждение миокарда при ишемии/реперфузии. Однако клинические результаты имеющихся исследований противоречивы. Поэтому мы провели метаанализ и систематический обзор для изучения влияния ИП у пациентов после КШ в условиях ИК.

Результаты. Восемнадцать рандомизированных контролируемых исследований из Кокрановского центрального регистра контролируемых испытаний и баз данных Medline / PubMed были включены в обзор в марте 2013 года. Не было выявлено различий по госпитальной смертности,

послеоперационной частоте инфаркта миокарда в группе с ИП и контрольными группами. После операции наблюдалась неоднородность уровня креатинкиназы-МВ и тропонина Т и I.

Выводы. ИП легко выполнить, не требуется специального оборудования. Это обуславливает вероятную высокую экономическую эффективность. Результаты метаанализа следует интерпретировать с осторожностью из-за ограниченных данных. Необходимы дальнейшие масштабные рандомизированные исследования с более конкретными процедурами и критериями включения [5].

*Kumar A. B., Suneja M., Bayman E. O.,
Weide G. D., Tarasi M.*

Association between postoperative acute kidney injury and duration of cardiopulmonary bypass: a meta-analysis

Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 2012; 26 (1): 64–69.

Связь между послеоперационным острым почечным повреждением и длительностью искусственного кровообращения: метаанализ

Цель. Изучить связь между длительностью искусственного кровообращения и острым повреждением почек (АКИ – Acute Kidney Injury).

Методы. Систематический обзор литературы был проведен с использованием PubMed, EMBASE и базы данных Cochrane Library и Google Scholar с января 1980 по сентябрь 2009 года. Критерии включения: возраст >18 лет, операции с использованием ИК, рандомизированные контролируемые исследования, а также проспективные и ретроспективные когортные исследования, включающие определение острого повреждения почек и информацию о времени ИК.

Результаты. Продолжительность времени ИК является независимым фактором риска развития ОПН после ИК. В девяти независимых исследованиях, включенных в окончательный метаанализ, было 12 466 пациентов, перенесших ИК. Из них у 756 пациентов (6,06 %) развилось АКИ. В семи из девяти исследований среднее время ИК было статистически значимо больше в группе АКИ по сравнению с контрольной группой (группа без АКИ).

Выводы. Более длительное время ИК связано с более высоким риском развития АКИ, которое, в свою очередь, оказывает существенное влияние на общий уровень смертности (по данным отдельных исследований) [6].

Zeng J., He W., Qu Z., Tang Y., Zhou Q., Zhang B.

Cold blood versus crystalloid cardioplegia for myocardial protection in adult cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled studies

Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 2014; 28 (3): 674–681.

Холодовая кровяная кардиоплегия по сравнению с кристаллоидной кардиоплегией для защиты миокарда в кардиохирургии у взрослых пациентов: метаанализ рандомизированных контролируемых исследований

Задача. Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований, в которых холододовую кровяную кардиоплегию сравнивали с холододовой кристаллоидной кардиоплегией.

Дизайн. Проведен метаанализ 12 рандомизированных контролируемых исследований. Использовались базы данных EMBASE, MEDLINE и библиотеки Cochrane. Предмет исследования: спонтанный синусовый ритм (ССР) после снятия зажима с аорты, периоперационный инфаркт миокарда (ИМ) и смертность в течение 30 дней.

Основные результаты. Двенадцать включенных исследований (2 866 пациентов), 1 357 пациентов получили холододовую кристаллоидную кардиоплегию, 1 509 – холододовую кровяную кардиоплегию. Обобщенный анализ не показал существенной разницы в пользу того или иного метода по такому показателю, как ССР ($p=0,43$), смертность в течение 30 дней ($p=0,77$), фибрилляция предсердий (ФП) ($p=0,08$) или инсульт ($p=0,19$). Итоговые данные показали, что частота развития периоперационного ИМ была ниже у больных, получавших холододовую кровяную кардиоплегию ($p=0,003$).

Выводы. Холодовая кровяная кардиоплегия снижает частоту периоперационного ИМ по сравнению с холододовой кристаллоидной кардиоплегией. Не было обнаружено различий в частоте ССР, смертности в течение 30 дней, ФП или инсульта [7].

УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПЕРИОПЕРАЦИОННЫХ ПРОТОКОЛОВ

*Hong-Tao Tie, Ming-Zhu Luo, Ming-Jing Luo,
Min Zhang, Qing-Chen Wu, Jing-Yuan Wan.*

Sodium bicarbonate in the prevention of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis

Critical Care. 2014; 18 (5): 517.

**Бикарбонат натрия
в профилактике
острой почечной недостаточности
в сердечно-сосудистой хирургии:
систематический обзор и метаанализ**

Введение. Применение бикарбоната натрия считается перспективным подходом для предотвращения острого почечного повреждения, связанного с кардиохирургическими вмешательствами (ОПП-КХ). Тем не менее результаты остаются спорными. Мы провели систематический обзор и метаанализ, чтобы оценить эффективность и безопасность бикарбоната натрия в предотвращении ОПП-КХ у взрослых пациентов, перенесших операции на сердце.

Методы. РКИ (PubMed, EMBASE, Web of science, библиотеки баз данных EBSCO и Cochrane), оценивающие эффект бикарбоната натрия по сравнению с плацебо в профилактике ОПП-КХ у взрослых пациентов, перенесших операции на сердце. Первичным результатом была частота развития ОПП-КХ. Метаанализ проводился с использованием модели случайных эффектов.

Результаты. Пять рандомизированных контролируемых исследований с участием 1 079 пациентов были включены в метаанализ. В целом по сравнению с плацебо использование бикарбоната натрия не было связано с уменьшением риска ОПП-КХ ($p=0,911$). Применение бикарбоната натрия не меняет продолжительности пребывания в клинике ($p=0,688$), необходимости в заместительной почечной терапии ($p=0,861$), госпитальной летальности ($p=0,572$), послеоперационной ФП ($p=0,915$). Однако применение бикарбоната натрия было связано со значительно возросшими рисками в большей продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии ($p=0,008$), большей длительности пребывания в палате интенсивной терапии ($p=0,008$), а также увеличением числа случаев алкалоза ($p<0,001$).

Выводы. Применение бикарбоната натрия не может снизить частоту ОПП-КХ. Напротив, использование бикарбоната натрия увеличивает продолжительность ИВЛ и продолжительность нахождения в палате интенсивной терапии, а также повышает риск развития алкалоза. Таким образом, бикарбонат натрия не следует рекомендовать для профилактики ОПП-КХ и его периоперационная инфузия должна проводиться с осторожностью [8].

*Jacob M., Fellahi J.-L.,
Chappell D. and Kurz A.*

**The impact of hydroxyethyl starches
in cardiac surgery: a meta-analysis**

Critical Care. 2014; 18 (6): 656.

**Гидроксиэтилкрахмалы
в хирургии сердца: метаанализ**

Введение. Недавние исследования у больных с сепсисом показали, что побочные эффекты гидроксиэтилкрахмалов (ГЭК), возможно, превышают преимущества их использования. Остается неясным, относится ли это к другим популяциям пациентов. В этом метаанализе мы оценивали влияние различных поколений ГЭК по безопасности и эффективности у пациентов, перенесших операции на сердце.

Методы. Мы провели поиск в базах данных PubMed, EMBASE и центральном регистре РКИ Cochrane на английском и немецком языках, сравнивающие применение ГЭК с другими плазмозаместителями во время операции на открытом сердце.

Результаты. Кровопотеря и потребность в гемотрансфузиях были выше для старших поколений ГЭК со средними молекулярными массами более 200 кДа по сравнению с другими плазмозаместителями. Этот эффект не наблюдался с тетракрахмалами последнего поколения (130/0,4), которые показали лучшие результаты по сравнению с альбумином. Уменьшение кровопотери: тетракрахмалы против альбумина ($p=0,02$); по сравнению с желатином ($p=0,39$); по сравнению с кристаллоидами ($p=0,54$). Были получены аналогичные результаты такого показателя, как необходимость гемотрансфузий. Длительность пребывания в отделении интенсивной терапии или в стационаре была значительно короче в группе с применением тетракрахмалов по сравнению с желатином (отделение интенсивной терапии: $p=0,0002$) и кристаллоидами ($p=0,007$).

Выводы. Мы пришли к выводу, что тетракрахмалы по сравнению со старыми поколениями крахмалов уменьшают кровопотерю и потребность в гемотрансфузиях. Мы также не обнаружили проблем с безопасностью тетракрахмалов с точки зрения потери крови, переливания крови или продолжительности пребывания в стационаре. Объем терапии тетракрахмалами значительно меньше, чем кристаллоидами и желатином. На основании имеющихся данных тетракрахмалы представляются эффективными и безопасными плазмозаме-

нителеми, которые могут быть рекомендованы для сердечно-сосудистой хирургии [9].

Haga K., McClymont K., Clarke S., Grounds R., Ying K., Glyde D. et al.

The effect of tight glycaemic control, during and after cardiac surgery, on patient mortality and morbidity: A systematic review and meta-analysis

Journal of Cardiothoracic Surgery. 2011; 6: 3.

Влияние жесткого гликемического контроля во время и после операции на сердце на уровень смертности и заболеваемости пациентов: систематический обзор и метаанализ

Актуальность. Гипергликемия является обычным явлением во время операции на сердце, однако остается некоторая неопределенность в отношении роли жесткого контроля уровня глюкозы в крови (<180 мг/дл) во время и после операции. Цель данного исследования состояла в систематическом анализе литературы для сравнения жесткого и нормального гликемического контроля во время и после операции на сердце.

Методы. Каждый источник был рассмотрен двумя независимыми экспертами. Данные исследований изучались с помощью метаанализа.

Результаты. В общей сложности были выявлены семь рандомизированных контролируемых исследований. Жесткий контроль гликемии снижает частоту ранней смертности, послеоперационной фибрилляции предсердий, использования эпикардальной стимуляции, продолжительность ИВЛ и длительность пребывания в отделении интенсивной терапии.

Выводы. Результаты этого исследования свидетельствуют о пользе жесткого гликемического контроля во время и после операции на сердце. Тем не менее эти результаты следует интерпретировать с осторожностью из-за высоких уровней гетерогенности в метаанализе. Дополнительные исследования необходимы для получения более точных данных о потенциальной выгоде от жесткого контроля гликемии. Кроме того, будущие исследования должны:

1) устранить различия между пациентами с диабетом и без диабета в отношении контроля и исхода;

2) четко определить гликемический диапазон, который считается «жестким» контролем по сравнению с «нормальным» контролем;

3) включить в себя большие рандомизированные со слепым контролем исследования;

4) изучить более долгосрочные результаты в дополнение к имеющимся [10].

Feng Li, Yuan Yuan

Meta-analysis of the cardioprotective effect of sevoflurane versus propofol during cardiac surgery

BMC Anesthesiology. 2015; 15: 128.

Метаанализ кардиопротективных эффектов севофлурана по сравнению с пропофолом в сердечно-сосудистой хирургии

Актуальность. Повреждение миокарда является частым осложнением у пациентов, перенесших операции на сердце, что может привести к задержке восстановления, полиорганной недостаточности, увеличению продолжительности пребывания в стационаре и смертности. Был предложен эффект preconditionирования летучими анестетиками для защиты миокарда. Внутривенные анестетики, такие как пропофол, также считаются обладающими кардиопротективным действием. Поэтому мы провели метаанализ для сравнения кардиопротективных эффектов севофлурана и пропофола у пациентов, перенесших операцию на сердце.

Результаты. Были включены 15 рандомизированных контролируемых исследований. По сравнению с пропофолом в группе анестезии севофлураном значительно улучшился послеоперационный сердечный индекс ($p=0,02$), снизилась концентрация тропонина I ($p=0,008$), уменьшились инотропная поддержка ($p<0,00001$), использование сосудосуживающих препаратов ($p=0,0007$) и частота аритмии ($p=0,03$).

Выводы. Севофлуран может проявлять более благоприятное кардиопротективное действие во время операции на сердце, чем пропофол. Тем не менее для дальнейшего подтверждения этого преимущества необходимы дальнейшие многоцентровые проспективные рандомизированные контролируемые исследования с едиными критериями [11].

Систематические обзоры и метаанализы имеют огромное значение в кардиохирургии для оценки качества имеющихся доказательств. Несмотря на однозначные выводы большинства представленных в дайджесте статей, следует с осторожностью относиться к результатам, так как качество систематических обзоров и мета-

анализов напрямую зависит от первичных исследований. Повышение качества последних связано с соблюдением следующих требований: детально представленной правильной рандомизацией и процедурой распределения; применением слепого контроля; конкретным описанием методов исследования и критериев включения; подробным описанием исходных характеристик пациентов и рутинных процедур.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Phan K., Tian D., Cao C., Black D., Yan T. Systematic review and meta-analysis: techniques and a guide for the academic surgeon. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2015; 4 (2): 112–122. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2015.02.04.
2. Parissis H., Lau M. C., Parissis M., Lampridis S., Graham V., Al-Saudi R. and al. Current randomized control trials, observational studies and meta analysis in off-pump coronary surgery. *J. Cardiothorac. Surg.* 2015; 10: 185. DOI: 10.1186/s13019-015-0391-x.
3. Ueki C., Sakaguchi G., Akimoto T., Ohashi Y., Sato H. On-pump beating-heart technique is associated with lower morbidity and mortality following coronary artery bypass grafting: a meta-analysis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2016; 129. DOI: 10.1093/ejcts/ezw129.
4. Zhang Y., Zeng Z., Cao Y., Du X., Wan Z. Effect of Urinary Protease Inhibitor (Ulinastatin) on Cardiopulmonary Bypass: A Meta-Analysis for China and Japan. *PLoS One.* 2014; 9 (12): 113973. DOI: 10.1371/journal.pone.0113973.
5. Chai Q., Liu J. Early stage effect of ischemic preconditioning for patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafts surgery: systematic review and meta-analysis. *Pak. J. Med. Sci.* 2014; 30 (3): 642–648. DOI: 10.12669/pjms.303.4292.
6. Kumar A. B., Suneja M., Bayman E. O., Weide G. D., Tarasi M. Association between postoperative acute kidney injury and duration of cardiopulmonary bypass: a meta-analysis. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2012; 26 (1): 64–69. DOI: 10.1053/j.jvca.2011.07.007.
7. Zeng J., He W., Qu Z., Tang Y., Zhou Q., Zhang B. Cold blood versus crystalloid cardioplegia for myocardial protection in adult cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2014; 28 (3): 674–681. DOI: 10.1053/j.jvca.2013.06.005.
8. Tie H., Luo M., Luo M., Zhang M., Wu Q., Wan J. Sodium bicarbonate in the prevention of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care.* 2014; 18 (5): 517. DOI: 10.1186/s13054-014-0517-x.
9. Jacob M., Fellahi J., Chappell D., Kurz A. The impact of hydroxyethyl starches in cardiac surgery: a meta-analysis. *Crit. Care.* 2014; 18 (6): 656. DOI: 10.1186/s13054-014-0656-0.
10. Haga K., McClymont K., Clarke S., Grounds R., Ying K., Glyde D. et al. The effect of tight glycaemic control, during and after cardiac surgery, on patient mortality and morbidity: A systematic review and meta-analysis. *J. Cardiothorac. Surg.* 2011; 6: 3. DOI: 10.1186/1749-8090-6-3.
11. Li F., Yuan Y. Meta-analysis of the cardioprotective effect of sevoflurane versus propofol during cardiac surgery. *BMC Anesthesiol.* 2015; 15: 128. DOI: 10.1186/s12871-015-0107-8.

Статья поступила: 01.08.2016

Для корреспонденции:

Радивилко Артем Сергеевич
 Адрес: 650002, г. Кемерово,
 Сосновый бульвар, д. 6
 Тел.: 8 (3842) 64-33-94
 E-mail: radar-79@mail.ru

For correspondence:

Radivilko Artem
 Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,
 650002, Russian Federation
 Tel.: +7 (3842) 64-33-94
 E-mail: radar-79@mail.ru

ТРЕБОВАНИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

*Приняты на заседании Ученого совета
10 февраля 2012 г.*

Редакция научно-практического рецензируемого журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» просит внимательно ознакомиться с нижеследующими инструкциями по подготовке рукописей для публикации.

Настоящие Правила разработаны на основании требований Гражданского кодекса РФ, Закона РФ «Об авторском праве и смежных правах» от 09.07.1993 г. № 5351-1 с изменениями от 19 июля 1995 г. и 20 июля 2004 г., Закона РФ «О средствах массовой информации» от 27.12.1991 г. № 2124-1 с последующими изменениями и регулируют взаимоотношения между издательством в лице редакции научно-практического рецензируемого журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний», в дальнейшем именуемой «Редакция», и автором, передавшим свою статью для публикации в журнал, в дальнейшем именуемым «Автор».

Научно-практический рецензируемый журнал «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» публикует статьи по широкому спектру проблем медицинской науки и практического здравоохранения, а также по вопросам сердечно-сосудистой патологии. В журнале публикуются обзоры, оригинальные статьи, сообщения из практики, лекции, информационные сообщения. Все представленные материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

Авторские права и ответственность

Автор(ы), направляя статью в Редакцию, поручает Редакции обнародовать произведение посредством его опубликования в печати. Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой Автором(ами).

Автор(ы), направляя статью в Редакцию, соглашается с тем, что к Редакции журнала переходят неисключительные имущественные права на использование статьи (переданного в Редакцию журнала материала, в т. ч. такие охраняемые объекты авторского права, как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т. п.), в том числе на воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод на любые языки народов мира; экспорт и импорт экземпляров журнала со статьей Автор(ов) в целях распространения, на доведение до всеобщего сведения. Указанные выше права Автор(ы) передает Редакции без ограничения срока их действия на территории всех стран мира, в том числе на территории Российской Федерации.

Редакция при использовании статьи вправе снабжать ее любым иллюстрированным материалом, рекламой и разрешать это делать третьим лицам. Редакция и Издательство вправе переуступить полученные

от Автор(ов) права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов в коммерческих целях.

Автор(ы) гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции Автор(ы) самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий.

За Автором(ами) сохраняется право использования его опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в том числе научных и преподавательских целях. Права на рукопись считаются переданными Автором(ами) Редакции с момента принятия в печать.

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного разрешения Издательства, с обязательным указанием названия журнала, номера и года публикации.

Правила рецензирования рукописей

Статьи, поступающие в Редакцию, направляются на рецензирование высококвалифицированному специалисту, имеющему ученую степень доктора наук и научную специализацию, наиболее близкую к теме статьи.

Рецензенты уведомляются о том, что направленные им рукописи являются интеллектуальной собственностью авторов и относятся к сведениям, не подлежащим разглашению. Рецензентам не разрешается делать копии для своих нужд. Нарушение конфиденциальности возможно только в случае заявления о недостоверности или фальсификации материалов.

Сроки рецензирования в каждом отдельном случае определяются Редакцией с учетом создания условий для максимально оперативной публикации статей. При получении отрицательной рецензии Редакция направляет Автору(ам) замечания, вопросы рецензентов с предложением доработать статью или аргументированно (частично или полностью) опровергнуть мнение Редакции. После исправления работы рецензируются повторно, при повторном несогласии Автор(ов) с мнением рецензента статья направляется на рецензию независимому специалисту. Результаты рецензирования обсуждаются на заседаниях редакционной коллегии, где принимается окончательное решение о публикации работы.

Не допускаются к публикации:

а) статья, оформленная не по требованиям, Автор(ы) которой отказываются от технической доработки статей;

б) статья, Автор(ы) которой не выполняет конструктивные замечания рецензента или аргументированно не опровергает их.

Требования к оформлению статьи

1. Для издания принимаются ранее не опубликованные статьи и другие материалы (обзоры, рецензии и т. д.), соответствующие тематике журнала.

2. Статья должна иметь визу научного руководителя на первой странице и сопроводительное письмо от учреждения, в котором выполнена работа, на имя главного редактора журнала. В редакцию направляется два экземпляра статьи в машинописном виде и один экземпляр в электронном виде на электронный адрес avtor@kemcardio.ru. электронный вариант рукописи представляется в текстовом редакторе MS Word.

3. Последняя страница второго печатного экземпляра статьи собственноручно подписывается Автором(ами). Указываются фамилия, имя, отчество, почтовый адрес и телефон, при наличии — адрес электронной почты Автора, с которым редакция будет вести переписку.

4. На отдельном листе необходимо представить (для публикации в журнале) сведения о каждом Авторе: 1) имя, отчество, фамилия; 2) ученая степень, ученое звание, должностное звание; 3) место работы — учреждение и отдел (кафедра, клиника, лаборатория, группа и др.); 4) полный почтовый служебный адрес и e-mail; 5) номер служебного телефона и факса (см. таблицу ниже).

№	Ф.И.О.	Ученая степень, ученое звание	Должность	Место работы (учреждение, отдел, кафедра, клиника)	Почтовый служебный адрес, e-mail	Служебный телефон, факс

5. Общие требования к оформлению статей:
текстовый редактор – Microsoft Word,
формат бумаги – А4,
поля – 2 см со всех сторон,
шрифт – Times New Roman,
размер шрифта – 14-й кегель,
межстрочный интервал – 1,5,
абзацный отступ – 1,25,
ориентация – книжная,
редактор формул – пакет Microsoft Office,
графики, таблицы и рисунки – черно-белые, без цветной заливки, допускается штриховка,

УДК (см., например, teacode.com/online/udc или udk-codes.net),

инициалы, фамилия Автора(ов), полное название представляемой организации (вуза), город, страна – форматирование по левому краю, курсивом, строчными буквами,

название статьи – форматирование по центру, без отступа, прописными буквами,

текст статьи – выравнивание по ширине.

6. Титульный лист в обязательном порядке включает: 1) УДК; 2) название (*полностью набирается заглавными буквами*); 3) инициалы и фамилию Автора(ов); 4) место работы Автора(ов) с указанием города, страны. Все на русском языке. **Эта же информация, исключая УДК, представляется на английском языке.**

7. На отдельном листе излагается краткое резюме статьи (не более 250 слов) на русском языке. Текст резюме структурируется с указанием: *цели, материалов и методов, основных результатов, заключения*. В резюме обзора достаточно отразить основное его содержание. В конце резюме должны быть представлены ключевые слова – не более 6 слов или словосочетаний, определяющих основные понятия. Ниже (*через 2 межстрочных интервала*) приводится резюме и ключевые слова на английском языке.

8. Объем оригинальной статьи не должен превышать 12 страниц, заметок из практики – 5 страниц, обзоров и лекций – до 20 страниц машинописного текста.

9. Текст. Структура текста статьи выбирается Авторами. Желательно, чтобы она отвечала общепринятой структуре для статей данного направления. Например, для статей, содержащих результаты оригинальных исследований, рекомендуются следующие разделы: «Введение», «Материалы и методы», «Результаты» и «Обсуждение». Каждый элемент статьи должен быть отделен от соседних элементов дополнительным межстрочным интервалом. Обзоры и лекции, статьи по истории медицины, общественному здоровью и здравоохранению могут оформляться иначе. Название статьи и других материалов должно быть адекватным содержанию и по возможности кратким.

Введение статьи, содержащей оригинальные данные, знакомит читателя с изучаемой проблемой, содержит аргументы о необходимости исследования, цели исследования, решаемые задачи.

Раздел **«Материалы и методы»** характеризует: оригинальность и тип исследования, его планирование, контроль систематических ошибок, масштаб и продолжительность исследования, подход к набору участников исследования, критерии их включения и исключения, какие вмешательства оценивались и с чем их сравнивали, какие измерялись исходы и каким образом и т. д. Описываются методы, аппараты и все процедуры так, чтобы другие исследователи могли адекватно воспроизвести подобное исследование. Даются ссылки на общепринятые методы, кратко описываются оригинальные методы. Указываются все использованные лекарства и химические вещества, включая их коммерческие названия, дозы и способы применения. Приводится полный перечень использованных статистических методов анализа и критериев проверки гипотез. Представляют принятый в исследовании критический уровень значимости «р», а также фактическую величину до-

стигнутого для статистического критерия уровня значимости «р» (например, $p=0,237$, $p=0,0016$ или $p<0,001$). Нежелательно использование обобщенных выражений типа « $p<0,05$ » или « $p>0,05$ ». Если статистические критерии имеют ограничения по их применению, указывают, как они проверялись и каковы результаты этих проверок. Для параметрических критериев описывается процедура проверки закона распределения и результаты этой проверки. Рекомендуется дать характеристику массива экспериментальных наблюдений (число наблюдений и число переменных) и определение всем статистическим терминам, пояснить сокращения и обозначения.

Результаты представляются в тексте, таблицах и иллюстрациях в логической последовательности. Недопустимо повторять в тексте содержание таблиц и рисунков. Если средние значения параметров по группам наблюдения представлены столбиковыми диаграммами, рекомендуется указывать 95 %-ный доверительный интервал для каждой средней. В таблице обязательно должно быть показано число наблюдений по каждому признаку, поскольку не у всех объектов исследования зачастую возможно измерение всех исследуемых признаков. Результаты, полученные при расчетах, рекомендуется округлять, средние величины – до десятичных значений, величину среднеквадратичного отклонения (STD) и ошибку средней (SEM) – до сотых значений.

Обсуждение. Выделяются, акцентируются новые и наиболее важные аспекты исследования, формулируются выводы, которые из них следуют. Обсуждаются области возможного применения полученных результатов и их ограничения. Соотносятся оригинальные результаты с другими исследованиями в этой же области. Важно проследивать полученные результаты с целью и задачами исследования, необходимо избегать необоснованных заявлений и выводов, не полностью вытекающих из полученных результатов. В обсуждение могут быть включены обоснованные рекомендации и краткое заключение. При необходимости формулируются новые гипотезы, когда это оправдано, но четко обозначается, что это именно только гипотезы и предположения.

10. Таблиц должно быть не более 4. Таблицы даются отдельной страницей. При построении таблиц необходимо все пункты представлять отдельными строками. Таблицы должны располагаться в пределах рабочего поля. При переносе таблицы на другую страницу следует переносить и шапку таблицы. Таблицы должны содержать сжатые, необходимые данные. Каждая таблица печатается с номером, ее названием и пояснением, все цифры, итоги и проценты должны соответствовать приводимым в тексте. Название таблицы выравнивается по центру страницы, номер таблицы выравнивается по левому краю страницы. При необходимости предоставления данных в большем количестве таблиц и рисунков редакция

вправе размещать иллюстрации в виде электронных приложений на сайте журнала с указанием ссылок.

11. Каждый рисунок представляется отдельным файлом на электронном носителе и распечатывается на отдельной странице. Допускается использование рисунков в форматах JPEG, TIFF. Используемое в тексте сканированное изображение должно иметь разрешение не менее 300 точек на дюйм. Рисунки не должны повторять материалы таблиц. Каждый рисунок должен иметь подпись, содержащую номер рисунка. Рисунки должны быть пронумерованы последовательно, в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте.

12. Место размещения иллюстративного материала указывается на полях текста статьи с указанием номера рисунка, таблицы.

13. При обработке материала используется система единиц СИ. Статья должна быть тщательно выверена: цитаты, химические формулы, таблицы, дозы визируются авторами на полях. В сноске к цитатам указывается источник (автор, название, издание, год, том, номер, страница). Сокращения допускаются только после того, как указано полное название. В заголовке работы и резюме необходимо указать оригинальное название препарата, в тексте можно использовать торговое название. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова.

14. Список литературы / References

Авторы несут полную ответственность за точность данных, приведенных в приставленном списке литературы. В списке литературы ссылки на неопубликованные или находящиеся в печати работы не допускаются.

Список литературы представляется на отдельной странице. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования, а не в алфавитном порядке.

Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях и лекциях допускается до 20, в обзорах – до 60 источников.

В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами, например, [1, 3].

Ссылки на русскоязычные статьи, имеющие название на английском языке, приводятся также на английском языке, при этом в конце ссылки указывается [In Russ.].

Если статья не имеет английского названия, вся ссылка транслитерируется на сайте: <http://ru.translit.ru/?account=bgn>. в формате BGN.

Названия журналов на русском языке в списке литературы не сокращаются. Названия иностранных журналов могут сокращаться в соответствии с вариантом сокращения, принятым конкретным журналом.

Если цитируемая статья имеет DOI (digital object identifier, цифровой идентификатор объекта), его необходимо указать после описания статьи.

Для составления описаний в списке литературы используется стандарт на библиографическую ссылку NLM – National Library of Medicine (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

Если количество авторов не превышает 6, в библиографическом описании указываются все авторы. Если количество авторов более 6, следует указать шесть первых авторов и добавить *и др.* или *et al.*

Примеры библиографических описаний

1. *Статья из русскоязычного журнала, имеющая англоязычное название*

Кухарчук А. Л. Стволовые клетки и регенеративно-пластическая медицина. Трансплантология. 2004; 7 (3): 76–90.

Kuharchuk A. L. Stem cells and regenerative-plastic medicine. Transplantologiya. 2004; 7 (3): 76–90. [In Russ.].

2. *Статья из русскоязычного журнала, не имеющая англоязычного названия*

Трапезникова М. Ф., Филиппов П. Я., Перлин Д. В., Кулачков С. М. Лечение структур мочеточника после трансплантации почки. Урология и нефрология. 1994; 3: 42–45.

Trapeznikova M. F., Filiptsev P. Ya., Perlin D. V., Kulachkov S. M. Lechenie striktur mochetchnika posle transplantatsii pochki. Urologia i nefrologia. 1994; 3: 42–45.

3. *Статья из англоязычного журнала*

Goldstein D. J., Oz M. C., Rose E. A. Implantable left ventricular assist devices. N. Engl. J. Med. 1998; 339: 1522–1533.

4. *Статья из журнала, имеющего DOI*

Kaplan B., Meier-Kriesche H-U. Death after graft loss: An important late study endpoint in kidney transplantation. American Journal of Transplantation. 2002; 2 (10): 970–974. DOI:10.1034/j.1600-6143.2002.21015.x.

5. *Англоязычная монография*

Murray P. R., Rosenthal K. S., Kobayashi G. S., Pfaller M. A. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

6. *Русскоязычная монография*

Ивашкин В. Т., Шептулин А. А. Методические рекомендации по обследованию и лечению больных с нарушениями двигательной функции желудка. М.; 2008.

Ivashkin V. T., Sheptulin A. A. Metodicheskie rekomendatsii po obsledovaniyu i lecheniyu bol'nykh s narusheniyami dvigatel'noy funktsii zheludka. Moscow; 2008.

7. *Диссертация (автореферат диссертации)*

Максимова Н. В. Клинико-экономический анализ консервативной тактики лечения пациентов с синдромом диабетической стопы в городе Москве. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2011.

Maksimova N. V. Kliniko-ekonomicheskiy analiz konservativnoy taktiki lecheniya patsientov s sindromom diabeticheskoy stopy v gorode Moskve [dissertation]. Moscow; 2011.

8. *Ресурс в сети Internet*

Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

15. Статья должна быть написана грамотно, текст, таблицы и другие материалы тщательно выверены. Рукопись, оформленная не по требованиям, к рассмотрению не принимается и возвращается Автору(ам) на доработку.

16. Редакция оставляет за собой право на редактирование и сокращение текста, не меняющие научно-го смысла статьи.

17. В случае отклонения статьи Редакция высылает Автору(ам) соответствующее аргументированное и обоснованное уведомление.

Статьи следует направлять в Редакцию по адресу: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6; Редакция научно-практического рецензируемого журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Технический редактор

Темерханова Ксения Флоридовна.

Тел/факс 8 (3842) 64-16-25. E-mail: avtor@kemcardio.ru

Условие публикации статей в научно-практическом рецензируемом журнале «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» – **бесплатно**.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем вас к сотрудничеству. Вы можете разместить информацию о деятельности вашей компании на страницах журнала в виде научной статьи, доклада или в форме рекламы. По вопросам размещения рекламы обращаться к **Темерхановой Ксении Флоридовне** по телефону (8-3842) 64-16-25 или e-mail: temekf@kemcardio.ru

Тарифы на размещение рекламных материалов

Площадь на полосе	Черно-белая печать, руб.	Полноцветная печать, руб.
1/1 165 × 260 мм (A4)	12 000	24 000
1/2	6 000	12 000
1/4	3 000	6 000
1/8	1 500	3 000
1/16	800	1 500
Текстовая реклама	120 руб. за 1 см ²	
Научная статья – 1 стр.	6 000	8 500

Скидки: 2 публикации – 5 %, 4 публикации – 10 %, 6 публикаций – 15 %.

Денежные средства перечислять на расчетный счет:

КООО «Кузбасское научное общество кардиологов»

ИНН 4205069956 КПП 420501001

р/с 40703810032350000033

Филиал ОАО «УРАЛСИБ» в г. Новосибирск

к/с 30101810400000000725

БИК 045004725

650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, дом 6

