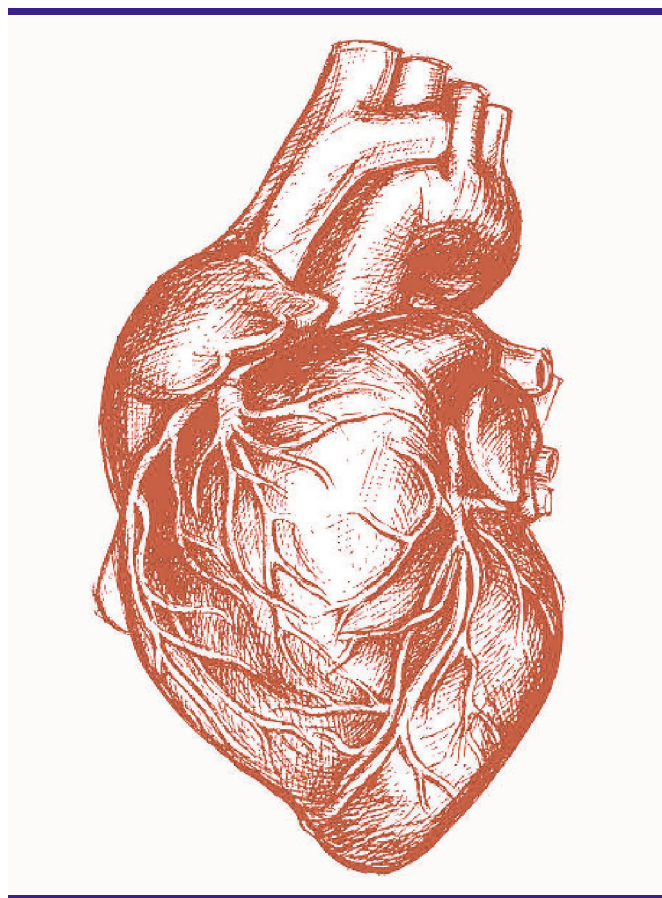




# Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний



Complex Issues of Cardiovascular Diseases

16+

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

академик РАН Л. С. Барбараш (Кемерово, РФ)

**ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

зам. гл. редактора д-р мед. наук, чл.-корр. РАН О. Л. Барбараш (Кемерово, РФ)

зам. гл. редактора д-р мед. наук, проф. Г. В. Артамонова (Кемерово, РФ)

**НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР**

д-р мед. наук, проф. РАН Е. В. Григорьев (Кемерово, РФ)

**ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ**

академик РАН Б. Г. Алесян (Москва, РФ)  
д-р мед. наук, проф. О. Ю. Александрова (Москва, РФ)  
академик РАН Л. И. Афганас (Новосибирск, РФ)  
д-р мед. наук, проф. С. А. Бернс (Кемерово, РФ)  
чл.-корр. РАН С. А. Бойцов (Москва, РФ)  
академик РАН М. И. Воевода (Новосибирск, РФ)  
д-р мед. наук В. И. Ганюков (Кемерово, РФ)  
д-р мед. наук, проф. А. А. Гарганеева (Томск, РФ)  
д-р мед. наук О. В. Груздева (Кемерово, РФ)  
д-р мед. наук, проф. И. М. Давидович (Хабаровск, РФ)  
д-р мед. наук С. В. Иванов (Кемерово, РФ)  
академик РАН А. М. Караськов (Новосибирск, РФ)  
академик РАН Р. С. Карпов (Томск, РФ)  
д-р мед. наук В. В. Кашталап (Кемерово, РФ)  
д-р мед. наук, проф. Е. Д. Космачева (Краснодар, РФ)  
д-р биол. наук Ю. А. Кудрявцева (Кемерово, РФ)  
чл.-корр. РАН Ю. Б. Лишманов (Томск, РФ)

д-р мед. наук С. А. Макаров (Кемерово, РФ)  
д-р мед. наук С. Е. Мамчур (Кемерово, РФ)  
академик РАН Ю. П. Никитин (Новосибирск, РФ)  
академик РАН С. В. Попов (Томск, РФ)  
академик РАН В. П. Пузырев (Томск, РФ)  
д-р мед. наук, проф. И. В. Самородская (Москва, РФ)  
д-р мед. наук, проф. И. И. Староверов (Москва, РФ)  
д-р мед. наук А. Н. Сумин (Кемерово, РФ)  
д-р мед. наук Р. С. Тарасов (Кемерово, РФ)  
д-р мед. наук, проф. А. Т. Тепляков (Томск, РФ)  
академик РАН И. Е. Чазова (Москва, РФ)  
д-р мед. наук, проф. А. М. Чернявский (Новосибирск, РФ)  
д-р мед. наук, проф. Г. А. Чумакова (Барнаул, РФ)  
д-р мед. наук, проф. В. М. Шипулин (Томск, РФ)  
академик РАН Е. В. Шляхто (Санкт-Петербург, РФ)  
д-р мед. наук Д. Л. Шукевич (Кемерово, РФ)

**МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

д-р биол. наук, проф. А. В. Баранова (Вирджиния, США)  
д-р Дж. А. Рейсс (Вашингтон, США)  
проф. А. М. Сейфалиан (Лондон, Англия)  
д-р биол. наук, проф. И. Г. Халиулин (Бристоль, Англия)  
д-р мед. наук, проф. Я. Л. Эльгудин (Кливленд, США)  
д-р мед. наук, Э. Миррахимов (Бишкек, Кыргызстан)

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).

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 рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по следующим специальностям: 14.01.05 Кардиология, 14.01.26 Сердечно-сосудистая хирургия, 14.01.20 Анестезиология и реаниматология, 14.01.24 Трансплантология и искусственные органы, 14.03.03 Патологическая физиология, 14.01.04 Внутренние болезни.

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на веб-сайте журнала в разделе архив (<http://journal.kemcardio.ru/jour/issue/archive>), в Научной электронной библиотеке: [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru) и Научной электронной библиотеке «CYBERLENINKA» [www.cyberleninka.ru](http://www.cyberleninka.ru). Правила публикации авторских материалов: <http://journal.kemcardio.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Информация о подписке: [www.journal.kemcardio.ru/jour/index](http://www.journal.kemcardio.ru/jour/index). 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. План-график выхода номеров в текущем году представлен на веб-сайте журнала (<http://journal.kemcardio.ru/jour/index>)

**EDITOR-IN-CHIEF**

RAS academician L. S. Barbarash (Kemerovo, RF)

**ASSOCIATE EDITORS**

RAS cor. member O. L. Barbarash (Kemerovo, RF)

PhD, Prof. G. V. Artamonova (Kemerovo, RF)

**PUBLISHING EDITOR**

PhD, RAS Prof. E. V. Grigoriev (Kemerovo, RF)

**EDITORIAL BOARD**

RAS academician B. G. Alekyan (Moscow, RF)

PhD, Prof. O. Yu. Aleksandrova (Moscow, RF)

RAS academician L. I. Aftanas (Novosibirsk, RF)

PhD., Prof. S. A. Berns (Kemerovo, RF)

RAS cor. member S. A. Boytsov (Moscow, RF)

RAS academician I. E. Chazova (Moscow, RF)

PhD, Prof. A. M. Chernyavsky (Novosibirsk, RF)

PhD, Prof. G. A. Chumakova (Barnaul, RF)

PhD, Prof. I. M. Davidovich (Khabarovsk, RF)

PhD V. I. Ganyukov (Kemerovo, RF)

PhD Prof. A. A. Garganeeva (Tomsk, RF)

PhD O. V. Gruzdeva (Kemerovo, RF)

PhD S. V. Ivanov (Kemerovo, RF)

RAS academician A. M. Karaskov (Novosibirsk, RF)

RAS academician R. S. Karpov (Tomsk, RF)

PhD. V. V. Kashtalap (Kemerovo, RF)

PhD., Prof. E. D. Kosmacheva (Krasnodar, RF)

PhD Yu. A. Kudryavtseva (Kemerovo, RF)

RAS cor. member Yu. B. Lishmanov (Tomsk, RF)

PhD S. A. Makarov (Kemerovo, RF)

PhD S. E. Mamchur (Kemerovo, RF)

RAS academician Yu. P. Nikitin (Novosibirsk, RF)

RAS academician S. V. Popov (Tomsk, RF)

RAS academician V. P. Puzyrev (Tomsk, RF)

PhD, Prof. I. V. Samorodskaya (Moscow, RF)

PhD, Prof. V. M. Shipulin (Tomsk, RF)

RAS academician E. V. Shlyakhto (Saint Petersburg, RF)

PhD D.L. Shukevich (Kemerovo, RF)

PhD, Prof. I. I. Staroverov (Moscow, RF)

PhD A. N. Sumin (Kemerovo, RF)

PhD R. S. Tarasov (Kemerovo, RF)

PhD, Prof. A. T. Teplyakov (Tomsk, RF)

RAS academician M. I. Voevoda (Novosibirsk, RF)

**INTERNATIONAL ADVISORY BOARD**

PhD, Associate Prof. A. V. Baranova (Virginia, USA)

PhD, Prof. I. G. Khaliulin (Bristol, UK)

MD J. A. Reiss (Washington, USA)

Prof. A. M. Seifalian (London, UK)

PhD, Prof. Ya. L. Elgudin (Cleveland, USA)

PhD, E. Mirrakhimov (Bishkek, Kyrgyzstan)

This periodical has been registered with Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications (Roskomnadzor; PI № FC77-63011 issued of September 10, 2015).

Founder: Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases» (Russian Federation, Kemerovo region, Kemerovo, 6, Sosnoviy Blvd., 650002).

The journal is recommended by the Russian Highest Certifying Commission for publication of the results of degree theses on the following disciplines: 14.01.05 Cardiology, 14.01.26 Cardiovascular Surgery, 14.01.20 Anaesthesiology and Intensive Care, 14.01.24 Transplantology and artificial organs, 14.03.03 Pathological physiology, 14.01.04 Internal diseases.

Complete versions of all issues are published in the archive on the journal's official web-site (<http://journal.kemcardio.ru/jour/issue/archive>), Scientific Electronic Library ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)) and open-access Research Electronic Library «CYBERLENINKA» ([www.cyberleninka.ru](http://www.cyberleninka.ru)). Authors guidelines: <http://journal.kemcardio.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

For subscription: [www.journal.kemcardio.ru/jour/index](http://www.journal.kemcardio.ru/jour/index). The subscription index in the catalog «Newspapers. Journals» Rospechat - 25217.

Reprints of the published content without written approval of the editors is not allowed. Author's manuscripts may not reflect the point of view of the editorial board. The advertiser is responsible for the reliability of information provided in the advertisements.

Published: 4 issues per year. The schedule is presented in the web-site (<http://journal.kemcardio.ru/jour/index>)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES	
<b>Т.Ю. Чичкова, С.Е. Мамчур, Е.А. Хоменко</b> Клиническая эффективность криобаллонной изоляции легочных вен у пациентов с фибрилляцией предсердий	6	<b>T.Y. Chichkova, S.E. Mamchur, E.A. Khomenko</b> Clinical success of cryoballoon pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation	
<b>Ю.А. Аргунова, С.А. Помешкина, А.А. Иноземцева, Е.Г. Моськин, О.Л. Барбараш</b> Клиническая эффективность преабилитации у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию	15	<b>Y.A. Argunova, S.A. Pomeschkina, A.A. Inozemtseva, E.G. Moskin, O.L. Barbarash</b> Clinical efficiency of prehabilitation program in patients undergoing coronary artery bypass grafting	
<b>И.И. Скопин, А.М. Отаров, П.В. Кахкцян, Т.В. Асатрян, Ш.М. Курбанов, Х.В. Паронян</b> Протезирование аортального клапана у больных пожилого и старческого возраста: анализ предоперационных факторов риска	24	<b>I.I. Skopin, A.M. Otarov, P.V. Kakhktsyan, T.V. Asatryan, Sh. M. Kurbanov, Kh.V. Paronyan</b> Aortic valve replacement in elderly and advanced age patients: analysis of preoperative risk factors	
<b>С.Е. Мамчур, Е.В. Токмаков, О.А. Нагирняк, Е.А. Хоменко, Т.Ю. Чичкова, Н.С. Бохан, М.П. Романова, И.Н. Мамчур</b> Радиочастотная абляция ганглионарных сплетений легочных артерий с использованием нефлюороскопической навигации для лечения легочной гипертензии: пилотное исследование	36	<b>S.E. Mamchur, E.V. Tokmakov, O.A. Nagirniak, E.A. Khomenko, T.Y. Chichkova, N.S. Bokhan, M.P. Romanova, I.N. Mamchur</b> Pulmonary artery ganglionic plexi radiofrequency ablation using non-fluoroscopic navigation for the treatment of pulmonary hypertension: a pilot study	
<b>А.А. Шилов, А.В. Миронов, Е.Г. Учасова, Д.Ю. Наумов, П.А. Шушпанников, В.В. Краснов, Е.В. Григорьев</b> Химическая ангиопластика в лечении церебрального вазоспазма у больных с субарахноидальным кровоизлиянием	47	<b>A.A. Shilov, A.V. Mironov, E.G. Uchasova, D.Yu. Naumov, P.A. Shuspannikov, V.V. Krasnov, E.V. Grigoryev</b> Chemical angioplasty for cerebral vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage	
АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР		REVIEWS	
<b>Р.А. Корнелюк, И.Е. Верещагин, Д.Л. Шукевич, В.И. Ганюков</b> Механическая поддержка кровообращения при чрескожном коронарном вмешательстве высокого риска	54	<b>R.A. Kornelyuk, I.E. Vereshchagin, D.L. Shukevich, V.I. Ganyukov</b> Mechanical circulatory support in high-risk percutaneous coronary intervention	
<b>О.А. Трубникова, Е.Г. Моськин, Н.П. Гарганеева, Ю.А. Аргунова</b> Перспективы физической преабилитации в профилактике послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов при коронарном шунтировании	66	<b>O.A. Trubnikova, E.G. Moskin, N.P. Garganeeva, Yu.A. Argunova</b> Prospects of physical prehabilitation for prevention of postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass grafting	
<b>А.В. Понасенко, А.В. Цепкина, Б.А. Тхоренко, М.В. Голубенко, Е.К. Губиева, Л.П. Трефилова</b> Изменчивость митохондриальной ДНК в развитии атеросклероза и инфаркта миокарда (обзор литературы)	75	<b>A.V. Ponasenko, A.V. Tsepokina, B.A. Tkhorenko, E.K. Gubieva, L.P. Trephilova</b> Variability of mitochondrial DNA in the development of atherosclerosis and myocardial infarction (a review)	
<b>Н.А. Кочергин, В.И. Ганюков, С.Е. Мамчур, О.А. Трубникова</b> Комбинированное лечение неклапанной фибрилляции предсердий: изоляция легочных вен и окклюзия ушка левого предсердия.	86	<b>N.A. Kochergin, V.I. Ganyukov, S.E. Mamchur, O.A. Trubnikova</b> Combination of pulmonary vein isolation and left atrial appendage closure for non-valvular atrial fibrillation	



<b>Т.Ю. Чичкова, С.Е. Мамчур, Е.А. Хоменко, О.М. Поликутина</b> Пролонгированный ЭКГ-мониторинг. Значение в первичной и вторичной профилактике тромбоэмболических событий при фибрилляции предсердий	94	<b>T.Y. Chichkova, S.E. Mamchur, E.A. Khomenko, O.M. Polikutina</b> Long-term ECG monitoring. Significance for primary and secondary prevention of thromboembolic events in atrial fibrillation
<b>Р.Р. Салахов, А.В. Понасенко</b> Длина теломер и сердечно-сосудистые заболевания	101	<b>R.R. Salakhov, A.V. Ponasenko</b> Telomere length and cardiovascular diseases
<b>А.В. Фролов</b> Тотальная артериальная реваскуляризация миокарда	108	<b>A.V. Frolov</b> Total arterial myocardial revascularization
<b>СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ</b>		<b>CASE STUDY</b>
<b>А.Н. Стасев, Ю.Н. Одаренко, С.Г. Кокорин, Н.В. Рутковская, Ю.В. Левадин, Л.С. Барбараш</b> Многократное использование биопротезов в хирургии рецидивного митрального порока. Клиническое наблюдение	118	<b>A.N. Stasev, Yu.N. Odarenko, S.G. Kokorin, N.V. Rutkovskaya, Yu.V. Levadin, L.S. Barbarash</b> Multiple use of bioprosthesis in surgery of recurrent mitral disorder: clinical case
<b>А.Н. Казанцев, А.В. Миронов, Р.С. Тарасов, А.Р. Шабаев, Н.К. Фирсов, Е.В. Рубан</b> Случай успешного микрохирургического лечения интракраниальной мешотчатой артериальной аневризмы при аномальном строении Виллизиева круга	123	<b>A.N. Kazantsev, A.V. Mironov, R.S. Tarasov, A.R. Shabaev, N.K. Firsov, E.V. Ruban</b> The efficacy of microsurgery in the treatment of intracranial arterial aneurysm with anomalous circle of Willis
<b>В.А. Подкаменный, А.А. Шаравин, Д.И. Лиханди, Ю.В. Желтовский, А.В. Вырупаев, А.Г. Макеев</b> Операция коронарного шунтирования на «работающем сердце» у больного ИБС с врожденной единой коронарной артерией	129	<b>V.A. Podkamenniy, A.A. Sharavin, D.I. Likhandi, Y.V. Zheltovsky, A.V. Vyrupev, A.G. Makeev</b> A case of off-pump coronary artery bypass grafting for single coronary artery
<b>Т.Б. Печерина, В.О. Злыднева, В.В. Кашталап, О.Л. Барбараш</b> Пациент с инфарктом миокарда, фибрилляцией предсердий и высоким геморрагическим риском: обоснованный выбор антикоагулянта для эффективной профилактики ишемических событий	135	<b>T.B. Pecherina, V.O. Zlydneva, V.V. Kashtalap, O.L. Barbarash</b> Patient with myocardial infarction, atrial fibrillation and high risk for hemorrhage: reasonable choice of anticoagulant for effective prevention of ischemic events
<b>А.В. Безденежных, А.Н. Сумин, П.А. Олейник</b> Первый опыт применения электромиостимуляции при ранней реабилитации реципиента донорского сердца с осложненным послеоперационным периодом	146	<b>A.V. Bezdenzhnykh, A.N. Sumin, P.A. Olejnik</b> The first experience of electrical myostimulation for early rehabilitation of the heart transplant recipient with complicated postoperative period
<b>А.Н. Казанцев, А.Р. Шабаев, Р.С. Тарасов, А.В. Миронов, Н.К. Фирсов, Е.В. Рубан, Н.Н. Бурков</b> Случай хирургического лечения кавернозной ангиомы мозжечка	151	<b>A.N. Kazantsev, A.R. Shabaev, R.S. Tarasov, A.V. Mironov, N.K. Firsov, E.V. Ruban, N.N. Burkov</b> The case of surgical treatment of cerebellar cavernous angioma
<b>А.А. Шилов, В.И. Ганюков, И.В. Молдавская, А.А. Хромов, Е.В. Токмаков, Д.Ю. Наумов</b> Клинический случай тромбоэкстракции при ишемическом инсульте	157	<b>A.A. Shilov, V.I. Ganyukov, I.V. Moldavskaya, A.A. Chromov, E.V. Tokmakov, D.Yu. Naumov</b> Clinical case of thromboextraction in ischemic stroke in a patient with expressed accompanying pathology

## УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ, ДРУЗЬЯ!

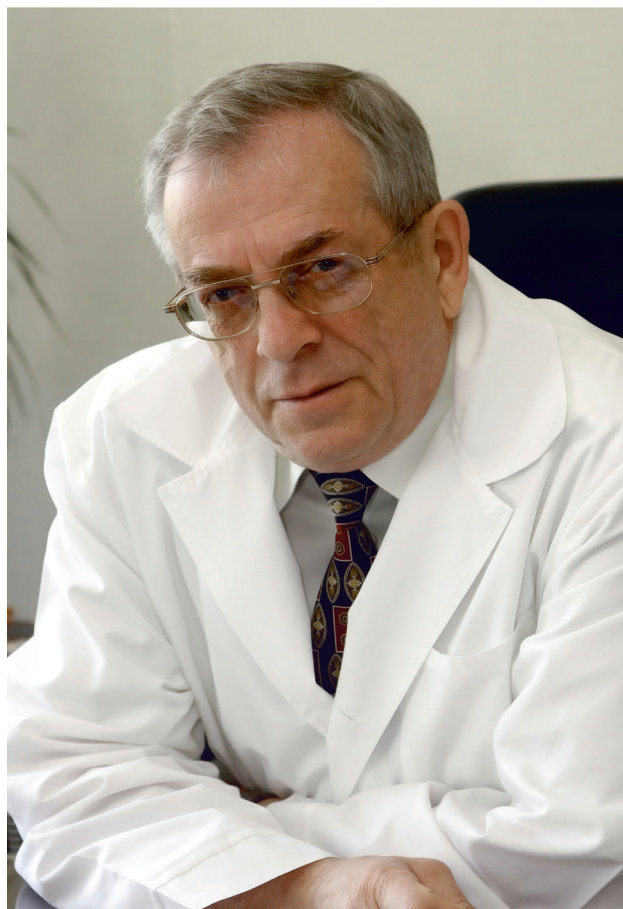
*Основной характеристикой научной и клинической деятельности любого крупного авторитетного медицинского центра является качество и количество внедренных в практическую деятельность инновационных технологий, так как именно внедренные технологии определяют востребованность научного института как центра компетенций и точки роста.*

В предлагаемом номере мы сконцентрировали оригинальные статьи по результатам поисковых научных исследований, выполненных и апробированных в условиях нашего центра. Коллектив аритмологов под руководством С.Е. Мамчура представляет результаты внедрения криобаллонной изоляции легочных вен в лечении фибрилляции предсердий, промежуточные итоги пилотного исследования эффективности нефлюороскопической навигации при аблации сплетений легочных артерий для лечения легочной артериальной гипертензии, обоснование для пролонгированного ЭКГ-мониторинга при фибрилляции с позиции профилактики тромбоэмболических осложнений, показания для сочетанного применения окклюзии ушка левого предсердия и изоляции легочных вен в коррекции неклапанной фибрилляции предсердий.

Ряд статей посвящен инновационным методам лечения в нейрососудистой хирургии (работы В.И. Ганюкова и соавторов, Буркова Н.Н. и соавторов): промежуточные итоги химической ангиопластики для коррекции церебрального ангиоспазма у пациентов с нетравматическими субарахноидальными кровоизлияниями, тромбоэкстракции в лечении острого нарушения мозгового кровообращения.

Статьи коллектива кардиологов (Аргунова Ю.А. и соавторы, Сумин А.Н. и соавторы)

**Главный редактор, академик РАН  
Л.С. Барбараш**



посвящены вопросам реабилитации как варианту прекондиционирования у пациентов перед операцией коронарного шунтирования, возможностям электромиостимуляции как способа пассивной реабилитации тяжелых послеоперационных пациентов.

Отдельного внимания заслуживает статья Понасенко А.В. и коллег, посвященная вопросам оценки изменчивости митохондриального генома в развитии атеросклероза и острого инфаркта миокарда.

Уважаемые коллеги, надеемся, что номер журнала позволит активно тиражировать результаты поисковых научных исследований в реальную практику кардиологических и кардиохирургических центров.



УДК 616.12-008.311: 616.12-008.318.5:616-005.4: 616-008.63: 616-008.64

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-6-14

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КРИОБАЛЛОННОЙ ИЗОЛЯЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Т.Ю. Чичкова<sup>1</sup>✉, С.Е. Мамчур<sup>1</sup>, Е.А. Хоменко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; <sup>2</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

### Основные положения

- В настоящем исследовании был изучен клинический эффект криотехнологии в сравнении с группой РЧА на основании предложенной трехступенчатой шкалы оценки эффекта.
- Кроме того, с применением специфичного к ФП опросника AFEQT была изучена динамика качества жизни после криоабляции.

<b>Цель</b>	Оценить клиническую эффективность криобаллонной изоляции легочных вен (ЛВ).
<b>Материалы и методы</b>	В проспективное исследование было включено 230 пациентов (49,6% мужчин, средний возраст 57 (53; 62 лет)) с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий (ФП), резистентной к антиаритмической терапии. Пациенты были случайным образом распределены в группы криобаллонной (n = 122) и радиочастотной (РЧ) (n = 108) изоляции ЛВ. По основным клиническим характеристикам группы не различались. Период наблюдения составил 12 месяцев. Для оценки клинического эффекта применялась трехступенчатая шкала. Также оценивалась частота госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, кардиоверсий и реабилитаций. Дополнительно в группе криоабляции была изучена динамика показателей качества жизни с применением шкалы AFEQT.
<b>Результаты</b>	Оптимальный клинический эффект был выявлен в 77% (94) случаев в группе криоабляции и 71,3% (77) – в группе РЧА (p = 0,71). Между группами не выявлено различий в отношении частоты госпитализаций по поводу ССЗ – 23,8 против 28,7% (ОШ = 0,8, 95% ДИ = 0,4–1,4; p = 0,39), кардиоверсий – 12,3 vs 17,6% (ОШ = 0,7, 95% ДИ = 0,3–1,4; p = 0,26) и повторных абляций – 9,8–11,1% (ОШ = 0,9, 95% ДИ = 0,4–2,0; p = 0,75). В группе криоабляции частота эффективного применения стратегии «таблетка в кармане» была выше: 14,8 (n = 18) против 6,5% (ОШ = 2,5, 95% ДИ = 1,01–6,2; p = 0,04). В группе криоабляции была выявлена значимая положительная динамика всех показателей качества жизни с выраженной величиной эффекта – суммарный показатель (GS) увеличился на 8,9±6,9 (95% ДИ 6,6–10,1; dCohen 1,2; p<0,001), симптомности (S) – на 8,3±7,9 (95% ДИ 4,2–8,8; dCohen 1,5; p<0,001), ежедневной активности (DA) – на 10,0±6,9 (95% ДИ 6,4–10,6; dCohen 0,9; p<0,001), обеспокоенности (TC) – на 5,5±6,0 (95% ДИ 6,3–9,2; dCohen 1,2; p<0,001) и удовлетворенности (TS) лечением – на 5,5±6,0 (95% ДИ 5,4–9,8; dCohen 0,9; p<0,001).
<b>Заключение</b>	Клиническая эффективность криобаллонной и радиочастотной изоляции ЛВ сопоставима. Криоабляция характеризуется значимым улучшением всех показателей качества жизни на основании данных шкалы AFEQT.
<b>Ключевые слова</b>	Фибрилляция предсердий • Криоабляция • Клинический эффект • Качество жизни

Поступила в редакцию: 11.07.18; поступила после доработки: 15.08.18; принята к печати: 05.09.18

## CLINICAL SUCCESS OF CRYOBALLOON PULMONARY VEIN ISOLATION IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

T.Y. Chichkova<sup>1</sup>✉, S.E. Mamchur<sup>1</sup>, E.A. Khomenko<sup>1,2</sup>

Для корреспонденции: Чичкова Татьяна Юрьевна, e-mail: chi4cova@ya.ru; адрес: 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновы́й бульвар, 6

Corresponding author: Chichkova Tatyana Yu., e-mail: chi4cova@ya.ru; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnoviy Blvd.

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; <sup>2</sup>State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region “Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary n.a. Academician L.S. Barbarash”, 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- Clinical effects of cryotechnology have been estimated in comparison with the RFA group using the proposed three-stage scale.
- The quality of life after cryoablation was measured using the AFEQT questionnaire.

Aim	To estimate the clinical success of cryoballoon pulmonary vein isolation (PVI).
Methods	230 patients (males: 49.6%, mean age 57 (53; 62) with symptomatic paroxysmal and persistent atrial fibrillation (AF) resistant to antiarrhythmic therapy were included in a single-center prospective study. The patients were randomized into 2 groups to undergo either cryoballoon ablation (n = 122) or radiofrequency (RF) (n = 108) ablation. Both groups were comparable in baseline parameters. The follow-up period was 12 months. Clinical outcomes were estimated with the use of a three-stage scale. The rates of cardiovascular rehospitalizations, direct-current cardioversions and repeated ablations during were estimated within the follow-up. The quality of life (QoL) in the cryoablation group was measured using the AFEQT scale.
Results	77% (n = 94) of patients in the cryoballoon ablation group and 71.3% (n = 77) of patients in the RF group (p = 0.71) demonstrated reported the optimal clinical effects. Both groups, cryo ablation and RF ablation, had similar rates of cardiovascular hospitalizations (23.8 vs 28.7%, OR 0.8, 95% CI 0.4–1.4; p = 0.39), direct-current cardioversions (12.3 vs 17.6%, OR 0.7, 95% CI 0.3–1.4; p = 0.26) and repeated ablations (9.8–11.1%, OR 0.9, 95% CI 0.4–2.0; p = 0.75). The patients treated with cryoballoon as opposed to RF ablation had significantly more successful usage of “pill-in-pocket” strategy – 14.8 vs 6.5% (OR 2.5, 95% CI 1.01–6.2; p = 0.04). Significant improvements of the QoL parameters with strong size effect have been found in the cryoablation group, i.e. global score (GS) increased by 8.9±6.9 (95% CI 6.6–10.1; dCohen 1.2; p<0.001), symptoms (S) – by 8.3±7.9 (95% CI 4.2–8.8; dCohen 1.5; p<0.001), daily activities (DA) – by 10.0±6.9 (95% CI = 6.4–10.6; dCohen 0.9; p<0.001), treatment concerns (TC) – by 5.5±6.0 (95% CI 6.3–9.2; dCohen 1.2; p<0.001) and treatment satisfaction (TS) – by 5.5±6.0 (95% CI 5.4–9.8; dCohen 0.9; p<0.001).
Conclusion	The both catheter-based technologies had comparable clinical success. Cryoablation was characterized by improvement in all QoL parameters based on the AFEQT score.
Keywords	Atrial fibrillation • Cryoablation • Clinical success • Quality of life

Received: 11.07.18; received in revised form: 15.08.18; accepted: 05.09.18

Список сокращений

ДИ	– доверительный интервал	РЧА	– радиочастотная аблация
ЛВ	– легочные вены	ФП	– фибрилляция предсердий
ОШ	– отношение шансов		

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП), являясь самым распространенным нарушением ритма, ассоциирована с развитием и прогрессированием сердечной недостаточности и когнитивной дисфункции, негативным влиянием на качество жизни, а также повышением риска внезапной смерти [1–3]. Все это ведет к существенному росту нагрузки на систему здравоохранения и значимым социально-экономическим последствиям [4–7].

Сегодня стратегия контроля ритма подразумевает возможность выполнения аблации ФП, а также ее комбинацию с антиаритмической терапией [1, 2]. Существующие тактические подходы не всегда позволяют достичь абсолютной свободы от ФП. Однако известно, что катетерные технологии могут замедлить прогрессирование аритмии, а также привести к редукции клинической симптоматики. В исследовании DISCERN AF изучалась частота развития симптомных и асимптомных эпизодов ФП до

ОРИГИНАЛЬНЫЕ  
ИССЛЕДОВАНИЯ



и после катетерной абляции. Было выявлено практически четырехкратное увеличение соотношения числа асимптомных эпизодов аритмии к симптомным после вмешательства [8]. Для оценки данных характеристик экспертным консенсусом введено понятие «клинической» или «частичной» эффективности [2]. Оценка клинической эффективности представляет большой интерес в свете появления новых технологий абляции, одной из которых является криоизоляция легочных вен (ЛВ) [2, 9].

В мировой литературе активно изучаются вопросы влияния на качество жизни вмешательства с применением разнообразных инструментов. В России такие исследования ограничены даже в отношении радиочастотной абляции (РЧА) и основаны на применении неспецифичных по отношению к ФП опросников. Однако и в крупных международных исследованиях чаще применяются неспецифические по отношению к ФП шкалы [2, 4, 6, 7, 10, 11]. Таким образом, в настоящей работе проведена сравнительная оценка клинической эффективности двух методов антральной изоляции ЛВ (криобаллонной и радиочастотной) на основании предложенной трехступенчатой шкалы оценки клинического эффекта, а также произведена оценка динамики показателей качества жизни пациентов, подвергшихся криобаллонной изоляции ЛВ, с применением валидного по отношению к ФП опросника AFEQT.

**Цель работы** – оценить клиническую эффективность криобаллонной изоляции ЛВ.

## Материалы и методы

Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты до включения в исследование подписали письменное информированное согласие.

В исследование было включено 230 пациентов – 116 (50,4%) женщин и 114 (49,6%) мужчин в возрасте 57 (53; 62) лет. ФП во всех случаях была документирована и сопровождалась наличием симптомов IIb-IV класса по данным модифицированной шкалы EHRA, несмотря на проводимую антиаритмическую терапию. Средняя продолжительность аритмического анамнеза составила 4 (2; 6) года. Пароксизмальной формой ФП страдало 84,3% пациентов ( $n = 194$ ), среди которых 23,7% ( $n = 46$ ) имели непрерывно рецидивирующую форму аритмии. У 15,7% ( $n = 36$ ) имела место персистирующая до 1 года ФП. Электроимпульсная терапия по поводу персистирующей ФП в анамнезе была выполнена в 23% случаев ( $n = 53$ ). Большая часть пациентов – 64,8% ( $n = 149$ ) – была отнесена к категории высокого риска тромбоэмболических осложнений, имея 2 и более балла по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе имели 7,8% пациентов ( $n = 18$ ).

Пациенты были случайным образом распреде-

лены в группы криобаллонной ( $n = 122$ ) и РЧ ( $n = 108$ ) изоляции ЛВ. Исходная клиническая характеристика и принимаемая антиаритмическая терапия приведены в Табл. 1, 2. Достоверных различий между группами крио- и радиочастотной изоляции ЛВ не выявлено. Вмешательства выполнялись по стандартной методике. В группе криоизоляции применялись баллоны обеих генераций с выделением соответствующих подгрупп. Во всех случаях получено электрофизиологическое подтверждение изоляции ЛВ.

Дальнейшее наблюдение включало три плановых визита в клинику через 3, 6, 12 месяцев с обязательным выполнением записи 12-канальной поверхностной ЭКГ, 24-часового ХМ ЭКГ, ЭхоЭКГ. Дополнительно оценивались все предоставленные пациентом электрокардиограммы, записанные при возникновении симптомов аритмии. По прошествии 3 месяцев решался вопрос об отмене антиаритмической терапии. Период наблюдения составил 12 месяцев. При отсутствии симптомных пароксизмов клинический эффект оценивался как оптимальный. В случае развития симптомного документированного устойчивого эпизода ФП по истечении «слепого» периода вмешательства случай расценивался как развитие рецидива. Для купирования пароксизма применялись различные методы кардиоверсии. С учетом класса симптомности пациенту возобновлялся прием антиаритмиков, в некоторых случаях предпочтение было отдано стратегии «таблетка в кармане». В случае, если развитие симптомов ФП было полностью нивелировано на фоне возобновления прежней антиаритмической терапии, либо класс симптомности уменьшался, мы расценивали эффект как удовлетворительный и продолжали наблюдение. Если эффекта не было, т.е. класс симптомности оставался прежним или усугублялся, то результат расценивался как неудовлетворительный, предпринимались попытки интенсификации терапии и/или рассматривался вопрос о выполнении повторной катетерной абляции ФП. Алгоритм принятия решения представлен на Рис. 1. Также было изучено количество симптомных эпизодов ФП, потребовавших госпитализаций и оказания экстренной медицинской помощи, а также частоту реабилитаций.

Качество жизни оценивалась на основании динамики показателей шкалы AFEQT (AF Effect on Quality-of-life), исходно и через 12 месяцев после абляции. Данные получены на 85 пациентах группы криоабляции. Опросник AFEQT состоит из 20 вопросов, из которых 18 сгруппированы в 3 шкалы, оценивающих симптомы (Symptoms (S)), ежедневную активность (Daily Activities (DA)), беспокойство лечением (Treatment Concerns (TC)), а также 2 вопроса по удовлетворенности лечением (Treatment Satisfaction (TS)). На каждый вопрос возможны 7 вариантов ответа по градации от значимых

Таблица 1. Исходная клиническо-анамнестическая характеристика изучаемых групп  
Table 1. Baseline patients characteristics

Показатель / Parameters	Крио / Cryo			РЧА / RFA, n = 108	p
	Крио (всего) / Cryo (total), n = 122	I генерация / (I generation), n = 59	II генерация / (II generation), n = 63		
	1	2	3		
Возраст, лет / Age (y), Me (Lq; Uq)	57 (53,0; 63,0)	57 (50,3; 63)	59 (54; 63,8)	56,5 (52,5; 61,55)	0,09
Пол / Sex, n (%): Мужчины / male Женщины / female	57 (46,7) 65 (53,3)	30 (50,8) 29 (49,2)	27 (42,9) 36 (57,1)	57 (52,8) 51 (47,2)	0,45
ИМТ / BMI, кг/м <sup>2</sup> / kg/m <sup>2</sup> , n (%)					
<25	27 (22,1)	15 (25,4)	12 (19,0)	29 (26,9)	≥0,51
25–30	62 (50,8)	30 (50,8)	32 (50,8)	54 (50)	
≥31	42 (27,0)	14 (23,7)	19 (30,2)	25 (23,1)	
АГ / hypertension, n (%)	86 (70,5)	40 (67,8)	46 (73,0)	80 (74,1)	0,35
ИБС / CAD, n (%)	44 (36,1)	21 (35,6)	23 (36,5)	39 (36,1)	0,61
ХСН I–II ФК (NYHA) / HF NYHA class I–II, n (%)	44 (36,1)	23 (39,0)	31 (49,2)	57 (52,8)	0,13
Изолированная ФП / Isolated AF	38 (31,1)	19 (32,2)	19 (30,2)	26 (24,1)	≥0,28
ОНМК в анамнезе / Stroke, n (%)	10 (8,2)	4 (6,8)	6 (9,5)	8 (7,4)	≥0,69
Стаж ФП / AF duration, Me (Lq; Uq)	4 (2; 4)	4 (1,5; 5)	3 (2;5)	4 (3 ;5)	0,11
Форма ФП / AF type, n (%): Пароксизмальная / paroxysmal Персистирующая / persistent	104 (85,2) 18 (14,8)	55 (93,2) 4 (6,8)	49 (77,8) 14 (22,2)	90 (83,3) 18 (16,7)	p <sup>2,3</sup> = 0,02; p <sup>1,4</sup> = 0,09; p <sup>3,4</sup> = 0,41
Класс симптомности EHRA / EHRA class, n (%):					
IIb	29 (23,8)	13 (22,0)	16 (25,4)	24 (22,2)	≥0,11
III	49 (40,1)	24 (40,7)	25 (39,7)	61 (56,5)	
IV	44 (36,1)	22 (37,3)	22 (34,9)	23 (21,3)	
СД 2 типа / diabetes mellitus, n (%)	9 (7,4)	4 (6,8)	5 (7,9)	7 (6,5)	≥0,33
CHA2DS2Vasc, n (%): низкий риск / low risk умеренный / moderate risk высокий риск / high risk	24 (19,7) 26 (21,3) 72 (59)	12 (20,3) 13 (22,0) 34 (57,6)	12 (19,0) 13 (20,6) 38 (60,3)	13 (12,0) 18 (16,7) 77 (71,3)	≥0,39
HASBLED, n (%)					
низкий / умеренный риск / low / moderate risk (0–2)	104 (85,2)	49 (83,1)	55 (87,3)	95 (88,0)	≥0,66
высокий риск (≥3) / high risk (≥3)	18 (14,8)	10 (16,9)	8 (12,7)	13 (12,0)	
ФВ ЛЖ / LVEF (Simpson Biplane), %, Me (Lq; Uq)	65 (62; 67)	65 (62;67,8%)	65 (63; 67)	64 (62; 67)	0,11
Переднезадний размер ЛП в парастеральной позиции по длинной оси, мм/ size of LA in parasternal position, Me (Lq; Uq)	42 (39; 46)	40 (39; 43,8)	42 (39; 46,8)	43,5 (40; 46)	0,06

**Примечания:** АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЛП – левое предсердие; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; РЧА – радиочастотная абляция; СД – сахарный диабет; ФК – функциональный класс; ФП – фибрилляция предсердий; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.  
**Note:** AF – atrial fibrillation; BMI – body mass index; CAD – coronary artery disease; HF – heart failure; LA – left atrium; LVEF – left ventricle ejection fraction; RFA – radiofrequency ablation.

симптомов/ограничений до их полного отсутствия. Далее производился расчет общего показателя и по каждому анализируемому параметру по формуле:

$$100 - \frac{(\text{сумма баллов} - \text{количество вопросов}) \times 100}{\text{количество вопросов} \times 6}$$

Таким образом происходит преобразование данных каждой шкалы в диапазоне от 0 до 100, где 100 – показатель максимальной удовлетворенности, соответствующий полной удовлетворенности пациен-

та по данному параметру.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакетов программ Medcalc v 18.2.1 (Softwa, Бельгия) и STATISTICA 10 (StatSoft, США). Значения для количественных величин были представлены в виде медианы и интерквартильного размаха с указанием 25 и 75 квартилей Me (Lq; Uq) или в виде среднего с указанием среднеквадратичного отклонения, M±SD. Качественные показатели представлены в виде

Таблица 2. Сравнительная характеристика изучаемых групп по исходной медикаментозной терапии  
Table 2. Comparison of the groups initially treated by medical therapy

Группы препаратов / Class of AAD	Крио / Cryo			РЧА / RFA, n = 108	p
	Всего / All, n = 122	I генерация / I generation, n = 59	II генерация / II generation, n = 63		
	1	2	3	4	
IC класс / IC class	50 (41,0)	23 (39,0)	27 (42,9)	43 (39,8)	≥0,78
III класс / III class: Амиодарон / amiodarone Соталол / sotalol	65 (53,3) 6 (4,9)	33 (52,4) 3 (5,1)	32 (50,8) 3 (4,8)	54 (50,0) 7 (6,5)	
Отмена антиаритмиков ввиду отсутствия эффекта / without AAD	1 (0,1)	0	1 (1,6)	4 (3,7)	
Комбинация IC класса или амиодарона с β-адреноблокаторами / IC class with β-blockers	98 (80,0)	47 (79,7)	51 (81,0)	96 (88,9)	0,20
Антикоагулянтная терапия / anticoagulation therapy: Варфарин / Warfarin НОАК / NOACs	48 (39,3) 74 (60,7)	23 (39,0) 36 (61,0)	25 (39,7) 38 (60,3)	48 (44,4) 60 (55,6)	0,73
иАПФ / БРА / ACE inhibitors / angiotensin II antagonists	85 (69,7)	39 (66,1)	46 (73,0)	66 (61,1)	0,29
Антагонисты кальция дигидропиридинового ряда / Calcium antagonists dihydropyridines	32 (26,2)	14 (23,7)	18 (28,6)	24 (22,2)	≥0,64
Диуретики / diuretics	25 (18,0)	8 (13,6)	10 (15,9)	22 (20,4)	≥0,18

**Примечание:** БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину I; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; НОАК – новые оральные антикоагулянты; РЧА – радиочастотная аблация.  
**Note:** AAD – antiarrhythmic drugs; ACE inhibitors – angiotensin-converting-enzyme inhibitors; NOACs – new oral anticoagulants; RFA – radiofrequency ablation.

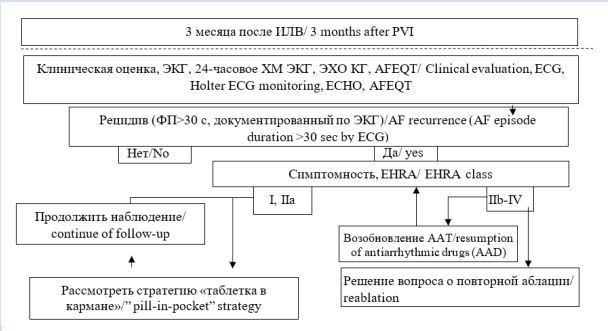


Рисунок 1. Алгоритм принятия клинического решения  
**Примечание:** ААТ – антиаритмическая терапия; ИЛВ – изоляция легочных вен; ФП – фибрилляция предсердий; ХМ ЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиографии; ЭхоКТ – эхокардиография.  
**Figure 1.** Clinical decision-making algorithm  
**Note:** AAD – antiarrhythmic drugs; AF – atrial fibrillation; ECG – electrocardiography; ECHO – echocardiography; PVI – pulmonary vein isolation.

абсолютных и относительных частот. Сравнение двух групп по количественному признаку проводилось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для сравнения качественных признаков применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса. Оценка значимости динамики количественных признаков в исследуемой выборке проводилась с применением критерия Уилкоксона. За уровень статистической значимости принималось значение  $p \leq 0,05$ .

Результаты

Антиаритмическая терапия через 3 месяца была отменена в 83,6% (n = 102) в группе криоизоляция-

ции ЛВ: в 85% (n = 50) и 82,5% (n = 52) в I и во II подгруппах соответственно, и в 77,6% (n = 83) – в группе РЧА без достоверных различий при всех парных сравнениях ( $p \geq 0,09$ ). Оценка клинического эффекта вмешательства через 6 и 12 месяцев приведена в Табл. 3. Большая часть исследуемых групп имела оптимальный эффект. Частота неудовлетворительного эффекта также не отличалась и достигала 10,9% (n = 6) в подгруппе I, 9,5% (n = 6) в подгруппе II и 12% (n = 13) в группе РЧА. Статистической значимости достигли лишь различия в частоте удовлетворительного эффекта между подгруппами криоаблации к 6 месяцам после вмешательства 6,8% (n = 4) против 23,8% (n = 15),  $p = 0,03$  которые нивелировались к 12 месяцам наблюдения.

Кроме того, была проведена сравнительная оценка различных технологий аблации с позиций частоты повторных госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам, обращений с целью выполнения кардиоверсии, эффективного применения стратегии «таблетка в кармане». Эти данные приведены в Табл. 4. В группе крио на 29 пациентов пришлось 44 госпитализации, 24 из которых с целью кардиоверсии, в группе РЧА – 60, 36 из которых с целью кардиоверсии. В обеих группах выполнено по 12 повторных РЧА. В Табл. 5 продемонстрирована структура госпитализаций. Между группами не выявлено различий в отношении частоты госпитализаций по поводу ССЗ: 23,8 против 28,7% (ОШ = 0,8, 95% ДИ = 0,4–1,4;  $p = 0,39$ ). В группе криоаблации частота эффективного применения стратегии «таблетка в кармане»

Таблица 3. Клинический эффект вмешательства через 6 и 12 месяцев в зависимости от вида применяемого устройства  
Table 3. Clinical success of the intervention at 6 and 12 months depending on the type of the device

Клинический эффект / Clinical effect, n (%)	Криоабляция / Cryoablation				РЧА / RFA, n = 108		p
	I генерация / I generation, n = 59		II генерация / II generation, n = 63				
	6 месяцев / 6 months	12 месяцев / 12 months	6 месяцев / 6 months	12 месяцев / 12 months	6 месяцев / 6 months	12 месяцев / 12 months	
	1	2	3	4	5	6	
Оптимальный / Optimal	50 (87,4)	47 (85,5)	46 (73,0)	47 (74,9)	85 (78,7)	77 (71,3)	p <sub>1,2</sub> = 0,89; p <sub>3,4</sub> = 1,0; p <sub>5,6</sub> = 0,68; p <sub>1,3</sub> = 0,68; p <sub>1,5</sub> = 0,81; p <sub>3,5</sub> = 0,80; p <sub>2,4</sub> = 0,89; p <sub>2,6</sub> = 0,71; p <sub>4,6</sub> = 0,90;
Удовлетворительный / Satisfactory	4 (6,8)	6 (10,9)	15 (23,8)	10 (15,9)	17 (15,7)	18 (16,7)	p <sub>1,2</sub> = 0,74; p <sub>3,4</sub> = 0,39; p <sub>5,6</sub> = 1,0; p <sub>1,3</sub> = 0,03; p <sub>1,5</sub> = 0,22; p <sub>3,5</sub> = 0,32; p <sub>2,4</sub> = 0,44; p <sub>2,6</sub> = 0,37; p <sub>4,6</sub> = 1,0;
Неудовлетворительный / Non-satisfactory	5 (8,5)	6 (10,9)	2 (3,2)	6 (9,5)	6 (5,6)	13 (12,0)	p <sub>1,2</sub> = 1,0; p <sub>3,4</sub> = 0,28; p <sub>5,6</sub> = 0,15; p <sub>1,3</sub> = 0,27; p <sub>1,5</sub> = 0,52; p <sub>3,5</sub> = 0,71; p <sub>2,4</sub> = 1,0; p <sub>2,6</sub> = 0,61; p <sub>4,6</sub> = 0,80;

Примечание: РЧА – радиочастотная абляция.  
Note: RFA – radiofrequency ablation.

Таблица 4. Клиническая эффективность. Повторные госпитализации за пределами 3 месяцев после вмешательства  
Table 4. Clinical success. Repeated hospitalization 3 months after the indexed intervention

Параметр/ Parameters	Криоабляция / Cryoablation			РЧА / RFA, n = 108	ОШ1-4 95% ДИ / OR1-4 95% CI	p
	Всего / All, n = 122	I генерация / I generation, n = 59	II генерация / II generation, n = 63			
	1	2	3			
Госпитализации по ССЗ / CVD hospitalizations, n/n (%)	44/29* (23,8)	22/14 (23,7)	22/15 (23,8)	60/31 (28,7)	0,8 (0,4;1,4)	p <sub>1,4</sub> = 0,39; p <sub>2,3</sub> = 0,99; p <sub>3,4</sub> = 0,49; p <sub>2,4</sub> = 0,49;
Кардиоверсия с привлечением медицинского персонала / Cardioversion, n/n (%)	24/15 (12,3)	9/6 (10,1)	15/9 (14,3)	31/19 (17,6)	0,7 (0,3; 1,4)	p <sub>1,4</sub> = 0,26; p <sub>2,3</sub> = 0,49; p <sub>3,4</sub> = 0,68; p <sub>2,4</sub> = 0,25;
Применение стратегии «таблетка в кармане» / “pill-in-pocket” strategy, n (%)	18 (14,8)	5 (8,5)	13 (20,6)	7 (6,5)	2,5 (1,01;6,2)	p <sub>1,4</sub> = 0,04; p <sub>2,3</sub> = 0,1; p <sub>3,4</sub> = 0,01; p <sub>2,4</sub> = 0,61;
Повторный абляции / Repeated ablations n (%)	12 (9,8)	8 (13,6)	4 (6,3)	12 (11,1)	0,9 (0,37; 2)	p <sub>1,4</sub> = 0,75; p <sub>2,3</sub> = 0,17; p <sub>3,4</sub> = 0,30; p <sub>2,4</sub> = 0,63

Примечание: \* – здесь и далее по аналогии: 44 госпитализации у 29 пациентов; ДИ – доверительный интервал; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ОШ – отношение шансов; РЧА – радиочастотная абляция.  
Note: \* – hereinafter, by analogy: 44 hospitalizations in 29 patients; CI – confidence interval; CVD – cardiovascular disease; OR – odds ratio; RFA – radiofrequency ablation.

была выше: 14,8 (n = 18) против 6,5% (ОШ = 2,5, 95% ДИ = 1,01–6,2; p = 0,04). Динамика повторных госпитализаций, а также выполнения кардиоверсии представлена на Рис. 2 и 3.

Динамика показателей качества жизни в группе криоабляции приведена в Табл. 6. Данные получены на 85 пациентах. Учитывая нормальный характер распределения признаков, для проверки статистической значимости применялся парный t-критерий. Для оценки величины эффекта рассчитывался коэффициент Коэна (dCohen). Его значения 0,2, 0,5 и 0,8 принимались как пороговые для слабого, умеренного и выраженного эффекта.

Была выявлена выраженная достоверная поло-

жительная динамика всех изучаемых параметров, включая удовлетворенность и обеспокоенность лечением. В настоящем исследовании в группе с развитием рецидивов не было выявлено значимой динамики симптомности (2,3±6,2 (95% ДИ = 0,62–5,36; p = 0,11) или суммарного показателя (1,3±5,8 (95% ДИ = 0,4–4,2; p = 0,32). При этом выявлены достоверные изменения ежедневной активности (9,2±8,1 (95% ДИ = 0,35–10,2; p = 0,03) со слабым размером эффекта (dCohen = 0,47) и умеренный положительный эффект на показатели обеспокоенности (4,1±6,3 (95% ДИ = 1,03–8,9; p = 0,01; dCohen = 0,67) и удовлетворенности лечением (10,1±9,0 (95% ДИ = 1,6–15; p = 0,01; dCohen = 0,53).



Таблица 5. Структура госпитализаций по поводу ССЗ  
Table 5. Characteristics of hospitalization for CVD

Показания к госпитализации / Indications to hospitalization	Криоабляция, / Cryoablation (n = 44)	РЧА / RFA, n = 108	P
Кардиоверсия с привлечением медицинского персонала / Cardioversion, n (%)	24 (54,5)	36 (60,0)	1,0
Имплантация ЭКС по поводу CCCУ / pacemaker implantation (sick sinus syndrome), n (%)	1 (2,2)	2 (3,3)	1,0
Повторная РЧА / repeated ablations, n (%)	12 (27,2)	12 (20)	0,5
ОКС / acute coronary syndrome, n (%)	3 (6,8)	4 (6,7)	1,0
Декомпенсация АГ / Decompensated arterial hypertension, n (%)	3 (6,8)	3 (5)	1,0
ОНМК по геморрагическому типу / hemorrhagic stroke, n (%)	1 (2,3)	0	0,4
ТИА / ОНМК по ишемическому типу / transient ischemic attack / ischemic stroke, n (%)	0	3 (5)	0,3

Примечание: ОКС – острый коронарный синдром; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; РЧА – радиочастотная абляция; CCCУ – синдром слабости синусового узла; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ЭКС – электрокардиостимулятор.  
Note: RFA – radiofrequency ablation.

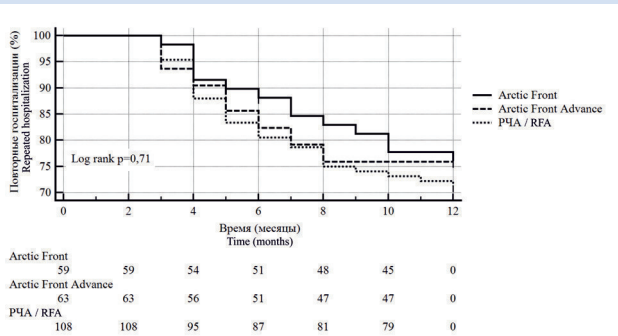


Рисунок 2. Динамика повторных госпитализаций по поводу ССЗ в изучаемых группах  
Примечание: РЧА – радиочастотная абляция.  
Figure 2. Repeated hospitalizations for CVD in the groups  
Note: RFA – radiofrequency ablation.

Обсуждение

В крупнейшем из опубликованных на сегодняшний день РКИ FIRE and ICE с включением 762 пациентов эффективность технологий также была сопоставима: частота развития рецидивов составила 34,6% в группе крио и 35,9% в группе РЧА [10]. В настоящем анализе частота повторных госпитализаций, выполнения кардиоверсии, а также повторных абляций была сопоставима между группами. Полученные данные противоречат результатам одного из поданализов исследования FIRE and ICE, показавшего преимущества криотехнологии относительно частоты госпитализаций и реабляций [10, 11].

Согласно определению Всемирной организации

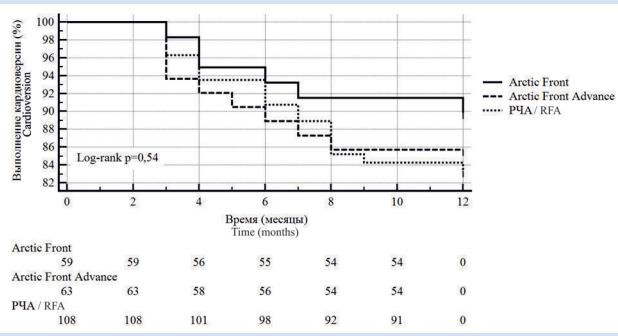


Рисунок 3. Динамика выполнения кардиоверсии  
Примечание: РЧА – радиочастотная абляция.  
Figure 3. Cardioversion  
Note: RFA – radiofrequency ablation.

здравоохранения качество жизни является характеристикой физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека, основанной на его субъективном восприятии. В настоящее время активно разрабатываются различные программы кардиологической реабилитации. Одним из наиболее важных и значимых инструментов для оценки их эффективности является динамика качества жизни пациента [11].

В нашем исследовании оценка качества жизни после криоизоляции ЛВ проводилась с помощью опросника AFEQT. Была выявлена выраженная достоверная положительная динамика всех изучаемых параметров, включая удовлетворенность и беспокойность лечением. Полученные результаты логичны

Таблица 6. Динамика показателей качества жизни после криоизоляции ЛВ, M±SD  
Table 6. Changes in the quality of life after cryoisolation of pulmonary veins, M±SD

Показатель / Parameters	Криоизоляция / Cryoisolation		Δ	95% ДИ / 95% CI	d <sub>Cohen</sub>	p
	6 месяцев / 6 months	12 месяцев / 12 months				
Суммарный показатель / Global score	67,5±7,4	75,9±6,0	8,9±6,9	6,6–10,1	1,2	<0,001
Симптомность / Symptoms	63,6±6,8	76,9±8,6	8,3±7,9	4,2–8,8	1,5	<0,001
Ежедневная активность / Daily activities	60,1±6,2	75,9±15,5	10,0±6,9	6,4–10,6	0,9	<0,001
Обеспокоенность / Treatment concerns	62,5±6,3	70,5±7,0	5,5±6,0	6,3–9,2	1,2	<0,001
Удовлетворенность / Treatment satisfaction	65,6±6,1	73,8±8,2	8,0±7,8	5,4–9,8	0,9	<0,001

Примечание: ДИ – доверительный интервал.  
Note: CI – confidence interval.

и согласуются с литературными данными. Так, в исследовании FIRE and ICE с применением опросника SF-12 была выявлена положительная динамика психического и физического компонентов здоровья после выполнения аблации [12]. В другом исследовании с применением опросника AFEQT через 6 месяцев после РЧА отмечено умеренное улучшение качества жизни [13]. В работе Raine et al. (2015) изучалась динамика качества жизни через 3 месяца после аблации в зависимости от эффективности. При наличии рецидива достоверной динамики показателей не выявлено [14]. В других работах показана положительная динамика качества жизни даже при развитии возврата ФП. Так, в одном из поданализов исследования STAR AF была изучена связь качества жизни и нагрузки ФП у пациентов с развитием симптомных рецидивов. Бремя ФП до 4,7 часов в месяц было связано с улучшением качества жизни, несмотря на наличие рецидива [15]. В настоящем исследовании в группе с развитием рецидивов не было выявлено значимой динамики симптомности или суммарного показателя. При этом выявлены достоверные изменения ежедневной активности со слабым размером эффекта и умеренный положительный эффект на показатели беспокойности и удовлетворенности лечением, что, на наш взгляд, во многом объяснимо повышением информированно-

сти пациента о возможных результатах и дальнейшей тактике лечения, что активно применяется в нашем центре.

Таким образом, в настоящем исследовании был изучен клинический эффект криотехнологии в сравнении с группой РЧА на основании предложенной трехступенчатой шкалы оценки эффекта. Кроме того, с применением специфичного к ФП опросника AFEQT была изучена динамика качества жизни после криоаблации.

### Заключение

Клиническая эффективность криобаллонной и радиочастотной изоляции ЛВ сопоставима. Криоаблация характеризуется значимым улучшением всех показателей качества жизни на основании данных шкалы AFEQT.

### Конфликт интересов

Чичкова Т.Ю. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Мамчур С.Е. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Хоменко Е.А. заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

### Информация об авторах

*Чичкова Татьяна Юрьевна*, научный сотрудник лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

*Мамчур Сергей Евгеньевич*, доктор медицинских наук, заведующий отделом диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, заведующий лабораторией нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

*Хоменко Егор Александрович*, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», врач сердечно-сосудистый хирург кабинета рентгенохирургических методов диагностики и лечения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация.

### Вклад авторов в статью

*ЧТЮ* – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*МСЕ* – анализ данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*ХЕА* – получение данных, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

### Author Information Form

*Chichkova Tatyana Yu.*, researcher at the Laboratory of Cardiac Arrhythmia and Pacing, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

*Mamchur Sergei E.*, PhD, Head of the Department of Cardiovascular Diseases Diagnostics, Head of the Laboratory of Cardiac Arrhythmia and Pacing, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

*Khomenko Yegor A.*, PhD, researcher at the Laboratory of Cardiac Arrhythmia and Pacing, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, interventional cardiologist at the State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region “Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary n.a. academician L.S. Barbarash”, Kemerovo, Russian Federation.

### Author Contribution Statement

*ChTYu* – significant contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*MSE* – data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*KhEA* – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. Available at: [http://www.heartrhythmjournal.com/article/S1547-5271\(17\)30590-8/fulltext](http://www.heartrhythmjournal.com/article/S1547-5271(17)30590-8/fulltext). (accessed 06.12.2018).
2. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016; 37 (38): 2893-2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210
3. Мамчур И.Н., Чичкова Т.Ю., Каретникова В.Н., Мамчур С.Е., Романова М.П. Механическая функция левого предсердия и ее нарушения после антральной изоляции легочных вен. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; Т. 7. №2:137-145. doi: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-2-137-145>
4. Montbleau K.E., King D., Henault L., Magnani J.W. Health literacy, health-related quality of life and atrial fibrillation. Cogent Med. 2017; 4: 1412121. doi: 10.1080/2331205X.2017.1412121 (11.12.2017).
5. Romero J. R., Wolf P. A. Epidemiology of Stroke: Legacy of the Framingham Heart Study. Glob Heart. 2013; 8 (1): 67-75.
6. Stewart S., Murphy N.F., A. Walker A., McGuire A., McMurray J.J.V. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. Heart. 2004; 90(3): 286-292.
7. Reynolds M.R., Lamotte M., Todd D., Khaykin Y, Eggington S, Tsintzos S, Klein G. Cost-effectiveness of cryoballoon ablation for the management of paroxysmal atrial fibrillation. Europace. 2014; 16(5): 652-659. doi: 10.1093/europace/eut380.
8. Verma A., Champagne J., Sapp J., Essebag V, Novak P, Skanes A, Morillo CA, Khaykin Y, Birnie D. Discerning the incidence of symptomatic and asymptomatic episodes of atrial fibrillation before and after catheter ablation (DISCERN AF): a prospective, multicenter study. JAMA Intern Med. 2013; 173(2): 149-156. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.1561.
9. Чичкова Т.Ю., Мамчур С.Е., Иваницкий Э.А., Бохан Н.С., Кропоткин Е.Б., Хоменко Е.А., Романова М.П. Сравнение эффективности радиочастотной и криоабляции фибрилляции предсердий на основании опыта двух центров. Вестник аритмологии. 2017; 88: 30-35.
10. Kuck K.H., Brugada J., Fumkranz A. et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2016; Vol. 374(23): 2235-2245.
11. Горбунова Е.В., Горшкова Т.В., Романова М.П., Макаров С.А. Влияние обучающей программы на психологические аспекты качества жизни пациентов с протезированными клапанами сердца. Терапевтический архив. 2012; 84(11): 42-46.
12. Kuck K.H., Fumkranz A., Chun K.R., Metzner A., Ouyang F., Schlüter M., Elvan A. et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. Eur Heart J. 2016; 37(38): 2858-2865. doi: 10.1093/eurheartj/ehw285
13. Bai Y., Bai R., Wu J.H., Zhang T., Liu N., Shi X.-B., Liu X.-Y. et al. Differences in Quality of Life Between Atrial Fibrillation Patients with Low Stroke Risk Treated With and Without Catheter Ablation. J Am Heart Assoc. 2015; 16;4(9): e002130. doi: 10.1161/JAHA.115.002130
14. Raine D., Langley P., Shepherd E., Lord S., Murray S., Murray A., Bourke J.P. Effect of catheter ablation on quality of life in patients with atrial fibrillation and its correlation with arrhythmia outcome. Open Heart. 2015; 10;2(1): e000302. doi: 10.1136/openhrt-2015-000302.
15. R. Mantovan, L. Macle, G. De Martino, Chen J., Morillo C.A., Novak P. et al. Relationship of quality of life with procedural success of atrial fibrillation (AF) ablation and postablation AF burden: substudy of the STAR AF randomized trial. Can J Cardiol. 2013; 29(10): 1211-1217. doi: 10.1016/j.cjca.2013.06.006.

## REFERENCES

1. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. Available at: [http://www.heartrhythmjournal.com/article/S1547-5271\(17\)30590-8/fulltext](http://www.heartrhythmjournal.com/article/S1547-5271(17)30590-8/fulltext). (accessed 06.12.2018).
2. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016; 37 (38): 2893-2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210
3. Mamchur I.N., Chichkova T.Y., Karetnikova V.N., Mamchur S.E., Romanova M.P. Left atrial mechanical function and its disorders after pulmonary vein antrum isolation. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018; 7(2):137-145. (In Russian) doi: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-2-137-145>
4. Montbleau K.E., King D., Henault L., Magnani J.W. Health literacy, health-related quality of life and atrial fibrillation. Cogent Med. 2017; 4: 1412121. doi: 10.1080/2331205X.2017.1412121 (11.12.2017).
5. Romero J. R., Wolf P. A. Epidemiology of Stroke: Legacy of the Framingham Heart Study. Glob Heart. 2013; 8 (1): 67-75.
6. Stewart S., Murphy N.F., A. Walker A., McGuire A., McMurray J.J.V. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. Heart. 2004; 90(3): 286-292.
7. Reynolds M.R., Lamotte M., Todd D., Khaykin Y, Eggington S, Tsintzos S, Klein G. Cost-effectiveness of cryoballoon ablation for the management of paroxysmal atrial fibrillation. Europace. 2014; 16(5): 652-659. doi: 10.1093/europace/eut380.
8. Verma A., Champagne J., Sapp J., Essebag V, Novak P, Skanes A, Morillo CA, Khaykin Y, Birnie D. Discerning the incidence of symptomatic and asymptomatic episodes of atrial fibrillation before and after catheter ablation (DISCERN AF): a prospective, multicenter study. JAMA Intern Med. 2013; 173(2): 149-156. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.1561.
9. Chichkova T.Yu., Mamchur S.E., Ivanitsky E.A., Bokhan N.S., Kroptkin E.B., Khomenko E.A., Romanova M.P. Comparison of effectiveness of radiofrequency ablation and cryoablation of atrial fibrillation based on the experience of two clinical centers. Journal of Arrhythmology. 2017; 88: 30-35. (In Russian)
10. Kuck K.H., Brugada J., Fumkranz A. et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2016; Vol. 374(23): 2235-2245.
11. Gorbunova E.V., Gorshkova T.V., Romanova M.P., Makarov S.A. Impact of a learning program on the psychological aspects of quality of life in patients with prosthetic heart valves. Terapevticheskii Arkhiv. 2012; 84(11): 42-46. (In Russian)
12. Kuck K.H., Fumkranz A., Chun K.R., Metzner A., Ouyang F., Schlüter M., Elvan A. et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. Eur Heart J. 2016; 37(38): 2858-2865. doi: 10.1093/eurheartj/ehw285
13. Bai Y., Bai R., Wu J.H., Zhang T., Liu N., Shi X.-B., Liu X.-Y. et al. Differences in Quality of Life Between Atrial Fibrillation Patients with Low Stroke Risk Treated With and Without Catheter Ablation. J Am Heart Assoc. 2015; 16;4(9): e002130. doi: 10.1161/JAHA.115.002130
14. Raine D., Langley P., Shepherd E., Lord S., Murray S., Murray A., Bourke J.P. Effect of catheter ablation on quality of life in patients with atrial fibrillation and its correlation with arrhythmia outcome. Open Heart. 2015; 10;2(1): e000302. doi: 10.1136/openhrt-2015-000302.
15. R. Mantovan, L. Macle, G. De Martino, Chen J., Morillo C.A., Novak P. et al. Relationship of quality of life with procedural success of atrial fibrillation (AF) ablation and postablation AF burden: substudy of the STAR AF randomized trial. Can J Cardiol. 2013; 29(10): 1211-1217. doi: 10.1016/j.cjca.2013.06.006.

**Для цитирования:** Т.Ю. Чичкова, С.Е. Мамчур, Е.А. Хоменко. Клиническая эффективность криобаллонной изоляции легочных вен у пациентов с фибрилляцией предсердий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7 (4S): 6-14. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-6-14

**To cite:** T.Y. Chichkova, S.E. Mamchur, E.A. Khomenko. Clinical success of cryoballoon pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018; 7 (4S): 6-14. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-6-14





УДК 616.1

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-15-23

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕАБИЛИТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ КОРОНАРНОМУ ШУНТИРОВАНИЮ

Ю.А. Аргунова , С.А. Помешкина, А.А. Иноземцева, Е.Г. Моськин, О.Л. Барбараш

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

### Основные положения

- В исследовании продемонстрирована безопасность и клиническая эффективность включения контролируемых физических тренировок в программу преабилитации пациентов перед коронарным шунтированием.
- Показано снижение частоты развития послеоперационных осложнений госпитального периода, а также улучшение показателей качества жизни пациентов с активной программой преабилитации.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ  
ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель	Оценить клиническую эффективность включения физических тренировок высокой интенсивности в программу преабилитации пациентов перед коронарным шунтированием (КШ).
Материалы и методы	В исследование включено 38 пациентов мужского пола перед КШ в условиях искусственного кровообращения. После оценки критериев включения и исключения пациенты были рандомизированы на две группы: группа 1 (n = 20) с включением контролируемых тренировок на тредмиле и группа 2 (n = 18) без включения физических тренировок. Тренировки проводились под контролем параметров гемодинамики и мониторингом электрокардиограммы ежедневно в течение 7 дней. Интенсивность нагрузки определялась по показателям кардиопульмонального нагрузочного теста и составляла 80% от максимального потребления кислорода. Анализ послеоперационных осложнений проводился в госпитальном периоде, оценка показателей качества жизни выполнялась с помощью стандартного опросника SF-36 за 7–10 суток до операции и в послеоперационном периоде на 7–10-е сутки. Параметры приверженности к медикаментозной и немедикаментозной терапии оценивались в течение 6 месяцев после операции.
Результаты	В группе пациентов с включением контролируемых физических тренировок высокой интенсивности в программу преабилитации отмечена значительно более низкая частота развития послеоперационных осложнений в госпитальном периоде по сравнению с пациентами без использования физических тренировок (p = 0,002). Пациенты группы физических тренировок перед операцией имели значительно лучшие значения при оценке психологического компонента здоровья (МН) по сравнению с группой без использования физических тренировок (48,9±7,60 и 39,1±6,80 баллов соответственно; p = 0,03) на 7–10 сутки после КШ. Через 6 месяцев после операции среди пациентов с активной программой преабилитации достоверно реже встречались курильщики по сравнению с пациентами без тренировок (p = 0,04), а также отмечалась тенденция к улучшению приверженности к медикаментозной терапии и достижению компенсации артериальной гипертензии.
Заключение	Продemonстрирована безопасность и эффективность включения физических тренировок в программу преабилитации с позиции улучшения клинических исходов КШ, а также повышения показателей качества жизни и приверженности к лечению данной категории пациентов.
Ключевые слова	Ишемическая болезнь сердца • Коронарное шунтирование • Преабилитация • Реабилитация • Физические тренировки • Качество жизни

Поступила в редакцию: 06.10.18; поступила после доработки: 28.10.18; принята к печати: 10.11.18

## CLINICAL EFFICIENCY OF PREHABILITATION PROGRAM IN PATIENTS UNDERGOING CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

Y.A. Argunova , S.A. Pomeshkina, A.A. Inozemtseva, E.G. Moskin, O.L. Barbarash

Для корреспонденции: Аргунова Юлия Александровна, e-mail: argunova-u@mail.ru, тел. +79235170351; адрес: 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновы́й бульвар, 6

Corresponding author: Argunova Yulia A., e-mail: argunova-u@mail.ru, тел. +79235170351; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnoviy blvd.



Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- The study proved the safety and clinical efficacy of prehabilitation program with supervised exercise training for elective coronary artery bypass grafting.
- The number of complications decreased in the postoperative period. Quality of life indicators improved in patients undergoing prehabilitation program.

Aim	To evaluate clinical efficacy of high-intensity exercise training included in the prehabilitation program for elective coronary artery bypass grafting (CABG).
Methods	38 male patients were included in the study before on-pump CABG. After fulfilling the inclusion/exclusion criteria, patients were randomized into two groups: Group 1 patients (n = 20) underwent supervised treadmill exercise, and Group 2 patients (n = 18) were referred to surgery without any exercise training. Patients underwent a 7-day exercise training with daily measurements of hemodynamic parameters and electrocardiogram (ECG) monitoring. The load intensity was measured with cardiopulmonary exercise testing and accounted for 80% of the maximal oxygen uptake. Postoperative complications were recorded in the in-hospital period and analyzed. Quality of life indicators were measured by the SF-36 standard version 7–10 days prior to surgery and on days 7–10 of the postoperative period. Adherence to drug and non-drug therapy was assessed during the 6-month follow-up.
Results	There was a significantly lower incidence of postoperative complications during the in-hospital period in patients undergoing prehabilitation program with supervised high-intensity exercise training, compared with patients without any exercise training (p = 0.002). Group 1 patients had reliably better mental health (MH) scores compared with Group 2 patients (48.9±7.60 vs. 39.1±6.80 scores, respectively; p = 0.03) on days 7–10 after CABG. Six months after the CABG, patients who underwent prehabilitation exercise training were less likely to resume smoking than patients without any exercise training (p = 0.04). The tendency towards improved adherence to drug therapy and compensation in arterial hypertension has been determined among Group 1 patients.
Conclusion	Exercise training included in the prehabilitation program proved to be safe and effective in terms of improved clinical outcomes after CABG, quality of life and adherence to treatment in this group of patients.
Keywords	Coronary artery disease • Coronary artery bypass grafting • Prehabilitation • Rehabilitation • Exercise training • Quality of life

Received: 06.10.18; received in revised form: 28.10.18; accepted: 10.11.18

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия	ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ФК – функциональный класс
ИМТ – индекс массы тела	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
КШ – коронарное шунтирование	

Введение

Коронарное шунтирование (КШ) продолжает оставаться приоритетным методом хирургического лечения ишемической болезни сердца (ИБС). Предполагается, что число пациентов, подвергаемых КШ в Европе, к 2020 г. возрастет на 25%. При этом значительную их часть будут составлять лица пожилого возраста, физическая активность которых в период ожидания операции значительно ограничена. Одной из проблем ведения этой категории пациентов в послеоперационном периоде может явиться несоответствие между восстановленным

потенциалом сердечно-сосудистой системы и физическим статусом пациентов [1].

Увеличение числа выполняемых операций КШ за счет роста числа пациентов старшего возраста, пациентов высокого риска с тяжелой коморбидностью актуализирует необходимость мультидисциплинарного подхода к мероприятиям по вторичной профилактике, призванным улучшить качество жизни и прогноз пациентов. В частности, возникает вопрос: могут ли эти мероприятия начинаться с предоперационного периода? Представляется рациональным использовать период ожидания и подготовки к операции,

в том числе, для обучения пациентов, мероприятий по психокоррекции, а также оптимизации физического статуса [2, 3].

Имеются данные, что включение мероприятий по преабилитации на предоперационном периоде КШ способствует уменьшению числа послеоперационных осложнений со стороны бронхо-легочной системы, сокращению срока пребывания больных в стационаре, а также улучшению функционального статуса пациентов [4–6].

**Цель** настоящего исследования – оценка клинической эффективности включения физических тренировок высокой интенсивности в программу преабилитации пациентов перед КШ.

### Материал и методы

Было обследовано 38 пациентов мужского пола со стабильной ИБС, поступивших в клинику для подготовки к выполнению КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК). Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом, всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие. В исследование не включались пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, препятствующими проведению физических тренировок (хроническая обструктивная болезнь легких тяжелой степени, воспалительные заболевания, патология опорно-двигательного аппарата и мышечной системы, резидуальные явления после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК); с сочетанием ИБС и клапанных пороков сердца; со значимыми стенозами брахиоцефальных артерий, требующих хирургической коррекции; с наличием тяжелых нарушений ритма и проводимости сердца, фибрилляции предсердий; тромбофлебитами и варикозной болезнью вен нижних конечностей с хронической венозной недостаточностью 3–4 степени; атеросклерозом артерий нижних конечностей с хронической ишемией нижних конечностей выше ПА стадии, реконструктивными операциями на периферических артериях в анамнезе; аневризмами и диссекциями аорты; декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН); клиникой стенокардии IV функционального класса (ФК) и ХСН III ФК (NYHA) и выше; неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ); фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 40%; острым коронарным синдромом; значимым стенозом ствола левой коронарной артерии.

В предоперационном периоде, помимо общеклинического обследования, всем пациентам был проведен кардиопульмональный нагрузочный тест с расчетом параметров тренировок.

Показатели качества жизни оценивались с помощью стандартного опросника SF-36 за 7–10 суток до операции и в послеоперационном периоде на 7–10-е сутки.

После оценки критериев включения и исключения пациенты были рандомизированы на две группы методом конвертов. Пациентам группы 1 ( $n = 20$ , средний возраст 61,5 [55; 64] лет) на фоне стандартной медикаментозной терапии (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-блокаторы, статины, ацетилсалициловая кислота), занятий лечебной и дыхательной гимнастикой, дозированной ходьбой, психокорректирующих мероприятий, был проведен курс тренировок на тредмиле. Тренировки проводились под контролем параметров гемодинамики и мониторингом электрокардиограммы ежедневно в течение 7 дней. Каждая тренировка состояла из подготовительного (5 мин), основного (30 мин) и заключительного (5 мин) периодов. При расчете тренирующих параметров использовался показатель пикового потребления кислорода ( $VO_2$  peak), определенный при проведении кардиопульмонального нагрузочного теста. Интенсивность нагрузки составляла 80% от максимального потребления кислорода.

Нагрузочные параметры тренировок на тредмиле определяли, исходя из следующей формулы [7, 8]:

$$\text{Целевое } VO_2 = 0,1 \times (\text{скорость}) + 1,8 \times (\text{скорость}) \times (\text{угол наклона}) + 3,5$$

Где целевое  $VO_2$  составляет 80% от  $VO_2$  peak, скорость – в м/мин, угол наклона – в %.

Пациентам группы 2 ( $n = 18$ , средний возраст 62,0 [56; 65] лет) подготовка к операции проводилась в том же объеме, но без включения физических тренировок.

Всем пациентам проводилось КШ в условиях ИК в полном объеме.

Статистический анализ выполнялся в программе Statistica 10.0 (Statsoft, США) и включал в себя вычисление абсолютных значений и их долей в процентах, а также медианы и интерквартильного размаха (Me [Q25; Q75]). Распределение данных отличалось от нормального, поэтому межгрупповые различия оценивались по непараметрическим критериям:  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса и критерий Фишера – для сравнения двух независимых групп по качественному признаку, критерий Манна-Уитни – для сравнения двух независимых групп по количественному признаку. Различия считались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты

Анализ основных клинико-анамнестических параметров, оцененных до операции не показал значимых межгрупповых различий (Табл. 1).

Пациенты также не различались по основным показателям кардиопульмонального нагрузочного теста, оцененным до начала тренировок (Табл. 2).

Анализ показателей качества жизни, оцененных до выполнения КШ, также продемонстрировал сопоставимость изучаемых групп по параметрам физического

**Таблица 1.** Сравнительная клинико-anamнестическая характеристика пациентов в предоперационном периоде в зависимости от программы преабилитации  
**Table 1.** Comparative clinical and demographic data of the study population in the preoperative period, depending on the prehabilitation program

Показатель / Parameter	Группа 1 / Group 1 (n = 20)	Группа 2 / Group 2 (n = 18)	P
Возраст, лет / Age, years (Me [Q25; Q75])	61,5 [55; 64]	62,0 [56; 65]	>0,05
Работают, n (%) / Employed, n (%)	10 (50)	8 (44)	>0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> / BMI, kg/m <sup>2</sup> (Me [Q25; Q75])	27,1 [25; 30]	28,6 [27,3; 30,7]	>0,05
Курение, n (%) / Smokers, n (%)	6 (30)	7 (39)	>0,05
EuroScore, баллы / EuroScore, scores (Me [Q25; Q75])	0,75 [0,78; 0,8]	0,85 [0,75; 1,07]	>0,05
Длительность ИБС, лет / Duration of coronary artery disease, years (Me [Q25; Q75])	1,0 [0,5; 3,5]	1,0 [1; 7]	>0,05
Наличие АГ, n (%) / Arterial hypertension, n (%)	16 (80)	17 (88)	>0,05
Длительность АГ, лет / Duration of arterial hypertension, years (Me [Q25; Q75])	4,5 [2,5; 6,5]	5,0 [3; 10]	>0,05
ФК стенокардии, n (%) / Angina pectoris, n (%): 0-I II III	3 (15) 15 (75) 2 (10)	3 (16) 12 (66) 3 (16)	>0,05
ФК ХСН, n (%) / Heart failure (NYHA), n (%): 0-I II	0 20 (100)	0 18 (100)	>0,05
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%) / Prior myocardial infarction, n (%)	10 (50)	9 (50)	>0,05
ОНМК в анамнезе, n (%) / Prior stroke, n (%)	1 (5)	1 (5)	>0,05
СД в анамнезе, n (%) / A positive history of diabetes mellitus, n (%)	3 (15)	4 (22)	>0,05
ФВ ЛЖ, % / Left ventricular ejection fraction, % (Me [Q25; Q75])	64,0 [61; 67,5]	64,5 [60; 65]	>0,05
Тяжесть поражения коронарных артерий (Syntax), баллы / Syntax score (Me [Q25; Q75])	25,0 [14,0; 30,2]	23,5 [15,8; 27,0]	>0,05

**Примечание:** Группа 1 – пациенты с включением тренировок на этапе предоперационной подготовки, группа 2 – пациенты без тренировок на этапе предоперационной подготовки; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СД – сахарный диабет; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс.  
**Note:** BMI – body mass index, NYHA – New York Heart Association.

**Таблица 2.** Исходные показатели кардиопульмонального нагрузочного теста у пациентов в зависимости от программы преабилитации  
**Table 2.** Baseline cardiopulmonary test parameters depending on the prehabilitation program

Показатель / Parameter Me [Q25; Q75]	Группа 1 / Group 1 (n = 20)	Группа 2 / Group 2 (n = 18)	P
VO <sub>2</sub> peak, мл/мин/кг / VO <sub>2</sub> peak, ml/min/kg	14,9 [13,3; 18,2]	15,2 [13,9; 16,8]	>0,05
Анаэробный порог, мл/мин/кг / Anaerobic threshold, ml/min/kg	12,9 [10,4; 14,3]	13,3 [11,7; 15,7]	>0,05
Пиковая ЧСС, уд/мин / Peak heart rate, beats/min	116,5 [105,5; 133,0]	118,0 [105,0; 132,0]	>0,05
ТФН, Вт / Exercise tolerance, watts	86,5 [75,0; 100,0]	87,0 [75,0; 100,0]	>0,05

**Примечание:** ТФН – толерантность к физическим нагрузкам, ЧСС – частота сердечных сокращений.

(Physical health – PH) и психического (Mental health – MH) компонентов здоровья. Так, показатель PH в группах с включением тренировок и без таковых составил 42,3±11,62 и 43,5±13,67 соответственно (p>0,05), MH – 45,7±7,02 и 44,5±8,12 баллов соответственно (p>0,05).

В группе пациентов с включением физических тренировок в программу преабилитации не было отмечено осложнений в виде усугубления клиники коронарной и сердечной недостаточности, переносимость нагрузок была хорошей.

Пациенты также не различались по основным параметрам интраоперационного периода (Табл. 3).

В послеоперационном периоде на госпитальном этапе оценивались следующие параметры: продол-

жительность пребывания пациента в отделении реанимации и стационаре в целом, а также такие осложнения послеоперационного периода, как инфаркт миокарда, ОНМК, нарушения сердечного ритма (в том числе фибрилляция предсердий), сердечная недостаточность, требующая инотропной поддержки, гидроторакс и гидроперикард, требующие пункции. Показано, что в группе пациентов с использованием активной программы преабилитации не было выявлено случаев развития инфарктов миокарда, ОНМК в послеоперационном периоде. В то же время в группе без физических тренировок был отмечен 1 случай инфаркта миокарда и ОНМК, а также большая частота развития нарушений ритма сердца, сердечной недостаточности и гидроторакса,

требующего выполнения пункции плевральной полости (Табл. 4).

Таким образом, в группе пациентов с использованием активной программы преабилитации, включающей контролируемые физические тренировки высокой интенсивности, отмечалась значимо более низкая частота развития послеоперационных осложнений в госпитальном периоде по сравнению с пациентами без использования физических тренировок ( $p = 0,002$ ).

Анализ показателей качества жизни в послеоперационном периоде продемонстрировал значимо лучшие значения при оценке психологического компонента здоровья (МН – Mental Health) в группе физических тренировок перед операцией по сравнению с группой без использования физических тренировок ( $48,9 \pm 7,60$  и  $39,1 \pm 6,80$  баллов соответ-

ственно;  $p = 0,03$ ). По показателю физического компонента здоровья (РН) значимых различий выявлено не было (Рис. 1).

Через 6 месяцев после операции в изучаемых группах был проведен анализ клинических параметров, а также социального статуса пациентов и приверженности к медикаментозной и немедикаментозной терапии. Показано, что среди пациентов с включением физических тренировок в программу преабилитации через полгода после операции достоверно реже встречались курильщики по сравнению с группой без тренировок на этапе предоперационной подготовки ( $p = 0,04$ ), в то время как до операции группы были сопоставимы по этому показателю. Кроме того, отмечено статистически незначимое большее число пациентов, вернувшихся к труду после операции, а также тенденция

Таблица 3. Параметры интраоперационного периода у пациентов в зависимости от включения физических тренировок в программу преабилитации

Table 3. Intraoperative parameters in patients, depending on the inclusion of the exercise training in the prehabilitation program

Показатель / Parameter	Группа 1 / Group 1 (n = 20)	Группа 2 / Group 2 (n = 18)	p
Общее время операции, мин / CABG duration, min (Me [Q25; Q75])	192 [175; 230]	190 [180; 240]	>0,05
Время пережатия аорты, мин / Aortic cross-clamp time, min (Me [Q25; Q75])	48,5 [41; 51,5]	50,3 [44; 55]	>0,05
Длительность ИК, мин / CPB time, min (Me [Q25; Q75])	80,5 [73,5; 88]	79,6 [73; 87,5]	>0,05
Количество шунтов, n / Number of grafts, n (Me [Q25; Q75])	2,5 [2; 3]	2,5 [2; 3]	>0,05
Кратность кардиоплегии, n / Frequency of cardioplegia, n (Me [Q25; Q75])	2 [1; 2]	2,5 [2; 3]	>0,05
Минимальная бесперфузионная температура тела, 0C / Lowest body temperature without perfusion, 0C (Me [Q25; Q75])	35,6 [35,1; 35,7]	35,6 [35,3; 35,7]	>0,05
Минимальное систолическое АД, мм рт. ст. / Lowest systolic BP, mmHg (Me [Q25; Q75])	100 [92; 109]	100 [95; 105]	>0,05
Качество анестезии, n (%) / Anesthesia quality, n (%): - Пропофол / Propofol - Севофлуран / Sevoflurane - Комбинированная (пропофол+севофлуран) / Combined (propofol+sevoflurane)	19 (95) 0 1 (5)	17 (94,4) 0 1 (5,6)	>0,05

Примечание: АД – артериальное давление; ИК – искусственное кровообращение.  
Note: BP – blood pressure, CABG – coronary artery bypass grafting, CPB – cardiopulmonary bypass.

Таблица 4. Клинические параметры послеоперационного периода пациентов после коронарного шунтирования в зависимости от программы преабилитации

Table 4. Clinical parameters of patients after coronary artery bypass grafting in the postoperative period, depending on the prehabilitation program

Показатель / Parameter	Группа 1 / Group 1 (n = 20)	Группа 2 / Group 2 (n = 18)	p
Время нахождения в реанимации, час / ICU length of stay, hour (Me [Q25; Q75])	23 [22; 24]	21 [20; 23]	>0,05
Время нахождения в стационаре, сутки / In-hospital length of stay, day (Me [Q25; Q75])	11 [10; 12]	12 [10; 12]	>0,05
Осложнения / Complications			
Осложнения раннего послеоперационного периода, n (%) / Early postoperative complications, n (%)	3 (15)	12 (66,6)	0,0045
Инфаркт миокарда, n (%) / Myocardial infarction, n (%)	0	1 (5,5)	>0,05
ОНМК, n (%) / Stroke, n (%)	0	1 (5,5)	>0,05
Нарушения ритма, n (%) / Arrythmia, n (%)	2 (10)	3 (16,6)	>0,05
Сердечная недостаточность, n (%) / Heart failure, n (%)	1 (5)	5 (27,7)	>0,05
Гидроторакс, n (%) / Hydrothorax, n (%)	0	2 (11)	>0,05
Гидроперикард, n (%) / Hydropericardium, n (%)	0	0	–

Примечание: ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.  
Note: ICU – intensive care unit.



к лучшей приверженности медикаментозной терапии и достижению компенсации АГ в группе пациентов с активной программой преабилитации (Табл. 5).

В то же время следует отметить, что удельный вес пациентов, придерживающихся 4-компонентной схемы терапии ИБС в послеоперационном периоде, оказался крайне низок и не превысил 32% в общей группе при отсутствии значимых межгрупповых различий.

Также обращает на себя внимание некоторое увеличение показателя ИМТ в обеих группах в динамике, что также свидетельствует о низкой приверженности к немедикаментозной терапии и соблюдению рекомендаций по модификации образа жизни.

Обращает на себя внимание также и низкая приверженность пациентов к соблюдению рекомендаций по физическим нагрузкам. Анализ показал, что рекомендации по прогулочной ходьбе со-

блюдали 81% пациентов в общей группе, в то время как занятия на тренажерах продолжили лишь 3 пациента (7,8%) из группы с активной программой преабилитации. При этом значимых межгрупповых различий по этим параметрам выявлено не было.

Обсуждение

Согласно данным литературы, низкая толерантность к физическим нагрузкам в предоперационном периоде ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и продлением сроков госпитализации после кардиальных и некардиальных операций [2, 9–11]. Это актуализирует необходимость использования физической реабилитации не только в послеоперационном периоде, но и включение физической реабилитации в программу предоперационной подготовки пациентов [12].

Результаты настоящего исследования продемонстрировали безопасность включения контролируемых физических тренировок высокой интенсивности в программу преабилитации пациентов перед КШ. Более того, согласно полученным данным, у пациентов с активной программой преабилитации была отмечена достоверно меньшая суммарная частота осложнений раннего послеоперационного периода. Одним из возможных механизмов протективного влияния физических тренировок может рассматриваться эффект ишемического preconditionирования, достигаемый при использовании нагрузок высокой интенсивности (60-84% от максимального потребления кислорода [7]). В ранее проведенных исследованиях среди пациентов после чрескожных коронарных вмешательств показан кардиопротективный эффект тренировок высокой интенсивности [13]. Эти данные подтверждаются также работами в когорте пациентов перед КШ.

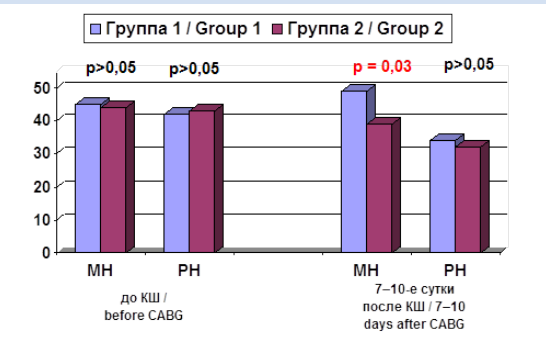


Рисунок 1. Динамика показателей качества жизни в периоперационном периоде коронарного шунтирования в зависимости от программы преабилитации  
Примечание: КШ – коронарное шунтирование.  
Figure 1. Changes in quality of life indicators in the perioperative period of coronary artery bypass grafting depending on the prehabilitation program  
Note: CABG – coronary artery bypass surgery; MH – Mental Health; PH – Physical Health.

Таблица 5. Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от программы преабилитации через 6 месяцев после коронарного шунтирования  
Table 5. Comparative assessment of patients depending on the prehabilitation program 6 months after coronary artery bypass grafting

Показатель / Parameter	Группа 1 / Group 1 (n = 20)	Группа 2 / Group 2 (n = 18)	P
Курение, n (%) / Smokers, n (%)	2 (10)	7 (39)	0,04
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> / BMI, kg/m <sup>2</sup> (Me [Q25; Q75])	29,4 [25,9; 32,2]	29,7 [28,6; 30,4]	>0,05
Социальный статус, n (%) / Social status, n (%): Работают / Employed Присвоена группа инвалидности / Disabled	8 (40) 0	4 (22) 0	>0,05
Возвращение к труду / Return to work, %	80	50	>0,05
Компенсация АГ / Compensation in AH, n (%)	16 (80)	10 (55)	>0,05
Наличие клиники стенокардии / Signs and symptoms of angina, n (%):	1 (5)	1 (5,5)	>0,05
ФК ХСН / CHF functional class, n (%): 0-I II III	0 20 (100) 0	0 17 (94) 1 (5,5)	>0,05
Соблюдение 4 компонентной схемы лечения ИБС / Adherence to a 4-component CAD therapy, n (%)	8 (40)	4 (22)	>0,05

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела; ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности.  
Note: AH – arterial hypertension, BMI – body mass index, CAD – coronary artery disease, CHF – congestive heart failure.

Так, в исследовании Arthur с соавт. (2000) в предоперационном периоде КШ применялись контролируемые тренировки мощностью 40–70% от пикового потребления кислорода, продолжительностью 30 минут дважды в неделю на протяжении 8 недель. На фоне включения тренировок отмечалось сокращение сроков пребывания пациентов в палате интенсивной терапии и общего срока госпитализации. Показатели качества жизни в группе тренировок по сравнению с группой контроля были также значимо лучше [14].

Результаты настоящего исследования также демонстрируют лучшие показатели качества жизни в аспекте психологического компонента здоровья в группе физических тренировок, в то время как по показателю физического компонента здоровья значимых различий выявлено не было. В то же время, по данным Tew с соавт. (2017), отмечены лучшие показатели качества жизни по физическому компоненту здоровья среди пациентов с включением 4-недельного курса тренировок перед хирургической коррекцией аневризмы аорты [15]. В исследовании Sawatzky с соавт. (2014) [6] также продемонстрировано улучшение показателей качества жизни и приверженности к терапии у пациентов с включением физических тренировок в программу реабилитации перед КШ. Однако ограничением данного исследования можно считать отсутствие единого протокола применяемых тренировок и разнородность использованных нагрузок (ходьба, велотренировки, силовые упражнения).

Результаты, полученные при анализе показателей приверженности к медикаментозной и немедикаментозной терапии, согласуются с ранее опубликованными данными изучаемой категории пациентов. Так, через три месяца после выполнения КШ приверженность к четырехкомпонентной терапии ИБС составила 49%, кроме того, отмечалось увеличение пациентов с абдоминальным ожирением несмотря на отсутствие статистически значимой динамики ИМТ [16]. В то же время доказано, что низкая приверженность к терапии является пре-

диктором неблагоприятного прогноза, в том числе в когорте пациентов, подвергшихся КШ [16–18], что, безусловно, актуализирует проблему поиска путей повышения приверженности. Одним из путей повышения приверженности может выступать использование физических тренировок. Ранее показано улучшение показателей приверженности у пациентов с АГ при использовании физических тренировок [19], а также в когорте пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию [20].

Таким образом, физические тренировки в предоперационном периоде КШ могут рассматриваться как безопасный и эффективный инструмент с позиции оптимизации исходов хирургического вмешательства, а также повышения качества жизни и приверженности к терапии.

## Заключение

Результаты выполненного исследования демонстрируют тенденцию к улучшению клинических исходов коронарного шунтирования, а также повышению показателей качества жизни и приверженности к лечению пациентов с включением физических тренировок в программу реабилитации. Это актуализирует необходимость разработки и внедрения программы реабилитации пациентов перед КШ с целью оптимизации результатов хирургического лечения.

## Конфликт интересов

Ю.А. Аргунова заявляет об отсутствии конфликта интересов, С.А. Помешкина заявляет об отсутствии конфликта интересов, А.А. Иноземцева заявляет об отсутствии конфликта интересов, Е.Г. Моськин заявляет об отсутствии конфликта интересов, О.Л. Барбараш заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых - кандидатов наук МК-4922.2018.7.

## Информация об авторах

*Аргунова Юлия Александровна*, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории реабилитации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

*Помешкина Светлана Александровна*, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией реабилитации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

*Иноземцева Анастасия Анатольевна*, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории реабилитации Федерального государственного бюджетного научного

## Author Information Form

*Argunova Yuliya A.*, PhD, researcher at the Rehabilitation Laboratory, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

*Pomeshkina Svetlana A.*, PhD, Head of the Rehabilitation Laboratory, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

*Inozemtseva Anastasia A.*, PhD, researcher at the Rehabilitation Laboratory, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular

учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

*Москин Евгений Геннадьевич*, очный аспирант Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

*Барбараш Ольга Леонидовна*, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

Diseases», Kemerovo, Russian Federation;

*Moskin Eugene G.*, PhD student, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

*Barbarash Olga L.*, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, PhD, Professor, Director of the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation.

#### Вклад авторов в статью

*АЮА* – анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*ПСА* – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*ИАА* – анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*МЕГ* – анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*БОЛ* – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

#### Author Contribution Statement

*AYuA* – data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*PSA* – significant contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*IAA* – data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*MEG* – data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*BOL* – significant contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Forcillo J., Perrault L.P. If too frail, functional benefit following cardiac surgery may fail: A role for prehabilitation. Perrault If too frail, functional benefit following cardiac surgery may fail: A role for prehabilitation? J Thorac Cardiovasc Surg. 2017; 154: 2000-2001. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.08.088.
- Abreu A. Prehabilitation: expanding the concept of cardiac rehabilitation. Eur J Prev Cardiol. 2018; 25 (9): 970-973. doi: 10.1177/2047487318763666.
- Бокерия Л.А., Аронов Д.М., Барбараш О.Л., Бубнова М.Г., Князева Т.А., Лямина Н.П. и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. CardioСоматика. 2016; 7 (3-4): 5-71.
- Herdy A.H., Marcelli P.L., Vila A., Tavares C., Collaço J., Niebauer J., Ribeiro J.P. Pre- and postoperative cardiopulmonary rehabilitation in hospitalized patients undergoing coronary artery bypass surgery: a randomized controlled trial. Am J Phys Med Rehabil. 2008; 87(9): 714-719. doi: 10.1097/PHM.0b013e3181839152.
- Marmelo F., Rocha V., Gonçalves D. The impact of prehabilitation on post-surgical complications in patients undergoing non-urgent cardiovascular surgical intervention: Systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2018; 25(4): 404-417. doi: 10.1177/2047487317752373.
- Sawatzky J.A., Kehler D.S., Ready A.E., Lerner N., Boreskie S., Lamont D. et al. Prehabilitation program for elective coronary artery bypass graft surgery patients: a pilot randomized controlled study. Clin Rehabil. 2014; 28(7): 648-657. doi: 10.1177/0269215513516475.
- Полтавская М.Г., Мкртумян Э.А., Свет А.В., Долецкий А.А., Новикова Н.А., Гиляров М.Ю. Нагрузочные пробы с газовым анализом: пособие для врачей общей практики. М: Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова; 2009. 40 с.
- Ferguson B. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription 9th Ed. 2014. The Journal of the Canadian Chiropractic Association. 2014; 58(3): 328.
- Biccard B.M. Relationship between the inability to climb two flights of stairs and outcome after major non-cardiac surgery: implications for the pre-operative assessment of functional capacity. Anaesthesia. 2005; 60: 588-593. doi: 10.1111/j.1365-2044.2005.04181.x.
- Sepehri A., Beggs T., Hassan A., Rigatto C., Shaw-Daigle C., Tangri N., Arora R.C. The impact of frailty on outcomes after cardiac surgery: a systematic review. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014; 148(6): 3110-3117. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.07.087.
- Orange S.T., Northgraves M.J., Marshall P., Madden L.A., Vince R.V. Exercise prehabilitation in elective intra-cavity surgery: A role within the ERAS pathway? Anarrative review Int J Surg. 2018; 56: 328-333. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.04.054.
- Waite I., Deshpande R., Baghai M., Massey T., Wendler O., Greenwood S. Home-based preoperative rehabilitation (prehab) to improve physical function and reduce hospital length of stay for frail patients undergoing coronary artery bypass graft and valve surgery. J Cardiothorac Surg. 2017; 12(1): 91. doi: 10.1186/s13019-017-0655-8.
- Lymina N.P., Kotelnikova E.V., Karpova E., Bizyaeva E., Lyamina S.V. Controlled physical rehabilitation based on ischemic preconditioning phenomenon in patients with ischemic heart disease with diastolic dysfunction. European Journal of Heart Failure. 2014; 16 (2): 1747.
- Arthur H.M., Daniels C., McKelvie R., Hirsh J., Rush B. Effect of a preoperative intervention on preoperative and postoperative outcomes in low-risk patients awaiting elective coronary artery bypass graft surgery: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 2000; 133 (4): 253-262.
- Tew G.A., Batterham A.M., Colling K., Gray J., Kerr K., Kothmann E., et al. Randomized feasibility trial of high-intensity interval training before elective abdominal aortic aneurysm repair. British Journal of Surgery. 2017; 104: 1791-1801. doi: 10.1002/bjs.10669.
- Помешкина С.А., Боровик И.В., Завырылина И.Н.,



Каган Е.С., Барбараш О.Л. Как влияет приверженность пациентов к рекомендованной терапии на прогноз послеоперационного периода после коронарного шунтирования. Кардиология. 2015; 55 (5): 48-53.

17. Mehta R.H., Bhatt D.L., Steg P.G., Goto S., Hirsch A.T., Liao C.S., et al. Modifiable risk factors control and its relationship with 1 year outcomes after coronary artery bypass surgery: insights from the REACH registry. Eur. Heart J. 2008; 29 (24): 3052-3060. doi: 10.1093/eurheartj/ehn478. Epub 2008 Nov 7.

18. Эрлих А.Д., Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Грацианский Н.А. Степень следования клиническим рекомендациям при остром коронарном синдроме без подъема ST: связь с исходами, предикторы «плохого» лечения (результаты ре-

гистра «РЕКОРД-3»). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2016; (2): 75-82. doi: 10.17802/2306-1278-2016-2-75-82.

19. Филиппова Ю. М., Никитин Г. А., Якунин К. А. Пути повышения комплаентности, качества жизни и психологического статуса больных артериальной гипертензией на терапевтическом участке. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2015; 14 (3): 53.

20. Аргунова Ю.А., Трубникова О.А., Иноземцева А.А., Барбараш О.Л. Физические тренировки как фактор повышения приверженности пациентов после коронарного шунтирования к медикаментозной и немедикаментозной терапии. Лечащий врач. 2017; 7:38-43.

## REFERENCES

1. Forcillo J., Perrault L.P. Perrault If too frail, functional benefit following cardiac surgery may fail: A role for prehabilitation? J Thorac Cardiovasc Surg. 2017; 154: 2000-2001. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.08.088.

2. Abreu A. Prehabilitation: expanding the concept of cardiac rehabilitation. Eur J Prev Cardiol. 2018; 25 (9): 970-973. doi: 10.1177/2047487318763666.

3. Bokeriya LA, Aronov DM. Russian clinical guidelines Coronary artery bypass grafting in patient with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. Cardosomatics. 2016; 7(3-4): 5-71. (in Russian).

4. Herdy A.H., Marcelli P.L., Vila A., Tavares C., Collaço J., Niebauer J., Ribeiro J.P. Pre- and postoperative cardiopulmonary rehabilitation in hospitalized patients undergoing coronary artery bypass surgery: a randomized controlled trial. Am J Phys Med Rehabil. 2008; 87(9): 714-719. doi: 10.1097/PHM.0b013e3181839152.

5. Marmelo F., Rocha V., Gonçalves D. The impact of prehabilitation on post-surgical complications in patients undergoing non-urgent cardiovascular surgical intervention: Systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2018; 25(4): 404-417. doi: 10.1177/2047487317752373.

6. Sawatzky J.A., Kehler D.S., Ready A.E., Lerner N., Boreskie S., Lamont D. et al. Prehabilitation program for elective coronary artery bypass graft surgery patients: a pilot randomized controlled study. Clin Rehabil. 2014; 28(7): 648-657. doi: 10.1177/0269215513516475.

7. Poltavskaja M.G., Mkrtumjan Je.A., Svet A.V., Doleckij A.A., Novikova N.A., Gilyarov M.Yu. Nagruzochnye proby s gazovym analizom: posobie dlja vrachej obshhej praktiki. M: Moskovskaja medicinskaja akademija imeni I.M. Sechenova, 2009. 40 p. (in Russian).

8. Ferguson B. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription 9th Ed. 2014. The Journal of the Canadian Chiropractic Association 2014; 58(3): 328.

9. Biccard B.M. Relationship between the inability to climb two flights of stairs and outcome after major non-cardiac surgery: implications for the pre-operative assessment of functional capacity. Anaesthesia. 2005; 60: 588-593. doi: 10.1111/j.1365-2044.2005.04181.x.

10. Sepehri A., Beggs T., Hassan A., Rigatto C., Shaw-Daigle C., Tangri N., Arora R.C. The impact of frailty on outcomes after cardiac surgery: a systematic review. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014; 148(6): 3110-3117. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.07.087.

11. Orange S.T., Northgraves M.J., Marshall P., Madden L.A., Vince R.V. Exercise prehabilitation in elective intra-cavity surgery: A role within the ERAS pathway? Annarrative review Int J Surg. 2018; 56: 328-333. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.04.054.

12. Waite I., Deshpande R., Baghai M., Massey T., Wendler O., Greenwood S. Home-based preoperative rehabilitation (prehab) to improve physical function and reduce hospital length of stay for frail patients undergoing coronary artery bypass graft and valve surgery. J Cardiothorac Surg. 2017; 12(1): 91. doi: 10.1186/s13019-017-0655-8.

13. Lymina N.P., Kotelnikova E.V., Karpova E., Bizyaeva E., Lyamina S.V. Controlled physical rehabilitation based on ischemic preconditioning phenomenon in patients with ischemic heart disease with diastolic dysfunction. European Journal of Heart Failure 2014; 16 (2): 1747.

14. Arthur H.M., Daniels C., McKelvie R., Hirsh J., Rush B. Effect of a preoperative intervention on preoperative and postoperative outcomes in low-risk patients awaiting elective coronary artery bypass graft surgery: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 2000; 133 (4): 253-262.

15. Tew G.A., Batterham A.M., Colling K., Gray J., Kerr K., Kothmann E. et al. Randomized feasibility trial of high-intensity interval training before elective abdominal aortic aneurysm repair. British Journal of Surgery. 2017; 104: 1791-1801. doi: 10.1002/bjs.10669.

16. Pomeshkina S.A., Borovik I.V., Zavrylina I.N., Kagan E.S., Barbarash O.L. Adherence to therapy as a factor determining prognosis of coronary artery bypass grafting. Kardiologia. 2015; 55 (5): 48-53. (In Russian).

17. Mehta R.H., Bhatt D.L., Steg P.G., Goto S., Hirsch A.T., Liao C.S. et al. Modifiable risk factors control and its relationship with 1 year outcomes after coronary artery bypass surgery: insights from the REACH registry. Eur. Heart J. 2008; 29 (24): 3052-3060. doi: 10.1093/eurheartj/ehn478. Epub 2008 Nov 7.

18. Erlich A.D., Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Gratsiansky N.A. Compliance with clinical practice guidelines for non ST-segment elevation acute coronary syndrome: association between outcomes and predictors of poor management (RECORD-3 registry data). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2016; (2): 75-82. (In Russian). doi: 10.17802/2306-1278-2016-2-75-82.

19. Philippova U.M., Nikitin G.A., Yakunin K.A. Potentials to improve compliance, quality of life and psychological status of arterial hypertension patients within local outpatient district. Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy medicinskoy akademii (Vestnik of the Smolensk State Medical Academy). 2015; 14 (3): 53-56. (In Russian)

20. Argunova Y.A., Trubnikova O.A., Inozemtseva A.A., Barbarash O.L. Exercise trainings as a factor of improving patients' adherence to medical and non-medicament therapy after coronary artery bypass grafting. Lechashij vrach. 2017; 7:38-43. (in Russian).

**Для цитирования:** Ю.А. Аргунова, С.А. Помешкина, А.А. Иноземцева, Е.Г. Моськин, О.Л. Барбараш. Клиническая эффективность преабилитации у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7 (4S): 15-23. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-15-23

**To cite:** Y.A. Argunova, S.A. Pomeshkina, A.A. Inozemtseva, E.G. Moskin, O.L. Barbarash. Clinical efficiency of prehabilitation program in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018; 7 (4S): 15-23. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-15-23





УДК 616.126.52

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-24-35

## ПРОТЕЗИРОВАНИЕ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА: АНАЛИЗ ПРЕДОПЕРАЦИОННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА

И.И. Скопин, А.М. Отаров ✉, П.В. Кахкцян, Т.В. Асатрян, Ш.М. Курбанов, Х.В. Паронян

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рублевское шоссе, 135, Москва, Российская Федерация, 121552

### Основные положения

- Представленная работа посвящена хирургическому лечению аортального порока в самой сложной группе пациентов на современном этапе развития кардиохирургии. Впервые в России проведен масштабный анализ различных дооперационных факторов риска (более 30 параметров) у пациентов пожилого и старческого возраста.
- Выявлены наиболее значимые предикторы госпитальной летальности и послеоперационных осложнений.

### Актуальность

Несмотря на увеличение количества операций у больных старшей возрастной категории, протезирование аортального клапана характеризуется высокой госпитальной летальностью по сравнению с более молодым контингентом больных. Риск хирургического вмешательства в группе пожилых пациентов связан не только с возрастом, но и с наличием большого количества сопутствующих заболеваний.

### Цель

Изучить непосредственные результаты протезирования аортального клапана и оценить степень влияния дооперационных факторов риска на показатели хирургического лечения.

### Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов протезирования аортального клапана у больных старше 65 лет, прооперированных в период с 2011 по 2015 гг. (всего 253 случая). Средний возраст пациентов был  $70,4 \pm 4,14$  лет. Риск операции по шкале EuroSCORE составил  $6,09 \pm 4,45\%$ . Проанализировано влияние на показатели летальности и послеоперационных осложнений более 30 различных факторов риска.

### Результаты

Общая госпитальная летальность составила 10,3%. Летальность при изолированном протезировании аортального клапана была на уровне 4,8%, а при сопутствующем коронарном шунтировании – 8,8%. С послеоперационной летальностью статистически достоверно были связаны срочность хирургического вмешательства, наличие острого нарушения мозгового кровообращения в прошлом, ожирение, хроническая почечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, легочная гипертензия, злокачественные новообразования в анамнезе, мультифокальный атеросклероз, дооперационная мерцательная аритмия, IV функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA, постстенотическое расширение восходящей аорты, выраженный кальциноз и узкое фиброзное кольцо аортального клапана.

### Заключение

Протезирование аортального клапана у пациентов пожилого и старческого возраста продемонстрировало результаты, близкие к показателям более молодой категории больных. Высокий риск операции у возрастных пациентов обусловлен, главным образом, сопутствующей экстракардиальной патологией и предоперационными факторами риска.

### Ключевые слова

Протезирование аортального клапана • Предоперационные факторы риска • Пожилые пациенты

Поступила в редакцию: 11.07.18; поступила после доработки: 15.08.18; принята к печати: 05.09.18

## AORTIC VALVE REPLACEMENT IN ELDERLY AND ADVANCED AGE PATIENTS: ANALYSIS OF PREOPERATIVE RISK FACTORS

I.I. Skopin, A.M. Otarov ✉, P.V. Kakhktsyan, T.V. Asatryan, Sh. M. Kurbanov, Kh.V. Paronyan

Для корреспонденции: Отаров Алим Мухарбиевич, e-mail: o-alim@mail.ru, тел: +79680040011; адрес: 121552, Россия, г. Москва, Рублевское шоссе, 135;

Corresponding author: Otarov Alim M., e-mail: o-alim@mail.ru, tel: +79680040011; address: Russian Federation, 121552, Moscow, 135, Roublyevskoe Shosse.

A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, 135, Roublyevskoe Shosse, Moscow, Russian Federation, 121552

### Highlights

- The article describes surgical treatment of aortic valve disease in the high-risk group of patients at the current state of cardiothoracic surgery. A first large-scale analysis of various pre-operative risk factors, including over 30 aspects, has been performed in elderly and advanced age patients in Russia.
- The most significant predictors of the in-hospital mortality and postoperative complications have been identified.

### Background

Despite an increase in the number of surgeries performed in elderly patients, conventional aortic valve replacement is associated with high postoperative mortality in comparison to young adults. The risk of surgical intervention in elderly patients is associated not only with the age, but also with the presence of a large number of concomitant diseases.

### Aim

To evaluate the immediate results of conventional aortic valve replacement and assess the impact of preoperative risk factors on surgical treatment.

### Methods

A retrospective analysis of the results of aortic valve replacement was performed in patients older than 65 years operated in the period from 2011 to 2015 (a total of 253 cases). The mean age of the patients was 70.4±4.14 years. The mean EuroSCORE was 6.09±4.45%. The impact of more than 30 preoperative risk factors on the in-hospital mortality and development of postoperative complications has been analyzed.

### Results

The overall in-hospital mortality was 10.3%. In-hospital mortality of isolated aortic valve replacement was 4.8%. In-hospital mortality of aortic valve replacement combined with coronary artery bypass grafting was 8.8%. High postoperative mortality rate was reliably associated with the urgency of surgery, a positive history of stroke, obesity, chronic renal failure, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary hypertension, a positive history of malignant neoplasms, polyvascular disease, pre-operative atrial fibrillation, IV class NYHA, post-stenotic aortic dilation, severe calcification, small aortic root.

### Conclusion

Aortic valve replacement in elderly and advanced age patients have relatively similar results to those of the younger patients. High risk of surgery in advanced age patients is mainly associated with the presence of concomitant extracardiac pathology and preoperative risk factors.

### Keywords

Aortic valve replacement • Preoperative risk factors • Elderly patients • Advanced age patients

Received: 11.07.18; received in revised form: 15.08.18; accepted: 05.09.18

### Список сокращений

АВ-блокада	– атриовентрикулярная блокада	ОШ	– отношение шансов
ВСА	– внутренняя сонная артерия	ПАК	– протезирование аортального клапана
ДИ	– доверительный интервал	ППТ	– площадь поверхности тела
ЗСЛЖ	– задняя стенка левого желудочка	СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
ИБС	– ишемическая болезнь сердца	ФВ	– фракция выброса
ИК	– искусственное кровообращение	ФЖЕЛ	– форсированная жизненная емкость легких
КДО	– конечно-диастолический объем	ФК	– функциональный класс
ЛЖ	– левый желудочек	ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
МЖП	– межжелудочковая перегородка	ЭКГ	– электрокардиография
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения	ЭхоКГ	– эхокардиография
ОР	– относительный риск	EuroSCORE	– European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
ОСА	– общая сонная артерия	NYHA	– New York Heart Association
ОФВ1	– объем форсированного выдоха за 1 секунду		

## Введение

Аортальный стеноз, обусловленный дегенеративным поражением и кальцинозом створок, занимает первое место в структуре клапанной патологии у пациентов пожилого и старческого возраста [1]. Распространенность заболевания у людей старшей возрастной группы, по данным различных источников, колеблется в пределах 2–10% [2–3], а у лиц старше 80 лет этот показатель достигает 15–20% [4–5]. Вопросы хирургического лечения аортального порока у пожилых больных в последние годы приобретают особую актуальность в связи с тенденцией к старению населения в развитых странах. Это утверждение относится и к России, где, по последним данным Федеральной службы государственной статистики, более 20% населения страны составляют люди пожилого и старческого возраста.

Увеличение средней продолжительности жизни, а также развитие кардиохирургической техники, анестезиологического пособия, совершенствование методов защиты миокарда и реабилитации больных позволили в последние годы значительно увеличить кардиохирургическую активность в отношении больных пожилого возраста. Тем не менее, риск хирургического вмешательства остается достаточно высоким, превышая аналогичный показатель в более молодой группе больных в 2 и более раз [6–7]. Трудности подхода в лечении возрастных больных, выражающиеся в высоких показателях смертности и риске развития жизнеугрожающих осложнений в послеоперационном периоде, обусловлены не только преклонным возрастом пациентов, но и полиморбидностью заболеваний и наличием различных дооперационных факторов риска.

По данным зарубежной и отечественной литературы, наиболее значимыми предикторами послеоперационной летальности у возрастных пациентов являются хроническая обструктивная болезнь легких, ожирение, мультифокальный атеросклероз, хроническая болезнь почек, высокая легочная гипертензия, систолическая дисфункция левого желудочка, дооперационная мерцательная аритмия, III–IV функциональный класс (ФК) сердечной недостаточности по NYHA, наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и инфаркта миокарда [8]. Среди факторов риска стоит отметить экстренность и повторный характер операции, сопутствующую ишемическую болезнь сердца (ИБС) и патологию других клапанов, предполагающую расширение хирургического вмешательства.

**Цель** представленной работы – анализ результатов протезирования аортального клапана у больных пожилого и старческого возраста с упором на исследование различных дооперационных факторов риска госпитальной летальности и послеоперационных осложнений.

## Материал и методы

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева. Все больные при госпитализации давали письменное информированное согласие на возможное использование их данных в научных целях. Материал исследований основан на результатах хирургического лечения аортального порока у пациентов от 65 лет и старше. Оперативные вмешательства проводились на базе отделения реконструктивной хирургии клапанов сердца и коронарных артерий Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева начиная с 2011 г. Средний возраст пациентов составил  $70,4 \pm 4,14$  лет. Мужчин было немного больше (57% и 43% соответственно). Риск операции по системе EuroSCORE в среднем составил  $6,09 \pm 4,45\%$  (от 2,23 до 34,63%). В работу были включены все больные, которым проводилось протезирование аортального клапана за исследуемый период, в том числе с сочетанной патологией митрального и трикуспидального клапана, а также пациенты с сопутствующей ИБС. Отдельно были рассмотрены пациенты, которым было выполнено изолированное протезирование аортального клапана, а также пациенты, которым проводилась сочетанная операция (протезирование аортального клапана и аортокоронарное шунтирование).

Этиология аортального порока была представлена дегенеративным кальцинозом (58,5%), двухстворчатым аортальным клапаном (28%), ревматизмом (10%) и бактериальным эндокардитом (3,5%). У подавляющего большинства пациентов отмечался аортальный стеноз (77,5%). При этом критический стеноз аортального клапана с площадью меньше  $1 \text{ см}^2$  наблюдался у 62% исследуемых. Пиковый градиент давления у пациентов с аортальным стенозом в среднем составил  $86 \pm 22,5$  мм рт. ст. Аортальная недостаточность была ведущим пороком только у 9% больных, а аортальный стеноз в сочетании с недостаточностью наблюдался у 34 пациентов (13,4%).

Обращал на себя внимание высокий функциональный класс сердечной недостаточности (III–IV ФК в подавляющем большинстве случаев), а также длительный анамнез аортального порока (в среднем  $26,4 \pm 15,7$  лет). Главной отличительной особенностью исследуемой группы был высокий уровень коморбидности и наличие большого количества предоперационных факторов риска. У большинства пациентов (86%) было отмечено два и более сопутствующих заболевания, а у 65% больных (164 случая) наблюдались три и более заболеваний. Среди сопутствующей патологии чаще встречались артериальная гипертензия, мерцательная аритмия, ожирение и сахарный диабет, неспецифические заболевания легких, заболевания желудочно-кишечного

тракта, хронический простатит и аденома предстательной железы, хронический пиелонефрит, хронический панкреатит и холецистит, варикозное расширение вен нижних конечностей. Особое внимание в процессе исследования было уделено мультифокальному атеросклерозу и ИБС. Поражение двух и более сосудистых бассейнов (со стенозами >50%) было выявлено у большинства пациентов, а в 60% случаев наблюдались признаки ИБС. У 16% больных наблюдалась дисциркуляторная энцефалопатия, обусловленная, в том числе, мультифокальным атеросклерозом, а также длительным течением основного заболевания. В 10% случаев была выявлена хроническая ишемия нижних конечностей.

Одной из отличительных особенностей исследуемого контингента больных был выраженный кальциноз аортального клапана. Грубый кальциноз створок с переходом на фиброзное кольцо, стенку левого желудочка и восходящей аорты, митрально-аортальный контакт был отмечен у 67% больных. Более подробно структура сопутствующих заболеваний и факторов риска рассмотрена в Табл. 1.

Хирургическое лечение, как правило, проводи-

лось в плановом порядке. Экстренно были прооперированы 16 пациентов (6%) – больные с инфекционным и протезным эндокардитом, тромбоэмболическим синдромом, дисфункцией ранее имплантированного клапана. На этапе госпитализации всем пациентам проводилось комплексное обследование, включая трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ), электрокардиографию (ЭКГ), рентгенографию грудной клетки, гастроскопию, спирометрию, мультиспиральную компьютерную томографию, ультразвуковое дуплексное исследование сосудов нижних конечностей и брахиоцефальных артерий. При необходимости выполнялись дополнительные исследования (суточное мониторирование ЭКГ, чреспищеводная ЭхоКГ, скintiграфия миокарда и другие). При наличии декомпенсированной экстракардиальной патологии проводилась консультация специалистов соответствующего профиля. В обязательном порядке всем больным перед операцией выполнялась коронарография.

Для анализа степени тяжести клапанной патологии использовались рекомендации Американского колледжа кардиологии и Американской ассоциации

Таблица 1. Сопутствующие заболевания и предоперационные факторы риска		
Table 1. Comorbidities and preoperative risk factors		
Сопутствующие заболевания и предоперационные факторы риска / Comorbidities and preoperative risk factors	Количество пациентов / Number of patients	
	N	%
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	183	72,3
Кальциноз аортального клапана 3 степени / Severe aortic valve calcification	174	68,7
Ишемическая болезнь сердца / Coronary artery disease	154	61
Мультифокальный атеросклероз / Polyvascular atherosclerosis	141	55,7
Ожирение / Obesity	81	32
Легочная гипертензия / Pulmonary hypertension	78	30,8
Хронический гастрит / Chronic gastritis	75	29,6
Заболевания печени и поджелудочной железы / Liver and pancreatic diseases	73	28,8
Хронические неспецифические заболевания легких / Chronic pulmonary disease	69	27
Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation	64	25,3
Постстенотическое расширение восходящей аорты / Post-stenotic aortic dilatation	57	22,5
Хроническая болезнь почек / Chronic kidney disease	52	20,5
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	43	17
Дисциркуляторная энцефалопатия / Encephalopathy	41	16,2
Хроническая венозная недостаточность / Varicose veins	41	16,2
Заболевания щитовидной железы / Thyroid disease	34	13,4
Постинфарктный кардиосклероз / Postinfarction cardiosclerosis	32	12,6
Дисфункция миокарда левого желудочка (ФВ<50%) / Left ventricular dysfunction (EF<50%)	27	10,6
Хроническая ишемия нижних конечностей / Chronic lower limb ischemia	26	10,3
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки / Gastric and duodenal ulcers	21	8,3
Злокачественные новообразования в анамнезе / Malignant tumors	19	7,5
Операции на сердце со вскрытием перикарда / Previous cardiac surgery with pericardium opening	13	5,1
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе / Prior stroke	8	3,2
Наличие 2-х и более заболеваний / Two or more comorbidities	217	87,5
Наличие 3-х и более заболеваний / Three or more comorbidities	164	64,8

Примечания: ФВ – фракция выброса.  
Note: EF – ejection fraction.



сердца, а также российские клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний клапанов сердца [9]. Для оценки структурно-функциональных параметров сердца применялись рекомендации, разработанные совместно Европейской эхокардиографической ассоциацией и Американским эхокардиографическим обществом [10]. Степень аортального стеноза оценивалась по величине пикового и среднего градиента давления, площади отверстия и скорости кровотока через аортальный клапан. Характеристика степени аортальной недостаточности производилась по длине струи регургитации, объему и фракции регургитации, а также ширине vena contracta.

Статистический анализ полученных в ходе исследования результатов производился с помощью программ Statistica 7.0 и Microsoft Excel 2010. Для оценки нормальности распределения в исследуемых группах применялся тест Колмогорова-Смирнова. При сравнении с количественными параметрами использовался t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни, а при анализе групп с качественными показателями – критерий Хи-квадрат по Пирсону (с поправкой по Йейтсу). Статистически достоверными считались различия при  $p < 0,05$ . Для оценки степени влияния предоперационных факторов риска на непосредственные результаты лечения проводился одномерный и многомерный логистический регрессионный анализ. Для вычисления взаимосвязи различных параметров выполнялось корреляционное исследование с определением t-критерия, коэффициента Спирмена (R) или Пирсона (r).

Во всех случаях операции выполнялись с использованием искусственного кровообращения, умеренной гипотермии (28–32\*С) и фармакоолодовой кардиоopleгии (Кустодиол, Dr. F. Koehler Chemie GmbH, Германия). Для доступа к сердцу использовалась

стандартная срединная стернотомия. Протезирование аортального клапана было выполнено во всех случаях, при этом изолированное протезирование клапана без сопутствующих вмешательств – у 89 пациентов (35%). В 7 случаях в связи наличием узкого фиброзного кольца произведено расширение корня аорты по методике Manouguian-Seybold-Epating, а у 10 больных дополнительно была выполнена миеэтомия по Моггов. В 37 случаях (14,6%) проводилось окутывание восходящей аорты ксеноперикардальной или синтетической манжетой.

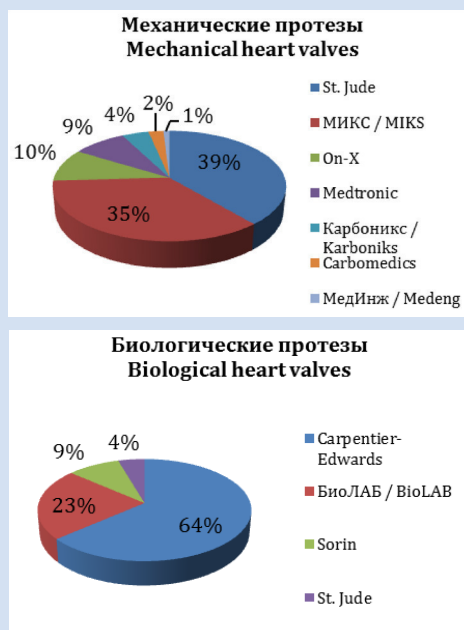
В связи с широкой распространённостью коронарного атеросклероза у 102 больных (40%) было выполнено протезирование аортального клапана в сочетании с аортокоронарным шунтированием. У 10 пациентов проводились гибридные операции (стен-тирование коронарных артерий и протезирование аортального клапана): одномоментная гибридная операция в двух случаях и у 8 пациентов – двухэтапное вмешательство. У 6 пациентов одновременно с протезированием аортального клапана была выполнена каротидная эндартерэктомия.

Вмешательства на митральном клапане проводились у 40 пациентов (15,8%), как правило, выполнялась реконструкция митрального клапана. Коррекция сопутствующей трикуспидальной недостаточности была проведена у 83 больных (33%). При этом в подавляющем большинстве случаев (73 пациента) проводилась шовная аннулопластика по De Vega. Характеристика хирургических вмешательств более подробно представлена в Табл. 2.

В аортальную позицию были применены механические и биологические клапаны отечественного и иностранного производства. В большинстве случаев (209 пациентов) использовались механические протезы, а у 44 (17,4%) больных были имплантированы биологические клапаны (Рис. 1). Размерность

Таблица 2. Характеристика оперативных вмешательств  
Table 2. Types of surgery

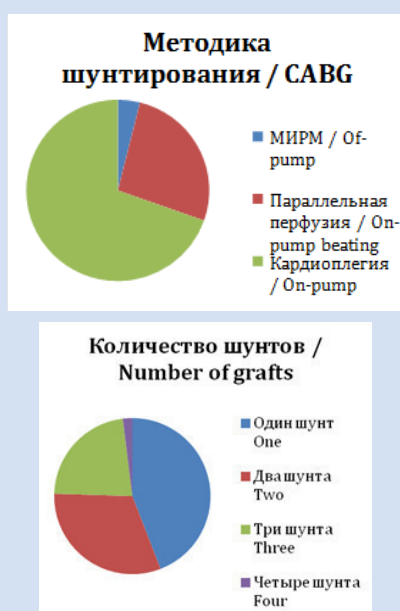
Операции / Type of surgery	Количество пациентов / Number of patients	
	N	%
Изолированное протезирование аортального клапана / Isolated aortic valve replacement	89	35
Аортокоронарное шунтирование / Coronary artery bypass grafting	102	40
Реконструкция митрального клапана / Mitral valve repair	29	11,5
Протезирование митрального клапана / Mitral valve replacement	11	4,3
Пластика трехстворчатого клапана / Tricuspid valve repair	83	33
Удаление миксомы левого предсердия / Left atrial mixoma resection	2	0,8
Расширение фиброзного кольца аортального клапана / Enlargement of the aortic annulus	7	2,7
Миеэтомия / Septal myectomy	10	4
Каротидная эндартерэктомия / Carotid endarterectomy	7	2,7
Стентирование коронарных артерий / Coronary stenting	2	0,8
Окутывание восходящей аорты / Wrapping of the ascending aorta	37	14,6
Вмешательства на двух клапанах / Surgery for pathology of two valves	50	19,7
Вмешательства на трех клапанах / Surgery for pathology of three valves	37	14,6



**Рисунок 1.** Разновидности имплантированных протезов в аортальную позицию  
**Figure 1.** Aortic valve prostheses

протезов колебалась от 18 до 27 мм. Протезы меньше 21 размера были имплантированы у 44 пациентов. Среди них в 4 случаях дополнительно проводилась расточка фиброзного кольца по методу Manouguian-Seybold-Epiting.

Коронарное шунтирование у пациентов с сочетанным поражением аортального клапана и коронарных артерий проводилось по нескольким методикам (Рис. 2): по классическому методу (с ИК и кардиopleгией), параллельной нормотермической перфузии, на работающем сердце (без ИК). В качестве кондуитов использовались левая внутренняя грудная артерия и большая подкожная вена.



**Рисунок 2.** Аортокоронарное шунтирование у пациентов с аортальным пороком  
**Figure 2.** Coronary artery bypass grafting in patients with aortic valve pathology

## Результаты

Общая госпитальная летальность при протезировании аортального клапана у 253 пациентов составила 10,3%. При этом у больных с изолированным протезированием аортального клапана летальность была на уровне 4,8%, а у пациентов с сопутствующим аортокоронарным шунтированием – 8,8%. Высокими оказались показатели смертности у больных с патологией митрального клапана – 16%. При трехклапанной коррекции госпитальная летальность была на уровне 5,4%, однако в связи с небольшим количеством пациентов (37 случаев), эти данные оказались статистически недостоверными.

Средняя продолжительность искусственного кровообращения составила 164 мин, а длительность пережатия восходящей аорты – 98 минут. При этом продолжительность ИК и аноксии миокарда у пациентов с сочетанными операциями и с изолированным протезированием аортального клапана существенно различались. Длительность ИК и пережатия аорты у больных с изолированным аортальным пороком составила  $132,3 \pm 36,6$  и  $79,5 \pm 19,9$  мин соответственно, а у пациентов с сочетанными вмешательствами –  $187,6 \pm 52,3$  и  $109,6 \pm 36,8$  мин. Продолжительность нахождения пациентов в отделении реанимации составила  $2,8 \pm 4,8$  дней (от 1 до 55). Общая длительность нахождения больных в стационаре составила  $16 \pm 9,7$  койко-дней, а продолжительность послеоперационного лечения больных –  $11,4 \pm 4,7$  койко-дней.

Осложнения в послеоперационном периоде наблюдались у 119 пациентов (47%). При этом в большинстве случаев отмечались нарушения ритма переходящего характера. Стоит отметить, что анализ послеоперационных осложнений проводился отдельно у больных с летальным и нелетальным исходом. Причиной смертельных исходов были острая сердечная и дыхательная недостаточность, нарушения ритма и проводимости сердца, ОНМК, острая массивная кровопотеря, полиорганная недостаточность. Самой частой причиной послеоперационной летальности была полиорганная недостаточность (7 пациентов) и дыхательная недостаточность, обусловленная пневмонией (6 случаев). Острая сердечная недостаточность была непосредственной причиной летального случая у 5 пациентов, при этом в 3 случаях сердечная недостаточность развилась на фоне нарушений ритма и проводимости в раннем послеоперационном периоде (асистолия, полная АВ-блокада и фибрилляция желудочков). Острая кровопотеря в первые сутки после операции была причиной летального исхода у двух пациентов. ОНМК стало пусковым фактором летального исхода у 4 пациентов.

Среди нелетальных послеоперационных осложнений, помимо нарушений ритма, чаще встречались сердечная и дыхательная недостаточность, постигмическая энцефалопатия и почечная недостаточность. В связи с кровотечением в раннем послеоперационном периоде у 8 пациентов была выполнена

реторакотомия, а у одного больного из-за дисфункции биопротеза проведена повторная операция. Сердечная недостаточность с необходимостью высокой и длительной кардиотонической поддержки (в том числе внутриаортальной баллонной контрпульсации у 2 пациентов) была у 21 больного. В 35 случаях (15%) наблюдалась дыхательная недостаточность, связанная с пневмотораксом, респираторным дистресс-синдромом и острым повреждением легких в раннем послеоперационном периоде, пневмонией и экссудативным плевритом. Различные неврологические нарушения в виде отека головного мозга и энцефалопатии в послеоперационном периоде были у 49 пациентов (21,5%). Мерцательная аритмия после операции была в 63 случаях (28%). Среди них у 26 больных была постоянная форма фибрилляции предсердий. У 5 больных в связи с АВ-блокадой 3 степени, синдромом слабости синусового узла и брадисистолической формой фибрилляции предсердий потребовалась имплантация постоянного водителя ритма.

#### Анализ предоперационных факторов

Для оценки влияния на результаты хирургического лечения был проведен одномерный и многомерный анализ более 30 дооперационных факторов риска. Были исследованы факторы, связанные с кардиальной патологией, сопутствующими заболеваниями, а также структурно-функциональными параметрами сердца. В исследовании был проведен анализ факторов риска, которые широко представлены в зарубежных источниках в качестве значимых предикторов госпитальной летальности: хроническая обструктивная болезнь легких, ожирение, сахарный диабет, гендерные особенности (женский пол), систолическая дисфункция левого желудочка, хроническая почечная недостаточность, мерцательная аритмия, срочность операции, ОНМК в анамнезе и другие. Особое внимание было уделено факторам риска, которые мало представлены в мировой литературе: степень гипертрофии миокарда, степень кальциноза аортального клапана, дилатация камер сердца, узкое фиброзное кольцо, наличие искусственного водителя ритма, транслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование до операции, расширение восходящей аорты и другие. Также в качестве отдельного фактора риска был выделен показатель EuroSCORE более 10%.

В процессе исследования были определены четкие критерии анализа для каждого фактора риска. Критерии оценки факторов риска, где есть необходимость более детального представления, указаны в Табл. 3.

По результатам статистического анализа, с высоким риском госпитальной летальности были связаны такие факторы риска (Табл. 4), как ОНМК в анамнезе (ОШ 10,14, 95% ДИ 2,37–43,36), хроническая болезнь почек 3 стадии (ОШ 8,29, 95% ДИ

3,49–19,82), срочность вмешательства (ОШ 4,68, 95% ДИ 1,48–14,74), узкое фиброзное кольцо (ОШ 4,64, 95% ДИ 1,95–11,02), кальциноз аортального клапана 3 степени (ОШ 3,71, 95% ДИ 1,08–12,75), злокачественные новообразования с лучевой терапией в анамнезе (ОШ 3,62, 95% ДИ 1,19–11,05), высокая легочная гипертензия (ОШ 3,28, 95% ДИ 1,18–9,16), ХОБЛ (ОШ 3,28, 95% ДИ 1,43–7,51), мультифокальный атеросклероз со стенозами более 50% (ОШ 2,97, ДИ 1,30–6,77), постстенотическое расширение аорты (ОШ 2,89, 95% ДИ 1,24–6,70), IV ФК сердечной недостаточности (ОШ 2,80, 95% ДИ 1,02–7,70), фибрилляция предсердий (ОШ 2,41, 95% ДИ 1,04–5,56), ожирение (ОШ 2,34, 95% ДИ 1,03–5,31%), наличие трех и более заболеваний (ОШ 1,56, 95% ДИ 1,38–1,94). Результаты многофакторного анализа оказались схожими.

Высокая частота развития послеоперационных осложнений статистически была связана с такими факторами риска, как срочность операции, уровень EuroSCORE более 10%, высокая легочная гипертензия, IV ФК по NYHA, хроническая болезнь почек, ожирение, мультифокальный атеросклероз. По данным многофакторного анализа, наличие операций на сердце в анамнезе было напрямую связано с риском осложнений в послеоперационном периоде.

В работе, помимо предоперационных факторов риска, были проанализированы некоторые после- и интраоперационные факторы. Предикторами госпитальной летальности были длительность ИК более 180 минут и время пережатия аорты более 80 минут. Среди послеоперационных факторов с летальным исходом были связаны сердечная недостаточность, госпитальная пневмония, острая почечная недостаточность, кровотечение с необходимостью реторакотомии, глубокая раневая инфекция, ОНМК.

#### Обсуждение

В современных условиях, несмотря на широкое внедрение эндоваскулярных методов лечения у данной категории пациентов, протезирование аортального клапана в условиях открытого сердца и искусственного кровообращения остается не только основным, но и безопасным методом коррекции аортального порока, что еще раз подтверждают результаты проведенного исследования. Летальность при протезировании аортального клапана у больных пожилого и старческого возраста находится в пределах 5–10%, а при сопутствующем коронарном шунтировании, по данным различных источников, может достигать до 15–20% [11–15]. Госпитальная летальность в нашей работе была 4,8%, а при сочетанной операции – 8,8%, что в целом ниже общемировых показателей. Стоит отметить, что эти результаты приближаются к показателям более молодой категории пациентов. По данным мировой



Таблица 3. Характеристика предоперационных факторов риска  
Table 3. Preoperative risk factors

Предоперационные факторы риска / Preoperative risk factors	Критерии исследования / Study criteria	N (%)
Мультифокальный атеросклероз / Polyvascular disease	Атеросклеротическое поражение 2-х и более сосудистых бассейнов со стенозами 30–50% и более 50% / Atherosclerosis of two or more vascular beds with stenosis of 30–50% and more than 50%	141 (55,7)
Систолическая дисфункция левого желудочка / Left ventricular systolic dysfunction	Фракция выброса ЛЖ < 50% / Ejection fraction	27 (10,6)
Выраженная дилатация левого желудочка / Severe left ventricular dilatation	КДО/ППТ ≥ 97 мл/м <sup>2</sup> / EDV/ESV ≥ mL/m <sup>2</sup>	42 (16,6)
Маленький левый желудочек / Small left ventricular volumes	КДО/ППТ ≤ 35 мл/м <sup>2</sup> / EDV/ESV ≤ mL/m <sup>2</sup>	19 (7,5)
Узкое фиброзное кольцо аортального клапана / Small aortic annulus	Диаметр фиброзного кольца меньше 21 мм, а ППТ > 1,7 м <sup>2</sup> / Aortic annulus < 21 mm and BSA > 1,7 m <sup>2</sup>	42 (16,6)
Выраженная гипертрофия ЛЖ / Severe LV hypertrophy	Толщина МЖП и/или ЗСЛЖ больше 1,6 см / Interventricular septum and posterior wall thickness more than 1,6cm	135 (53,3)
Кальциноз аортального клапана 3 степени / Severe aortic valve calcification	Кальциноз клапана по классификации НЦССХ им. А.Н. Бакулева / Classification, developed in Bakulev national medical Research Center of Cardiovascular Surgery	174 (68,7)
Постстенотическое расширение восходящей аорты / Post-stenotic aortic dilation	Индексированный к площади тела диаметр восходящей аорты > 2 см/м <sup>2</sup> / Diameter of the ascending aorta/BSA > 2 cm/m <sup>2</sup>	57 (22,5)
Коронарная ангиопластика и стентирование / Coronary angioplasty and stenting	Стентирование коронарных артерий перед вмешательством на клапане / Stenting of the coronary arteries before valve surgery	14 (5,5)
Наличие электрокардиостимулятора / Pacemaker implantation	Имплантация искусственного водителя ритма перед оперативным вмешательством / Implantation of a pacemaker before valve surgery	9 (3,5)
Легочная гипертензия / Pulmonary hypertension Умеренная / Moderate Высокая / Severe	Высокое систолическое давление в легочной артерии / Systolic pulmonary artery pressure 31–55 мм рт.ст / 31–55 mmHg > 55 мм рт.ст. / > 55 mmHg	25 (9,8)
Предшествующие операции на сердце / Previous cardiac surgery	Операция на сердце со вскрытием перикарда / Requiring opening of the pericardium	13 (5,1)
Инфаркт миокарда в прошлом / History of myocardial infarction	Инфаркт миокарда за последние 6 мес. / Myocardial infarction within the last 6 months	32 (12,6)
ОНМК в анамнезе / History of stroke	Случай ОНМК с неврологической симптоматикой в прошлом / History of stroke with deficits	8 (3,2)
Атеросклероз брахиоцефальных артерий / Brachiocephalic atherosclerosis	Окклюзия или стеноз ОСА, ВСА и/или позвоночной артерии > 50% / Carotid occlusion or > 50% stenosis	66 (26,1)
Хроническая обструктивная болезнь легких / Chronic obstructive pulmonary disease	Длительный анамнез в сочетании со снижением показателей функции внешнего дыхания (ОФВ1 / ФЖЕЛ < 0,70) / History of chronic symptoms of cough, wheeze and breathlessness and pulmonary function testing (FEV1/FVC ratio < 0.7)	61 (23,7)
Ожирение / Obesity	Индекс массы тела > 30 кг/м <sup>2</sup> / Body mass index > 30 kg/m <sup>2</sup>	81 (32)
Хроническая болезнь почек / Chronic kidney disease	СКФ < 60 мл/мин / 1.73 м <sup>2</sup> / GFR < 60 ml/min/ 1.73 m <sup>2</sup>	52 (20,5)
Онкопатология в анамнезе / Malignant tumors	Хирургическое, лучевое и/или химиотерапевтическое лечение злокачественных новообразований в прошлом / Combination cancer therapy	19 (7,5%)

**Примечание:** ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду, КДО – конечно-диастолический объем, ППТ – площадь поверхности тела, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ВСА – внутренняя сонная артерия, ОСА – общая сонная артерия, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.  
**Note:** FVC – forced vital capacity, FEV1 – forced expiratory volume in one second, EDV – end-diastolic volume, ESV – end-systolic volume, BSA – body surface area, GFR – glomerular filtration rate.

литературы, послеоперационная летальность при протезировании аортального клапана у пациентов до 60 лет составляет 1–3%, при сопутствующем коронарном шунтировании – 4–6% [16–17].  
В процессе работы мы не стали исключать из исследования пациентов с недостаточностью митрального и трикуспидального клапана. Во всех случаях ведущим был аортальный порок, а сопут-

ствующая патология митрального и трехстворчатого клапана была обусловлена декомпенсацией основного заболевания и дилатацией камер сердца. При этом госпитальная летальность при двухклапанной коррекции (аортального и митрального) ввиду небольшого количества пациентов оказалась достаточно высокой – 8 летальных случаев из 50 (16%). Следует сказать, что показатель EuroSCORE



перед операцией (6%) оказался существенно меньше общей госпитальной летальности (10%). Вполне возможно, что стратификационная система EuroSCORE I, созданная преимущественно на основе пациентов с ИБС, недостаточно точно отражает риск вмешательства на клапанах сердца у больных старшей возрастной группы.

Несмотря на пожилой возраст пациентов, в аортальной позиции чаще применялись механические протезы. Подобная ситуация была обусловлена несколькими причинами. Во-первых, в связи с наличием узкого фиброзного кольца у многих пациентов мы отдавали предпочтение современным низкопрофильным механическим протезам с большей пропускающей способностью, что позволяло избежать расточки фиброзного кольца и, соответственно, удлинения операции. Во-вторых, у больных 65–70 лет в связи большей ожидаемой продолжительностью жизни, как правило, использовались только механические клапаны. Стоит отметить, что многие пациенты из-за постоянной формы фибрилляции предсердий до операции принимали варфарин, что также повлияло на выбор протеза аортального клапана. В настоящее время большинство авторов не отмечают существенных различий между механическими и биологическими протезами не только в ближайшем послеоперационном периоде, но и в отдаленной перспективе [18–19].

Выделяя группу пациентов с узким фиброзным кольцом, мы ориентировались не только на диаметр фиброзного кольца (менее 21 мм), но и учитывали площадь поверхности тела. По данным многих авторов, современные двухстворчатые клапаны позволяют добиться превосходных гемодинамических показателей у пациентов с узким фиброзным кольцом с площадью поверхности тела менее 1,7 м<sup>2</sup> [20]. У больных с фиброзным кольцом менее 21 мм мы чаще применяли низкопрофильные механические клапаны для супрааннулярной имплантации St. Jude Medical Regent (St. Jude Medical, США), отличительной особенностью которого является большая эффективная площадь отверстия (84%).

Исследование дооперационных факторов риска показало значение сопутствующей экстракардиальной патологии у больных с аортальным пороком. Хроническая почечная недостаточность, перенесенное ОНМК, ХОБЛ, онкопатология в анамнезе, мультифокальный атеросклероз, ожирение были достоверно связаны с высокой летальностью и риском послеоперационных осложнений. При этом функциональное состояние почек оценивалось не по уровню креатина, а по скорости клубочковой фильтрации, что, по последним международным рекомендациям, является более точным критерием степени повреждения почек [21]. Основным критерием выделения группы больных с ХОБЛ, помимо анамнестических данных, было снижение показате-

телей функции внешнего дыхания по результатам спирометрии. Артериальная гипертензия и сахарный диабет статистически достоверно не повлияли на результаты операций. При этом наличие одновременно артериальной гипертензии, ожирения, сахарного диабета и дислипидемии, то есть метаболического синдрома, было значимым предиктором послеоперационной летальности (ОШ 2,44, 95% 1,07–5,54).

Интересным является тот факт, что низкая фракция выброса левого желудочка – один из главных факторов риска, по данным литературы, не была связана с высокой госпитальной летальностью. В представленной работе из 27 пациентов с фракцией выброса менее 50% в послеоперационном периоде умер лишь один больной. Также на результаты операции не повлияли другие структурно-функциональные параметры сердца (выраженная дилатация и гипертрофия левого желудочка, маленькие объемы сердца). Стоит упомянуть, что для пациентов с дилатацией камер сердца было характерно ( $p < 0,05$ ) наличие фибрилляции предсердий, легочной гипертензии и низкой фракции выброса левого желудочка, а у пациентов с маленькими объемами левого желудочка – выраженной гипертрофии, кальциноза аортального клапана и узкого фиброзного кольца.

## Заключение

Протезирование аортального клапана у пациентов пожилого и старческого возраста выполнимо с показателями, близкими к результатам более молодой категории больных. Возраст пациента без учета предоперационных факторов риска не должен стать препятствием к операции. Пожилым больным перед планированием операции необходимо комплексное обследование и коррекция сопутствующих заболеваний. Особое внимание на дооперационном этапе следует обратить на состояние коронарного русла, брахиоцефальных и магистральных артерий, функцию почек и легких. Недооценка факторов риска, особенно сопутствующей экстракардиальной патологии, чревата развитием фатальных осложнений.

## Конфликт интересов

Скопин И.И. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Отаров А.М. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Кахкция П.В. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Асатрян Т.В. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Курбанов Ш.М. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Паронян Х.В. заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

**Информация об авторах**

*Скопин Иван Иванович*, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением реконструктивной хирургии клапанов сердца и коронарных артерий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация;

*Отаров Алим Мухарбиевич*, сердечно-сосудистый хирург отделения реконструктивной хирургии клапанов сердца и коронарных артерий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация;

*Кахкцян Павел Вараздатович*, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения реконструктивной хирургии клапанов сердца и коронарных артерий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация;

*Асатрян Тигран Владимирович*, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения реконструктивной хирургии клапанов сердца и коронарных артерий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация;

*Курбанов Шихмагомед Магомедбабибулаевич*, врач-кардиолог отделения реконструктивной хирургии клапанов сердца и коронарных артерий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация;

*Паронян Хачатур Вараздатович*, сердечно-сосудистый хирург отделения реконструктивной хирургии клапанов сердца и коронарных артерий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация.

**Author Information Form**

*Skopin Ivan I.*, PhD, Professor, Head of the Department of Heart Valves and Coronary Arteries Reconstructive Surgery, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

*Otarov Alim M.*, MD, cardiovascular surgeon at the Department of Heart Valves and Coronary Arteries Reconstructive Surgery, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

*Kakhktsyan Pavel V.*, PhD, Senior Researcher at the Department of Heart Valves and Coronary Arteries Reconstructive Surgery, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

*Asatryan Tigran V.*, PhD, Researcher at the Department of Heart Valves and Coronary Arteries Reconstructive Surgery, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

*Kurbanov Shikmagomed M.*, MD, cardiologist at the Department of Heart Valves and Coronary Arteries Reconstructive Surgery, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

*Paronyan Khachatur V.*, MD, cardiovascular surgeon at the Department of Heart Valves and Coronary Arteries Reconstructive Surgery, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation.

**Вклад авторов в статью**

*СШИ* – вклад в концепцию и дизайн исследования, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*ОАМ* – получение, анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*КПВ* – вклад в концепцию и дизайн исследования, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*АТВ* – вклад в концепцию и дизайн исследования, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*КШМ* – получение и интерпретация данных, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

**Author Contribution Statement**

*SII* – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*OAM* – data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*KPV* – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*ATV* – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*KShM* – data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*ПХВ* – получение и анализ данных, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

*ПКВ* – data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Goldbarg S.H., Elmariah S., Miller M., Fuster V. Insights Into Degenerative Aortic Valve Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50 (13): 1205–13. doi: 10.1016/j.jacc.2007.06.024.
- Vahanian A., Baumgartner H., Bax J., Butchart E., Dion R., Filippatos G. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2007; 8: 230–268. doi: 10.1093/eurheartj/ehl428.
- Varadarajan P. Survival in elderly patients with severe aortic stenosis is dramatically improved by aortic valve replacement Results from a cohort of 277 patients aged or =80 years. *Eur J. Cardiothorac. Surg.* 2006; 30(5): 722–27. doi: 10.1016/j.ejcts.2006.07.028.
- Гендлин Г.Е., Тронина О.А., Мурсалимова А.И. Аортальный стеноз и артериальная гипертензия. *Медицинский вестник.* 2011; 10: 9–10.
- Олофинская И.Е., Гончарук Ю.В. Качество жизни больных пожилого возраста после хирургической коррекции аортального порока сердца. *Креативная кардиология.* 2012; 2: 13–20.
- Скопин И.И., Отаров А.М. Предоперационные факторы риска при протезировании аортального клапана у больных пожилого и старческого возраста. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.* 2017; 18 (3): 243–255. doi: 10.24022/1810-0694-2017-18-3-243-255.
- Бокерия Л.А., Скопин И.И., Муратов Р.М., Олофинская И.Е., Нерсисян М.М. Изучение результатов хирургического лечения критического аортального стеноза в условиях искусственного кровообращения у больных старше 80 лет. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2016; 1: 41–47.
- Скопин И.И., Отаров А.М., Асатрян Т.В., Кахкцян П.В., Курбанов Ш.М. Роль предоперационных факторов риска при протезировании аортального клапана у больных старшей возрастной группы. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.* 2017; 18 (6): 581–594. doi: 10.24022/1810-0694-2017-18-6-581-594.
- Клинические рекомендации по ведению, диагностике и лечению клапанных пороков сердца. М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2009: 48–49.
- Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2012; 3: 1–27.
- Reardon M.J., Van Mieghem N.M., Popma J.J., Kleiman N.S., Søndergaard L., Mumtaz M. et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1321–31. doi: 10.1056/NEJMoa1700456.
- Cappabianca G., Ferrarese S., Musazzi A., Terrieri F., Corazzari C., Matteucci M. et al. Predictive factors of long term survival in the octogenarian undergoing surgical aortic valve replacement: 12 year single centre follow up. *Heart Vessels.* 2016; 31 (11): 1798–1805. doi: 10.1007/s00380-016-0804-3.
- Thourani V.H., Myung R., Kilgo P., Thompson K., Puskas J.D., Lattouf O.M. et al. Long-term outcomes after isolated aortic valve replacement in octogenarians: a modern perspective. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 86(5): 1458–65. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.06.036.
- Murashita T., Greason K.L., Suri R.M., Nkomo V.T., Holmes D.R., Rihal C.S. et al. Aortic Valve Replacement for Severe Aortic Valve. *Ann. Thorac. Surg.* 2014; 98: 1593–97. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.06.015.
- Tagliari A.P., Pivatto Júnior F., Valle F.H., Sant'anna J.R., Prates P.R., Nesralla I.A. et al. Results of aortic valve surgery in patients over 75 years old, at 4.5 years of follow-up. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* 2012; 27(2): 267–74.
- Iung B., Baron G., Butchart E.G., Delahaye F., Gohlke-Bärwolf C., Levang O.W. et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on valvular heart disease. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1231–43.
- Brown J.M., O'Brien S.M., Wu C., Griffith B.P., Gammie J.S. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009; 137: 82–90. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.08.015.
- Sidhu P., O'Kane H., Ali N., Gladstone D.J., Sarsam M.A., Campalani G. et al. Mechanical or bioprosthetic valves in the elderly: a 20-year comparison. *Ann Thorac Surg.* 2001; 71(5): 257–60.
- Litmathe J., Feindt P., Kurt M., Gams E., Boeken U. Aortic valve replacement in octogenarians: outcome and predictors of complications. *Hellenic J. Cardiol.* 2011; 52(3): 211–215.
- Скопин И.И., Макушин А.А., Никонов С.Ф., Олофинская И.Е., Багиян Л.С. Протезирование аортального клапана у пожилых пациентов с узкими фиброзными кольцами. *Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева.* 2002; 3(11): 47.
- Matsushita K., van der Velde M., Astor B.C., Woodward M., Levey A.S., de Jong P.E. et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lancet.* 2010; 375: 2073–81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5.

## REFERENCES

- Goldbarg S.H., Elmariah S., Miller M., Fuster V. Insights Into Degenerative Aortic Valve Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50 (13): 1205–13. doi: 10.1016/j.jacc.2007.06.024.
- Vahanian A., Baumgartner H., Bax J., Butchart E., Dion R., Filippatos G. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2007; 8: 230–268. doi: 10.1093/eurheartj/ehl428.
- Varadarajan P. Survival in elderly patients with severe aortic stenosis is dramatically improved by aortic valve replacement Results from a cohort of 277 patients aged or =80 years. *Eur J. Cardiothorac. Surg.* 2006; 30(5): 722–27. doi: 10.1016/j.ejcts.2006.07.028.
- Gendlin G.E., Tronina O.A., Mursalimova A.I. Aortic stenosis and arterial hypertension. *Meditinskiy vestnik.* 2011; 10: 9–10. (in Russian)
- Olofinskaya I.E., Goncharuk Yu.V. Quality of life of elderly patients after aortic valve replacement. *Creative Cardiology.* 2012; 2: 13–20. (in Russian)
- Skopin I.I., Otarov A.M. Preoperative risk factors in elderly patients undergoing aortic valve replacement. *The Bulletin of Bakoulev Center. Cardiovascular Diseases.* 2017; 18 (3): 243–55 (in Russian). doi: 10.24022/1810-0694-2017-18-3-243-255.
- Bokeriya L.A., Skopin I.I., Muratov R.M., Olofinskaya I.E., Nersisyan M.M. The results of open heart surgery in very elderly patients aged 80 years and older with severe aortic stenosis. *Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2016; 1: 41–47. (in Russian)
- Skopin I.I., Otarov A.M., Asatryan T.V., Kakhktsyan P.V., Kurbanov Sh.M. Role of preoperative risk factors in aortic valve replacement in age patients. *Bulletin of Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery RAMS.* 2017; 18 (6): 581–94. (in Russian). doi: 10.24022/1810-0694-2017-18-6-581-594.
- Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of valvular heart disease. Moscow: Bakoulev National Scientific and Practical Center for Cardiovascular Surgery. 2009: 48–49. (in Russian)
- Recommendations for quantifying the structure and function of the heart. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2012; 3: 1–27. (in Russian)
- Reardon M.J., Van Mieghem N.M., Popma J.J., Kleiman N.S., Søndergaard L., Mumtaz M. et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1321–31. doi: 10.1056/NEJMoa1700456.

12. Cappabianca G., Ferrarese S., Musazzi A., Terrieri F., Corazzari C., Matteucci M. et al. Predictive factors of long term survival in the octogenarian undergoing surgical aortic valve replacement: 12 year single centre follow up. *Heart Vessels*. 2016; 31 (11): 1798–1805. doi: 10.1007/s00380-016-0804-3.
13. Thourani V.H., Myung R., Kilgo P., Thompson K., Puskas J.D., Lattouf O.M. et al. Long-term outcomes after isolated aortic valve replacement in octogenarians: a modern perspective. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 86(5): 1458–65. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.06.036.
14. Murashita T., Greason K.L., Suri R.M., Nkomo V.T., Holmes D.R., Rihal C.S. et al. Aortic Valve Replacement for Severe Aortic Valve. *Ann. Thorac. Surg.* 2014; 98: 1593–97. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.06.015.
15. Tagliari A.P., Pivatto Júnior F., Valle F.H., Sant'anna J.R., Prates P.R., Nesralla I.A. et al. Results of aortic valve surgery in patients over 75 years old, at 4.5 years of follow-up. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* 2012; 27(2): 267–74.
16. Jung B., Baron G., Butchart E.G., Delahaye F., Gohlke-Bärwolf C., Levang O.W. et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on valvular heart disease. *Eur. Heart. J.* 2003; 24: 1231–43.
17. Brown J.M., O'Brien S.M., Wu C., Griffith B.P., Gammie J.S. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009; 137: 82–90. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.08.015.
18. Sidhu P., O'Kane H., Ali N., Gladstone D.J., Sarsam M.A., Campalani G. et al. Mechanical or bioprosthetic valves in the elderly: a 20-year comparison. *Ann Thorac Surg.* 2001; 71(5): 257–60.
19. Litmathe J., Feindt P., Kurt M., Gams E., Boeken U. Aortic valve replacement in octogenarians: outcome and predictors of complications. *Hellenic J. Cardiol.* 2011; 52(3): 211–215.
20. Skopin I.I., Makushin A.A., Nikonov S.F., Olofinskaya I.E., Bagiyan L.S. Aortic valve replacement in elderly patients small aortic annuli. *The Bulletin of Bakoulev Center. Cardiovascular diseases.* 2002; 3(11): 47. (in Russian)
21. Matsushita K., van der Velde M., Astor B.C., Woodward M., Levey A.S., de Jong P.E. et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lancet.* 2010; 375: 2073–81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5.

**Для цитирования:** И.И. Скопин, А.М. Отаров, П.В. Кахкцян, Т.В. Асатрян, Ш.М. Курбанов, Х.В. Паронян. Протезирование аортального клапана у больных пожилого и старческого возраста: анализ предоперационных факторов риска. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018; 7 (4S): 24-35. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-24-35

**To cite:** I.I. Skopin, A.M. Otarov, P.V. Kakhktsyan, T.V. Asatryan, Sh. M. Kurbanov, Kh.V. Paronyan. Aortic valve replacement in elderly and advanced age patients: analysis of preoperative risk factors. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018; 7 (4S): 24-35. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-24-35






УДК 612.171.6:612.176.2:612.176.4

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-36-46

## РАДИОЧАСТОТНАЯ АБЛАЦИЯ ГАНГЛИОНАРНЫХ СПЛЕТЕНИЙ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕФЛЮОРОСКОПИЧЕСКОЙ НАВИГАЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

С.Е. Мамчур , Е.В. Токмаков, О.А. Нагирняк, Е.А. Хоменко, Т.Ю. Чичкова, Н.С. Бохан, М.П. Романова, И.Н. Мамчур

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; <sup>2</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

### Основные положения

- В проспективном слепом плацебо-контролируемом исследовании продемонстрировано влияние радиочастотной аблации ганглионарных сплетений легочных артерий с использованием нефлюороскопической навигации на показатели катетеризации правых отделов сердца и эхокардиографические характеристики функции правых отделов сердца.
- Результаты указывают на отсутствие статистически значимых различий по основным исследованным показателям между группами пульмональной денервации и ложной процедуры. Однако, учитывая небольшой объем выборки, требуются дальнейшие исследования для доказательства эффективности или неэффективности процедуры.

### Цель

Оценка безопасности радиочастотной денервации легочных артерий при различных формах легочной гипертензии (ЛГ).

### Материалы и методы

В исследование было включено 6 пациентов с различными клиническими формами ЛГ, которые были рандомизированно распределены на две группы. В группе I (3 пациента) выполнялась пульмональная денервация, в группе II (3 пациента) – ложная (плацебо) процедура. Обследование пациентов включало в себя рутинные клинические тесты, исследование уровня N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP), коагулограммы, регистрацию ЭКГ, ЭхоКГ (с оценкой среднего давления в легочной артерии), рентгенографию органов грудной клетки, исследование функции внешнего дыхания, катетеризацию правых отделов сердца с прямой тензиометрией, проведение теста шестиминутной ходьбы (ТШХ), оценку качества жизни по данным опросника SF-36. Также были изучены интраоперационные показатели безопасности процедуры.

### Результаты

По интраоперационным данным статистически значимых различий между группами не было. Осложнений во время процедуры и в течение последующей госпитализации не зарегистрировано. У двух пациентов получено снижение среднего артериального легочного давления, данный эффект сохранялся через 24 часа после вмешательства. Снижение среднего легочного артериального давления отмечено у пациентки с первичной ЛГ с 48 до 41 мм рт. ст., у второго пациента с постромэмболической легочной гипертензией – с 43 до 32 мм рт.ст. У третьего пациента изменений по данным катетеризации правых отделов сердца не было получено. У всех трех пациентов получена положительная динамика по данным эхокардиографии и ТШХ, в то время как в группе II таких изменений не было зарегистрировано. Средняя концентрация NT-pro-BNP в группе I изменилась с  $1767 \pm 291$  до  $488 \pm 129$  против  $1519 \pm 305$  и  $1594 \pm 337$  в группе II соответственно ( $P = 0,013$ ).

### Заключение

Денервация легочной артерии является безопасным и перспективным методом лечения, но для доказательства ее эффективности требуются дальнейшие исследования.

### Ключевые слова

Легочная гипертензия • Радиочастотная аблация

Поступила в редакцию: 18.10.18; поступила после доработки: 01.11.18; принята к печати: 25.11.18

Для корреспонденции: Мамчур Сергей Евгеньевич, e-mail: mamchse@kemcardio.ru; адрес: 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Corresponding author: Mamchur Sergei E., e-mail: mamchse@kemcardio.ru; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnoviy blvd.

# PULMONARY ARTERY GANGLIONIC PLEXI RADIOFREQUENCY ABLATION USING NON-FLUOROSCOPIC NAVIGATION FOR THE TREATMENT OF PULMONARY HYPERTENSION: A PILOT STUDY

S.E. Mamchur ✉, E.V. Tokmakov, O.A. Nagirniak, E.A. Khomenko, T.Y. Chichkova, N.S. Bokhan, M.P. Romanova, I.N. Mamchur

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; <sup>2</sup>State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region "Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary n.a. Academician L.S. Barbarash", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

## Highlights

- A prospective blind placebo-controlled study demonstrated effects of pulmonary artery ganglionic plexi radiofrequency ablation using non-fluoroscopic navigation on hemodynamic parameters obtained by transthoracic echocardiography and right heart catheterization.
- The study results indicate the absence of reliable differences in the main studied parameters between the groups of pulmonary denervation and placebo procedure. However, the small sample size requires the further researches to prove the efficiency or inefficiency of the intervention.

<b>Aim</b>	To evaluate the safety of the pulmonary artery radiofrequency catheter denervation in different pulmonary hypertension (PH) clinical forms.
<b>Methods</b>	6 patients with different clinical forms of PH were included in the study with the further randomization into two groups. Group I patient (n = 3) underwent pulmonary denervation and group II patients (n = 3) underwent a placebo procedure. The examination of patients included routine clinical tests, the measurements of N-terminal precursor of the brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP) levels, coagulation blood tests, ECG recordings, echocardiography (with the estimation of mean pulmonary artery pressure), chest X-ray, the assessment of the respiratory function, right heart catheterization (RHC), six-minute walk test (6MWT), the assessment of the quality of life according to the SF-36 questionnaire. Intraoperative measures indicating the safety of the procedure were also studied.
<b>Results</b>	There were no statistically significant differences found in the intraoperative data between the groups. None intraoperative and postoperative complications during in the in-hospital period found. Mean pulmonary artery pressure reduced in two patients without any elevations 24 hours following the intervention. A decrease in mean pulmonary arterial pressure from 48 to 41 mm Hg was observed in a patient with primary PH. The second patient with post-embolic pulmonary hypertension demonstrated a reduction in mean pulmonary artery pressure from 43 to 32 mm Hg. The third patient had no changes according to the RHC. All three patients showed a positive tendency according to the 6MWT and echocardiography, while none of these changes were recorded in Group II. The mean NT-pro-BNP level in Group I decreased from 1767±291 to 488±129 vs. 1519±305 and 1594±337 in Group II, respectively (P = 0.013).
<b>Conclusion</b>	Pulmonary artery denervation is a safe and promising treatment method, but further studies are required to prove its effectiveness.
<b>Keywords</b>	Pulmonary hypertension • Radiofrequency ablation

Received: 18.10.18; received in revised form: 01.11.18; accepted: 25.11.18

## Список сокращений

ЛАГ	– легочная артериальная гипертензия	ТШХ	– тест шестиминутной ходьбы
ЛГ	– легочная гипертензия	КПОС	– катетеризация правых отделов сердца
ДЛА	– давление в легочной артерии	ЭхоКГ	– эхокардиография
ЛА	– легочная артерия	NT-pro-BNP	– N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида
РЧ	– радиочастотный		
ЛС	– легочный ствол		
АВС	– активированное время свертывания	ПЖ	– правый желудочек

### Введение

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) или просто легочная гипертензия (ЛГ) представляет собой синдром, гемодинамическим выражением которого является повышение давления в легочной артерии (ДЛА). Критерием ЛГ является повышение среднего давления в легочных артериях (среднее ДЛА) по результатам инвазивных тестов более 25 мм рт.ст. Для неинвазивной оценки ДЛА большое значение имеет доплерэхокардиография [1]. Регистровые исследования демонстрируют, что распространенность легочной гипертензии по результатам ЭхоКГ достигает 78,7%, и она часто ассоциирована с ложноположительными результатами при их сопоставлении с данными катетеризации правых отделов сердца [2].

Сегодня нет единой теории развития ЛГ. Среди возможных звеньев патогенеза выделяют эндотелиальную дисфункцию, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также гиперактивацию симпатической нервной системы. Именно последнему фактору ряд авторов отводят ключевую роль в реализации патологического процесса. Повышение плотности и аффинности  $\alpha 1$ -адренорецепторов легочных артерий (ЛА) приводит к выраженной вазоконстрикции, в результате чего барорецепторные рефлексы приобретают характер патологических, а возникающая в результате вазоспазма гипоксия способствует выбросу провоспалительных цитокинов, митогенов, дисбалансу вазоактивных факторов в сторону увеличения концентрации вазоконстрикторных агентов [3]. Это приводит к развитию гипертрофии мышечного слоя и мускуляризации артериол, постепенному развитию мышечного фиброза и их тромбозу [4]. Повышенная гемодинамическая нагрузка на неизмененные сосуды также способствует развитию эндотелиальной дисфункции, замыкая порочный круг прогрессирования ЛГ.

Важно отметить, что морфологические изменения миокарда и сосудов малого круга кровообращения являются неспецифическими для всех групп ЛГ. Это позволяет предположить, что в основе ее развития и прогрессирования, независимо от вида, лежит типовой патологический процесс, приводящий к развитию эндотелиальной дисфункции, степень выраженности и скорость развития которой различна в группах ЛГ.

Высокая распространенность ЛГ – от 15 до 50 человек на 1 млн населения [5], прогрессирующее течение, неблагоприятный прогноз, нередко даже на фоне многокомпонентной дорогостоящей терапии, а также частое поражение лиц молодого и трудоспособного возраста заставляют искать новые методы лечения данного состояния.

В последние годы большое внимание привлекают работы по денервации ЛА для лечения ЛГ. В ос-

нове метода лежит изложенная выше концепция о гиперактивации симпатической нервной системы. Нанесение радиочастотных (РЧ) аппликаций в зоне бифуркации легочного ствола (ЛС), где афферентные окончания локализируются циркулярно и максимально близко к просвету сосуда [6], позволяет прервать цепь рефлекса. Тем не менее, истинный вклад данного механизма в прогрессирование процесса неизвестен, поскольку в его реализации принимают участие и другие, не до конца изученные, механизмы.

В 2013 г. Chen et al. [7] опубликовали первые результаты применения метода денервации ЛА у пациентов с идиопатической формой ЛГ, резистентных к специфической терапии, а в 2015 г. – уже с различными формами ЛГ [8]. Продемонстрирована высокая эффективность и безопасность данного метода, а представленное снижение уровня ДЛА сохранялось на протяжении всего периода наблюдения, который составлял 12 месяцев. Важно отметить, что в группе денервации не было отмечено развития осложнений или летальных исходов, ассоциированных с вмешательством. На сегодняшний день все чаще появляются сообщения о применении метода денервации ЛА при различных видах ЛГ, где демонстрируется высокая эффективность метода, однако рандомизированных исследований на этот счет не проводилось. Сегодня в ряде российских клиник проводятся попытки применения данной методики для лечения ЛГ. Однако количество сообщений о результатах ограничено.

**Цель исследования** – оценка безопасности РЧ денервации ЛА при различных формах ЛГ.

### Материал и методы

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол №10 от 24.06.2016 г.), рекомендовано проблемной комиссией (протокол №14 от 07.09.2016 г.) и одобрено Ученым советом НИИ КПССЗ (протокол №9 от 16.09.2016 г.). Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие.

Согласно рекомендациям ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» [8], первым этапом оценки клинического эффекта любого лечебного метода должно быть изучение его безопасности, для чего обычно не требуется больших выборок испытуемых. Поэтому в пилотное исследование было включено 6 пациентов с различными клиническими формами ЛГ, которые были рандомизированно распределены на две группы. В группе I (3 пациента) выполнялась пульмональная денервация, в группе II (3 пациента) – ложная (плацебо) процедура. Клиническая характеристика пациентов представлена в Табл. 1.

Все пациенты соответствовали III ФК (ВОЗ). Скрининговый отбор пациентов осуществлялся на

основании данных ЭхоКГ, окончательное решение принималось после проведения катетеризации правых отделов сердца. В каждую из групп в итоге были включены одна пациентка с первичной ЛГ и двое пациентов мужского пола с хронической посттромбоэмболической ЛГ, возраст пациентов составил от 50 до 65 лет. Хирургическое лечение четырьмя пациентам, перенесшим тромбоэмболию легочной артерии, не выполнялось ввиду поражения артерий малого калибра.

Критерии включения:

- возраст от 18 до 75 лет;
- наличие симптомной ЛГ, подтвержденной данными КПОС (среднее ДЛА больше 25 мм рт.ст.);
- резистентность к проводимой специфической терапии;
- подписание добровольного информированного согласия на вмешательство.

Критерии исключения:

- кардиальная патология, требующая хирургической коррекции или менее 6 месяцев с момента хирургической коррекции;
- тромбоз полостей сердца;
- хронические заболевания в стадии декомпенсации;
- отсутствие приверженности к лечению;
- противопоказания к приему варфарина.

Всестороннее обследование пациентов включало в себя рутинные клинические тесты, исследование уровня N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP), коагулограммы, регистрацию ЭКГ, ЭхоКГ (с оценкой среднего ДЛА), рентгенографию органов

грудной клетки, исследование функции внешнего дыхания, катетеризацию правых отделов сердца (КПОС) с прямой тензиометрией, проведение теста шестиминутной ходьбы (ТШХ), оценку качества жизни по данным опросника SF-36. Также были изучены следующие интраоперационные показатели безопасности процедуры: общая продолжительность процедуры, длительность флюороскопии, общая продолжительность радиочастотного воздействия, активированное время свертывания (АВС) во время основного этапа процедуры и на момент гемостаза, доза гепарина, требовавшаяся для достижения целевого уровня АВС, продолжительность компрессии сосудов до достижения гемостаза, количество геморрагических и тромбоэмболических осложнений.

В послеоперационном периоде оценивалось количество тромбоэмболических и геморрагических событий, а также частота достижения целевого уровня МНО у пациентов, принимающих варфарин.

Тотчас после выполнения процедуры выполнялись контрольные КПОС, ЭхоКГ оценка уровня NT-pro-BNP. Через пять дней после вмешательства повторялась ЭхоКГ, оценка уровня NT-pro-BNP, проводился ТШХ, оценивалось качество жизни, количество тромбоэмболических и геморрагических событий.

Статистический анализ проводился в программе Statistica 6.0 (Statsoft, США) и включал в себя вычисление абсолютных значений и их долей в процентах, а также медиан и квартильных размахов. Различия оценивались по критериям  $\chi^2$  и Манна-Уитни.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов  
Table 1. Clinical characteristics of the patients

Показатель / Parameter	Все пациенты / All patients	Группа I (ПДН) / Group I (PADN)	Группа II (плацебо) / Group II (placebo)
Возраст, лет / Age (years)	57,3 [52,8; 62,1]	54,5 [52,6; 59,4]	58,8 [55,5; 62,3]
Пол, м / ж / Sex (m / f)	4 / 2	2 / 1	2 / 1
Первичная ЛГ / Primary PH	2	1	1
Посттромбоэмболическая ЛГ / Thromboembolic PH	4	2	2
Длительность от момента установления диагноза, годы / Duration of the disease (years)	2 [1; 2,5]	1,8 [0,9; 2,4]	2 [1; 2,5]
ДЛА систолическое, мм рт.ст. / systolic PAP, mm Hg	80 [67; 83]	82 [71; 85]	78 [69; 82]
ДЛА среднее, мм рт.ст. / mean PAP, mm Hg	44 [39; 47]	45 [39; 48]	43 [39; 46]
ДЛА диастолическое, мм рт.ст. / diastolic PAP, mm Hg	28 [25; 31]	29 [26; 32]	27 [24; 31]
ДПЖ систолическое, мм рт.ст. / systolic RVP, mm Hg	83 [69; 89]	84 [70; 91]	80 [67; 87]
ДПЖ среднее, мм рт.ст. / mean RVP, mm Hg	37 [33; 41]	38 [33; 42]	36 [32; 40]
ДПЖ диастолическое, мм рт.ст. / diastolic RVP, mm Hg	15 [12; 18]	15 [13; 18]	14 [12; 18]
ДЗЛА, мм рт.ст. / PCWP, mm Hg	14 [11; 17]	15 [12; 18]	13 [10; 16]
ЛСС, ед. Вуда / PVR, Wood Units	5,7 [5,4; 6,0]	5,7 [5,5; 5,9]	5,6 [5,3; 5,8]
Отношение ДЛА систолического к АД систолическому, % / systolic PAP to systolic AP ratio (%)	66 [62; 70]	66 [62; 71]	65 [61; 69]

**Примечание:** АД – артериальное давление; ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии; ДЛА – давление в легочной артерии; ДПЖ – давление в правом желудочке; ЛГ – легочная гипертензия; ЛСС – легочно-сосудистое сопротивление; ПДН – пульмональная денервация.

**Note:** PADN – pulmonary artery denervation; AP – arterial pressure; PAP – pulmonary artery pressure; PCWP – pulmonary capillary wedge pressure; PH – pulmonary hypertension; RVP – right ventricle pressure; PVR – pulmonary vascular resistance;



Процедура выполнялась под внутривенной анестезией пропофолом, фентанилом и мидазоламом. Интраоперационная гипокоагуляция поддерживалась непрерывной инфузией нефракционированного гепарина до достижения АВС 250–300 секунд.

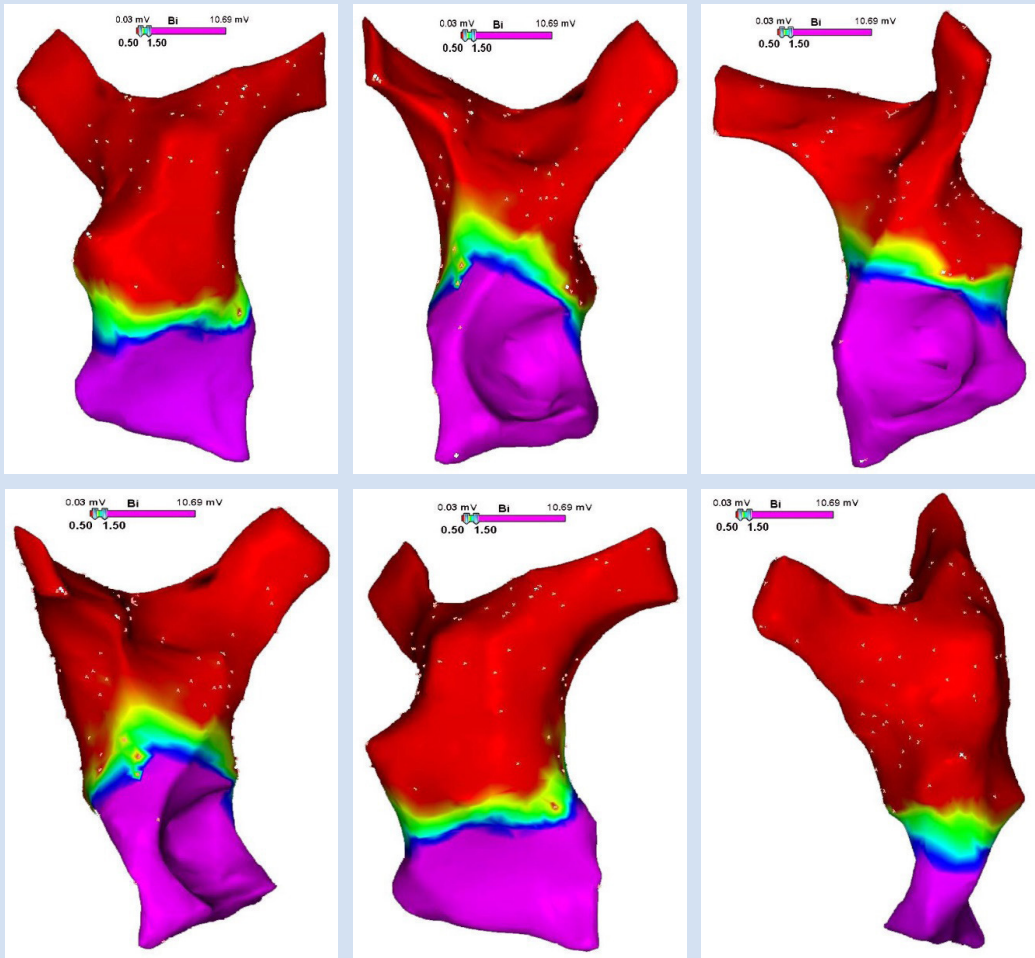
Сосудистый доступ к правым отделам сердца выполнялся путем катетеризации бедренной вены по S.-I. Seldinger с установкой интродьюсера диаметром 8 Fr. Через него в правый желудочек (ПЖ) вводился ангиографический катетер Pigtail 6 Fr с изгибом 135°. Проводилось измерение систолического, диастолического и среднего давления в ПЖ, после чего катетер продвигался в ЛС, где проводились аналогичные измерения.

Затем ангиографический катетер заменялся на абляционный катетер Navistar Thermocool F или EZ Steer Thermocool D/F NAV или Smarttouch F или Smarttouch Bidirectional D/F (Biosense Webster, США-Израиль). Далее проводилась электроанатомическая реконструкция на системе электромагнитной нефлюороскопической навигации Carto 3 (Biosense Webster, США-Израиль) выводного тракта ПЖ, ЛС и

обеих главных ЛА в режиме Fast Anatomical Mapping с наложением данных об амплитуде биполярного электрографического сигнала с дистального полюса абляционного электрода. Таким образом получали данные об анатомии правых отделов, включая зону перехода выводного тракта (амплитуда биполярного сигнала  $\geq 1,5$  мВ) в ЛС (амплитуда биполярного сигнала  $\leq 0,5$  мВ). Переходная амплитуда сигнала соответствовала мышечной муфте ЛС (Рис. 1).

На этом в группе II вмешательство прекращалось, абляционный катетер заменялся на ангиографический катетер Pigtail, при помощи которого выполнялись те же измерения, что и в начале процедуры.

В группе I далее выполнялась абляция point-by-point с мощностью 30 Вт, температурой 43°C и скоростью орошения 17 мл/мин в режиме контроля по температуре продолжительностью по 30 с на точку. Для этого использовался радиочастотный генератор IBI-1500 с насосом CoolPoint (St. Jude Medical, США). Радиочастотному воздействию подвергались три циркулярные области: на 2 мм дистальнее устья левой ЛА, на 2 мм проксимальнее бифуркации ЛА



**Рисунок 1.** Электроанатомическая карта выводного тракта ПЖ в передней, задней, правых и левых передних косых и задних косых проекциях, ЛС и обеих главных ЛА в режиме Fast Anatomical Mapping с наложением данных об амплитуде биполярного электрографического сигнала с дистального полюса абляционного электрода

**Примечание:** Выводному тракту соответствует амплитуда биполярного сигнала  $\geq 1,5$  мВ (фиолетовые оттенки), ЛС –  $\leq 0,5$  мВ (красные оттенки), мышечной муфте ЛС – переходные значения (зеленые оттенки)

**Figure 1.** Electroanatomical map of the right ventricular outflow tract, pulmonary trunk, and both pulmonary arteries in anteroposterior, posteroanterior, right and left oblique views using fast anatomical mapping mode with bipolar amplitude mapping  
**Note:** RV outflow tract has an amplitude signal of  $\geq 1.5$  mV (purple shades), pulmonary trunk and arteries has  $\leq 0.5$  mV (red shades), pulmonary trunk myocardial sleeve has transitional values (green shades)

и на 2 мм дистальнее устья правой ЛА (Рис. 2).

По окончании воздействия аблационный катетер заменялся на ангиографический катетер Pigtail, при помощи которого выполнялись те же измерения, что и до выполнения РЧ воздействия.

Результаты

Интраоперационные данные представлены в Табл. 2, из которой следует, что статистически значимых различий между группами не было.

Ожидаемых вагусных реакций в виде гипотензии или брадикардии ни у одного из пациентов от-

мечено не было. Осложнений во время процедуры и в течение последующей госпитализации не зарегистрировано. У двух пациентов получено снижение среднего артериального легочного давления, данный эффект сохранялся через 24 часа после вмешательства (Табл. 3). Снижение среднего легочного артериального давления отмечено у пациентки с первичной ЛГ с 48 до 41 мм рт.ст., у второго пациента с постромэмболической легочной гипертензией – с 43 до 32 мм рт.ст. У третьего пациента изменений по данным катетеризации правых отделов сердца не было получено. У всех трех пациентов получена

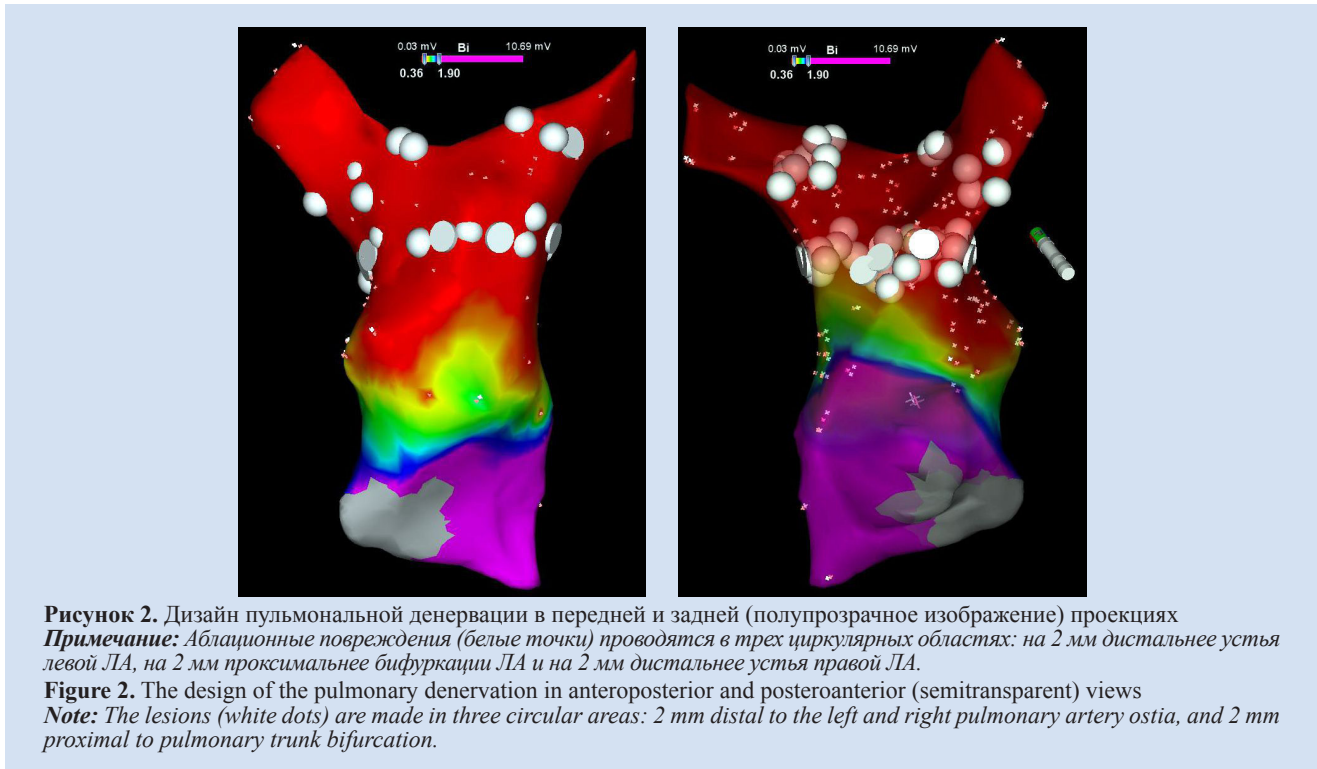


Таблица 2. Интрапроцедуральные показатели  
Table 2. Intraoperative parameters

Показатель / Parameter	Группа I (ПДН) / Group I (PADN)	Группа II (плацебо) / Group II (placebo)
Длительность процедуры, мин / Procedure duration (min)	35 [30; 38]	34 [31; 38]
Длительность флюороскопии, мин / Fluoroscopy time (min)	2,1 [0,5; 2,9]	2,3 [0,6; 3]
Время, потребовавшееся на построение электроанатомической карты, мин / Mapping time (min)	9 [7,5; 10,3]	8,6 [7,3; 9,9]
Количество аблационных воздействий / Number of lesions	16 [14; 18]	15 [14; 17]
Общее время радиочастотного воздействия, мин / Total ablation time (min)	8,2 [7,3; 9,4]	7,5 [7,6; 8,5]
Общая площадь радиочастотного повреждения, см² / Total lesion area cm²	7,2 [6,5; 8,3]	6,7 [5,5; 7,4]
Частота возникновения феномена «steam pop» / Steam pop phenomenon occurrence	0	0
Количество осложнений / Complication occurrence	0	0
Достигнутое АВС, сек / Achieved ACT (s)	286 [261; 293]	279 [259; 290]
Время, потребовавшееся для достижения гемостаза, мин / Time for hemostasis (min)	8,2 [6,5; 10,1]	7,7 [5,4; 11,2]
Вагусные реакции на фоне радиочастотного воздействия / Vagal reactions during ablation	0	0
Общая поглощенная доза ионизирующего излучения, мГр / Absorbed radiation dose (mGr)	38,1 [9,8; 57,3]	41,6 [11,3; 60,3]

Примечание: АВС – активированное время свертывания; ПДН – пульмональная денервация.  
Note: PADN – pulmonary artery denervation; ACT – activated coagulation time.

положительная динамика по данным эхокардиографии ТШХ, в то время как в группе II таких изменений не было зарегистрировано (Табл. 4).

Средняя концентрация NT-pro-BNP в группе I изменилась с 1767±291 до 488±129 против 1519±305 и 1594±337 в группе II соответственно (P = 0,013).

Таблица 3. Результаты процедур по данным КПОС  
Table 3. RHC results

Показатель / Parameter	Группа I (ПДН) / Group I (PADN)	Группа II (плацебо) / Group II (placebo)
ДЛА систолическое, мм рт.ст. / systolic PAP, mm Hg	70	78
ДЛА среднее, мм рт.ст. / mean PAP, mm Hg	35	42
ДЛА диастолическое, мм рт.ст. / diastolic PAP, mm Hg	22	27
ДПЖ систолическое, мм рт.ст. / systolic RVP, mm Hg	73	79
ДПЖ среднее, мм рт.ст. / mean RVP, mm Hg	26	35
ДПЖ диастолическое, мм рт.ст. / diastolic RVP, mm Hg	12	14
ДЛП, мм рт.ст. / LAP, mm Hg	15	13
ЛСС, ед. Вуда / PVR, Wood units	4,5	5,4
Отношение ДЛА систолического к АД систолическому, % / systolic PAP to systolic AP ratio (%)	52,3	64

**Примечание:** АД – артериальное давление; ДЛА – давление в легочной артерии; ДПЖ – давление в правом желудочке; ДЛП – давление в левом предсердии; ЛСС – легочно-сосудистое сопротивление; ПДН – пульмональная денервация. Ввиду малого количества наблюдений и для удобства восприятия в таблице приведены только медианы изучаемых показателей.  
**Note:** AP – arterial pressure; LAP – left atrium pressure; PAP – pulmonary artery pressure; RVP – right ventricle pressure; PADN – pulmonary artery denervation.  
Due to the small number of observations and for convenience of perception, only the medians of the studied parameters are given in the table.

Таблица 4. Результаты процедур по данным эхокардиографии и ТШХ  
Table 4. Postprocedural results according to the echocardiography and 6-minute walk test

Показатель / Parameter	Группа I (ПДН) / Group I (PADN)	Группа II (плацебо) / Group II (placebo)
КДО ЛЖ, мл / LV EDV (ml)	151	142
ФВ ЛЖ по Teicholz, % / LV EF (Teicholz) (%)	76	71
ПЗР ЛП, см / LA diameter (cm)	4	3,8
Ширина ПП, см / RA width (cm)	4,1	4,9
Длина ПП, см / RA length (cm)	5,3	6,2
ПЗР ПЖ, см / RV diameter (cm)	3,1	4,2
Диаметр ВОПЖ, см / RVOT diameter (CM)	3,1	3,4
ФВ ПЖ, % / RV EF (%)	55,5	43,7
ДЛА систолическое, мм рт.ст. / PAP systolic (mmHg)	52	72
ДЛА среднее, мм рт.ст. / PAP mean (mmHg)	38	48
ДЛА диастолическое, мм рт.ст. / PAP diastolic (mmHg)	18	28
ДЛП среднее, мм рт.ст. / LAP mean (mmHg)	13	14
Пик Е, м/с / Peak E (m/s)	69	49
Пик А, м/с / Peak A (m/s)	65	85
ВИР ПЖ, мс / RV IVRT (ms)	97	112
Em ТК, см / TV Em (cm)	15	13
Am ТК, см / TV Am (cm)	13	15
Е/Em ТК / TV E/Em	1,15	0,86
Средняя дистанция шестиминутной ходьбы, м / Mean six-minute walk distance (m)	271	283
Количество баллов по модифицированной шкале Борга / Modified Borg score	6,4	7,1

**Примечание:** ВИР ПЖ – время изоволюметрической релаксации правого желудочка; ВОПЖ – выходной отдел правого желудочка; ДЛА – давление в легочной артерии; ДЛП – давление в левом предсердии; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; ПДН – пульмональная денервация; ПЗР ЛП – переднезадний размер левого предсердия; ПЗР ПЖ – переднезадний размер правого желудочка; ПП – правое предсердие; ТК – трикуспидальный клапан; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФВ ПЖ – фракция выброса правого желудочка. Ввиду малого количества наблюдений и для удобства восприятия в таблице приведены только медианы изучаемых показателей.  
**Note:** LA – left atrium; LAP – left atrium pressure; LV EDV – left ventricle end-diastolic volume; LV EF – left ventricular ejection fraction; RA – right atrium; RV – right ventricle; RV EF – right ventricular ejection fraction; RV IVRT – right ventricular isovolumic relaxation time; RVOT – right ventricular outflow tract; PAP – pulmonary artery pressure.  
Due to the small number of observations and for convenience of perception, only the medians of the studied parameters are given in the table.



## Обсуждение

В настоящем пилотном исследовании продемонстрировано, что пульмональная денервация в сравнении с ложной (плацебо) процедурой приводит к статистически незначимому уменьшению систолического, диастолического и среднего давления в ЛА и ПЖ, не влияя на давление в ЛП. Также в группе денервации в сравнении с группой контроля отмечена тенденция к улучшению всех субъективных, объективных и инструментальных показателей, характеризующих тяжесть ЛАГ.

Впервые в первой фазе исследования PADN-1 у 92,3% пациентов после проведенной процедуры отмечено значимое снижение систолического и среднего давления в легочной артерии как непосредственно после процедуры, так и через 3 месяца наблюдения по сравнению с группой контроля [10]. Во второй фазе одноименного исследования [8] продемонстрировано, что у большинства пациентов данный эффект сохранялся на протяжении 12 месяцев наблюдения.

В России денервация легочной артерии впервые выполнена в 2014 г. в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова у пациентки с идиопатической ЛГ, после чего отмечена положительная динамика в виде снижения давления в правом желудочке и увеличения сердечного выброса, но изменений среднего и систолического в легочной артерии не было зафиксировано. Пациентка отметила улучшение состояния в виде уменьшения одышки и повышения толерантности к физической нагрузке, что подтверждено ТШХ [11].

Имеются и противоположные результаты. Так, в 2015 г. Мусаев А.А. с соавт. (НЦССХ им. А.Н. Бакулева) опубликовали результаты пилотного исследования, по результатам которого эффекта от проведенной легочной денервации у 6 пациентов с резистентной ЛГ как после процедуры, так и в течение 6 месяцев после нее не наблюдалось [12]. Необходимо отметить, что как российскими, так и зарубежными исследователями денервация легочной артерии признана достаточно безопасным ме-

тодом лечения.

В настоящем исследовании отсутствие статистической значимости различий между группами, очевидно, связано с малой их численностью. Уровни ошибки первого рода в некоторых сравнениях близки к достоверным; единственное сравнение концентрации NT-pro-BNP продемонстрировало статистически значимые различия. Не исключено, что вышеописанные различия в результатах связаны с включением в исследования пациентов различных клинических групп ЛГ, различной численностью обследуемых и – главное – отсутствием стандартизации техники выполнения процедуры.

Поэтому для доказательства эффективности и безопасности методики требуются дальнейшие исследования на более крупных (и различных) группах пациентов, возможно, в формате многоцентрового исследования.

## Заключение

Денервация легочной артерии является безопасным и перспективным методом лечения, но для доказательства ее эффективности требуются дальнейшие исследования.

## Конфликт интересов

Мамчур С.Е. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Токмаков Е.В. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Нагирняк О.А. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Хоменко Е.А. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Чичкова Т.Ю. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Бохан Н.С. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Романова М.П. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Мамчур И.Н. заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Финансирование

Работа выполнена при поддержке программы поисковых научных исследований РАН (ПНИ №22 2017 «Пульмональная денервация для лечения резистентной к терапии легочной гипертензии»)

## Информация об авторах

*Мамчур Сергей Евгеньевич*, доктор медицинских наук, заведующий отделом диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, заведующий лабораторией нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

*Евгений Васильевич Токмаков*, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», врач-анестезиолог-реаниматолог кабинета рентгенохирургических методов диагностики и лечения Государственного бюджетного

## Author Information Form

*Mamchur Sergei E.*, PhD, Head of the Department of Cardiovascular Diseases Diagnostics, Head of the Laboratory of Cardiac Arrhythmia and Pacing, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation;

*Tokmakov Evgeny V.*, physician at the Department of Endovascular Surgery, Diagnosis and Cardiac Pacing, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; intensivist at the Endovascular Surgery and Diagnosis Unit, State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region "Kemerovo Regional Clinical Cardiology



учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация;

*Ольга Алексеевна Нагирняк*, кандидат медицинских наук, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», врач-кардиолог приемного отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация;

*Хоменко Егор Александрович*, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», врач-сердечно-сосудистый хирург кабинета рентгенохирургических методов диагностики и лечения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация;

*Чичкова Татьяна Юрьевна*, научный сотрудник лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

*Никита Сергеевич Бохан*, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», врач-рентгенолог кабинета рентгенохирургических методов диагностики и лечения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация;

*Романова Мария Петровна*, младший научный сотрудник лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии №2 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация;

*Мамчур Ирина Николаевна*, научный сотрудник лаборатории ультразвуковых и электрофизиологических методов диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

Dispensary n.a. Academician L.S. Barbarash», Kemerovo, Russian Federation;

*Nagirnyak Olga A.*, PhD, cardiologist at the Department of Endovascular Surgery, Diagnosis and Cardiac Pacing, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; cardiologist at the Emergency Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region “Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary n.a. Academician L.S. Barbarash”, Kemerovo, Russian Federation;

*Khomenko Yegor A.*, PhD, researcher at the Laboratory of Cardiac Arrhythmia and Pacing, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, interventional cardiologist at the State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region “Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary n.a. academician L.S. Barbarash”, Kemerovo, Russian Federation;

*Chichkova Tatyana Yu.*, researcher at the Laboratory of Cardiac Arrhythmia and Pacing, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

*Bokhan Nikita S.*, physician at the Department of Endovascular Surgery, Diagnosis and Cardiac Pacing, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; radiologist at the Endovascular Surgery and Diagnosis Unit, State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region “Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary n.a. Academician L.S. Barbarash”, Kemerovo, Russian Federation;

*Romanova Maria P.*, research assistant at the Laboratory of Cardiac Arrhythmia and Pacing, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, cardiologist at the Emergency Cardiac Department №2, State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region “Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary n.a. academician L.S. Barbarash”, Kemerovo, Russian Federation;

*Mamchur Irina N.*, researcher at the Laboratory of Ultrasound and Electrophysiological Methods of Diagnostics, Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation.

#### Вклад авторов в статью

*MCE* – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

#### Author Contribution Statement

*MCE* – significant contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*ТЕВ* – получение данных, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*НОА* – интерпретация данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*ХЕА* – получение данных, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*ЧТЮ* – интерпретация данных, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*БНС* – получение данных, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*РМП* – получение данных, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*МИН* – анализ данных, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

*TEV* – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*NOA* – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*KhEA* – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*ChTYu* – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*BNS* – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*RMP* – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*MIN* – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fisher M.R., Forfia P.R., Chamera E., Houston-Harris T., Champion H.C., Girgis R.E., Corretti M.C., Hassoun P.M. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179(7):615-21. doi: 10.1164/rccm.200811-1691OC.
2. Vachiery J.L., Adir Y., Barberà J.A., Champion H., Coghlan J.G., Cottin V., De Marco T., Galie N., Ghio S., Gibbs J.S., Martinez F., Semigran M., Simonneau G., Wells A., Seeger W. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(25 Suppl):D100-8. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.033.
3. Чазова И.Е., Архипова О.А., Валиева З.С., Наконечников С.Н., Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия в России: первые результаты национального регистра. *Терапевтический архив*. 2014;86(9): 56-64.
4. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A., Simonneau G. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016; 37(1):67-119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
5. Hakkila J., Siltanen P.K., Pietilä K.A. Incidence of heart disease in a mass radiophotography survey of adults. *Ann Med Intern Fenn*. 1965;54(4):149-56.
6. Rothman A.M., Arnold N.D., Chang W., Watson O., Swift A.J., Condliffe R., Elliot C.A., Kiely D.G., Suvana S.K., Gunn J., Lawrie A. Pulmonary artery denervation reduces pulmonary artery pressure and induces histological changes in an acute porcine model of pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015; 8(11):e002569. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002569.
7. Chen S.L., Zhang Y.J., Zhou L., Xie D.J., Zhang F.F., Jia H.B., Wong S.S., Kwan T.W. Percutaneous pulmonary artery denervation completely abolishes experimental pulmonary arterial hypertension in vivo. *EuroIntervention*. 2013; 9(2):269-76. doi: 10.4244/EIJV9I2A43.
8. Chen S.L., Zhang H., Xie D.J., Zhang J., Zhou L., Rothman A.M., Stone G.W. Hemodynamic, functional, and clinical responses to pulmonary artery denervation in patients with pulmonary arterial hypertension of different causes: phase II results from the Pulmonary Artery Denervation-1 study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015; 8(11):e002837. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002837.
9. ГОСТ Р 52379-2005. Национальный стандарт Российской Федерации. Надлежащая клиническая практика. *Good Clinical Practice (GCP)*. М, 2006.
10. Chen S.L., Zhang F.F., Xu J., Xie D.J., Zhou L., Nguyen T., Stone G.W. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension). *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62:1092-1100. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.075.
11. Данилов Н.М., Чен Ш., Сарайдак О.В., Мартынюк Т.В., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Радичастотная денервация легочной артерии у пациентки с идиопатической легочной гипертензией. *Кардиологический вестник* 2014;9(2):102-104.
12. Мусаев А.А., Алимбаев С. А., Арипов М. А., Мукаров М. А., Иванова-Разумова Т. В., Пя Ю.В. Денервация легочной артерии при идиопатической легочной гипертензии. В кн: III Всероссийский конгресс «Легочная гипертензия»: тезисы. 2015: 10-11 декабря, Москва; 2015. с. 11-12.

## REFERENCES

1. Fisher M.R., Forfia P.R., Chamera E., Houston-Harris T., Champion H.C., Girgis R.E., Corretti M.C., Hassoun P.M. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179(7):615-21. doi: 10.1164/rccm.200811-1691OC.
2. Vachiery J.L., Adir Y., Barberà J.A., Champion H., Coghlan J.G., Cottin V., De Marco T., Galie N., Ghio S., Gibbs J.S., Martinez F., Semigran M., Simonneau G., Wells A., Seeger W. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(25 Suppl):D100-8. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.033.
3. Chazova I.E., Arhipova O.A., Valieva Z.S., Nakonechnikov S.N., Martynyuk T.V. Pulmonary hypertension in Russia: The first results of the national register. *Terapevticheskij arhiv*. 2014;86(9): 56-64. (In Russian)
4. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A., Simonneau G. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016; 37(1):67-119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
5. Hakkila J., Siltanen P.K., Pietilä K.A. Incidence of heart disease in a mass radiophotography survey of adults. *Ann Med Intern Fenn*. 1965;54(4):149-56.

6. Rothman A.M., Arnold N.D., Chang W., Watson O., Swift A.J., Condliffe R., Elliot C.A., Kiely D.G., Suvana S.K., Gunn J., Lawrie A. Pulmonary artery denervation reduces pulmonary artery pressure and induces histological changes in an acute porcine model of pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015; 8(11):e002569. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002569.
7. Chen S.L., Zhang Y.J., Zhou L., Xie D.J., Zhang F.F., Jia H.B., Wong S.S., Kwan T.W. Percutaneous pulmonary artery denervation completely abolishes experimental pulmonary arterial hypertension in vivo. *EuroIntervention.* 2013; 9(2):269-76. doi: 10.4244/EIJV9I2A43.
8. Chen S.L., Zhang H., Xie D.J., Zhang J., Zhou L., Rothman A.M., Stone G.W. Hemodynamic, functional, and clinical responses to pulmonary artery denervation in patients with pulmonary arterial hypertension of different causes: phase II results from the Pulmonary Artery Denervation-1 study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015; 8(11):e002837. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002837.
9. GOST R 52379-2005. Nacional'nyj standart Rossijskoj Federacii. Nadlezhashchaya klinicheskaya praktika. Good Clinical Practice (GCP). Moscow, 2006. (In Russian)
10. Chen S.L., Zhang F.F., Xu J., Xie D.J., Zhou L., Nguyen T., Stone G.W. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension). *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62:1092-1100. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.075.
11. Danilov N.M., CHen SH., Sagajdak O.V., Martynyuk T.V., Matchin YU.G., CHazova I.E. Ra-dichastotnaya denervaciya legochnoj arterii u pacientki s idiopaticheskoj legochnoj gipertenziej. *Kardiologicheskij vestnik* 2014;9(2):102-104. (In Russian)
12. Musaev A.A., Alimbaev S. A., Aripov M. A., Mukarov M. A., Ivanova-Razumova T. V., Pya YU.V. Denervaciya legochnoj arterii pri idiopaticheskoj legochnoj gipertenzii. V kn: III Vserossijskij kongress «Legochnaya gipertenziya»: tezis. 2015: 10-11 december, Moscow; 2015. p. 11-12 (In Russian)

**Для цитирования:** С.Е. Мамчур, Е.В. Токмаков, О.А. Нагирняк, Е.А. Хоменко, Т.Ю. Чичкова, Н.С. Бохан, М.П. Романова, И.Н. Мамчур. Радиочастотная абляция ганглионарных сплетений легочных артерий с использованием нефлюороскопической навигации для лечения легочной гипертензии: пилотное исследование. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2018; 7 (4S): 24-46. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-24-46

**To cite:** S.E. Mamchur, E.V. Tokmakov, O.A. Nagirniak, E.A. Khomenko, T.Y. Chichkova, N.S. Bokhan, M.P. Romanova, I.N. Mamchur. Pulmonary artery ganglionic plexi radiofrequency ablation using non-fluoroscopic navigation for the treatment of pulmonary hypertension: a pilot study. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018; 7 (4S): 24-46. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-24-46



УДК 612.8.04

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-47-53

## ХИМИЧЕСКАЯ АНГИОПЛАСТИКА В ЛЕЧЕНИИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ВАЗОСПАЗМА У БОЛЬНЫХ С СУБАРАХНОИДАЛЬНЫМ КРОВОИЗЛИЯНИЕМ

А.А. Шилов<sup>2</sup> ✉, А.В. Миронов<sup>2</sup>, Е.Г. Учасова<sup>1</sup>, Д.Ю. Наумов<sup>2</sup>, П.А. Шушпанников<sup>2</sup>,  
В.В. Краснов<sup>2,3</sup>, Е.В. Григорьев<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; <sup>2</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; <sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ворошилова, 22а, Кемерово, Российская Федерация, 650056

### Основные положения

- Наиболее частой причиной субарахноидального кровоизлияния является разрыв аневризмы головного мозга.
- Церебральный вазоспазм осложняет течение субарахноидального кровоизлияния даже при проведении оперативного лечения (клипирование аневризмы).
- Эффективным методом лечения церебрального вазоспазма является проведение химической ангиопластики, однако окончательно методика ее проведения, критерии ее начала и окончания не определены.

### Цель

Оценить госпитальные результаты применения химической ангиопластики у пациентов с развившимся вазоспазмом после операции клипирования разорвавшейся аневризмы церебральных артерий.

### Материалы и методы

Аналізу подверглись госпитальные результаты 18 пациентов, которым была проведена химическая ангиопластика. В исследование вошли пациенты от 24 до 66 лет, средний возраст составил  $46,6 \pm 13,2$  лет. Показания к проведению химической ангиопластики и критерии ее прекращения определялись нейрохирургом на основании клинической картины и данных неинвазивного обследования.

### Результаты

Все процедуры химической ангиопластики проводились в среднем через  $4,7 \pm 2,3$  суток после операции клипирования аневризмы и через  $6,5 \pm 3$  дня после развития клиники САК. Количество сеансов химической ангиопластики составило  $4,8 \pm 2,2$  и варьировало от 1 до 9 сеансов. Исходный индекс Линдергарда составил  $3,82 \pm 0,6$ . В госпитальный период у 3 больных (16,6%) отмечен летальный исход. Индекс Линдергарда после окончания химической ангиопластики равнялся  $2,75 \pm 0,84$ , что статистически было достоверно меньше ( $p = 0,31$ ) по сравнению с исходными значениями.

### Заключение

Своевременное проведение химической ангиопластики позволяет уменьшить развитие значимых осложнений вазоспазма, прежде всего, ишемического неврологического дефицита.

### Ключевые слова

Химическая ангиопластика • Церебральный вазоспазм • Субарахноидальное кровоизлияние

Поступила в редакцию: 06.10.18; поступила после доработки: 28.10.18; принята к печати: 10.11.18

## CHEMICAL ANGIOPLASTY FOR CEREBRAL VASOSPASM IN PATIENTS WITH SUBARACHNOID HEMORRHAGE

A.A. Shilov<sup>2</sup> ✉, A.V. Mironov<sup>2</sup>, E.G. Uchasova<sup>1</sup>, D.Yu. Naumov<sup>2</sup>, P.A. Shuspannikov<sup>2</sup>,  
V.V. Krasnov<sup>2,3</sup>, E.V. Grigoryev<sup>1,3</sup>

Для корреспонденции: Шилов Александр Александрович, e-mail: shilik@yandex.ru, тел. +7 (3842) 34-01-03; адрес: 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Corresponding author: Shilov Alexander E., e-mail: shilaa@kemcardio.ru, tel. +7 (3842) 34-01-03; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnoviy blvd.



<sup>1</sup>Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation; <sup>2</sup>Kemerovo State Budgetary Healthcare Institution “Kemerovo Regional Clinical Cardiac Dispensary n.a. academician L.S. Barbarash”, 6, Sosnovy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; <sup>3</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 22a, Voroshilova St., Kemerovo, 650029, Russia

Highlights

- A ruptured brain aneurysm commonly causes subarachnoid hemorrhage.
- Cerebral vasospasm complicates the course of subarachnoid hemorrhage even during surgical treatment (aneurysm clipping).
- An effective method of treating cerebral vasospasm is chemical angioplasty, however, its optimal implementation, criteria for its initiation and termination are not defined well yet.

Aim	To evaluate the hospital outcomes of chemical angioplasty in patients with vasospasm secondary to the clipping of the ruptured cerebral artery aneurysm.
Methods	18 patients who underwent chemical angioplasty were included in the study. Patients’ age ranged from 24 to 66 years old, the mean age was 46.6±13.2 years. Indications for chemical angioplasty and the criteria for its termination were determined by the neurosurgeon based on clinical signs and symptoms, and the data of the non-invasive examination.
Results	The sessions of chemical angioplasty were performed an average of 4.7±2.3 days after the aneurysm clipping and 6.5±3 days after the onset of subarachnoid hemorrhage. The number of sessions was 4.8±2.2 and varied from 1 to 9 sessions. The baseline Lindergard index was 3.82±0.6. Three patients (16.6%) died in the in-hospital period. The Lindergard index after the end of chemical angioplasty was 2.75±0.84, which is unreliably lower (p = 0.31) than that at the baseline.
Conclusion	Timely chemical angioplasty can reduce the development of significant vasospasm complications, particularly ischemic neurologic deficit.
Keywords	Chemical angioplasty • Cerebral vasospasm • Subarachnoid hemorrhage

Received: 06.10.18; received in revised form: 28.10.18; accepted: 10.11.18

Список сокращений

ВСА	– внутренняя сонная артерия	САК	– субарахноидальное кровоизлияние
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения	СМА	– средняя мозговая артерия
ПМА	– передняя мозговая артерия	ЦВ	– церебральный вазоспазм
ПСА	– передняя соединительная артерия	ХАП	– химическая ангиопластика

Введение

Церебральный вазоспазм (ЦВ) является распространенным осложнением, которое развивается после перенесенного субарахноидального кровоизлияния (САК) [1]. ЦВ негативно влияет на исход у пациентов с САК, на его долю приходится до 23% причин инвалидности и летальности, связанных с САК [2]. Ультразвуковые методы диагностики наиболее широко используются для подтверждения клинического диагноза вазоспазма, которые обнаруживают повышение средних пиковых скоростей кровотока в интракраниальных артериях [3].

Нимодипин представляет собой дигидропиридин, который блокирует приток кальция через кальциевые каналы L-типа. Это наиболее изученный препарат, единственный, одобренный FDA для использования в лечении ЦВ [4]. Крупное рандомизированное контролируемое британское исследова-

ние (British aneurysm oral nimodipine trial) показало значительное снижение частоты церебрального инсульта и развитие неблагоприятных исходов через три месяца по сравнению с эффектом плацебо [5].

Еще в 1977 г. Фишер и его коллеги опубликовали краткое сообщение, в котором описали связь между ЦВ и ишемическим неврологическим дефицитом [6]. Более 20 лет предпринимаются попытки использовать эндоваскулярные методы в лечении вазоспазма, прежде всего, транслуминальную баллонную ангиопластику интракраниальных сосудов и химическую ангиопластику. Оба метода имеют свои риски и преимущества [7, 8].

Баллонная транслуминальная ангиопластика по своей эффективности превосходит химическую, однако связана с повышенным риском осложнений, таких как разрыв или преходящая окклюзия дилатированной артерии. Еще одним недостатком баллонной

транслюминальной ангиопластики является отсутствие вазодилатационного эффекта на дистальные части спазмированного сосуда.

Химическая ангиопластика – это процедура селективного введения лекарственных препаратов в церебральные артерии. Положительным эффектом данного метода лечения является местное воздействие лекарственного средства непосредственно на гладкомышечные клетки церебральных артерий [9]. Однако в литературных источниках встречаются немногочисленные по объему данные об использовании химической ангиопластики в лечении вазоспазма либо ограничиваются представлением клинических случаев [10, 11].

**Цель** – оценить госпитальные результаты применения химической ангиопластики (ХАП) у пациентов после операции клипирования разорвавшейся аневризмы церебральных артерий, осложнившейся ЦВ.

### Материалы и методы

Аналізу подверглись госпитальные результаты 18 пациентов, которым была проведена ХАП. В исследование вошли пациенты от 24 до 66 лет, средний возраст составил  $46,6 \pm 13,2$  лет, 10 пациентов (55,5%) были мужчины. Все пациенты были оперированы по поводу САК в связи с разрывом аневризмы, у которых отмечались признаки ЦВ в ближайшем послеоперационном периоде. Пациенты или их законные представители давали информированное согласие на проведение процедуры ХАП.

Во всех случаях сеансы ХАП проводились дискретным методом, то есть пациенты ежедневно транспортировались в рентгеноперационную, где диагностический катетер устанавливался во внутреннюю сонную артерию (ВСА) и селективно вводился нимодипин (нимотоп, фирмы «Байер»). Доза нимодипина составила 5 мг (25 мл) в каждую ВСА. Учитывая, что нимодипин как блокатор кальциевых каналов может вызывать системную гипотонию, во всех случаях осуществлялась гемодинамическая поддержка путем внутривенного введения норадреналина с целью поддержания целевого церебрального перфузионного давления под контролем инвазивного АД среднего.

Скорость кровотока по церебральным артериям оценивалась методом транскраниальной доплерографии до и после процедуры ХАП. Показания к проведению химической ангиопластики и критерии ее прекращения определялись коллегиально (нейрохирург, реаниматолог, невролог) на основании клинической картины и данных неинвазивного обследования (мультиспиральная томография, транскраниальная доплерография).

Критерием отбора на проведение ХАП в большинстве случаев были параклинические данные (увеличение скоростей кровотока по данным транс-

краниального дуплексного сканирования и/или появление отека головного мозга по данным мультиспиральной компьютерной томографии). Однако в двух случаях показанием к началу проведения экстренной химической ангиопластики послужил остро развившийся неврологический дефицит (13 баллов по шкале инсульта Национального института здоровья). После проведения первого сеанса химической ангиопластики неврологический дефицит регрессировал до 0 баллов у обоих пациентов, что позволяет рассматривать эти случаи как транзиторные ишемические атаки вследствие церебрального ангиоспазма.

Критериями прекращения сеансов ХАП были стабилизация клинической картины и/или улучшение скоростных показателей по данным транскраниального дуплексного сканирования.

Статистическая обработка полученного материала проводилась с помощью пакета программ «STATISTICA-8.0». Рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение от среднего ( $M \pm SD$ ). Для выявления различий между полученными результатами использовался t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считались показатели, в которых уровень не превышал 0,05.

До включения в исследование пациенты или их законные представители давали письменное информированное согласие.

### Результаты

Все пациенты были оперированы по поводу САК в среднем через  $1,9 \pm 3,2$  дня с момента верификации диагноза. Большинство больных были оперированы в течение первых суток, максимальная задержка проведения оперативного вмешательства составила 14 дней и была связана с поздним переводом больного из территориально отдаленного стационара. Сеансы химической ангиопластики проводились в среднем через  $4,7 \pm 2,3$  суток после операции клипирования аневризмы и через  $6,5 \pm 3$  дня после развития клиники САК. Количество сеансов ХАП составило  $4,8 \pm 2,2$  и варьировало от 1 до 9 сеансов, в 16 случаях (88,9%) нимотоп вводился в обе ВСА. Тяжесть САК по шкале Хант-Хесс составила  $2,6 \pm 1$  балла, по классификации Фишера  $2,9 \pm 1$  балла. В большинстве случаев 7 (38,9%) локализацией разорвавшейся аневризмы были различные отделы ВСА, у 5 больных (27,7%) – передняя мозговая артерия (ПМА), по 3 случая (16,7%) средняя мозговая артерия (СМА) и передняя соединительная артерия (ПСА). Исходный индекс Линдергарда составил  $3,82 \pm 0,6$ .

В госпитальный период у 3 больных (16,6%) отмечен летальный исход. У 1 больного (5,5%) при проведении процедуры химической ангиопластики зафиксировано осложнение в виде диссекции ВСА без клинических проявлений. Данное осложнение потребовало проведения незапланированного

лечебного вмешательства – стентирования ВСА. Принимая во внимание необходимость приема антитромботической терапии после стентирования ВСА, дальнейшие сеансы химической ангиопластики были прекращены.

Индекс Линдегарда после окончания химической ангиопластики равнялся  $2,75 \pm 0,84$ , что статистически недостоверно меньше ( $p = 0.31$ ) в динамике с исходным показателем.

### Обсуждение

В проведенном исследовании зафиксирована 16,6% госпитальная летальность при проведении химической ангиопластики у больных, оперированных по поводу САК. Однако летальные исходы мы связываем не с фактом проведения химической ангиопластики, а с исходно тяжелым состоянием больных, которые поступали в экстренном порядке после перенесенного САК. Это согласуется с данными метаанализа, включившего 33 исследования, в котором показано, что с 1973 по 2002 гг. летальность при САК снизилась лишь на 17% [12].

Осложнение, связанное непосредственно с процедурой химической ангиопластики, возникло у 1 больного (5,5%) в виде диссекции ВСА. В исследовании всем больным ежедневно проводились сеансы ХАП, в то же время существует метод непрерывного введения нимодипина через микрокатетер, оставленный в ВСА. В частности эта методика упоминается в исследовании CLINA [13]. Однако при попытке применения данного способа мы столкнулись с дислокацией микрокатетера в аорту. Тем не менее, считаем, что данная методика введения нимодипина более рациональна и для профилактики дислокации микрокатетера в дальнейшем планируем использовать комплекс диагностический или проводниковый катетер с микрокатетером. Единственным ограничением этой методики, с нашей точки зрения, является возможность проведения ХАП унилатерально. Других осложнений и трудностей, связанных с выполнением ХАП, в проведенном исследовании не отмечено.

Следует отметить и тот факт, что достоверно значимого уменьшения индекса Линдегарда мы не отметили. С другой стороны, получен неплохой клинический результат – 83,3% выживших пациентов. Более того, 9 пациентов из 15 выписанных (60%) не имели неврологического дефицита при выписке. Вероятно, это связано с несколькими причинами. Во-первых, САК-индуцированный вазоспазм является сложным процессом, частично обусловленным замедленной

и обратимой васкулопатией, нарушенной ауторегуляторной функцией и гиповолемией, вызывающих региональное снижение церебральной перфузии до степени возникновения ишемии [14, 15].

Во-вторых, диагноз ЦВ был определен как клинический, непосредственно сам вазоспазм может быть асимптомным со стороны ЦНС [6]. Доказанный вазоспазм развивается у 50–70% пациентов с САК, но только половина из них испытывают симптомы ишемического неврологического дефицита [16]. Также невозможно инструментально оценить состояние дистальных артерий мелкого калибра, которые являются точкой приложения эффектов нимодипина. Положительная динамика в неврологическом статусе, при отсутствии значимого уменьшения индекса Линдегарда, может быть обусловлена именно воздействием нимодипина на артерии мелкого калибра.

### Заключение

Своевременное проведение ХАП позволяет уменьшить развитие значимых осложнений вазоспазма, прежде всего ишемического неврологического дефицита. В то же время до конца четко не определены показания к проведению химической ангиопластики, методики ее проведения, критерии прекращения процедуры. Для более детального понимания роли химической ангиопластики необходимо проведение многоцентровых клинических исследований. Необходимо проведение сравнительного анализа госпитальных результатов со схожей группой больных, которым сеансы химической ангиопластики не проводились.

### Конфликт интересов

Шилов А.А. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Миронов А.В. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Учасова Е.Г. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Наумов Д.Ю. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Шушпанников П.А. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Краснов В.В. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Григорьев Е.В. заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Работа выполнена при поддержке поисковой научной темы «Эндоваскулярное лечение констриктивно-стенотической ангиопатии» с целью улучшения качества и прогноза жизни пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы».

### Информация об авторах

Шилов Александр Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий кабинетом рентгенохирургических методов диагностики и лечения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области

### Author Information Form

Shilov Aleksandr A., PhD, Head of the Endovascular Surgery and Diagnosis Unit, State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region "Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary n.a. Academician L.S. Barbarash",

«Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша»; старший научный сотрудник лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

*Миронов Андрей Владимирович*, заведующий отделением нейрохирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

*Учасова Евгения Геннадьевна*, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории исследования гомеостаза, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

*Наумов Данил Юрьевич*, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению кабинета рентгенхирургических методов диагностики и лечения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша»; лаборант-исследователь лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

*Шушпанников Павел Андреевич*, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению кабинета рентгенхирургических методов диагностики и лечения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша»; младший научный сотрудник лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

*Краснов Виктор Владимирович*, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша»; ассистент кафедры анестезиологии и реанимации Кемеровского государственного медицинского университета, Кемерово, Российская Федерация;

*Григорьев Евгений Валерьевич*, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и лечебной работе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», профессор РАН, Кемерово, Российская Федерация.

Kemerovo, Russian Federation; senior researcher at the Laboratory of Interventional Diagnosis and Treatment, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation;

*Mironov Andrey V.*, Head of the Neurosurgery Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region "Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary n.a. Academician L.S. Barbarash", Kemerovo, Russian Federation;

*Uchasova Evgenya G.*, senior researcher at the Laboratory of Homeostasis, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation;

*Naumov Danil Yu.*, interventional cardiologist at the Endovascular Surgery and Diagnosis Unit, State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region "Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary n.a. Academician L.S. Barbarash", Kemerovo, Russian Federation; research assistant at the Laboratory of Interventional Diagnosis and Treatment, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation.

*Shushpannikov Pavel A.*, interventional cardiologist at the Endovascular Surgery and Diagnosis Unit, State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region "Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary n.a. Academician L.S. Barbarash", Kemerovo, Russian Federation;

*Krasnov Viktor V.*, intensivist at the Intensive Care Unit, State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region "Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary n.a. Academician L.S. Barbarash", Kemerovo, Russian Federation;

*Grigoriev Evgeny V.*, Deputy Director for Research and Clinical Affairs, Professor of the Russian Academy of Sciences, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation.

#### Вклад авторов в статью

ШАА – получение, анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

#### Author Contribution Statement

ShAA – data collection, interpretation and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;



*МAB* – анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*UEГ* – интерпретация данных, написание статьи, внесение корректив, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*НДЮ* – анализ и интерпретация данных, внесение корректив, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*ШПВ* – анализ и интерпретация данных, внесение корректив, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*КВВ* – интерпретация данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*ГЕВ* – вклад в концепцию исследования, редактирование статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*MAV* – data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*UEG* – data interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*NDYu* – data analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*ShPV* – data analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*KVV* – data interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*GEV* – contribution to the concept of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ecker A., Riemenschneider P.A. Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries. With special reference to saccular arterial aneurisms. *J Neurosurg.* 1951;8:660–667.
2. Majersik J.J., Meurer W.J. The 2007 International Stroke Conference San Francisco, California February 7-9, 2007. *J Neuroophthalmol.* 2007;27(2):147-149. DOI: 10.1097/WNO.0b013e318064c4b1
3. Newell D.W., Grady M.S., Eskridge J.M., Winn H.R. Distribution of angiographic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: implications for diagnosis by transcranial Doppler ultrasonography. *Neurosurgery.* 1990; 27: 574–577.
4. Keyrouz S.G., Diringer M.N. Clinical review: Prevention and therapy of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Crit Care.* 2007; 11(4): 220. DOI: 10.1186/cc5958
5. Pickard J.D., Murray G.D., Illingworth R., Shaw M.D., Teasdale G.M., Foy P.M., Humphrey P.R., Lang D.A., Nelson R., Richards P. et al. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *BMJ.* 1989;298:636–642.
6. Fisher C.M., Roberson G.H., Ojemann R.G. Cerebral vasospasm with ruptured saccular aneurysm – the clinical manifestations. *Neurosurgery.* 1977; 1: 245–248.
7. Mindea S.A., Yang B.P., Bendok B.R., Miller J.W., Batjer H.H. Endovascular treatment strategies for cerebral vasospasm. *Neurosurgical Focus.* 2006;21:13.
8. Brisman J.L., Eskridge J.M., Newell D.W. Neurointerventional treatment of vasospasm. *Neurological Res.* 2006;28:769–776.
9. Калинин А.А., Петриков С.С. Химиоангиопластика в лечении сосудистого спазма у пациентов с разрывами аневризм артерий головного мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(3): 60-67.
10. Hejčl A., Cihlár F., Smolka V., Vachata P., Bartoš R., Procházka J., Cihlár J., Sameš M. Chemical angioplasty with spasmolytics for vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien).* 2017;159(4):713-720. doi: 10.1007/s00701-017-3104-5.
11. Миронов А.В., Казанцев А.Н., Тарасов Р.С., Рубан Е.В., Херасков В.Ю., Шабаев А.П. Селективная химическая ангиопластика в лечении церебрального вазоспазма при разрыве мешотчатой аневризмы развилки передней мозговой артерии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017; (1): 141-147. doi: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-1-141-147>.
12. Nieuwkamp D.J., Setz L.E., Algra A., Linn F.H., de Rooij N.K., Rinkel G.J. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2009;8(7):635-42.
13. Logallo N., Bøthun M.L., Guttormsen A.B., Holmaas G., Kråkenes J., Thomassen L., Svendsen F., Helland C.A. Continuous Local Intra-Arterial Nimodipine for the Treatment of Cerebral Vasospasm. *J Neurol Surg Rep.* 2015; 76(01): 75-78
14. Sarrafzadeh A.S., Haux D., Ludemann L., Amthauer H., Plotkin M., Kuchler I., Unterberg A.W. Cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a correlative microdialysis-PET study. *Stroke.* 2004; 35: 638–643.
15. Vajkoczy P., Horn P., Thome C., Munch E., Schmiedek P. Regional cerebral blood flow monitoring in the diagnosis of delayed ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2003; 98: 1227–1234.
16. Keyrouz S.G., Diringer M.N. Clinical review: Prevention and therapy of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Crit Care.* 2007;11(4):220.

## REFERENCES

1. Ecker A., Riemenschneider P.A. Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries. With special reference to saccular arterial aneurisms. *J Neurosurg.* 1951;8:660–667.
2. Majersik J.J., Meurer W.J. The 2007 International Stroke Conference San Francisco, California February 7-9, 2007. *J Neuroophthalmol.* 2007;27(2):147-149. DOI: 10.1097/WNO.0b013e318064c4b1
3. Newell D.W., Grady M.S., Eskridge J.M., Winn H.R. Distribution of angiographic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: implications for diagnosis by transcranial Doppler ultrasonography. *Neurosurgery.* 1990; 27: 574–577.
4. Keyrouz S.G., Diringer M.N. Clinical review: Prevention and therapy of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Crit Care.* 2007; 11(4): 220. DOI: 10.1186/cc5958
5. Pickard J.D., Murray G.D., Illingworth R., Shaw M.D., Teasdale G.M., Foy P.M., Humphrey P.R., Lang D.A., Nelson R., Richards P. et al. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *BMJ.* 1989;298:636–642.
6. Fisher C.M., Roberson G.H., Ojemann R.G. Cerebral vasospasm with ruptured saccular aneurysm – the clinical manifestations. *Neurosurgery.* 1977; 1: 245–248.
7. Mindea S.A., Yang B.P., Bendok B.R., Miller J.W., Batjer H.H. Endovascular treatment strategies for cerebral vasospasm. *Neurosurgical Focus.* 2006;21:13.

8. Brisman J.L., Eskridge J.M., Newell D.W. Neurointerventional treatment of vasospasm. *Neurological Res.* 2006;28:769–776.
9. Kalinkin A.A., Petrikov S.S. Chemoangioplasty in the treatment of vascular spasm in patients with ruptures of cerebral arteries aneurysms. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2017; 11 (3): 60-67. (In Russian).
10. Hejčl A., Cihlár F., Smolka V., Vachata P., Bartoš R., Procházka J., Cihlár J., Sameš M. Chemical angioplasty with spasmolytics for vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien).* 2017;159(4):713-720. doi: 10.1007/s00701-017-3104-5.
11. Mironov A.V., Kazantsev A.N., Tarasov R.S., Ruban E.V., Heraskov V.Y., Shabaev A.R. Selective chemical angioplasty for treating cerebral vasospasm with ruptured saccular aneurism at bifurcation of the anterior cerebral artery. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2017;(1):141-147. doi: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-1-141-147>. (In Russian).
12. Nieuwkamp D.J., Setz L.E., Algra A., Linn F.H., de Rooij N.K., Rinkel G.J. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2009;8(7):635-42.
13. Logallo N., Bøthun M.L., Guttormsen A.B., Holmaas G., Kråkenes J., Thomassen L., Svendsen F., Helland C.A. Continuous Local Intra-Arterial Nimodipine for the Treatment of Cerebral Vasospasm. *J Neurol Surg Rep.* 2015; 76(01): 75-78
14. Sarrafzadeh A.S., Haux D., Ludemann L., Amthauer H., Plotkin M., Kuchler I., Unterberg A.W. Cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a correlative microdialysis-PET study. *Stroke.* 2004; 35: 638–643.
15. Vajkoczy P., Horn P., Thome C., Munch E., Schmiedek P. Regional cerebral blood flow monitoring in the diagnosis of delayed ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2003; 98: 1227–1234.
16. Keyrouz S.G., Diringer M.N. Clinical review: Prevention and therapy of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Crit Care.* 2007;11(4):220.

**Для цитирования:** А.А. Шилов, А.В. Миронов, Е.Г. Учасова, Д.Ю. Наумов, П.А. Шушпанников, В.В. Краснов, Е.В. Григорьев. Химическая ангиопластика в лечении церебрального вазоспазма у больных с субарахноидальным кровоизлиянием. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2018; 7 (4S): 47-53. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-47-53

**To cite:** A.A. Shilov, A.V. Mironov, E.G. Uchasova, D.Yu. Naumov, P.A. Shuspannikov, V.V. Krasnov, E.V. Grigoryev. Chemical angioplasty for cerebral vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018; 7 (4S): 47-53. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-47-53



УДК 616-78

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-54-65

## МЕХАНИЧЕСКАЯ ПОДДЕРЖКА КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ ЧРЕСКОЖНОМ КОРОНАРНОМ ВМЕШАТЕЛЬСТВЕ ВЫСОКОГО РИСКА

Р.А. Корнелюк<sup>1,2</sup> ✉, И.Е. Верещагин<sup>1</sup>, Д.Л. Шукевич<sup>1,2</sup>, В.И. Ганюков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновы бульвар, 6, Кемерово, Кемеровская область, Россия, 650002; <sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ворошилова, 22а, Кемерово, Кемеровская обл., Россия, 650056

### Основные положения

• В литературном обзоре приводятся актуальные данные регистров, рандомизированных и наблюдательных исследований, а также клинические протоколы, посвященные использованию устройств для механической поддержки кровообращения во время чрескожного коронарного вмешательства высокого риска.

### Резюме

Чрескожное коронарное вмешательство высокого риска подразумевает технические трудности при выполнении реваскуляризации, нестабильность сердечного ритма и гемодинамики и возможные осложнения. Одним из способов обеспечения гемодинамической стабильности и расширения возможностей для реваскуляризации являются использование устройств механической поддержки кровообращения. На данный момент арсенал методов представлен следующими устройствами: внутриаортальная баллонная контрпульсация, Impella, TandemHeart и вено-артериальная мембранная оксигенация. В обзоре рассмотрены актуальные сообщения, данные регистров, рандомизированных и наблюдательных исследований, а также клинические протоколы, посвященные использованию этих устройств для механической поддержки кровообращения во время чрескожного коронарного вмешательства высокого риска.

### Ключевые слова

Чрескожное коронарное вмешательство высокого риска • Механическая поддержка кровообращения • Гемодинамика

Поступила в редакцию: 11.07.18; поступила после доработки: 15.08.18; принята к печати: 05.09.18

## MECHANICAL CIRCULATORY SUPPORT IN HIGH-RISK PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

R.A. Kornelyuk<sup>1,2</sup> ✉, I.E. Vereshchagin<sup>1</sup>, D.L. Shukevich<sup>1,2</sup>, V.I. Ganyukov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», 6, Sosnovy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; <sup>2</sup>Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Kemerovo State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 22a, Voroshilova St., Kemerovo, Russian Federation, 650056

### Highlights

• The article presents current insights into the devices for mechanical circulatory support in high-risk percutaneous coronary intervention through the medical literature analysis of recent registries, randomized and observational studies, as well as clinical trials.

### Abstract

High-risk percutaneous coronary intervention involves technical challenges in performing revascularization, hemodynamic instability and heart rate variability, and possible complications. Mechanical circulatory support devices ensure hemodynamic stability and expansion of opportunities for revascularization. Current methods include the following devices: intra-aortic balloon counterpulsation, Impella, TandemHeart, and venoarterial extracorporeal membrane oxygenation.

**Для корреспонденции:** Корнелюк Роман Александрович, e-mail: kornra@kemcardio.ru, тел.: +79234836510; адрес: 650002, Россия, Кемерово, Сосновы бульвар, 6

**Corresponding author:** Kornelyuk Roman A., e-mail: kornra@kemcardio.ru, tel.: +79234836510; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnovy Blvd.

The review accumulates current evidences on the use of these devices for mechanical circulatory support during high-risk percutaneous coronary intervention from the reports, registries, randomized and observational studies, as well as clinical trials.

#### Keywords

High-risk percutaneous coronary intervention • Mechanical circulatory support • Hemodynamics

*Received: 11.07.18; received in revised form: 15.08.18; accepted: 05.09.18*

#### Список сокращений

ВА ЭКМО	– вено-артериальная мембранная оксигенация	ПЖ	– правый желудочек
ВABК	– внутриаортальная баллонная контрпульсация	РКИ	– рандомизированное клиническое исследование
ИМ	– инфаркт миокарда	СВ	– сердечный выброс
КА	– коронарная артерия	ФВ ЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
КШ	– кардиогенный шок	ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство
ЛЖ	– левый желудочек	ЧКВ ВР	– чрескожное коронарное вмешательство высокого риска
МПК	– механическая поддержка кровообращения	ЭКГ	– электрокардиография

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) – один из способов лечения ишемической болезни сердца, в настоящее время является хорошей альтернативой операции коронарного шунтирования даже в столь сложных клинических ситуациях, как стеноз ствола левой коронарной артерии (КА) и показывает сопоставимую безопасность и эффективность [1].

Несмотря на малую инвазивность, любая манипуляция на КА через внутрисосудистый катетер сопряжена с риском повреждения сосудистой стенки и развитием фатальных осложнений. Кроме того, анатомические особенности (многососудистое поражение, стеноз ствола левой КА) могут сочетаться с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), дисфункцией или недостаточностью внутренних органов, что создает высокие риски как для операции коронарного шунтирования, так и для ЧКВ. В литературе такие клинические ситуации описываются собирательным термином чрескожное коронарное вмешательство высокого риска (ЧКВ ВР). Однако четкого унифицированного определения у этого термина нет. Муат и соавторы предприняли попытку группировать наиболее часто встречающиеся критерии ЧКВ ВР по анатомическим (многососудистое поражение КА, единственная проходимость КА, предшествующая операция коронарного шунтирования, вмешательство на незащищенной левой КА, оценка по Jeopardy score  $\geq 8/12$  и SYNTAX score  $\geq 33$ ), клиническим (низкая ФВ ЛЖ, острый инфаркт миокарда (ИМ), кардиогенный шок (КШ), старческий возраст, тяжелый коморбидный фон) и гемодинамическим признакам (сердечный индекс  $< 2,2$  л/мин/м<sup>2</sup>, давление заклинивания легочных капилляров  $> 15$  мм рт.ст.) [2]. Клинический экспертный консенсус во главе с Rihal C.S., а также Обществом сердечно-сосудистой ангиографии и ин-

тервенции (Society for Cardiovascular Angiography and Intervention) от 2015 г. также не сформулировал определения ЧКВ ВР, однако предлагает использовать переменные, наличие или комбинация которых повышают риск ЧКВ: специфические для пациента, специфические для поражения и клинические. Специфические для пациента переменные включают в себя старческий возраст, нарушение функции левого желудочка (ЛЖ), сердечная недостаточность, сахарный диабет, хроническое заболевание почек, ИМ и периферический атеросклероз. Специфические для поражения переменные: стеноз ствола левой КА, стенозы устья или бифуркации КА, аутовенозные графты, выраженный кальциноз и хронические тотальные окклюзии КА. Клинические переменные подразумевают под собой острый коронарный синдром и КШ.

Таким образом, существуют критерии, наличие и сочетание которых могут указывать на технические и клинические трудности во время вмешательства. Стоит отметить, что пациенты, попадающие под критерии ЧКВ ВР, являются очень разнородной популяцией. Эти пациенты представлены такими состояниями, как острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, КШ, пациенты со стабильной стенокардией, но имеющие критерии ЧКВ ВР [2, 3]. В такой клинической ситуации выбор оптимальной хирургической тактики сложен и требует привлечения мультидисциплинарной команды.

В случаях, когда избрана тактика ЧКВ, что в ряде ситуаций может быть крайне затруднительно [4], с целью профилактики фатальных осложнений у пациентов, попадающих под критерии ЧКВ ВР, которые могут сопровождаться нарушением гемодинамики, системной гипоперфузией, Американским



колледжем кардиологии (American College of Cardiology), Американской кардиологической ассоциацией (American Heart Association), Обществом сердечно-сосудистой ангиографии и интервенции (Society for Cardiovascular Angiography and Intervention) рекомендованы к использованию устройства механической поддержки кровообращения (МПК) [3]. Наиболее часто используемые устройства – внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК), перкутанный аксиллярный насос (Impella® (Abiomed Inc., США), насосы центрифужного типа (вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация (ВА ЭКМО), TandemHeart® (Cardiac Assist, Inc., США). Ниже рассмотрены актуальные сообщения о применении различных методов МПК при ЧКВ ВР.

### **Внутриаортальная баллонная контрпульсация**

ВАБК – наиболее часто используемая форма МПК. Гемодинамическая поддержка реализуется за счет увеличения диастолического артериального давления в аорте, усиления коронарной перфузии, умеренного увеличения сердечного выброса (СВ). Эти эффекты достигаются раздуванием баллона в аорте в фазу диастолы сердечного ритма. Данные электрокардиографии (ЭКГ) или прямой тензиометрии используются для синхронизации в автоматическом режиме. Исходя из этого ВАБК имеет некоторые ограничения. Так, например, низкое качество сигнала ЭКГ или аритмии могут привести к неустойчивому триггированию и работе ВАБК, что сводит пользу метода к минимуму [5, 6]. Для эффективной работы ВАБК, помимо вышеперечисленного, необходим адекватный ударный объем сердца и электрическая стабильность. Следует понимать, что увеличение СВ достигается только при условии эффективной работы самого сердца [7], а в условиях остановки кровообращения данный метод бесполезен.

Основным противопоказанием к использованию ВАБК является недостаточность аортального клапана. Это связано с тем, что основой принципа работы контрпульсатора является создание дополнительной волны пульсации в фазу диастолы, что может усугубить регургитацию на аортальном клапане. Существенным ограничением к ВАБК является атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей, так как через них осуществляется введение баллона в аорту. Среди осложнений ВАБК наиболее часто встречающиеся – острое нарушение мозгового кровообращения, ишемия нижних конечностей, ишемия почек и кишечника в результате атероземболии в висцеральные артерии [8, 9].

Данные нерандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показали довольно противоречивые результаты. Так, встречаются сообщения об эффективности ВАБК в виде снижения внутрибольничной смертности и неблагоприятных собы-

тий во время ЧКВ [9,10]. Ряд других исследований не продемонстрировал каких-либо преимуществ от этого метода МПК [12, 13, 14], а некоторые показали отрицательные результаты [15, 16].

Исследование BCIS-1 – первое проспективное многоцентровое РКИ, в котором изучались преимущества профилактического запланированного использования ВАБК при плановых ЧКВ ВР по сравнению с незапланированным, когда клиническая ситуация оправдывала использование ВАБК. Высокий риск определялся баллом по шкале Jeopardy  $\geq 8/12$ , ФВ ЛЖ  $\leq 30\%$ . Первичная конечная точка показала, что частота неблагоприятных кардио- и цереброваскулярных событий значимо не отличалась в обеих группах (15,2% в группе запланированной ВАБК против 16,0% не запланированной,  $p = 0,85$ ). Также не было и существенной разницы во вторичной конечной точке спустя 6 месяцев [17]. Профилактическое использование ВАБК позволило лишь значимо снизить частоту осложнений во время ЧКВ (1,3% против 10,7%,  $p < 0,001$ ), в том числе и гипотензию. Таким образом, исследование не показало преимуществ профилактического использования ВАБК при ЧКВ ВР.

Проспективное открытое многоцентровое РКИ CRISP-AMI, изучавшее уменьшение зоны ИМ в случае использования ВАБК для первичного ЧКВ при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST без КШ, также не показало существенных преимуществ профилактического использования этого метода МПК [18]. РКИ IABP-SHOCK II также не показало достоверно лучших результатов в случае использования ВАБК при кардиогенном шоке (летальность в исследуемой группе 39,7% против 41,3% в контрольной группе,  $p = 0,69$ ). Кроме того, не было существенных различий в клинических и лабораторных показателях. Частота осложнений (кровотечение, сепсис и инсульт) также была сходной между обеими группами [19].

### **TandemHeart**

TandemHeart (Cardiac Assist, Inc., США) – устройство, осуществляющее обход ЛЖ путем дренирования крови из левого предсердия в илеофemorальную систему. Дренажная канюля устанавливается в левое предсердие трансептально через правое предсердие и канюляцию бедренной вены. Помимо дренажной и возвратной артериальной канюль в состав устройства входит и насос центрифужного типа, осуществляющий перемещение крови по системе. В зависимости от размеров используемых канюль скорость кровотока по системе может достигать  $\approx 4$  л/мин. Гемодинамические эффекты TandemHeart реализуются путем снижения давления в левом предсердии, снижении давления заклинивания легочных капилляров, снижении давления в обоих желудочках сердца, и, таким образом,

уменьшается нагрузка на миокард и снижается его потребность в кислороде [20–25]. Существенным ограничением этого метода является изолированная поддержка функции ЛЖ, что в условиях недостаточности правого желудочка (ПЖ) либо в случае развития жизнеугрожающих аритмий создаст условия для полного отсутствия эффекта от МПК [26].

Противопоказаниями являются недостаточность ПЖ, недостаточность аортального клапана, наличие септальных дефектов сердца, атеросклероз артерий нижних конечностей, коагулопатия, гепарин-индуцированная тромбоцитопения [3, 27, 28]. Осложнения, связанные с использованием TandemHeart, идентичны другим устройствам для МПК и наиболее частые из них – сосудистая травма и кровотечение, ишемия нижней конечности [20].

В нескольких РКИ сравнивались ВАБК и TandemHeart у пациентов с ИМ, осложненным КШ. В результате TandemHeart в большей степени улучшал гемодинамические и метаболические переменные, однако такие осложнения, как кровотечение и ишемия конечности происходили чаще именно в группе TandemHeart при равной выживаемости в дальнейших наблюдениях [23, 29].

### Impella

Impella (Abiomed Inc, США) – устройство, осуществляющее перенос крови из полости ЛЖ в корень и восходящий отдел аорты неппульсирующим потоком. Устанавливается в условиях рентгеноскопии или эхокардиографии посредством пункции периферической артерии. Дистальный конец устройства представляет собой гибкий осевой насос, имеющий изогнутую форму «пигтейл», который устанавливается поперек аортального клапана. Такая форма дистального конца препятствует присасыванию эндокарда, препятствует перфорации стенки ЛЖ, улучшает его позиционирование. Проксимальный конец устройства обеспечивает электропитание насоса и мониторинг давления и подключается к внешнему модулю управления. Существует целый ряд модификаций устройства, позволяющих устанавливать устройство пункционно (12F, Impella 2.5; 14F, Impella CP) и через хирургический разрез (21F, Impella 5.0) и обеспечивающих максимальный поток крови 2,5 л/мин, 4 л/мин и 5 л/мин соответственно. Основным вариантом доступа для установки устройства является бедренная артерия, но для обеспечения долгосрочной поддержки возможна установка и через плечевую артерию [20, 26]. Кроме того, для работы Impella не требуется триггирование с ЭКГ или артериальным давлением.

Гемодинамические эффекты реализуются в виде снижения конечного диастолического давления ЛЖ, повышения внутриаортального и внутрикоронарного давления [31, 32]. Вместе с тем Impella,

протезируя насосную функцию сердца с производительностью до 5 л/мин, уменьшает работу ЛЖ и тем самым снижает потребность миокарда в кислороде [30].

Абсолютными противопоказаниями к применению устройства Impella являются механический протез аортального клапана, тромбоз ЛЖ. Аортальный стеноз и аортальная регургитация являются относительными противопоказаниями. Также к противопоказаниям относятся и прочие, свойственные для других устройств МПК, такие как атеросклероз периферических артерий, гемофилии [33]. Наиболее часто встречающиеся осложнения – ишемия конечности, кровотечение и гемолиз [34].

Большое наблюдательное исследование, основанное на регистре USpella, рассматривало возможности Impella 2.5 при ЧКВ ВР у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, снижением сократительной способности сердца, а также выраженным коморбидным фоном. Несмотря на высокие факторы риска успешная реваскуляризация была достигнута в 90% случаев, а 6-месячная выживаемость составила 91% [35]. Исследование PROTECT II – крупнейшее перспективное РКИ, в котором сравнивались Impella 2.5 (n = 226) и ВАБК (n = 226) при ЧКВ ВР. Несмотря на то, что в группе Impella отмечалась лучшая гемодинамическая стабильность, 30-дневная летальность не показала значимых отличий (Impella 35,1% против IABP 40,1%, p = 0,277), в связи с чем исследование было прекращено. Однако спустя 90 дней в группе Impella отмечалось значимое снижение неблагоприятных событий [36]. Cohen и соавторы отмечают, что потенциальный механизм отсроченного положительного эффекта Impella заключается в лучшем обеспечении поддержки гемодинамики во время ЧКВ, что позволяет добиться более полной реваскуляризации [37].

### Экстракорпоральная мембранная оксигенация

Вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация (ВА ЭКМО) – модифицированный контур для искусственного кровообращения, который представляет собой замкнутую систему трубок, насоса и оксигенатора и обеспечивает перемещение крови из венозной системы в артериальную неппульсирующим потоком. Для поддержки во время ЧКВ используется периферическая канюляция через бедренные артерии и вены [38, 39]. Сама канюляция возможна как пункционным, так и хирургическим способом. Максимально возможная поддержка – до 7 л/мин в зависимости от размера используемых канюль и насоса. Наиболее часто используются размеры венозных канюль – 20–24 Fr, артериальных – 17–19 Fr. ЭКМО – это единственное устройство для МПК, которое может оказывать респираторную поддержку помимо гемодинамической [2].

Гемодинамические эффекты реализуются за счет частичного или полного обхода сердца, снижения преднагрузки. Вместе с тем, ряд авторов отмечают, что существуют и отрицательные эффекты в виде повышения постнагрузки, что влечет за собой повышение напряжения стенки ЛЖ в фазу систолы. Это, в свою очередь, если и не повышает потребность миокарда, то, как минимум, и не снижает, что, по мнению авторов, ставит под сомнение кардиопротективный эффект [2, 41, 42]. Но стоит отметить, что ВА ЭКМО – единственное устройство, используемое без комбинации с другими устройствами, которое может обеспечить гемодинамическую поддержку в условиях острой бивентрикулярной сердечной недостаточности [40].

Противопоказаниями для ВА ЭКМО являются аортальная регургитация, атеросклероз артерий нижних конечностей, нарушения в системе гемостаза, острый период инсульта [40]. Наиболее часто описанные осложнения – кровотечения из мест канюляции, ишемия нижней конечности, венозный тромбоз, гемолиз [3].

ВА ЭКМО, как правило, рассматривается как крайняя мера механической поддержки кровообращения при ЧКВ ВР и применяется при таких состояниях, как КШ, остановка сердца. Это в большей степени связано с преимуществом перед другими МПК в виде полного протезирования насосной функции сердца и газообменной функции легких, а также выраженной инвазивностью процедуры, высоким риском осложнений. Кроме того, ВА ЭКМО требует привлечения и слаженной работы большого количества персонала: рентггенхирурга, сосудистого хирурга, кардиолога, анестезиолога, перфузиолога, сестер [2]. РКИ, посвященных такому методу МПК, на данный момент нет. Достаточное количество многоцентровых наблюдательных исследований и отдельных сообщений указывают на достаточно высокую эффективность метода, однако отмечают и высокую частоту осложнений [38, 43–49].

### Обсуждение

Рассматривая различные варианты МПК, нельзя с уверенностью сказать, что один метод однозначно хуже или лучше другого. Более того, с учетом накопления клинического опыта применения устройств выделяются ниши для использования каждого устройства. Вместе с тем необходимо понимать, что ЧКВ ВР – это крайне разнородная популяция, в которой рассматриваются как пациенты со стабильной стенокардией, но имеющие тяжелое многососудистое поражение КА, сочетающееся с низкой ФВ ЛЖ и тяжелым коморбидным фоном, так и пациенты, находящиеся в КШ. Этот факт значительно осложняет рассмотрение вопроса МПК и группы ЧКВ ВР в целом. Сравнительная характеристика устройств МПК представлена в таблице.

Так, ВАБК является самым изученным и длительно применяющимся методом МПК. По ВАБК накоплен достаточный опыт в виде исследований BCIS-1, CRISP-AMI, IABP-SHOCK II, которые не показали значимых преимуществ ВАБК при ЧКВ ВР. Тем не менее, ВАБК сохраняет свое место в рекомендациях по острому коронарному синдрому, хоть и уровень доказательности этого метода имеет тенденцию к понижению [50, 51]. Такое повсеместное активное распространение метода обусловлено его относительно низкой стоимостью, простотой установки и использования. Однако такие особенности, как полная зависимость от сердечного ритма, практически полное отсутствие увеличения/замещения СВ, отсутствие влияния на пред- и постнагрузку, возможно, и определяют столь низкую эффективность ВАБК у пациентов с нестабильной гемодинамикой. Тем не менее, нельзя игнорировать тот факт, что ВАБК увеличивает коронарный резерв и увеличивает доставку кислорода к кардиомиоцитам в момент раздувания баллона в фазу диастолы.

TandemHeart же, напротив, лишен недостатков ВАБК, однако также имеет некоторые особенности. Этот метод осуществляет изолированную поддержку ЛЖ, значимо снижая его преднагрузку. В то же время это является неблагоприятной особенностью в случае развития остановки сердца или недостаточности ПЖ. Кроме того, установка данного устройства требует сравнительно больших временных затрат и наличия специальных навыков. Так, по данным Rihal и соавторов [3], существует относительно небольшое количество интервенционных кардиологов, регулярно выполняющих транссептальную пункцию в своей практике, что, в свою очередь, является важным барьером для распространения TandemHeart. Также присутствуют риски, характерные для транссептальной пункции, такие как тампонада сердца, что особо опасно в условиях антикоагуляции, и миграция дренажной части устройства в легочную вену, что может привести к гемолизу.

Impella не только не нуждается в триггировании сердечным ритмом, но и обладает целым рядом преимуществ перед вышеописанными методами: снижает преднагрузку, не оказывает существенного влияния на постнагрузку, улучшает коронарную перфузию и снижает потребность миокарда в кислороде. Причем в зависимости от модификации возможна разная степень поддержки. К ограничениям можно отнести клинические ситуации с бивентрикулярной острой сердечной недостаточностью, остановку сердца, фибрилляцию желудочков, что потребует использования нескольких устройств для поддержки каждого желудочка в отдельности. Кроме того, существенным ограничением активного использования Impella является высокая стоимость устройства.



ВА ЭКМО является наиболее инвазивным методом поддержки, и сообщения об использовании часто сопровождаются описанием осложнений. Однако данный метод лишен зависимости от сердечного ритма, а в условиях остановки сердца или жизнеугрожающих аритмий способен полностью протезировать насосную функцию сердца. Также особенностью метода является наличие в контуре оксигенатора, что может быть полезной опцией при наличии дыхательной недостаточности. К ограничениям метода можно отнести повышение постнагрузки, что может быть критичным в условиях сниженной сократимости ЛЖ, например, при КШ. Этот недостаток можно нивелировать оптимизацией степени поддержки кровообращения, регулируя объемную скорость перфузии ЭКМО, а также более инвазивно – атриосептостомей с целью разгрузки левого предсердия. Также перегрузку ЛЖ можно устранить комбинацией ВА ЭКМО с ВАБК [41, 52, 53] или с Impella [42, 54, 55]. Но это, в свою очередь, повышает риск осложнений, предъявляет высокие требования к работе кардиокоманды и, помимо всего прочего, увеличивает стоимость процедуры.

С учетом вышеизложенного, становится ясно, что для каждого метода существуют определенная ниша и пределы эффективности и безопасности. С целью систематизации знаний о методах и в попытке создать методологию применения этой группы методов МПК некоторые авторы предлагают клинические алгоритмы. В этих алгоритмах выбор метода ложится на плечи членов кардиокоманды и зависит от множества факторов.

Так, например, в консенсусе Общества сердечно-сосудистой ангиографии и интервенций (SCAI), Общества сердечной недостаточности Америки (HFSA), Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов (STS), Американской кардиологической ассоциации, (АНА) и Американского колледжа кардиологии (ACC) от 2015 года [3] выделены ключевые факторы, на которых основан выбор метода МПК: сократимость ЛЖ и техническая сложность и длительность ЧКВ. Таким образом, выделены руководящие принципы: при условии сохранной ФВ ЛЖ и ожидаемого технически не сложного ЧКВ МПК не требуется; при условии ФВ ЛЖ ≤ 35% или недавней декомпенсации сердечной недостаточности и ожидаемого технически несложного ЧКВ рассмотреть возможность использования ВАБК или Impella; при условии сохранной ФВ ЛЖ и ожидаемого длительного и технически сложного ЧКВ рассмотреть возможность использования ВАБК или Impella; при условии ФВ ЛЖ ≤ 35% или недавней декомпенсации сердечной недостаточности и ожидаемого длительного и технически сложного ЧКВ рассмотреть возможность использования TandemHeart или Impella, либо ВА ЭКМО при сопутствующей гипоксемии и недостаточности ПЖ. Тем не менее, рекомендации консенсуса не совсем ясны по ряду причин: во-первых, не определены критерии технической сложности ЧКВ, во-вторых, не определены критерии длительности ЧКВ, тогда как это может сыграть решающую роль при выборе тактики.

Atkinson и коллеги в своей работе попытались построить алгоритм [56] выбора метода МПК

Таблица. Сравнительная характеристика устройств МПК  
Table. Comparative characteristics of mechanical circulatory support devices

	ВАБК / IABP	TandemHeart	Impella	VA ЭКМО
Степень вклада/замещения СВ / The degree of support/ replacement CO	0,3–0,5 л/мин / 0,3–0,5 l/min	2,5–5 л/мин / 2,5–5 l/min	1–5 л/мин (Impella 2.5, Impella CP, Impella 5.0)	1–7 л/мин / 1–7 l/min
Механизм / Mechanism	Аортальная пульсация / Aortic pulsation	ЛП→Ao / LA→Ao	ЛЖ→Ao / LV→Ao	ПП→Ao / RA→Ao
Максимальная длительность использования / Maximum duration of use	Недели / Weeks	14 дней / 14 days	7 дней / 7 days	Недели / Weeks
Размер имплантируемого устройства / Size of implantable device	7–8 Fr	15–17 Fr Art 21 Fr Vena	13–14 Fr Imp.2.5 21 Fr Imp.5.0	15–17 Fr Art 21 Fr Vena
Необходимость синхронизации с сердечным ритмом / The need to synchronize with heart rate	Да / Yes	Нет / No	Нет / No	Нет / No
Преднагрузка / Preload	?	–	–	–
Постнагрузка / Afterload	– / ?	+	–	+
АДср / ABP mean	+	++	++	++
Коронарная перфузия / Coronary perfusion	+	--	+	--
Потребность миокарда в O <sub>2</sub> / Myocardial oxygen demand	–	+ / –	–	+ / –

**Примечание:** «+» – увеличивает; «–» – уменьшает; «–» – не влияет; «?» – нет данных; АДср – среднее артериальное давление; ВАБК – внутриаортальная баллонная контрпульсация; ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; СВ – сердечный выброс.

**Note:** "+" – increases; "-" – reduces; "-" – does not affect; "?" – no data; ABP mean – arterial blood pressure mean; Ao – aorta; CO – cardiac output; IABP – intra-aortic balloon pump; LA – left atrium; LV – left ventricle; RA – right atrium; VA ECMO – veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation.



на основании первичной нозологической формы: кардиогенный шок, остановка сердца с восстановлением кровообращения и без и ЧКВ ВР. И, в зависимости от таких критериев, как наличие или отсутствие гипоксемии, недостаточности ПЖ, анатомических особенностей бедренных сосудов, мультидисциплинарная кардиокоманда определяет предпочтительный метод МПК. Интересным является тот факт, что при ЧКВ ВР без нарушений гемодинамики авторы рекомендуют превентивное использование одного из таких устройств, как Impella, VABK, TandemHeart. Этот факт подвергся критике E. Shlofmitz и R. Shlofmitz в ответном письме [57] в редакцию журнала с указанием на то, что далеко не все пациенты, даже при наличии клинических и анатомических критериев ЧКВ ВР, нуждаются в МПК. Однако подчеркивается важность создания подобных клинических алгоритмов.

### Заключение

Несмотря на многочисленные консенсусы, алгоритмы, критерии ЧКВ ВР остаются довольно размытыми и вариабельными в интерпретации специалистов разных клиник. Этому способствует не только разнородность данной категории пациентов непосредственно в самих критериях ЧКВ ВР, но и самый разнообразный коморбидный фон, который может оказывать существенное влияние на каждую

клиническую ситуацию и выбор тактики междисциплинарной кардиокоманды.

С клинической точки зрения, VABK, Impella, TandemHeart и ЭКМО должны иметь место в обеспечении ЧКВ ВР, хотя они и не могут выступать в качестве стандарта лечения для каждой процедуры. К сожалению, окончательные литературные данные зачастую либо недоступны, либо противоречивы.

Не вызывает сомнений тот факт, что в ряде ситуаций для спасения жизни пациента без МПК не обойтись, но высокая частота осложнений препятствует рутинному использованию этих методов. Необходимым является проведение РКИ, которые бы учитывали разнородность пациентов, попадающих под критерии ЧКВ ВР, что позволит с большей ясностью утверждать, кому, когда и какое устройство должно быть использовано.

### Конфликт интересов

Р.А. Корнелюк заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Е. Верещагин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.Л. Шукевич заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.И. Ганюков заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

### Информация об авторах

*Корнелюк Роман Александрович*, лаборант-исследователь лаборатории критических состояний, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; ассистент курса анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация;

*Верещагин Иван Евгеньевич*, младший научный сотрудник лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

*Шукевич Дмитрий Леонидович*, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией критических состояний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

*Ганюков Владимир Иванович*, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

### Author Information Form

*Kornelyuk Roman A.*, assistant at the Laboratory of Critical Conditions, intensivist at the Intensive Care Unit, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; lecturer assistant at the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation;

*Vereshchagin Ivan E.*, researcher assistant at the Laboratory for Interventional Methods of Diagnosis and Treatment of Atherosclerosis, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation;

*Shukevich Dmitry L.*, MD, PhD, Head of the Laboratory of Critical Conditions, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation;

*Ganyukov Vladimir I.*, MD, PhD, Head of the Laboratory for Interventional Methods of Diagnosis and Treatment of Atherosclerosis, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation.

## Вклад авторов в статью

*KPA* – получение, анализ и интерпретация данных, написание статьи, окончательное утверждение версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*BIE* – интерпретация данных, коррекция статьи, окончательное утверждение версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*ШДЛ* – интерпретация данных, коррекция статьи, окончательное утверждение версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*ГВИ* – интерпретация данных, коррекция статьи, окончательное утверждение версии для публикации, полная ответственность за содержание.

## Author Contribution Statement

*KRA* – data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*VIE* – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*ShDL* – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*GVI* – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Giacoppo D., Colleran R., Cassese S., Frangieh A.H., Wiebe J., Joner M., Schunkert H., Kastrati A., Byrne R.A. Percutaneous Coronary Intervention vs Coronary Artery Bypass Grafting in Patients with Left Main Coronary Artery Stenosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2017;2(10):1079-1088. doi: 10.1001/jamacardio.2017.2895.
- Myat A., Patel N., Tehrani S., Banning A.P., Redwood S.R., Bhatt D.L. Percutaneous Circulatory Assist Devices for High-Risk Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(2):229-244. doi: 10.1016/j.jcin.2014.07.030.
- Rihal C.S., Naidu S.S., Givertz M.M., Szteto W.Y., Burke J.A., Kapur N.K., Kern M., Garratt K.N., Goldstein J.A., Dimas V., Tu T.; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI); Heart Failure Society of America (HFSA); Society of Thoracic Surgeons (STS); American Heart Association (AHA), and American College of Cardiology (ACC). 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS Clinical Expert Consensus Statement on the Use of Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in Cardiovascular Care: Endorsed by the American Heart Association, the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologia Intervencion; Affirmation of Value by the Canadian Association of Interventional Cardiology-Association Canadienne de Cardiologie d'intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65(19):e7-e26. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.036.
- Тарасов П.С., Неверова Ю.Н., Ганюков В.И., Иванов С.В., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Результаты реваскуляризации миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST при многососудистом коронарном атеросклерозе. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2016; 3: 52-58.
- Schreuder J.J., Castiglioni A., Donelli A., Maisano F., Jansen J.R., Hanania R., Hanlon P., Boveland J., Alfieri O. Automatic intra-aortic balloon pump timing using an intrabeat dicotic notch prediction algorithm. *Ann Thorac Surg.* 2005; 79 (3): 1017-1022. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2004.07.074
- Mulholland J., Yarham G., Clements A., Morris C., Loja D. Mechanical left ventricular support using a 50 cc 8 Fr fibre-optic intra-aortic balloon technology: A case report. *Perfusion.* 2013 28 (2): 109-113. https://doi.org/10.1177/0267659112454912
- Papaioannou T.G., Stefanadis C. Basic principles of the intra-aortic balloon pump and mechanisms affecting its performance. *ASAIO J.* 2005; 51 (3): 296-300. doi: 10.1097/01.MAT.0000159381.97773.9B
- Rastan A.J., Tillmann E., Subramanian S., Lehmkuhl L., Funk A.K., Leontyev S., Doenst T., Walther T., Gutberlet M., Mohr F.W. Visceral arterial compromise during intra-aortic balloon counterpulsation therapy. *Circulation.* 2010; 122 (11 Suppl): S92-S99. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.929810
- Sjauw K.D., Engstrom A.E., Vis M.M., van der Schaaf R.J., Baan J. Jr., Koch K.T., de Winter R.J., Piek J.J., Tijssen J.G., Henriques J.P. A systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? *Eur Heart J.* 2009; 30(4):459-68. doi: 10.1093/eurheartj/ehn602
- Mishra S., Chu W.W., Torguson R., Wolfram R., Deible R., Suddath W.O., Pichard A.D., Satler L.F., Kent K.M., Waksman R. Role of Prophylactic Intra-Aortic Balloon Pump in High-Risk Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol.* 2006; 98(5): 608-612. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.03.036
- Briguori C., Sarais C., Pagnotta P., Airolidi F., Liistro F., Sgura F., Spanos V., Carlino M., Montorfano M., Di Mario C., Colombo A. Elective versus provisional intra-aortic balloon pumping in high-risk percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J.* 2003 Apr;145(4):700-7. https://doi.org/10.1067/mhj.2003.14
- Urban P.M., Freedman R.J., Ohman E., Stone G.W., Christenson J.T., Cohen M. et al. In-hospital mortality associated with the use of intra-aortic balloon counterpulsation. *The American Journal of Cardiology.* 2014; 94 (2): 81-185. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.03.058
- Ferguson J.J. 3rd, Cohen M., Freedman R.J., Stone G.W., Miller M.F., Joseph D.L., Ohman E.M. The current practice of intra-aortic balloon counterpulsation: results from the Benchmark Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(5):1456-62.. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01553-4
- Stone G.W., Ohman E.M., Miller M.F., Joseph D.L., Christenson J.T., Cohen M. et al. Contemporary utilization and outcomes of intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction: The benchmark registry. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(11):1940-5. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00400-5
- Zeymer U., Bauer T., Hamm C., Zahn R., Weidinger F., Seabra-Gomes R., Hochadel M., Marco J., Gitt A. Use and impact of intra-aortic balloon pump on mortality in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results of the Euro Heart Survey on PCI. *EuroIntervention.* 2011;7(4):437-41. doi: 10.4244/EIJV714A72
- Barron H.V., Every N.R., Parsons L.S., Angeja B., Goldberg R.J., Gore J.M., Chou T.M.; Investigators in the National Registry of Myocardial Infarction 2. The use of intra-aortic balloon counterpulsation in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: data from the National Registry of Myocardial Infarction 2. *Am Heart J.* 2001;141(6):933-9. doi: 10.1067/mhj.2001.115295
- Perera D., Stables R., Thomas M., Booth J., Pitt M., Blackman D., de Belder A., Redwood S.; BCIS-1 Investigators. Elective intra-aortic balloon counterpulsation during high-risk percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;304(8):867-74. doi: 10.1001/jama.2010.1190.
- Patel M.R., Smalling R.W., Thiele H., Barnhart H.X., Zhou Y., Chandra P., Chew D., Cohen M., French J., Perera D., Ohman E.M. Intra-aortic balloon counterpulsation and infarct size in patients with acute anterior myocardial infarction without shock: the CRISP AMI randomized trial. *JAMA;* 2011; 306(12):1329-37. doi: 10.1001/jama.2011.1280.
- Thiele H., Zeymer U., Neumann F.-J., Ferenc M., Olbrich H.-G.,

- Hausleiter J. et al. Intraaortic Balloon Support for Myocardial Infarction with Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 2012;367(14):1287-96. doi: 10.1056/NEJMoa1208410.
20. Basra S.S., Loyalka P., Kar B. Current status of percutaneous ventricular assist devices for cardiogenic shock. *Curr Opin Cardiol*. 2011; 26(6):548-54. doi: 10.1097/HCO.0b013e32834b803c
21. Kapur N.K., Paruchuri V., Urbano-Morales J.A., Mackey E.E., Daly G.H., Qiao X., Pandian N., Perides G., Karas R.H. Mechanically unloading the left ventricle before coronary reperfusion reduces left ventricular wall stress and myocardial infarct size. *Circulation*. 2013;128(4):328-36. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000029.
22. Thiele H., Lauer B., Hambrecht R., Boudriot E., Cohen H.A., Schuler G. Reversal of cardiogenic shock by percutaneous left atrial-to-femoral arterial bypass assistance. *Circulation*. 2001;104(24):2917-22.
23. Burkhoff D., Cohen H., Brunckhorst C., O'Neill W.W.; TandemHeart Investigators Group. A randomized multicenter clinical study to evaluate the safety and efficacy of the TandemHeart percutaneous ventricular assist device versus conventional therapy with intraaortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock. *Am Heart J*. 2006;152(3):469.e1-8. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.05.031
24. Ouweneel D.M., Henriques J.P. Percutaneous cardiac support devices for cardiogenic shock: current indications and recommendations. *Heart*. 2012;98(16):1246-54. doi: 10.1136/heartjnl-2012-301963.
25. Kar B., Gregoric I.D., Basra S.S., Idelchik G.M., Loyalka P. The percutaneous ventricular assist device in severe refractory cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(6):688-96. doi: 10.1016/j.jacc.2010.08.613.
26. Ostadal P., Mlcek M., Holy F., Horakova S., Kralovec S., Skoda J., Petru J., Kruger A., Hrachovina V., Svoboda T., Kittnar O., Reddy V.Y., Neuzil P. Direct comparison of percutaneous circulatory support systems in specific hemodynamic conditions in a porcine model. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(6):1202-6. doi: 10.1161/CIRCEP.112.973123.
27. Gregoric I.D., Bieniarz M.C., Arora H., Frazier O.H., Kar B., Loyalka P. Percutaneous ventricular assist device support in a patient with a postinfarction ventricular septal defect. *Tex Heart Inst J*. 2008; 35(1): 46-49.
28. Pham D.T., Al-Quthami A., Kapur N.K. Percutaneous left ventricular support in cardiogenic shock and severe aortic regurgitation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;81(2):399-401. doi: 10.1002/ccd.24501.
29. Thiele H., Sick P., Boudriot E., Diederich K.W., Hambrecht R., Niebauer J., Schuler G. Randomized comparison of intra-aortic balloon support with a percutaneous left ventricular assist device in patients with revascularized acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J*. 2005;26(13):1276-83. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi161
30. Raess D.H., Weber D.M. Impella 2.5. *J Cardiovasc Transl Res*. 2009; 2(2): 168-72. doi: 10.1007/s12265-009-9099-4.
31. Rummelink M., Sjaauw K.D., Henriques J.P., de Winter R.J., Vis M.M., Koch K.T., Paulus W.J., de Mol B.A., Tijssen J.G., Piek J.J., Baan J. Jr. Effects of mechanical left ventricular unloading by Impella on left ventricular dynamics in high-risk and primary percutaneous coronary intervention patients. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;75(2):187-94. doi: 10.1002/ccd.22263.
32. Rummelink M., Sjaauw K.D., Henriques J.P., de Winter R.J., Koch K.T., van der Schaaf R.J., Vis M.M., Tijssen J.G., Piek J.J., Baan J. Jr. Effects of left ventricular unloading by Impella recover LP2.5 on coronary hemodynamics. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;70(4):532-7.
33. Martinez C.A., Singh V., Londoño J.C., Cohen M.G., Alfonso C.E., O'Neill W.W., Heldman A.W. Percutaneous retrograde left ventricular assist support for interventions in patients with aortic stenosis and left ventricular dysfunction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;80(7):1201-9. doi: 10.1002/ccd.24303.
34. Lauten A., Engström A.E., Jung C., Empen C., Erne P., Cook S., Windecker S., Bergmann M.W., Klingenberg R., Lüscher T.F., Haude M., Rulands D., Butter C., Ullman B., Hellgren L., Modena M.G., Pedrazzini G., Henriques J.P., Figulla H.R., Ferrari M. Percutaneous left-ventricular support with the Impella-2.5-assist device in acute cardiogenic shock: results of the Impella-EUROSHOCK-registry. *Circ Heart Fail*. 2013;6(1):23-30. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.967224.
35. Maini B., Naidu S.S., Mulukutla S., Kleiman N., Schreiber T., Wohns D., Dixon S., Rihal C., Dave R., O'Neill W. Real-world use of the Impella 2.5 circulatory support system in complex high-risk percutaneous coronary intervention: the USpella Registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;80(5):717-25. doi: 10.1002/ccd.23403.
36. O'Neill W.W., Kleiman N.S., Moses J., Henriques J.P., Dixon S., Massaro J., Palacios I., Maini B., Mulukutla S., Dzavik V., Popma J., Douglas P.S., Ohman M. A prospective, randomized clinical trial of hemodynamic support with Impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention: the PROTECT II study. *Circulation*. 2012;126(14):1717-27. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.098194.
37. Cohen M.G., Ghatak A., Kleiman N.S., Naidu S.S., Massaro J.M., Kirtane A.J., Moses J., Magnus Ohman E., Dzavik V., Palacios I.F., Heldman A.W., Popma J.J., O'Neill W. Optimizing rotational atherectomy in high-risk percutaneous coronary interventions: insights from the PROTECT II study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;83(7):1057-64. doi: 10.1002/ccd.25277.
38. Dardas P., Mezilis N., Ninios V., Theofilogiannakos E.K., Tsikaderis D., Tsotsolis N., Kolettas A., Nikoloudakis N., Pitsis A.A. ECMO as a bridge to high-risk rotablation of heavily calcified coronary arteries. *Herz*. 2012;37(2):225-30. doi: 10.1007/s00059-011-3489-5.
39. Koutouzis M., Kolsrud O., Albertsson P., Matejka G., Grip L., Kjellman U. Percutaneous coronary intervention facilitated by extracorporeal membrane oxygenation support in a patient with cardiogenic shock. *Hellenic J Cardiol*. 2010;51(3):271-4.
40. Jones H.A., Kalisetti D.R., Gaba M., McCormick D.J., Goldberg S. Left ventricular assist for high-risk percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol*. 2012;24(10):544-50.
41. Kawashima D., Gojo S., Nishimura T., Itoda Y., Kitahori K., Motomura N., Morota T., Murakami A., Takamoto S., Kyo S., Ono M. Left ventricular mechanical support with Impella provides more ventricular unloading in heart failure than extracorporeal membrane oxygenation. *SAIO J*. 2011;57(3):169-76. doi: 10.1097/MAT.0b013e31820e121c.
42. Koeckert M.S., Jorde U.P., Naka Y., Moses J.W., Takayama H. Impella LP 2.5 for left ventricular unloading during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support. *J Card Surg*. 2011; 26(6):666-8. doi: 10.1111/j.1540-8191.2011.01338.x.
43. Koutouzis M., Kolsrud O., Albertsson P., Matejka G., Grip L., Kjellman U. Percutaneous coronary intervention facilitated by extracorporeal membrane oxygenation support in a patient with cardiogenic shock. *Hellenic J Cardiol*. 2010;51(3):271-4.
44. Arlt M., Philipp A., Voelkel S., Schopka S., Husser O., Hengstenberg C., Schmid C., Hilke M. Early experiences with miniaturized extracorporeal life-support in the catheterization laboratory. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42(5):858-63. doi: 10.1093/ejcts/ezs176
45. Chen J.S., Ko W.J., Yu H.Y., Lai L.P., Huang S.C., Chi N.H., Tsai C.H., Wang S.S., Lin F.Y., Chen Y.S. Analysis of the outcome for patients experiencing myocardial infarction and cardiopulmonary resuscitation refractory to conventional therapies necessitating extracorporeal life support rescue. *Crit Care Med*. 2006; 34(4):950-7. doi: 10.1097/01.CCM.0000206103.35460.1F
46. Ricciardi M., Moscucci M., Knight B., Zivin A., Bartlett R., Bates E. Emergency extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)-supported percutaneous coronary interventions in the fibrillating heart. *Catheter Cardiovasc Interv*. 1999;48(4):402-5. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1522-726X\(199912\)48:4<402::AID-CCD17>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/(SICI)1522-726X(199912)48:4<402::AID-CCD17>3.0.CO;2-3)
47. Shammass N., Roberts S., Early G. Extracorporeal membrane oxygenation for unprotected left main stenting



in a patient with totally occluded right coronary artery and severe left ventricular. *J Invasive Cardiol.* 2002;14(12):756-9.

48. Fesc G.V., Akret C., Bach V., Barone G., Durand M., Chavanon O., Hacini R., Bouvaist H., Machecourt J., Blin D. Assistance circulatoire extracorporelle percutanée dans les défaillances hémodynamiques aiguës graves: expérience monocentrique chez 100 patients consécutifs [Percutaneous extracorporeal life support in acute severe hemodynamic collapses: single centre experience in 100 consecutive patients]. *Can J Cardiol.* 2009; 25 (6): e179-e186.

49. Yamauchi T., Masai T., Takeda K., Kainuma S., Sawa Y. Percutaneous cardiopulmonary support after acute myocardial infarction at the left main trunk. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;15(2):93-97.

50. O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D., Casey Jr. D.E., Chung M.K., De Lemos J.A., Ettinger S.M., Fang J.C., Fesmire F.M., Franklin B.A., Granger C.B., Krumholz H.M., Linderbaum, J.A., Morrow D.A., Newby L.K., Ornato J.P., Ou N., Radford M.J., Tamis-Holland J.E., Tommaso C.L., Tracy C.M., Woo Y.J., Zhao D.X. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of st-elevation myocardial infarction: A report of the American college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *JACC.* 2013; 61 (4):e78–140. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.019>

51. Steg P.G., James S.K., Atar D., et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012;

33(20): 2569-619. doi: 10.1093/eurheartj/ehs215

52. S. Nuding, K. Werdan. IABP plus ECMO—Is one and one more than two? *J Thorac Dis.* 2017; 9(4): 961–964. doi: [10.21037/jtd.2017.03.73]

53. Li Y., Yan S., Gao S., Liu M., Lou S., Liu G., Ji B., Gao B. Effect of an intra-aortic balloon pump with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation on mortality of patients with cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018 Sep 24. doi: 10.1093/ejcts/ezy304

54. Cheng A., Swartz M.F., Massey H.T. Impella to unload the left ventricle during peripheral extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J.* 2013; 59(5): 533-6. doi: 10.1097/MAT.0b013e31829f0e52.

55. Meani P., Pappalardo F. The step forward for VA ECMO: left ventricular unloading! *J Thorac Dis.* 2017; 9(11): 4149–4151. doi: [10.21037/jtd.2017.10.14]

56. Atkinson T.M., Ohman E.M., O'Neill W.W., Rab T., Cigarroa J.E., Interventional Scientific Council of the American College of Cardiology. A Practical Approach to Mechanical Circulatory Support in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: An Interventional Perspective. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016; 9(9): 871-883. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.02.046>

57. Shlofmitz E., Shlofmitz R. High-Risk Percutaneous Coronary Interventions: First, Do No Harm. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016; 9 (16): 1752-1753. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.06.014>

## REFERENCES

1. Giaccopo D., Colleran R., Cassese S., Frangieh A.H., Wiebe J., Joner M., Schunkert H., Kastrati A., Byrne R.A. Percutaneous Coronary Intervention vs Coronary Artery Bypass Grafting in Patients with Left Main Coronary Artery Stenosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2017;2(10):1079-1088. doi: 10.1001/jamacardio.2017.2895.

2. Myat A., Patel N., Tehrani S., Banning A.P., Redwood S.R., Bhatt D.L. Percutaneous Circulatory Assist Devices for High-Risk Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(2):229-244. doi: 10.1016/j.jcin.2014.07.030.

3. Rihal C.S., Naidu S.S., Givertz M.M., Szeto W.Y., Burke J.A., Kapur N.K., Kern M., Garratt K.N., Goldstein J.A., Dimas V., Tu T.; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI); Heart Failure Society of America (HFSA); Society of Thoracic Surgeons (STS); American Heart Association (AHA), and American College of Cardiology (ACC). 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS Clinical Expert Consensus Statement on the Use of Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in Cardiovascular Care: Endorsed by the American Heart Association, the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiología Intervención; Affirmation of Value by the Canadian Association of Interventional Cardiology-Association Canadienne de Cardiologie d'intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65(19):e7-e26. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.036.

4. Tarasov R.S., Neverova Y.N., Ganyukov V.I., Ivanov S.V., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Results of myocardial revascularization in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes in multivessel coronary atherosclerosis. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2016; 3: 52-58. (In Russian)

5. Schreuder J.J., Castiglioni A., Donelli A., Maisano F., Jansen J.R., Hanania R., Hanlon P., Boveland J., Alfieri O. Automatic intra-aortic balloon pump timing using an intrabeat dirotic notch prediction algorithm. *Ann Thorac Surg.* 2005; 79 (3): 1017-1022. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2004.07.074

6. Mulholland J., Yarham G., Clements A., Morris C., Loja D. Mechanical left ventricular support using a 50 cc 8 Fr fibre-optic intra-aortic balloon technology: A case report. *Perfusion.* 2013 28 (2): 109-113. <https://doi.org/10.1177/0267659112454912>

7. Papaioannou T.G., Stefanadis C. Basic principles of the intra-aortic balloon pump and mechanisms affecting its

performance. *ASAIO J.* 2005; 51 (3): 296-300. doi: 10.1097/01.MAT.0000159381.97773.9B

8. Rastan A.J., Tillmann E., Subramanian S., Lehmkuhl L., Funkat A.K., Leontyev S., Doenst T., Walther T., Gutberlet M., Mohr F.W. Visceral arterial compromise during intra-aortic balloon counterpulsation therapy. *Circulation.* 2010; 122 (11 Suppl): S92-S99. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.929810

9. Sjauw K.D., Engstrom A.E., Vis M.M., van der Schaaf R.J., Baan J. Jr., Koch K.T., de Winter R.J., Piek J.J., Tijssen J.G., Henriques J.P. A systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? *Eur Heart J.* 2009; 30(4):459-68. doi: 10.1093/eurheartj/ehn602

10. Mishra S., Chu W.W., Torguson R., Wolfram R., Deible R., Suddath W.O., Pichard A.D., Satler L.F., Kent K.M., Waksman R. Role of Prophylactic Intra-Aortic Balloon Pump in High-Risk Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol.* 2006; 98(5): 608-612. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.03.036

11. Briguori C., Sarais C., Pagnotta P., Airolidi F., Liistro F., Sgura F., Spanos V., Carlino M., Montorfano M., Di Mario C., Colombo A. Elective versus provisional intra-aortic balloon pumping in high-risk percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J.* 2003 Apr;145(4):700-7. <https://doi.org/10.1067/mhj.2003.14>

12. Urban P.M., Freedman R.J., Ohman E., Stone G.W., Christenson J.T., Cohen M. et al. In-hospital mortality associated with the use of intra-aortic balloon counterpulsation. *The American Journal of Cardiology.* 2014; 94 (2): 81-185. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.03.058>

13. Ferguson J.J. 3rd, Cohen M., Freedman R.J., Stone G.W., Miller M.F., Joseph D.L., Ohman E.M. The current practice of intra-aortic balloon counterpulsation: results from the Benchmark Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(5):1456-62.. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01553-4](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01553-4)

14. Stone G.W., Ohman E.M., Miller M.F., Joseph D.L., Christenson J.T., Cohen M. et al. Contemporary utilization and outcomes of intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction: The benchmark registry. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(11):1940-5. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00400-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00400-5)

15. Zeymer U., Bauer T., Hamm C., Zahn R., Weidinger F.,



- Seabra-Gomes R., Hochadel M., Marco J., Gitt A. Use and impact of intra-aortic balloon pump on mortality in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results of the Euro Heart Survey on PCI. *EuroIntervention*. 2011;7(4):437-41. doi: 10.4244/EIJV7I4A72
16. Barron H.V., Every N.R., Parsons L.S., Angeja B., Goldberg R.J., Gore J.M., Chou T.M.; Investigators in the National Registry of Myocardial Infarction 2. The use of intra-aortic balloon counterpulsation in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: data from the National Registry of Myocardial Infarction 2. *Am Heart J*. 2001;141(6):933-9. doi: 10.1067/mhj.2001.115295
17. Perera D., Stables R., Thomas M., Booth J., Pitt M., Blackman D., de Belder A., Redwood S.; BCIS-1 Investigators. Elective intra-aortic balloon counterpulsation during high-risk percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304(8):867-74. doi: 10.1001/jama.2010.1190
18. Patel M.R., Smalling R.W., Thiele H., Barnhart H.X., Zhou Y., Chandra P., Chew D., Cohen M., French J., Perera D., Ohman E.M. Intra-aortic balloon counterpulsation and infarct size in patients with acute anterior myocardial infarction without shock: the CRISP AMI randomized trial. *JAMA*. 2011;306(12):1329-37. doi: 10.1001/jama.2011.1280
19. Thiele H., Zeymer U., Neumann F.-J., Ferenc M., Olbrich H.-G., Hausleiter J. et al. Intraaortic Balloon Support for Myocardial Infarction with Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 2012;367(14):1287-96. doi: 10.1056/NEJMoa1208410
20. Basra S.S., Loyalka P., Kar B. Current status of percutaneous ventricular assist devices for cardiogenic shock. *Curr Opin Cardiol*. 2011; 26(6):548-54. doi: 10.1097/HCO.0b013e32834b803c
21. Kapur N.K., Paruchuri V., Urbano-Morales J.A., Mackey E.E., Daly G.H., Qiao X., Pandian N., Perides G., Karas R.H. Mechanically unloading the left ventricle before coronary reperfusion reduces left ventricular wall stress and myocardial infarct size. *Circulation*. 2013;128(4):328-36. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000029
22. Thiele H., Lauer B., Hambrecht R., Boudriot E., Cohen H.A., Schuler G. Reversal of cardiogenic shock by percutaneous left atrial-to-femoral arterial bypass assistance. *Circulation*. 2001;104(24):2917-22.
23. Burkhoff D., Cohen H., Brunckhorst C., O'Neill W.W.; TandemHeart Investigators Group. A randomized multicenter clinical study to evaluate the safety and efficacy of the TandemHeart percutaneous ventricular assist device versus conventional therapy with intraaortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock. *Am Heart J*. 2006;152(3):469.e1-8. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.05.031
24. Ouwenel D.M., Henriques J.P. Percutaneous cardiac support devices for cardiogenic shock: current indications and recommendations. *Heart*. 2012;98(16):1246-54. doi: 10.1136/heartjnl-2012-301963
25. Kar B., Gregoric I.D., Basra S.S., Idelchik G.M., Loyalka P. The percutaneous ventricular assist device in severe refractory cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(6):688-96. doi: 10.1016/j.jacc.2010.08.613
26. Ostadal P., Mlcek M., Holy F., Horakova S., Kralovec S., Skoda J., Petru J., Kruger A., Hrachovina V., Svoboda T., Kittnar O., Reddy V.Y., Neuzil P. Direct comparison of percutaneous circulatory support systems in specific hemodynamic conditions in a porcine model. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(6):1202-6. doi: 10.1161/CIRCEP.112.973123
27. Gregoric I.D., Bieniarz M.C., Arora H., Frazier O.H., Kar B., Loyalka P. Percutaneous ventricular assist device support in a patient with a postinfarction ventricular septal defect. *Tex Heart Inst J*. 2008; 35(1): 46-49.
28. Pham D.T., Al-Quthami A., Kapur N.K. Percutaneous left ventricular support in cardiogenic shock and severe aortic regurgitation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;81(2):399-401. doi: 10.1002/ccd.24501
29. Thiele H., Sick P., Boudriot E., Diederich K.W., Hambrecht R., Niebauer J., Schuler G. Randomized comparison of intra-aortic balloon support with a percutaneous left ventricular assist device in patients with revascularized acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J*. 2005;26(13):1276-83. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi161
30. Raess D.H., Weber D.M. Impella 2.5. *J Cardiovasc Transl Res*. 2009; 2(2): 168-72. doi: 10.1007/s12265-009-9099-4.
31. Rimmelink M., Sjaauw K.D., Henriques J.P., de Winter R.J., Vis M.M., Koch K.T., Paulus W.J., de Mol B.A., Tijssen J.G., Piek J.J., Baan J. Jr. Effects of mechanical left ventricular unloading by Impella on left ventricular dynamics in high-risk and primary percutaneous coronary intervention patients. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;75(2):187-94. doi: 10.1002/ccd.22263.
32. Rimmelink M., Sjaauw K.D., Henriques J.P., de Winter R.J., Koch K.T., van der Schaaf R.J., Vis M.M., Tijssen J.G., Piek J.J., Baan J. Jr. Effects of left ventricular unloading by Impella recover LP2.5 on coronary hemodynamics. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;70(4):532-7.
33. Martinez C.A., Singh V., Londoño J.C., Cohen M.G., Alfonso C.E., O'Neill W.W., Heldman A.W. Percutaneous retrograde left ventricular assist support for interventions in patients with aortic stenosis and left ventricular dysfunction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;80(7):1201-9. doi: 10.1002/ccd.24303.
34. Lauten A., Engström A.E., Jung C., Empen K., Erne P., Cook S., Windecker S., Bergmann M.W., Klingenberg R., Lüscher T.F., Haude M., Rulands D., Butter C., Ullman B., Hellgren L., Modena M.G., Pedrazzini G., Henriques J.P., Figulla H.R., Ferrari M. Percutaneous left-ventricular support with the Impella-2.5-assist device in acute cardiogenic shock: results of the Impella-EUROSHOCK-registry. *Circ Heart Fail*. 2013;6(1):23-30. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.967224.
35. Maini B., Naidu S.S., Mulukutla S., Kleiman N., Schreiber T., Wohns D., Dixon S., Rihal C., Dave R., O'Neill W. Real-world use of the Impella 2.5 circulatory support system in complex high-risk percutaneous coronary intervention: the USpella Registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;80(5):717-25. doi: 10.1002/ccd.23403.
36. O'Neill W.W., Kleiman N.S., Moses J., Henriques J.P., Dixon S., Massaro J., Palacios I., Maini B., Mulukutla S., Dzavik V., Popma J., Douglas P.S., Ohman M. A prospective, randomized clinical trial of hemodynamic support with Impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention: the PROTECT II study. *Circulation*. 2012;126(14):1717-27. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.098194.
37. Cohen M.G., Ghatkari A., Kleiman N.S., Naidu S.S., Massaro J.M., Kirtane A.J., Moses J., Magnus Ohman E., Dzavik V., Palacios I.F., Heldman A.W., Popma J.J., O'Neill W. Optimizing rotational atherectomy in high-risk percutaneous coronary interventions: insights from the PROTECT II study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;83(7):1057-64. doi: 10.1002/ccd.25277.
38. Dardas P., Mezilis N., Ninios V., Theofilogiannakos E.K., Tsikaderis D., Tsotsolis N., Kolettas A., Nikoloudakis N., Pitsis A.A. ECMO as a bridge to high-risk rotablation of heavily calcified coronary arteries. *Herz*. 2012;37(2):225-30. doi: 10.1007/s00059-011-3489-5.
39. Koutouzis M., Kolsrud O., Albertsson P., Matejka G., Grip L., Kjellman U. Percutaneous coronary intervention facilitated by extracorporeal membrane oxygenation support in a patient with cardiogenic shock. *Hellenic J Cardiol*. 2010;51(3):271-4.
40. Jones H.A., Kalisetti D.R., Gaba M., McCormick D.J., Goldberg S. Left ventricular assist for high-risk percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol*. 2012;24(10):544-50.
41. Kawashima D., Gojo S., Nishimura T., Itoda Y., Kitahori K., Motomura N., Morota T., Murakami A., Takamoto S., Kyo S., Ono M. Left ventricular mechanical support with Impella provides more ventricular unloading in heart failure than extracorporeal membrane oxygenation. *SAIO J*. 2011;57(3):169-76. doi: 10.1097/MAT.0b013e31820e121c.
42. Koeckert M.S., Jorde U.P., Naka Y., Moses J.W., Takayama H. Impella LP 2.5 for left ventricular unloading during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support. *J Card Surg*. 2011; 26(6):666-8. doi: 10.1111/j.1540-8191.2011.01338.x.

43. Koutouzis M., Kolsrud O., Albertsson P., Matejka G., Grip L., Kjellman U. Percutaneous coronary intervention facilitated by extracorporeal membrane oxygenation support in a patient with cardiogenic shock. *Hellenic J Cardiol.* 2010;51(3):271-4.
44. Arlt M., Philipp A., Voelkel S., Schopka S., Husser O., Hengstenberg C., Schmid C., Hilke M. Early experiences with miniaturized extracorporeal life-support in the catheterization laboratory. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42(5):858-63. doi: 10.1093/ejcts/ezs176
45. Chen J.S., Ko W.J., Yu H.Y., Lai L.P., Huang S.C., Chi N.H., Tsai C.H., Wang S.S., Lin F.Y., Chen Y.S. Analysis of the outcome for patients experiencing myocardial infarction and cardiopulmonary resuscitation refractory to conventional therapies necessitating extracorporeal life support rescue. *Crit Care Med.* 2006; 34(4):950-7. doi: 10.1097/01.CCM.0000206103.35460.1F
46. Ricciardi M., Moscucci M., Knight B., Zivin A., Bartlett R., Bates E. Emergency extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)-supported percutaneous coronary interventions in the fibrillating heart. *Catheter Cardiovasc Interv.* 1999;48(4):402-5. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1522-726X\(199912\)48:4<402::AID-CCD17>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/(SICI)1522-726X(199912)48:4<402::AID-CCD17>3.0.CO;2-3)
47. Shammass N., Roberts S., Early G. Extracorporeal membrane oxygenation for unprotected left main stenting in a patient with totally occluded right coronary artery and severe left ventricular. *J Invasive Cardiol.* 2002;14(12):756-9.
48. Fesc G.V., Akret C., Bach V., Barone G., Durand M., Chavanon O., Hacini R., Bouvaist H., Machecourt J., Blin D. Assistance circulatoire extracorporelle percutanée dans les défaillances hémodynamiques aiguës graves: expérience monocentrique chez 100 patients consécutifs [Percutaneous extracorporeal life support in acute severe hemodynamic collapses: single centre experience in 100 consecutive patients]. *Can J Cardiol.* 2009; 25 (6): e179-e186.
49. Yamauchi T., Masai T., Takeda K., Kainuma S., Sawa Y. Percutaneous cardiopulmonary support after acute myocardial infarction at the left main trunk. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;15(2):93-97.
50. O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D., Casey Jr. D.E., Chung M.K., De Lemos J.A., Ettinger S.M., Fang J.C., Fesmire F.M., Franklin B.A., Granger C.B., Krumholz H.M., Linderbaum, J.A. Morrow D.A., Newby L.K., Ornato J.P., Ou N., Radford M.J., Tamis-Holland J.E., Tommaso C.L., Tracy C.M., Woo Y.J., Zhao D.X. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of st-elevation myocardial infarction: A report of the American college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *JACC.* 2013; 61 (4):e78 –140. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.019>
51. Steg P.G., James S.K., Atar D., et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012; 33(20): 2569-619. doi: 10.1093/eurheartj/ehs215
52. S. Nuding, K. Werdan. IABP plus ECMO—Is one and one more than two? *J Thorac Dis.* 2017r; 9(4): 961–964. doi: [10.21037/jtd.2017.03.73]
53. Li Y., Yan S., Gao S., Liu M., Lou S., Liu G., Ji B., Gao B. Effect of an intra-aortic balloon pump with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation on mortality of patients with cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018 Sep 24. doi: 10.1093/ejcts/ezy304
54. Cheng A., Swartz M.F., Massey H.T. Impella to unload the left ventricle during peripheral extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J.* 2013; 59(5): 533-6. doi: 10.1097/MAT.0b013e31829f0e52.
55. Meani P., Pappalardo F. The step forward for VA ECMO: left ventricular unloading! *J Thorac Dis.* 2017; 9(11): 4149–4151. doi: [10.21037/jtd.2017.10.14]
56. Atkinson T.M., Ohman E.M., O'Neill W.W., Rab T., Cigarroa J.E., Interventional Scientific Council of the American College of Cardiology. A Practical Approach to Mechanical Circulatory Support in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: An Interventional Perspective. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016; 9(9): 871-883. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.02.046>
57. Shlofmitz E., Shlofmitz R. High-Risk Percutaneous Coronary Interventions: First, Do No Harm. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016; 9 (16): 1752-1753. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.06.014>

**Для цитирования:** Р.А. Корнелюк, И.Е. Вережцагин, Д.Л. Шукевич, В.И. Ганюков. Механическая поддержка кровообращения при чрескожном коронарном вмешательстве высокого риска. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7 (4S): 54-65. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-54-65

**To cite:** R.A. Kornelyuk, I.E. Vereshchagin, D.L. Shukevich, V.I. Ganyukov. Mechanical circulatory support in high-risk percutaneous coronary intervention. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018; 7 (4S): 54-65. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-54-65



УДК 616.132.2-089: 616.89-008.45/47-084: 615.825

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-66-74

## ПЕРСПЕКТИВЫ ФИЗИЧЕСКОЙ ПРЕАБИЛИТАЦИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ КОРОНАРНОМ ШУНТИРОВАНИИ

О.А. Трубникова<sup>1</sup>✉, Е.Г. Моськин<sup>1</sup>, Н.П. Гарганеева<sup>2</sup>, Ю.А. Аргунова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; <sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет», Московский тракт, 2, Томск, 634050

### Основные положения

- В обзорной статье приведены современные представления о перспективах применения аэробных физических тренировок как составляющей части физической преабилизации с позиции профилактики послеоперационной когнитивной дисфункции.

### Резюме

В статье представлен обзор литературных данных по проблеме профилактики послеоперационной когнитивной дисфункции после коронарного шунтирования. Авторы представили анализ литературных данных о возможности использования физической преабилизации и прежде всего аэробных физических тренировок в профилактике данного вида cerebrovasculary осложнений при выполнении коронарного шунтирования. В статье представлен обзор исследований, посвященных механизмам влияния физических тренировок в целом и на когнитивные функции. Особое внимание уделено обзору исследований по изучению церебропротективных механизмов аэробных физических тренировок на когнитивные функции. Обсуждаются перспективы использования аэробных физических тренировок перед коронарным шунтированием с позиций профилактики послеоперационной когнитивной дисфункции.

### Ключевые слова

Физическая преабилизация • Аэробные тренировки • Коронарное шунтирование • Послеоперационная когнитивная дисфункция

Поступила в редакцию: 11.07.18; поступила после доработки: 15.08.18; принята к печати: 05.09.18

## PROSPECTS OF PHYSICAL PREHABILITATION FOR PREVENTION OF POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION IN PATIENTS UNDERGOING CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

О.А. Trubnikova<sup>1</sup>✉, E.G. Moskin<sup>1</sup>, N.P. Garganeeva<sup>2</sup>, Yu.A. Argunova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnovy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; <sup>2</sup>Siberian State Medical University, Moskovsky trakt, 2, Tomsk, 634050

### Highlights

- The review presents the latest prospects of aerobic exercise as an integral part of physical prehabilitation for prevention of postoperative cognitive dysfunction.

### Abstract

The review encompasses the latest literature on the prevention of postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass grafting. We performed an attempt to provide all existing data on the prospects of using physical prehabilitation, particularly aerobic exercise, for prevention of cerebrovascular complications during coronary artery bypass grafting. The article summarizes recent studies on the effects of exercise trainings on wellbeing and cognitive functions. Particular attention has been paid to the review of the studies stating the presence of cerebroprotective effects and mechanisms of aerobic exercise on cognitive function. The prospects of aerobic prehabilitation before coronary artery bypass grafting for prevention of postoperative cognitive dysfunction are discussed.

Для корреспонденции: Трубникова Ольга Александровна, e-mail: olgalet17@mail.ru, тел. +7 (3842) 64-31-53; адрес: 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар 6

Corresponding author: Trubnikova Olga A., e-mail: olgalet17@mail.ru, tel. +7 (3842) 64-31-53; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnovy Blvd.



**Keywords**

Physical prehabilitation • Aerobic exercise • Coronary artery bypass grafting • Postoperative cognitive dysfunction

*Received: 11.07.18; received in revised form: 15.08.18; accepted: 05.09.18***Список сокращений**

БА – болезнь Альцгеймера

ПОКД – послеоперационная когнитивная дисфункция

ИК – искусственное кровообращение

КШ – коронарное шунтирование

**Введение**

Несмотря на достижения в области фармако-терапии и эндоваскулярных вмешательств коронарное шунтирование (КШ) в настоящее время широко используется у пациентов с ишемической болезнью сердца. Данное вмешательство улучшает качество жизни пациентов, профилактирует развитие инфаркта миокарда и увеличивает продолжительность жизни [1, 2]. Обычно КШ проводят в условиях экстракорпорального кровообращения, что дает оксигенацию крови, обеспечивая тем самым адекватную доставку кислорода жизненно важным органам. Однако КШ, выполняемое в условиях искусственного кровообращения (ИК), представляет собой сложное вмешательство, при котором происходит серьезная реорганизация органов [3], что имеет отражение в виде послеоперационных осложнений (пароксизмы фибрилляции предсердий, полиорганная недостаточность, расстройства сна, а также послеоперационные боли). В отличие от этих осложнений после подобного рода вмешательств, на протяжении многих лет наблюдается высокая частота (до 60%) послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) у пациентов в раннем послеоперационном периоде [4]. Известно, что ранняя ПОКД ассоциируется с неблагоприятными результатами кардиохирургического вмешательства. Помимо этого, наличие у пациента ПОКД затрудняет процесс реабилитации, возврат к трудовой деятельности, что обуславливает медико-социальную значимость этой проблемы для государства в целом [5–7]. Несмотря на высокую частоту развития ПОКД и ее медико-социальную значимость, в современных рекомендациях ESC/EACTS (2014) и Российских клинических рекомендациях (2016) по ведению данной категории пациентов отсутствуют четкие данные по подходам к ее профилактике и реабилитации. В связи с вышесказанным поиск способов профилактики послеоперационного когнитивного дефицита при выполнении кардиохирургических вмешательств остается актуальной задачей современной медицины.

Одним из доступных методов реабилитации в кардиологии являются физические тренировки. Многочисленными исследованиями доказана зна-

чимость физической реабилитации пациентов в послеоперационном периоде, что позволяет снизить число осложнений и ускорить восстановление пациентов в более ранние сроки [8, 9]. В последние годы особое внимание уделяется не только реабилитирующим мероприятиям у кардиологических пациентов, но и преабилитации. Можно предполагать, что использование физической преабилитации у пациентов при выполнении кардиохирургических вмешательств будет способствовать профилактике снижения когнитивных функций в послеоперационном периоде.

**Физическая преабилитация как способ профилактики послеоперационных осложнений**

Сегодня не вызывает сомнений важность проведения физической реабилитации у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе после проведения кардиохирургических вмешательств. Известно, что физические тренировки улучшают общее физическое самочувствие пациента, улучшают липидный профиль, снижают массу тела, уменьшают пульс в покое и улучшают реологию крови, гемодинамику. Также нашими коллегами было убедительно доказано, что применение физической реабилитации (велотренировок) на ранних сроках после такого оперативного вмешательства, как КШ, способствует восстановлению оптимального уровня физической активности, ускоряет процессы адаптации пациентов к различным нагрузкам по сравнению с другими методами лечебной физкультуры [9].

Необходимо подчеркнуть, что в национальных рекомендациях о ведении пациентов при выполнении КШ указано на важность проведения не только реабилитирующих мероприятий, но и преабилитации, которая подразумевает предварительную подготовку пациента к КШ. Особо подчеркивается среди прочих методов преабилитации важность проведения в предоперационном периоде курса физической преабилитации в виде аэробных тренировок [10]. Еще в 2000 году Arthur et al. установили, что предоперационное проведение физических тренировок дважды в неделю в течение всего периода ожидания кардиохирургического вмешательства в сочетании с



проведением образовательной программы и ежемесячными телефонными звонками медицинской сестры способствует более быстрому восстановлению пациентов в раннем послеоперационном периоде, а также улучшению функциональных их способностей и качества жизни при одновременном сокращении их пребывания в больнице [11].

Однако в настоящее время отсутствуют единые подходы к проведению аэробных физических тренировок перед оперативным вмешательством в отношении длительности и частоты их использования и существующие исследования в этом направлении единичные. Так, например, Sawatzky et al. в своем исследовании показали, что применение аэробных физических тренировок 60 минут в день два раза в неделю в течение как минимум четырех недель позволяет повысить физическую работоспособность и улучшить качество жизни пациентов при ожидании КШ [12]. Herdy et al. установили, что даже короткий курс физических тренировок в сочетании с тренировкой дыхательных мышц по крайней мере за 5 дней до операции и продолжении его до выписки из стационара оказывает существенное влияние на исходы КШ – более короткое время до экстубации, снижение частоты развития плеврального выпота, ателектазов, пневмоний и фибрилляции предсердий по сравнению с группой контроля [13]. Необходимо отметить, что в последние годы все больше исследователей уделяют внимание изучению аэробных физических нагрузок в дооперационном периоде кардиохирургических вмешательств [14], и в настоящее время организуются новые рандомизированные исследования в этом направлении.

Установлено, что аэробные тренировки улучшают состояние сердечно-сосудистой системы, скелетных мышц, легких, повышают выносливость, снижают уровень депрессии и симптомы стресса, С-реактивного белка [15–17]. Таким образом, большинство исследователей утверждают, что использование аэробных физических нагрузок в качестве преабилитации способствует эффективному улучшению состояния здоровья в целом у пациентов, ожидающих оперативного вмешательства.

### **Влияние физических тренировок на когнитивные функции**

На сегодняшний день остаются весьма скудными доказательства наличия механизмов, лежащих в основе влияния физических упражнений на структуры головного мозга, что побуждает исследователей проводить новые исследования в этом направлении. В экспериментальные исследования, посвященные изучению механизмов влияния физических упражнений на структуры головного мозга, ответственных за когнитивное функционирование, указывают на несколько путей их реализации. Так, Intlekofer et al. свидетельствуют об индукции нейрогенеза в

гиппокампе [18]. Отмечено влияние физических тренировок на гиппокамп у здоровых пожилых [19], а также у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами [20]. Также сообщается о том, что под влиянием физических тренировок средней интенсивности на протяжении двух лет наблюдалось улучшение функции внимания и памяти, что положительно коррелировало с изменениями объемов в префронтальных зонах коры головного мозга у здоровых пожилых людей [21]. Напротив, в недавно проведенном рандомизированном исследовании было установлено, что применение трехнедельного курса аэробных тренировок средней и высокой интенсивности в течение 60 минут не привело к изменению объема мозга в области гиппокампа при его атрофии и толщины кортикальной ткани по данным магнитно-резонансной томографии у пациентов с БА. Однако авторы подчеркивают необходимость изучения более длительного курса подобных тренировок на указанные структуры головного мозга [22]. Тем не менее, все больше исследований свидетельствуют о наличии положительных эффектов аэробных физических тренировок на когнитивные функции. Ряд наблюдательных исследований показали, что физически активный образ жизни ассоциируется со сниженным риском развития когнитивных нарушений, включая прогрессирование вплоть до деменции [23, 24], а также и накопление бета-амилоида в структурах головного мозга [25, 26]. В других рандомизированных исследованиях было продемонстрировано положительное влияние на познавательные функции физических упражнений у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами [27, 28] и БА [29]. Köbe et al. провели рандомизированное исследование, в котором показали преимущество аэробных тренировок наряду с приемом омега-3 в течение шести месяцев перед контрольной группой (неаэробные упражнения и приемом омега-3): объем серого вещества уменьшался в лобной и теменной коре головного мозга у пациентов контрольной группы, тогда как объем серого вещества в этих областях сохранялся или даже увеличивался в основной группе [30]. Ryan et al. на мышинных моделях БА установили, что физические тренировки уменьшают накопление бета-амилоидов и образование тау-протеина, индуцируют нейрогенез гиппокампа, снижают нейровоспаление и улучшают когнитивные функции [31]. Подобные эффекты физических тренировок были получены и в других исследованиях [30–33].

В ряде исследований изучались потенциальные нейрогенные и противовоспалительные эффекты физических тренировок. Известно, что физическая активность сопряжена с увеличением уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, ингибиторов цитокинов и хемокинов в зависимости от интенсивности и продолжительности

таких тренировок. При устойчивой физической активности наблюдается общее усиление иммунной системы с выраженным противовоспалительным акцентом. Известно, что хроническое воспаление этиологически связано с когнитивными нарушениями, сердечно-сосудистыми заболеваниями и нейродегенеративными расстройствами [34].

В многочисленных исследованиях показано, что люди, которые регулярно занимаются физической активностью, реже болеют инфекциями [35, 36] и имеют низкую частоту нейродегенерации и когнитивных нарушений [37]. Однако существуют противоречивые сведения об эффектах физических тренировок на уровни интерлейкинов (ИЛ). Ravaglia et al. свидетельствуют, что повышение уровня ИЛ-6 связано с риском развития деменции [38]. Существуют данные о том, что на фоне аэробных упражнений в течение 10 месяцев у пожилых людей наблюдалось значительное снижение уровней в плазме провоспалительных ИЛ-6, 8, фактора некроза опухоли, а также С-реактивного белка [39]. Однако высказывается предположение, что интенсивные аэробные физические нагрузки могут увеличить индуцирование ИЛ-6, что может привести к воспалению в головном мозге [40]. В ранее проведенном исследовании Banks et al. установлено, что ИЛ-6 может легко пересекать гематоэнцефалический барьер и вызывать изменения функционирования нейронов и глиальных клеток [41]. Также имеются работы, свидетельствующие о корреляции физических упражнений и ИЛ-8. Показано, что ИЛ-8 может вызвать нейромодуляторные эффекты и что упражнения высокой интенсивности потенцируют его образование. Vaune et al. установили, что низкая производительность памяти может быть связана с уменьшением уровня ИЛ-8 в сыворотке у пожилых людей [42]. Также имеются сообщения о том, что повышенный уровень фактора некроза опухоли в сыворотке крови является фактором риска развития БА у пожилых людей [43] и ассоциирован с тяжестью деменции [44]. Что же касается С-реактивного белка, то большинство исследований с аэробными упражнениями свидетельствуют о значительном снижении его уровней как у детей, так и у взрослых людей, в том числе и пожилых [45]. Таким образом, существует связь между физической нагрузкой и иммунной системой и включают эту систему во многие нейробиологические процессы, которые лежат в основе когнитивного функционирования, а также старения и нейродегенерации [46].

#### **Перспективы применения физической преабилитации в профилактике ПОКД при коронарном шунтировании**

На сегодняшний день ни в одном исследовании не оценивались возможные эффекты на когнитивные функции в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств. Тем не менее, на

основании вышесказанного есть все основания полагать, что физическая преабилитация и особенно аэробные тренировки могут способствовать профилактике когнитивного спада в раннем послеоперационном периоде. Как уже было отмечено ранее, аэробные тренировки способны не только предотвращать снижение объема тканей головного мозга, но и оптимизировать показатели когнитивных функций после выполнения кардиохирургических вмешательств. Так нашими коллегами было установлено позитивное влияние ранних аэробных физических тренировок в послеоперационном периоде на когнитивные функции у пациентов после КШ [47]. Анализ литературы за последние два-три года показал повышение интереса исследователей к эффектам аэробных упражнений на познавательные функции. Улучшение сердечно-сосудистой функции, в свою очередь, может привести к улучшению регуляции скорости мозгового кровотока, уменьшая таким образом риск когнитивного спада [48]. В сравнительном исследовании Chapman et al. установлены разные эффекты от когнитивной тренировки и аэробных тренировок. Так, на фоне когнитивной тренировки наблюдалось улучшение исполнительных функций, тогда как память улучшилась на фоне аэробных тренировок. Диагностика МРТ мозга и церебральной сосудистой реактивности в группе когнитивного тренинга показала повышенную скорость кровотока в префронтальной и средней / задней коре головного мозга без изменения объема мозгового кровотока по сравнению с группой аэробных тренировок [49]. Положительные эффекты на сердечно-сосудистые функции, особенно у пожилых людей, вносят существенный вклад в поддержание нормального когнитивного функционирования.

Как известно, при выполнении кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения развивается системный воспалительный ответ и ему отводится особая роль в развитии ПОКД при выполнении подобного рода оперативных вмешательств [50]. Можно предположить, что на фоне проведения аэробных физических упражнений в дооперационном периоде КШ будет снижаться как общий уровень системного воспаления, так и степень выраженности системного воспаления во время ИК и, следовательно, снижаться степень выраженности нейровоспаления мозга. Более того, отмечено, что физические аэробные тренировки могут вызывать более устойчивую реакцию на стресс (оперативное вмешательство), способствовать увеличению в плазме инсулиноподобного фактора роста и нейротрофического фактора [51–53] и оптимизировать уровень и функцию нейротрансмиттерной системы (например, глутамат, ГАМК, серотонин, дофамин и норадреналин) [54], а также стимулировать экспрессию гена фактора роста эндотелия сосудов, усиливая ангиогенез [55]. На основании результатов

представленных исследований проведение аэробных тренировок перед КШ будет способствовать запуску церебропротективных механизмов еще до оперативного вмешательства и тем самым снижать выраженность или предотвращать послеоперационный когнитивный дефицит. Однако сегодня остается неясным, насколько будут выражены и длительны эти эффекты.

Исходя из вышесказанного, можно предположить, что применение физической преабилизации и, в частности, аэробных тренировок у пациентов, планируемых на КШ, представляет собой перспективный нефармакологический способ профилактики когнитивного дефицита в раннем послеопераци-

онном периоде КШ.

### Конфликт интересов

О.А. Трубникова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Г. Моськин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.П. Гарганеева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.А. Аргунова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

### Информация об авторах

*Трубникова Ольга Александровна*, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией нейрососудистой патологии отдела мультифокального атеросклероза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

*Моськин Евгений Геннадьевич*, очный аспирант Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

*Гарганеева Наталья Петровна*, доктор медицинских наук, профессор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет», Томск, Российская Федерация;

*Аргунова Юлия Александровна*, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории реабилитации нейрососудистой патологии отдела мультифокального атеросклероза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

### Author Information Form

*Trubnikova Olga A.*, PhD, Head of the Laboratory of Neurovascular Pathology, Department of Multivessel and Polyvascular Diseases, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

*Moskin Eugene G.*, PhD student, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

*Garganeeva Natalya P.*, PhD, Professor at the Department of General Practice and Polyclinic Therapy, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation;

*Argunova Yulia A.*, PhD, researcher at the Rehabilitation Laboratory, Department of Multivessel and Polyvascular Diseases, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation.

### Вклад авторов в статью

*ТОА* – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание текста, редактирование текста, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*МЕГ* – анализ данных, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*ГНП* – анализ данных, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*АЮА* – анализ данных, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

### Author Contribution Statement

*TOA* – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*MEG* – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*GNP* – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*AYA* – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Velazquez E. J., Lee, K. L., Deja M. A., Jain A., Sopko G., Marchenko A., Ali I. S., Pohost G., Gradinac S., Abraham W. T., Yui M., Prabhakaran D., Szwed H., Ferrazzi P., Petrie M. C., O'Connor C. M., Panchavinnin P., She L., Bonow R. O., Rankin G. R., Jones R. H., Rouleau J. L. Coronary-artery bypass surgery

in patients with left ventricular dysfunction. N. Engl. J. Med. 2011; 364 (17): 1607–1616. doi: 10.1056 / NEJMoa1100356.

2. Hueb W., Lopes N., Gersh B. J., Soares P., Machado L.A., Jatene F.B., Oliveira S.A., Ramires J.A. 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. doi: 10.1161 / CIRCULATIONAHA.106.625475.
3. Archbold R.A., Curzen N.P. Off-pump coronary artery bypass graft surgery: the incidence of postoperative atrial fibrillation. *Heart*. 2003; 89(10):1134–1137.
4. Patel N., Minhas J.S., Chung E.M. Risk factors associated with cognitive decline after cardiac surgery: A systematic review. *Cardiovasc Neurol*. 2015; 2015: 370612. doi: 10.1155/2015/370612.
5. van Harten A.E., Scheeren T.W., Absalom A.R., Steinmetz J. A review of postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation associated with cardiac surgery and anaesthesia. *Anaesthesia*. 2012; 67:280–93. doi: 10.1111 / j.1365-2044.2011.07008.x.
6. Steinmetz J., Rasmussen L.S. Peri-operative cognitive dysfunction and protection. *Anaesthesia*. 2016; 71(Suppl 1): 58–63. doi: 10.1111/anae.13308.
7. Glumac S., Kardum G., Karanović N. Prospective cohort evaluation of the cortisol response to cardiac surgery with occurrence of early postoperative cognitive decline. *Med Sci Monit*. 2018; 24: 977–986. doi: 10.12659/MSM.908251.
8. Pack Q.R., Goel K., Lahr B.D., Greason K.L., Squires R.W., Lopez-Jimenez F., Zhang Z., Thomas R.J. Participation in cardiac rehabilitation and survival after coronary artery bypass graft surgery: a community-based study. *Circulation* 2013; 128 (6): 590–7. doi: 10.1161 / CIRCULATIONAHA.112.001365.
9. Помешкина С.А., Боровик И.В., Крикунова З.П., Коваленко Т.В., Трубникова О.А., Кондрикова Н.В., Барбараш О.А. Эффективность ранней физической реабилитации пациентов после коронарного шунтирования. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2012; 3: 37–40.
10. Бокерия Л.А., Аронов Д.М. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. *Кардиосоветы*. 2016; 7 (3–4): 5–71.
11. Arthur H.M., Daniels C., McKelvie R., Hirsh J., Rush B. Effect of a preoperative intervention on preoperative and postoperative outcomes in low-risk patients awaiting elective coronary artery bypass graft surgery. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000; 133 (4): 253–62.
12. Sawatzky J.A., Kehler D.S., Ready A.E., Lerner N., Boreskie S., Lamont D., Luchik D., Arora R.C., Duhamel T.A. Prehabilitation program for elective coronary artery bypass graft surgery patients: a pilot randomized controlled study. *Clin Rehabil*. 2014; 28(7): 648–57. doi: 10.1177/0269215513516475.
13. Herdy A.H., Marcelli P.L., Vila A., Tavares C., Collaço J., Niebauer J., Ribeiro J.P. Pre- and postoperative cardiopulmonary rehabilitation in hospitalized patients undergoing coronary artery bypass surgery: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2008; 87 (9): 714–9. doi: 10.1097/PHM.0b013e3181839152.
14. Stammers A.N., Kehler D.S., Afilalo J., Avery L.J., Bagshaw S.M., Grocott H.P., Légaré J.F., Logsetty S., Metge C., Nguyen T., Rockwood K.O., Sareen J.I., Sawatzky J.A., Tangri N., Giacomantonio N., Hassan A., Duhamel T.A., Arora R.C. Protocol for the PREHAB study-Pre-operative rehabilitation for reduction of hospitalization after coronary bypass and valvular surgery: a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2015; 5(3):e007250. doi:10.1136/bmjopen-2014-007250.
15. Moe G.W., Ezekowitz J.A., O'Meara E., Howlett J.G., Fries SE, Al-Hesayen A, et al. The 2013 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Update: focus on rehabilitation and exercise and surgical coronary revascularization. *Can J Cardiol*. 2014; 30(3):249–263. doi: 10.1016 / j.cjca.2013.10.010.
16. Vanhees L., Rauch B., Piepoli M., van Buuren F., Takken T., Börjesson M., Bjarnason-Wehrens B., Doherty P., Dugmore D., Halle M. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular disease (Part III). *Eur J Prev Cardiol*. 2012; 19(6): 1333–1356. doi: 10.1177/2047487312437063.
17. Adamopoulos S., Schmid J.P., Dendale P., Poerschke D., Hansen D., Dritsas A., Kouloubinis A., Alders T., Gkouziouta A., Reyckers I., Vartela V., Plessas N., Doulatpatis C., Saner H., Laoutaris I.D. Combined aerobic/inspiratory muscle training vs. aerobic training in patients with chronic heart failure: The Vent-HeFT trial: a European prospective multicenter randomized trial. *Eur J Heart Fail*. 2014; 16(5): 574–582. doi: 10.1002 / ejhf.70.
18. Intlekofer K.A., Cotman C.W. Exercise counteracts declining hippocampal function in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*. 2013; 57: 47–55. doi: 10.1016 / j.nbd.2012.06.011.
19. Erickson K. I., Voss M. W., Prakash R. S., Basak C., Szabo A., Chaddock L., Kim J.S., Heo S., Alves H., White S.M., Wojcicki T.R., Mailey E., Vieira V.J., Martin S.A., Pence B.D., Woods J.A., McAuley E., Kramer A.F. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011; 108(7):3017–22. doi:10.1073/pnas.1015950108.
20. Brinke L.F., Bolandzadeh N., Nagamatsu L.S., Hsu C.L., Davis J.C., Miran-Khan K., Liu-Ambrose T. Aerobic exercise increases hippocampal volume in older women with probable mild cognitive impairment: a 6-month randomised controlled trial. *Br J Sports Med*. 2015; 49(4): 248–54. doi: 10.1136/bjsports-2013-093184.
21. Tamura M., Nemoto K., Kawaguchi A., Kato M., Arai T., Kakuma T., Mizukami K., Matsuda H., Soya H., Asada T. Long-term mild-intensity exercise regimen preserves prefrontal cortical volume against aging. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2015; 30: 686–694. doi: 10.1002 / gps.4205.
22. Frederiksen K.S., Larsen C.T., Hasselbalch S.G., Christensen A.N., Høgh P., Wermuth L., Andersen B.B., Siebner H.R., Garde E. A 16-week aerobic exercise intervention does not affect hippocampal volume and cortical thickness in mild to moderate Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. 2018; 10:293. doi: 10.3389/fnagi.2018.00293.
23. Heyn P., Abreu B.C., Ottenbacher K.J. The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004; 85(10):1694–704.
24. Aarsland D., Sardaheae F.S., Anderssen S., Ballard C. Is physical activity a potential preventive factor for vascular dementia? A systematic review. *Aging Ment Health*. 2010; 14(4):386–95. doi: 10.1080/13607860903586136.
25. Okonkwo O.C., Schultz S.A., Oh J.M., Larson J., Edwards D., Cook D., Kosciak R., Gallagher C.L., Dowling N.M., Carlsson C.M., Bendlin B.B., La Rue A., Rowley H.A., Christian B.T., Asthana S., Hermann B.P., Johnson S.C., Sager M.A. Physical activity attenuates age-related biomarker alterations in preclinical AD. *Neurology*. 2014; 83(19):1753–60. doi: 10.1212/WNL.0000000000000964.
26. Merrill D.A., Siddarth P., Raji C.A., Emerson N.D., Rueda F., Ercoli L.M., Miller K.J., Lavretsky H., Harris L.M., Burggren A.C., Bookheimer S.Y., Barrio J.R., Small G.W. Modifiable risk factors and brain positron emission tomography measures of amyloid and tau in nondemented adults with memory complaints. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2016; 24(9):729–37. doi: 10.1016/j.jagp.2016.05.007.
27. Baker L.D., Frank L.L., Foster-Schubert K., Green P.S., Wilkinson C.W., McTiernan A., Cholerton B.A., Plymate S.R., Fishel M.A., Watson G.S., Duncan G.E., Mehta P.D., Craft S. Aerobic exercise improves cognition for older adults with glucose intolerance, a risk factor for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2010; 22(2):569–79. doi: 10.3233/JAD-2010-100768.
28. Suzuki T., Shimada H., Makizako H., Doi T., Yoshida D., Ito K., Shimokata H., Washimi Y., Endo H., Kato T. A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment. *PLoS One*. 2013; 8(4):e61483. doi: 10.1371/journal.pone.0061483.
29. Hoffmann K., Sobol N.A., Frederiksen K.S., Beyer N., Vogel A., Vestergaard K., Brændgaard H., Gottrup H., Lolk A., Wermuth L., Jacobsen S., Laugesen L.P., Gergelyffy R.G., Høgh P., Bjerregaard E., Andersen B.B., Siersma V., Johannsen P., Cotman C.W., Waldemar G., Hasselbalch S.G. Moderate-to-high intensity physical exercise in patients with Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *J Alzheimers Dis*. 2016; 50(2):443–53. doi: 10.3233/JAD-150817.



30. Köbe T., Witte A.V., Schnelle A., Lesemann A., Fabian S., Tesky V.A., Pantel J., Flöel A. Combined omega-3 fatty acids, aerobic exercise and cognitive stimulation prevents decline in gray matter volume of the frontal, parietal and cingulate cortex in patients with mild cognitive impairment. *Neuroimage*. 2016; 131: 226-38. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.09.050.
31. Ryan S. M., Kelly Á.M. Exercise as a pro-cognitive, pro-neurogenic and anti-inflammatory intervention in transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *Ageing Res. Rev.* 27: 77–92. doi: 10.1016/j.arr.2016.03.007.
32. Moore K.M., Girens R.E., Larson S.K., Jones M.R., Restivo J.L., Holtzman D.M., Cirrito J.R., Yuede C.M., Zimmerman S.D., Timson B.F. A spectrum of exercise training reduces soluble A $\beta$  in a dose-dependent manner in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* 2016; 85: 218-224. doi: 10.1016/j.nbd.2015.11.004.
33. Kang E.B., Cho J.Y. Effect of treadmill exercise on PI3K/AKT/mTOR, autophagy, and Tau hyperphosphorylation in the cerebral cortex of NSE/htau23 transgenic mice. *J Exerc Nutrition Biochem.* 2015; 19(3):199–209. doi: 10.5717/jenb.2015.15090806.
34. Gleeson M., Bishop N. C., Stensel D.J., Lindley M. R., Mastana S. S., Nimmo M. A. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2011; 11: 607–615. doi: 10.1038/nri3041.
35. DiPenta J. M., Johnson J. G., Murphy R. J. Natural killer cells and exercise training in the elderly: a review. *Can. J. Appl. Physiol.* 2004; 29: 419–443. doi: 10.1139/h04-027.
36. Kohut M.L., Senchina D.S. Reversing age-associated immunosenescence via exercise. *Exerc. Immunol. Rev.* 2004; 10: 6-41.
37. Cotman C.W., Berchtold N.C., Christie L.A. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci.* 2007; 30(9): 464-72. doi: 10.1016/j.tins.2007.06.011.
38. Ravaglia G., Forti P., Maioli F., Chiappelli M., Montesi F., Tumini E., Mariani E., Licastro F., Patterson C. Blood inflammatory markers and risk of dementia: the conselice study of brain aging. *Neurobiol.* 2007; 28(12): 1810–1820. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.08.012.
39. Kohut M.L., McCann D.A., Russell D.W., Konopka D.N., Cunnick J.E., Franke W.D., Castillo M.C., Reighard A.E., Vanderah E. Aerobic exercise, but not flexibility/resistance exercise, reduces serum IL-18, CRP, and IL-6 independent of beta-blockers, BMI, and psychosocial factors in older adults. *Brain Behav Immun.* 2006; 20(3): 201-9. doi:10.1016/j.bbi.2005.12.002.
40. Daly R.M., O'Connell S.L., Mundell N.L., Grimes C.A., Dunstan D.W., Nowson C.A. Protein-enriched diet, with the use of lean red meat, combined with progressive resistance training enhances lean tissue mass and muscle strength and reduces circulating IL-6 concentrations in elderly women: a cluster randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2014; 99(4):899-910. doi: 10.3945 / ajcn.113.064154.
41. Banks W.A., Kastin A.J., Gutierrez E.G. Penetration of interleukin-6 across the murine blood-brain barrier. *Neurosci Lett.* 1994; 179(1-2):53-6.
42. Baune B.T., Ponath G., Golledge J., Varga G., Arolt V., Rothermundt M., Berger K. Association between IL-8 cytokine and cognitive performance in an elderly general population—the MEMO-Study. *Neurobiol Aging.* 2008; 29 (6):937-44. doi: 10.1016 / j.neurobiolaging.2006.12.003.
43. Tan Z. S., Beiser A. S., Vasan R. S., Roubenoff R., Dinarello C. A., Harris T. B., Benjamin E.J., Au R., Kiel D.P., Wolf P.A., Seshadri S. Inflammatory markers and the risk of Alzheimer disease: the Framingham study. *Neurology.* 2007; 68: 1902–1908. doi: 10.1212/01.wnl.0000263217.36439.da.
44. Bonotis K., Krikki E., Holeva V., Aggouridaki C., Costa V., Baloyannis S. Systemic immune aberrations in Alzheimer's disease patients. *J. Neuroimmunol.* 2008; 193: 183–187. doi:10.1016/j.jneuroim.2007.10.020.
45. Michigan A., Johnson T. V., Master V. A. Review of the relationship between C-reactive protein and exercise. *Mol. Diagn. Ther.* 2011; 15: 265–275 doi: 10.2165/11593400-000000000-00000.
46. Phillips C., Baktir M.A., Srivatsan M., Salehi A. Neuroprotective effects of physical activity on the brain: a closer look at trophic factor signaling. *Front Cell Neurosci.* 2014; 8:170. doi: 10.3389/fncel.2014.00170.
47. Аргунова Ю.А., Трубникова О.А., Мамонтова А.С., Сырова И.Д., Кухарева И.Н., Малева О.В., Барбараш О.Л. Влияние трехнедельного курса аэробных физических тренировок на нейродинамические показатели пациентов, перенесших коронарное шунтирование. *Российский кардиологический журнал.* 2016; 21 (2): 30-36. doi: 10.15829/1560-4071-2016-2-30-36.
48. Tarumi T., Zhang R. Cerebral blood flow in normal aging adults: cardiovascular determinants, clinical implications, and aerobic fitness. *J Neurochem.* 2018; 144 (5): 595-608. doi: 10.1111/jnc.
49. Chapman S.B., Aslan S., Spence J.S., Keebler M.W., DeFina L.F., Didehbani N., Perez A.M., Lu H., D'Esposito M. Distinct brain and behavioral benefits from cognitive vs. physical training: A randomized trial in aging adults. *Front Hum Neurosci.* 2016; 10:338. doi:10.3389/fnhum.2016.00338.
50. Siepe M., Pfeiffer T., Gieringer A., Zemmann S., Benk C., Schlensak C., Beyersdorf F. Increased systemic perfusion pressure during cardiopulmonary bypass is associated with less early postoperative cognitive dysfunction and delirium. *Eur. J. Cardiothor. Surg.* 2011; 40 (1): 200–207. doi: 10.1016 / j.ejcts.2010.11.024.
51. Phillips C. Brain-derived neurotrophic factor, depression, and physical activity: making the neuroplastic connection. *Neural Plast.* 2017; 2017: doi: 10.1155/2017/72601307260130.
52. Dinoff A, Herrmann N, Swardfager W, Gallagher D, Lancôt K.L. The effect of exercise training on resting concentrations of peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF): A meta-analysis. *PLoS One.* 2016; 11(9):e0163037. doi:10.1371/journal.pone.0163037.
53. Matura S., Fleckenstein J., Deichmann R., Engeroff T., Füzéki E., Hattingen E., Hellweg R., Lienerth B., Pilatus U., Schwarz S., Tesky V.A., Vogt L., Banzer W., Pantel J. Effects of aerobic exercise on brain metabolism and grey matter volume in older adults: results of the randomised controlled SMART trial. *Transl Psychiatry.* 2017; 7(7):e1172. doi:10.1038/tp.2017.135
54. Phillips C. Physical activity modulates common neuroplasticity substrates in depressive and bipolar disorder. *Neural Plasticity.* 2017; 2017: 37. doi: 10.1155/2017/7014146.7014146
55. Gavin T.P., Kraus R.M., Carrithers J.A., Garry J.P., Hickner R.C. Aging and the skeletal muscle angiogenic response to exercise in women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014; 70(10):1189-97. doi: 10.1093/gerona/glu138.

## REFERENCES

1. Velazquez E. J., Lee, K. L., Deja M. A., Jain A., Sopko G., Marchenko A., Ali I. S., Pohost G., Gradinac S., Abraham W. T., Yui M., Prabhakaran D., Szwed H., Ferrazzi P., Petrie M. C., O'Connor C. M., Panchavinnin P., She L., Bonow R. O., Rankin G. R., Jones R. H., Rouleau J. L. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (17): 1607–1616. doi: 10.1056 / NEJMoa1100356.
2. Hueb W., Lopes N., Gersh B. J., Soares P., Machado L.A., Jatene F.B., Oliveira S.A., Ramires J.A. 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. doi: 10.1161 / CIRCULATIONAHA.106.625475.
3. Archbold R.A., Curzen N.P. Off-pump coronary artery bypass graft surgery: the incidence of postoperative atrial fibrillation. *Heart.* 2003; 89(10):1134-1137.
4. Patel N., Minhas J.S., Chung E.M. Risk factors associated with cognitive decline after cardiac surgery: A systematic review. *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* 2015; 2015: 370612. doi: 10.1155 / 2015/370612.

5. van Harten A.E., Scheeren T.W., Absalom A.R., Steinmetz J. A review of postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation associated with cardiac surgery and anaesthesia. *Anaesthesia*. 2012; 67:280–93. doi: 10.1111/j.1365-2044.2011.07008.x.
6. Steinmetz J., Rasmussen L.S. Peri-operative cognitive dysfunction and protection. *Anaesthesia*. 2016; 71(Suppl 1): 58–63. doi: 10.1111/anae.13308.
7. Glumac S., Kardum G., Karanović N. Prospective cohort evaluation of the cortisol response to cardiac surgery with occurrence of early postoperative cognitive decline. *Med Sci Monit*. 2018; 24: 977–986. doi: [10.12659/MSM.908251].
8. Pack Q.R., Goel K., Lahr B.D., Greason K.L., Squires R.W., Lopez-Jimenez F., Zhang Z., Thomas R.J. Participation in cardiac rehabilitation and survival after coronary artery bypass graft surgery: a community-based study. *Circulation* 2013; 128 (6): 590–7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001365.
9. Pomeschkina S.A., Borovik I.V., Krikunova Z.P., Kovalenko T.V., Trubnikova O.A., Kondrikova N.V., Barbarash O.L. Efficiency of early physical rehabilitation after coronary bypass surgery. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2012; 3: 37–40. (In Russian).
10. Bokeriya L.A., Aronov D.M. Russian clinical guidelines. Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. *Cardiosomatics*. 2016; 7 (3–4): 5–71. (In Russian).
11. Arthur H.M., Daniels C., McKelvie R., Hirsh J., Rush B. Effect of a preoperative intervention on preoperative and postoperative outcomes in low-risk patients awaiting elective coronary artery bypass graft surgery. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000; 133 (4): 253–62.
12. Sawatzky J.A., Kehler D.S., Ready A.E., Lerner N., Boreskie S., Lamont D., Luchik D., Arora R.C., Duhamel T.A. Prehabilitation program for elective coronary artery bypass graft surgery patients: a pilot randomized controlled study. *Clin Rehabil*. 2014; 28 (7): 648–57. doi: 10.1177/0269215513516475.
13. Herdy A.H., Marcelli P.L., Vila A., Tavares C., Collaço J., Niebauer J., Ribeiro J.P. Pre- and postoperative cardiopulmonary rehabilitation in hospitalized patients undergoing coronary artery bypass surgery: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2008; 87 (9): 714–9. doi: 10.1097/PHM.0b013e3181839152.
14. Stammers A.N., Kehler D.S., Afilalo J., Avery L.J., Bagshaw S.M., Grocott H.P., Légaré J.F., Logsetty S., Metge C., Nguyen T., Rockwood K.O., Sareen J.I., Sawatzky J.A., Tangri N., Giacomantonio N., Hassan A., Duhamel T.A., Arora R.C. Protocol for the PREHAB study-Pre-operative rehabilitation for reduction of hospitalization after coronary bypass and valvular surgery: a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2015; 5(3):e007250. doi:10.1136/bmjopen-2014-007250.
15. Moe G.W., Ezekowitz J.A., O'Meara E., Howlett J.G., Fremes SE, Al-Hesayen A, et al. The 2013 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Update: focus on rehabilitation and exercise and surgical coronary revascularization. *Can J Cardiol*. 2014; 30(3):249–263. doi: 10.1016/j.cjca.2013.10.010.
16. Vanhees L., Rauch B., Piepoli M., van Buuren F., Takken T., Börjesson M., Bjarnason-Wehrens B., Doherty P., Dugmore D., Halle M. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular disease (Part III). *Eur J Prev Cardiol*. 2012; 19(6): 1333–1356. doi: 10.1177/2047487312437063.
17. Adamopoulos S., Schmid J.P., Dendale P., Poerschke D., Hansen D., Dritsas A., Kouloubinis A., Alders T., Gkousiouta A., Reyckers I., Vartela V., Plessas N., Doulaptsis C., Saner H., Laoutaris I.D. Combined aerobic/inspiratory muscle training vs. aerobic training in patients with chronic heart failure: The Vent-HeFT trial: a European prospective multicenter randomized trial. *Eur J Heart Fail*. 2014; 16(5): 574–582. doi: 10.1002/ehf.70.
18. Intlekofer K.A., Cotman C.W. Exercise counteracts declining hippocampal function in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*. 2013; 57: 47–55. doi: 10.1016/j.nbd.2012.06.011.
19. Erickson K. I., Voss M. W., Prakash R. S., Basak C., Szabo A., Chaddock L., Kim J.S., Heo S., Alves H., White S.M., Wojcicki T.R., Mailey E., Vieira V.J., Martin S.A., Pence B.D., Woods J.A., McAuley E., Kramer A.F. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011; 108(7):3017–22. doi: 10.1073/pnas.1015950108.
20. Brinke L.F., Bolandzadeh N., Nagamatsu L.S., Hsu C.L., Davis J.C., Miran-Khan K., Liu-Ambrose T. Aerobic exercise increases hippocampal volume in older women with probable mild cognitive impairment: a 6-month randomised controlled trial. *Br J Sports Med*. 2015; 49(4): 248–54. doi: 10.1136/bjsports-2013-093184.
21. Tamura M., Nemoto K., Kawaguchi A., Kato M., Arai T., Kakuma T., Mizukami K., Matsuda H., Soya H., Asada T. Long-term mild-intensity exercise regimen preserves prefrontal cortical volume against aging. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2015; 30: 686–694. doi: 10.1002/gps.4205.
22. Frederiksen K.S., Larsen C.T., Hasselbalch S.G., Christensen A.N., Høgh P., Wermuth L., Andersen B.B., Siebner H.R., Garde E. A 16-week aerobic exercise intervention does not affect hippocampal volume and cortical thickness in mild to moderate Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. 2018; 10:293. doi: 10.3389/fnagi.2018.00293.
23. Heyn P., Abreu B.C., Ottenbacher K.J. The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004; 85(10):1694–704.
24. Aarsland D., Sardaheae F.S., Anderssen S., Ballard C. Is physical activity a potential preventive factor for vascular dementia? A systematic review. *Aging Ment Health*. 2010; 14(4):386–95. doi: 10.1080/13607860903586136.
25. Okonkwo O.C., Schultz S.A., Oh J.M., Larson J., Edwards D., Cook D., Kosciak R., Gallagher C.L., Dowling N.M., Carlsson C.M., Bendlin B.B., La Rue A., Rowley H.A., Christian B.T., Asthana S., Hermann B.P., Johnson S.C., Sager M.A. Physical activity attenuates age-related biomarker alterations in preclinical AD. *Neurology*. 2014; 83(19):1753–60. doi: 10.1212/WNL.0000000000000964.
26. Merrill D.A., Siddarth P., Raji C.A., Emerson N.D., Rueda F., Ercoli L.M., Miller K.J., Lavretsky H., Harris L.M., Burggren A.C., Bookheimer S.Y., Barrio J.R., Small G.W. Modifiable risk factors and brain positron emission tomography measures of amyloid and tau in nondemented adults with memory complaints. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2016; 24(9):729–37. doi: 10.1016/j.jagp.2016.05.007.
27. Baker L.D., Frank L.L., Foster-Schubert K., Green P.S., Wilkinson C.W., McTiernan A., Cholerton B.A., Plymate S.R., Fishel M.A., Watson G.S., Duncan G.E., Mehta P.D., Craft S. Aerobic exercise improves cognition for older adults with glucose intolerance, a risk factor for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2010; 22(2):569–79. doi: 10.3233/JAD-2010-100768.
28. Suzuki T., Shimada H., Makizako H., Doi T., Yoshida D., Ito K., Shimokata H., Washimi Y., Endo H., Kato T. A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment. *PLoS One*. 2013; 8(4):e61483. doi: 10.1371/journal.pone.0061483.
29. Hoffmann K., Sobol N.A., Frederiksen K.S., Beyer N., Vogel A., Vestergaard K., Brændgaard H., Gottrup H., Lolk A., Wermuth L., Jacobsen S., Laugesen L.P., Gergelyffy R.G., Høgh P., Bjerregaard E., Andersen B.B., Siersma V., Johannsen P., Cotman C.W., Waldemar G., Hasselbalch S.G. Moderate-to-high intensity physical exercise in patients with Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *J Alzheimers Dis*. 2016; 50(2):443–53. doi: 10.3233/JAD-150817.
30. Köbe T., Witte A.V., Schnelle A., Lesemann A., Fabian S., Tesky V.A., Pantel J., Flöel A. Combined omega-3 fatty acids, aerobic exercise and cognitive stimulation prevents decline in gray matter volume of the frontal, parietal and cingulate cortex in patients with mild cognitive impairment. *Neuroimage*. 2016; 131: 226–38. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.09.050.
31. Ryan S. M., Kelly Á.M. Exercise as a pro-cognitive, pro-neurogenic and anti-inflammatory intervention in transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *Ageing Res. Rev*. 27 77–92. doi: 10.1016/j.arr.2016.03.007.
32. Moore K.M., Girens R.E., Larson S.K., Jones M.R., Restivo J.L., Holtzman D.M., Cirrito J.R., Yuede C.M., Zimmerman S.D.,

- Timson B.F. A spectrum of exercise training reduces soluble A $\beta$  in a dose-dependent manner in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* 2016; 85: 218–224. doi: 10.1016/j.nbd.2015.11.004.
33. Kang E.B., Cho J.Y. Effect of treadmill exercise on PI3K/AKT/mTOR, autophagy, and Tau hyperphosphorylation in the cerebral cortex of NSE/htau23 transgenic mice. *J Exerc Nutrition Biochem.* 2015; 19(3):199–209. doi: 10.5717/jenb.2015.15090806.
34. Gleeson M., Bishop N. C., Stensel D.J., Lindley M. R., Mastana S. S., Nimmo M. A. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2011; 11: 607–615. doi: 10.1038/nri3041.
35. DiPenta J. M., Johnson J. G., Murphy R. J. Natural killer cells and exercise training in the elderly: a review. *Can. J. Appl. Physiol.* 2004; 29: 419–443. doi: 10.1139/h04-027.
36. Kohut M.L., Senchina D.S. Reversing age-associated immunosenescence via exercise. *Exerc. Immunol. Rev.* 2004; 10: 6–41.
37. Cotman C.W., Berchtold N.C., Christie L.A. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci.* 2007; 30(9): 464–72. doi: 10.1016/j.tins.2007.06.011.
38. Ravaglia G., Forti P., Maioli F., Chiappelli M., Montesi F., Tumini E., Mariani E., Licastro F., Patterson C. Blood inflammatory markers and risk of dementia: the conselice study of brain aging. *Neurobiol.* 2007; 28(12): 1810–1820. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.08.012.
39. Kohut M.L., McCann D.A., Russell D.W., Konopka D.N., Cunnick J.E., Franke W.D., Castillo M.C., Reighard A.E., Vanderah E. Aerobic exercise, but not flexibility/resistance exercise, reduces serum IL-18, CRP, and IL-6 independent of beta-blockers, BMI, and psychosocial factors in older adults. *Brain Behav Immun.* 2006; 20(3): 201–9. doi:10.1016/j.bbi.2005.12.002.
40. Daly R.M., O'Connell S.L., Mundell N.L., Grimes C.A., Dunstan D.W., Nowson C.A. Protein-enriched diet, with the use of lean red meat, combined with progressive resistance training enhances lean tissue mass and muscle strength and reduces circulating IL-6 concentrations in elderly women: a cluster randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2014; 99(4):899–910. doi: 10.3945 / ajcn.113.064154.
41. Banks W.A., Kastin A.J., Gutierrez E.G. Penetration of interleukin-6 across the murine blood-brain barrier. *Neurosci Lett.* 1994; 179(1–2):53–6.
42. Baune B.T., Ponath G., Golledge J., Varga G., Arolt V., Rothermundt M., Berger K. Association between IL-8 cytokine and cognitive performance in an elderly general population--the MEMO-Study. *Neurobiol Aging.* 2008; 29 (6):937–44. doi: 10.1016 / j.neurobiolaging.2006.12.003.
43. Tan Z. S., Beiser A. S., Vasan R. S., Roubenoff R., Dinarello C. A., Harris T. B., Benjamin E.J., Au R., Kiel D.P., Wolf P.A., Seshadri S. Inflammatory markers and the risk of Alzheimer disease: the Framingham study. *Neurology.* 2007; 68: 1902–1908. doi: 10.1212/01.wnl.0000263217.36439.da.
44. Bonotis K., Krikki E., Holeva V., Aggouridaki C., Costa V., Baloyannis S. Systemic immune aberrations in Alzheimer's disease patients. *J. Neuroimmunol.* 2008; 193: 183–187. doi:10.1016/j.jneuroim.2007.10.020.
45. Michigan A., Johnson T. V., Master V. A. Review of the relationship between C-reactive protein and exercise. *Mol. Diagn. Ther.* 2011; 15: 265–275 doi: 10.2165/11593400-000000000-00000.
46. Phillips C., Baktir M.A., Srivatsan M., Salehi A. Neuroprotective effects of physical activity on the brain: a closer look at trophic factor signaling. *Front Cell Neurosci.* 2014; 8:170. doi:10.3389/fncel.2014.00170.
47. Argunova Y.A., Trubnikova O.A., Mamontova A.S., Syrova I.D., Kuhareva I.N., Maleva O.V., Barbarash O.L. The influence of three-week aerobic exercise program on neurodynamic parameters of patients underwent coronary bypass grafting. *Russian Journal of Cardiology.* 2016; (2):30–36. (In Russian) doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-30-36.
48. Tarumi T., Zhang R. Cerebral blood flow in normal aging adults: cardiovascular determinants, clinical implications, and aerobic fitness. *J Neurochem.* 2018; 144 (5): 595–608. doi: 10.1111/jnc.
49. Chapman S.B., Aslan S., Spence J.S., Keebler M.W., DeFina L.F., Didehbani N., Perez A.M. , Lu H., D'Esposito M. Distinct brain and behavioral benefits from cognitive vs. physical training: A randomized trial in aging adults. *Front Hum Neurosci.* 2016; 10:338. doi:10.3389/fnhum.2016.00338.
50. Siepe M., Pfeiffer T., Gieringer A., Zemann S., Benk C., Schlensak C., Beyersdorf F. Increased systemic perfusion pressure during cardiopulmonary bypass is associated with less early postoperative cognitive dysfunction and delirium. *Eur. J. Cardiothor. Surg.* 2011; 40 (1): 200–207. doi: 10.1016 / j.ejcts.2010.11.024.
51. Phillips C. Brain-derived neurotrophic factor, depression, and physical activity: making the neuroplastic connection. *Neural Plast.* 2017; 2017: doi: 10.1155/2017/72601307260130.
52. Dinoff A., Herrmann N., Swardfager W., Gallagher D., Lancôt K.L. The effect of exercise training on resting concentrations of peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF): A meta-analysis. *PLoS One.* 2016; 11(9):e0163037. doi:10.1371/journal.pone.0163037.
53. Matura S., Fleckenstein J., Deichmann R., Engeroff T., Füzéki E., Hattingen E., Hellweg R., Lienerth B., Pilatus U., Schwarz S., Tesky V.A., Vogt L., Banzer W., Pantel J. Effects of aerobic exercise on brain metabolism and grey matter volume in older adults: results of the randomised controlled SMART trial. *Transl Psychiatry.* 2017; 7(7):e1172. doi:10.1038/tp.2017.135
54. Phillips C. Physical activity modulates common neuroplasticity substrates in depressive and bipolar disorder. *Neural Plasticity.* 2017; 2017: 37. doi: 10.1155/2017/7014146.7014146
55. Gavin T.P., Kraus R.M., Carrithers J.A., Garry J.P., Hickner R.C. Aging and the skeletal muscle angiogenic response to exercise in women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014; 70(10):1189–97. doi: 10.1093/gerona/glu138.

**Для цитирования:** О.А. Трубникова, Е.Г. Москин, Н.П. Гарганеева, Ю.А. Аргунова. Перспективы физической преабилитации в профилактике послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов при коронарном шунтировании. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2018; 7 (4S): 66–74. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-66-74

**To cite:** O.A. Trubnikova, E.G. Moskin, N.P. Garganeeva, Yu.A. Argunova. Prospects of physical prehabilitation for prevention of postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018; 7 (4S): 66–74. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-66-74



УДК 616.12-07:575.174

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-75-85

## ИЗМЕНЧИВОСТЬ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА И ИНФАРКТА МИОКАРДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.В. Понасенко<sup>1</sup> ✉, А.В. Цепочкина<sup>1</sup>, Б.А. Тхоренко<sup>1</sup>, М.В. Голубенко<sup>3</sup>, Е.К. Губиева<sup>2</sup>,  
Л.П. Трефилова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновский бульвар, 6; <sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный университет», 650000, Россия, г. Кемерово, ул. Красная, 6; <sup>3</sup>Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», 634050, Россия, г. Томск, ул. Набережная реки Ушайки, 10

### Основные положения

- Возникновение инфаркта миокарда напрямую связано с ишемически-реперфузионным повреждением клеток миокарда и оксидативным стрессом.
- Митохондрии кардиомиоцитов обеспечивают функцию клеточного дыхания; структурная и количественная составляющие мтДНК напрямую связаны с рисками развития острых сосудистых катастроф.
- Срезовые факторы оказывают влияние на функциональный потенциал и структуру мтДНК, что сопровождается нарушениями клеточного дыхания и приводит к развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы.

### Резюме

В статье обсуждаются ключевые вопросы о связи качественных и количественных характеристик мтДНК и риска развития атеросклероза и инфаркта миокарда. Проанализированы российские и зарубежные научные публикации, посвященные точковым и делеционным мутациям мтДНК и гетероплазмии в связи с рисками развития сердечно-сосудистых заболеваний и острых сердечно-сосудистых катастроф. Также обсуждается взаимосвязь между кардиоваскулярными событиями и выраженностью оксидативного стресса, количеством копий мтДНК как в клетках, так и в плазме крови.

### Ключевые слова

мтДНК • Сердечно-сосудистые заболевания • Инфаркт миокарда • Полиморфизм  
• Гетероплазмия • Оксидативный стресс

Поступила в редакцию: 07.11.18; поступила после доработки: 03.12.18; принята к печати: 24.12.18

## VARIABILITY OF MITOCHONDRIAL DNA IN THE DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS AND MYOCARDIAL INFARCTION (A REVIEW)

A.V. Ponasenko<sup>1</sup> ✉, A.V. Tsepokina<sup>1</sup>, B.A. Tkhorenko<sup>1</sup>, E.K. Gubieva<sup>2</sup>,  
L.P. Trephilova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; <sup>2</sup>Kemerovo State University, 6, Krasnaya street, Kemerovo, Russian Federation, 650000; <sup>3</sup>Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, 10, Ushaika embankment, Tomsk, Russian Federation, 634050

### Highlights

- Environmental factors may influence the functional potential and structure of mtDNA, which is accompanied by impaired cellular respiration and leads to the development of cardiovascular diseases.
- The onset of myocardial infarction is directly related to ischemic-reperfusion injury of myocardial cells and oxidative stress.
- Mitochondria in cardiomyocytes ensure cellular respiration; the structural and quantitative components of mtDNA are directly related to the risks of developing acute vascular events.

Для корреспонденции: Понасенко Анастасия Валериевна, e-mail: [ponaav@kemcardio.ru](mailto:ponaav@kemcardio.ru); адрес: 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновский бульвар, 6

Corresponding author: Ponasenko Anastasia V. e-mail: [ponaav@kemcardio.ru](mailto:ponaav@kemcardio.ru); address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnoviy blvd.



**Abstract**

The article discusses key issues on the relationship between the qualitative and quantitative characteristics of mtDNA and the risks of atherosclerosis and myocardial infarction. Russian and international research literature was analyzed regarding point and deletion mutations in mtDNA, including heteroplasmy, related to the risks of developing cardiovascular diseases and acute cardiovascular events. The review also discusses the relationship between cardiovascular events and oxidative stress severity, the number of intracellular and free-circulating mtDNA copies.

**Keywords**

mtDNA • Cardiovascular diseases • Myocardial infarction • Polymorphism • Heteroplasmy • Oxidative stress

*Received: 07.11.18; received in revised form: 03.12.18; accepted: 24.12.18*

**Список сокращений**

мтДНК	– митохондриальная ДНК	ИМ	– инфаркт миокарда
РНК	– рибонуклеиновая кислота	ОНСС	– основные неблагоприятные сердечные события
ОИМ	– острый инфаркт миокарда	ОШ	– отношение шансов
ИБС	– ишемическая болезнь сердца	ДИ	– доверительный интервал

В основе континуума клинических фенотипов сердечно-сосудистых заболеваний лежит совокупность патофизиологических реакций с перекрестными патогенетическими путями. Окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция являются ключевыми в инициации и развитии нарушений в системе вазоактивных медиаторов воспалительного ответа и ремоделирования сосудов [1]. Весь комплекс изменений, прогрессирующих на молекулярном и клеточном уровне, в конечном счете проявляется на клиническом уровне как болезнь.

Критическая роль митохондрий в выживании и гибели кардиомиоцитов стала одной из главных целей исследователей в области биологии заболеваний сердечно-сосудистой системы. Действительно, считается, что митохондриальная дисфункция играет решающую роль в патогенезе множественных заболеваний сердца и сосудов. Было высказано предположение, что, помимо очевидной значимости митохондрий в генерировании энергии, гомеостазе кальция и производстве реактивных видов кислорода, такие биологические процессы, как модификация митохондриального слияния/деления, фосфорилирование и нитрозилирование в митохондриальных белках, являются значимыми в формировании патогенеза заболеваний сердечно-сосудистой системы [2]. Исходя из того факта, что в кардиомиоцитах митохондрии плотно упакованы и занимают около 35% объема миоцитов, образуя «сотовую» сеть связанных органелл, можно предположить, что функциональное состояние митохондрий играет ключевую роль и в патогенезе острых сосудистых катастроф, таких как внезапная сердечная смерть, инфаркт миокарда и др. В основе этих заболеваний лежит повреждение миокарда, связанное с ишемическо-реперфузионным синдромом. Этот тип характеризуется возникновением реперфузионных аритмий, нарушением функции эндотелия, сократительной дисфункцией миокарда (феномен «оглушенного миокарда») и не-

кротической гибелью кардиомиоцитов.

**Целью** данного обзора является представление современных данных о значении изменчивости митохондриальной ДНК в индукции заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности атеросклероза коронарных артерий и инфаркта миокарда.

Поиск публикаций по теме статьи осуществлен с использованием библиотек eLIBRARY.RU [<https://elibrary.ru>], PubMed [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>], Google Scholar [<https://scholar.google.ru/>].

В настоящее время известно, что ишемия и реперфузия являются ключевыми событиями в развитии функциональных и морфологических нарушений, в том числе при инсультах и инфарктах. К одному из основных механизмов развития повреждений в тканях и органах после воздействия ишемии и реперфузии относят дисфункцию митохондрий. Показано, что нарушение функций этих органелл оказывает многогранный эффект на внутриклеточные процессы: способствует развитию дефицита энергии, окислительного стресса, активизирует механизмы программируемой гибели клетки [3].

Экологические факторы играют существенную роль в развитии неинфекционных заболеваний, в частности, болезней сердца. Сообщалось [4], что загрязнение воздуха может влиять на функционирование сердечно-сосудистой системы и увеличивать риски развития острых сердечно-сосудистых катастроф. Загрязнители воздуха включают различные вещества в виде частиц, веществ и газов, влияющих на многие физиологические процессы организма, в том числе и на клеточное дыхание. Изменение состава и реологии крови, частоты сердечных сокращений, клеточного метаболизма кардиомиоцитов и развитие окислительного стресса, в конечном итоге приводят к сердечной недостаточности или развитию необратимой ишемии. Ряд исследований установил вредное воздействие загрязнителей воздуха на сердечно-сосудистые заболевания [5–7], но лежащие

в его основе молекулярные механизмы остаются в значительной степени неисследованными и, как предполагается, могут быть инициированы клеточными органеллами. Митохондрия является основной мишенью для атмосферных загрязнителей, что может повлиять на ее морфологию, функцию и структуру ДНК. Кроме того, значительное влияние могут оказывать вредные производственные факторы. В частности, было показано, что уровень метилирования митохондриальных генов tРНК фенилаланина и 12S рибосомной РНК (MT-TF и MT-RNR1) был ассоциирован с уровнем загрязнения воздуха [8], а уровень метилирования D-петли мтДНК отрицательно коррелировал с экспозицией к мелкодисперсным (< 2,5 мкм) частицам металла при работе на сварочном аппарате, а также с показателями вариабельности частоты сердечных сокращений [9].

Митохондриальная ДНК (мтДНК) наследуется по материнской линии и содержит приблизительно 16,5 тысяч пар оснований. Впервые нуклеотидную последовательность митохондриального генома описали Anderson с соавторами в 1981 году [10]. В настоящее время в работе с мтДНК используется секвенированная ими последовательность, которая была скорректирована Andrews с соавторами в 1999 г. – референсная последовательность «revised Cambridge Reference Sequence» (rCRS), [11]. В кодирующем регионе содержится информация о последовательности 37 генов: 22 транспортных РНК, двух рибосомальных РНК и 13 генах субъединиц комплексов дыхательной цепи [12]. Помимо кодирующих регионов, мтДНК содержит один протяженный некодирующий регион, называемый D-петлей, контролирующей процессы репликации и транскрипции мтДНК. В своем составе D-петля содержит 1124 пар оснований (позиции 16024–16576 мтДНК) и имеет 2 гипервариабельных сегмента (ГВС1 – позиции 16024–16383 и ГВС2 – позиции 16057–16372) с большим числом нуклеотидных межиндивидуальных различий. Следует отметить, что мтДНК обладает высокой мутационной изменчивостью [13] за счет того, что репарационные системы менее выражены в митохондриях по сравнению с ядром клетки [14]. На сегодняшний день описаны шесть основных видов повреждения мтДНК: алкилирование, гидролитическое повреждение, формирование ДНК-аддуктов, нуклеотидные замены, разрывы нити ДНК и окислительное повреждение [15]. Результатом любого из повреждений могут быть как точечные мутации, так и перестройки и делеции генетического материала диапазоном от 2 до 10 Кб, которые могут захватывать любую область митохондриального генома. Существуют значительные отличия в спектре мутаций мтДНК, наблюдающихся в клетках с активными и неактивными процессами митотического деления. В первом случае наиболее распространенным типом мутаций мтДНК являются замены нуклеотидов, во втором – крупные делеции.

Показана четкая тенденция накопления точечных мутаций в мтДНК с возрастом. В дополнение к этому известно, что спектр точечных мутаций отличается в различных тканях [16]. Частота патогенных мутаций мтДНК в популяции составляет около 1 : 6135 [17]. Важным моментом является то, что мутации мтДНК не всегда приводят к развитию заболевания. Обусловлено такое положение в первую очередь феноменом гетероплазмии – одновременным присутствием в клетке и мутантных мтДНК, и молекул мтДНК без мутации [18]. Гетероплазмия является основой многих индивидуальных особенностей проявления фенотипа митохондриальных заболеваний. Согласно последним исследованиям, человек может унаследовать от матери несколько вариантов митохондриального генома [19]. Другой причиной митохондриальной гетероплазмии являются соматические мутации, уровень которых в митохондриях гораздо выше, чем в ядре. При клеточном делении различные варианты мтДНК случайным образом распределяются между новыми клетками. Таким образом, различия в мтДНК могут присутствовать на нескольких уровнях: между копиями ДНК внутри одной митохондрии; между ДНК, находящимися в разных митохондриях внутри одной клетки; а также между митохондриями в разных клетках и тканях одного организма [20]. Фенотипическое проявление мутации мтДНК всегда зависит от уровня гетероплазмии. Заболевание, вызванное мутацией в митохондриальной ДНК, чаще всего проявляется в энергетически высокочувствительных тканях. Это относится к органам, состоящим из большого количества нервной или мышечной ткани: именно в таких тканях, требующих большого количества АТФ, функция митохондрий наиболее важна для правильного функционирования клеток [21].

Ранее было установлено, что мтДНК может быть повреждена как внутренними, так и внешними стрессорами. В свою очередь, поврежденные молекулы мтДНК могут создавать проблемы для репликации, что приводит к ее остановке и разрыву двух нитей других молекул мтДНК, что, как предполагается, является основной причиной появления патологических мтДНК. При изучении устойчивости мтДНК к воздействию неблагоприятных факторов, Torregrosa-Muñumer R. с соавторами подвергали клетки воздействию окислительного стресса и УФ-излучения и наблюдали за изменениями в количественном и качественном составе мтДНК [22]. В результате авторы установили, что повреждающее воздействие не влияло на количество копий мтДНК, однако обнаружено значительное накопление промежуточных продуктов репликации с «гибридами» РНК/ДНК. Полученные результаты свидетельствуют, что митохондрии поддерживают два разных адаптационных типа репликации.

В зависимости от клеточной среды может реализовываться режим репликации с образованием гибридных молекул РНК/ДНК, что поддерживает

целостность мтДНК в тканях с низким уровнем окислительного стресса, а потенциально более устойчивая к ошибкам традиционная репликация происходит в условиях повышенного стресса. Авторы также показали, что окислительный стресс вызывает заметное увеличение повреждения мтДНК. В то же время уровень окислительного стресса в значительной степени определяется сопряженностью/разобщенностью электронтранспортной цепи митохондрий, 13 субъединиц которой кодируются мтДНК. Для мтДНК характерен высокий уровень наследственного полиморфизма, в том числе замены аминокислот в белках. Таким образом, полиморфизм мтДНК может влиять на эффективность окислительного фосфорилирования и продукцию активных форм кислорода [22].

В свою очередь, окислительный стресс является одним из важных факторов развития атеросклероза и ассоциированных с ним острых сердечно-сосудистых событий. Примером может являться одно из последних исследований [23] по определению уровней биомаркеров окислительного стресса у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ). При обследовании 161 пациента с диагнозом ОИМ и 156 здоровых людей установлено, что ОИМ сопровождается повышением уровней сывороточного малонового диальдегида, пероксинитрита и мочевой кислоты, снижением уровня глутатиона, витамина Е и С, что позволяет сделать вывод о подавляющем эффекте избытка активных форм кислорода на стабильность антиоксидантов и значимости этих процессов в патогенезе ОИМ.

Соматические мутации возникают в митохондриальном геноме в течение всей жизни индивидуума. Это обусловлено особенностями его структурной организации, ошибками репликации, неэффективной системой репарации, отсутствием защитных гистоновых белков. Скорость мутирования мтДНК примерно в 10–17 раз выше, чем ядерной ДНК. Мутации мтДНК приводят к увеличению образования в митохондриях активных форм кислорода (увеличению окислительного стресса), что способствует развитию дисфункции и апоптоза эндотелиальных и гладкомышечных клеток, активации матриксных металлопротеиназ, росту сосудистых гладкомышечных клеток и их миграции в интиму, экспрессии молекул адгезии и окислению липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), снижению продукции оксида азота эндотелиальной NO-синтазой. Все эти процессы способствуют развитию и прогрессированию атеросклеротического поражения [24]. Так, американские исследователи провели анализ гетероплазмии митохондриальной ДНК в тканях миокарда пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и здоровых образцах, используя технологию массового параллельного секвенирования. Показано, что у пациентов с ИБС количество гетероплазмий мтДНК на 39,8% выше, чем в тканях миокарда здоровых доноров. Также стоит отметить, что общее количество гетероплазмических мутаций в виде деле-

ций у пациентов с ИБС было на 87% выше по сравнению с контролем, такая же тенденция наблюдается и с одиночными нуклеотидными вариантами. Однако данное исследование является пилотным, и в дальнейшем коллектив авторов планирует перспективное наблюдение за течением и прогрессированием ИБС у лиц с наличием гетероплазмии мтДНК [25]. При исследовании российских больных с атеросклерозом сонных артерий был проведен сравнительный анализ нуклеотидной последовательности главной некодирующей области (D-петли) мтДНК в образцах крови и атеросклеротических бляшек сонных артерий у 23 пациентов с атеросклерозом. Были выявлены 2 гетероплазмические мутации в мтДНК, полученной из атеросклеротических бляшек, в то время как в крови они отсутствовали, а также три гетероплазмических позиции, присутствовавших как в бляшках, так и в лейкоцитах. Это может свидетельствовать о более высоком уровне соматического мутагенеза (по крайней мере в митохондриальном геноме) в атеросклеротической бляшке по сравнению с клетками крови [26].

Популяционный полиморфизм мтДНК, особенно если он связан с изменением аминокислотной последовательности белков, структуры РНК или регуляторных сайтов в митохондриальном геноме, также может быть связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Например, на иранской популяции было показано, что полиморфизм m.750 A>G встречается у пациентов с ИБС статистически значимо чаще и увеличивает риск развития ИБС в 1,6 раза (ОШ = 1,6, 95% ДИ (0,24–3,01),  $p = 0,02$ ) [27]. До исследования Rad с соавт. этот полиморфизм не связывали с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но есть данные по его ассоциации со старением мозга, контролем опухолевой активности в мышцах, буккального эпителия, щитовидной железы и простаты.

Takagi с соавт. в своем исследовании выявили более высокую частоту встречаемости аллеля С в m.5178 C>A митохондриального гена NADHдегидрогеназы 2 (ND2), который обуславливает замещение лейцина на метионин (Leu237Met) у японских долгожителей, по сравнению с группой контроля. Авторы заключают, что полиморфизм m.5178C>A (определяющий азиатскую гаплогруппу D) имеет антиатеросклеротические эффекты. Также авторы рассмотрели вероятность протективного эффекта полиморфизма m.5178C>A (Leu237Met) по отношению к риску ИМ. Многовариантный логистический регрессионный анализ с корректировкой на возраст, пол, индекс массы тела, статус курения, гипертонию, сахарный диабет, гиперхолестеринемию и гиперурикемию показал, что частота аллеля m.5178A была значительно выше в контроле, чем у пациентов с ИМ, что подтвердило изначальную гипотезу [28]. Таким образом, исследование на японской популяции распространенности полиморфизма m.5178 C>A демонстрирует влияние изменчивости



митохондриального генома на патогенетически схожие патологические состояния, что, вероятно, может объясняться и возможностью репликации по разным путям в условиях ишемических повреждений миокарда. Исследователи из Китая, Yin с соавторами [29], обратили свое внимание на митохондриальную деацетилазу (SIRT3), которая играет важную роль в функционировании митохондрий и обмене веществ. Отсутствие этого фермента у экспериментальных животных приводит к множеству возраст-ассоциированных патологических состояний, включая сердечно-сосудистые заболевания. Основываясь на экспериментальных данных, авторы предположили, что варианты гена SIRT3 могут быть связаны с рисками развития ИМ у человека. В исследовании был секвенирован промотор гена SIRT3 в когорте пациентов с ИМ ( $n = 319$ ) и в контроле ( $n = 322$ ), выровненных по национальной принадлежности. В итоге идентифицировано 23 варианта последовательности ДНК, включая 10 однонуклеотидных замен. У девяти пациентов выявлено шесть новых гетерозиготных вариантов последовательности и две зарегистрированные однонуклеотидные замены, которые не встречались ни в одном из контрольных образцов. Три однонуклеотидные замены статистически значимо чаще встречались у пациентов по сравнению с контролем. Выявленные новые сиквенсные ДНК последовательности, за исключением g.236557 T>C, и однонуклеотидные замены значительно уменьшали транскрипционную активность промотора гена SIRT3 в культивируемых клетках HEK-293 и H9c2. Таким образом, показано, что идентифицированные генетические варианты могут изменять уровень SIRT3, влияя на транскрипционную активность промотора гена SIRT3, и увеличивать риск развития ИМ [29].

Изменения мтДНК могут вызывать разобщение окислительного фосфолирования, что приводит к окислительному стрессу. На животных моделях было показано, что нарушения мтДНК способствуют развитию атеросклероза и уязвимости бляшки [30]. Fetterman с соавт., разделив исследуемую группу на 4 подгруппы (1 – пациенты с атеросклерозом, 2 – пациенты с диабетом 2 типа, в 3 группу вошли пациенты, у которых атеросклероз был сочетан с диабетом 2 типа, 4 группа – условно здоровые доноры), выявили, что в группах с 1 по 3 повреждение ДНК было выше по сравнению с контролем, однако при межгрупповом сравнении статистически значимых отличий выявлено не было [31].

Значительное количество работ посвящено исследованию протяженной делеции мтДНК размером 4977 п.н. Так, Botto с соавт. выявили, что у пациентов с ИБС делеция мтДНК4977 встречалась чаще по сравнению со здоровыми (26,2% против 4,5%;  $p = 0,03$ ). Кроме того, относительное количество молекул мтДНК с делецией (уровень гетероплазмии) было значительно выше у пациентов, чем в контрольной

группе ( $p = 0,02$ ). Делеция мтДНК4977 была обнаружена в 26,2% образцов мтДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови пациентов с ИБС. В 21,7% образцов мтДНК, полученных из атеросклеротических бляшек, также продемонстрировано наличие делеции [32]. Эти результаты свидетельствуют о том, что увеличение выраженности окислительного стресса может быть связано с накоплением повреждения мтДНК у пациентов с ИБС.

Другой коллектив авторов, занимающийся изучением вклада мтДНК в развитие ИБС [33], оценивал связь количества копий мтДНК и делеции мтДНК4977 с повышенным сердечно-сосудистым риском. В ходе проспективного 5-летнего наблюдения фиксировались основные неблагоприятные сердечные события (ОНСС). Из 515 включенных в исследование итальянской когорты пациентов со стабильной ИБС (GENOCOR-Genetic Mapping for Assessment of Cardiovascular Risk), зарегистрировано 15 случаев смерти от кардиальных причин, 17 нефатальных инфарктов миокарда и 46 коронарных реваскуляризаций, а 28 пациентов умерли по не сердечным причинам. Установлено, что пациенты с высоким уровнем делеции mtDNA4977 (>75 квартиля) имели повышенный риск ОНСС (log rank = 7,2,  $p = 0,007$ ) и высокий уровень летальности от всех причин (log rank = 5,7,  $p = 0,01$ ). Количество копий мтДНК не продемонстрировало связей с ОНСС или смертностью от всех причин. Тем не менее, пациенты с высоким уровнем делеции mtDNA4977 (>75 квартиль) и малым количеством мтДНК (<25 квартиль) имели более высокий риск развития ОНСС (HR = 3,73 (95% ДИ = 1,79–7,79),  $p = 0,0005$ ), что также нашло отражение в статистически значимой отрицательной корреляции (Sperman's  $r = -0,37$ ,  $p < 0,0001$ ). Таким образом, в этом исследовании была показана ассоциация между повреждением ДНК митохондрий и повышенным риском развития ОНСС и смертности от всех причин у пациентов со стабильной ИБС, что подтвердило критическую роль мутаций мтДНК при атеросклерозе [33].

В силу функциональной роли митохондрии в производстве реактивных форм кислорода мутации в мтДНК являются потенциальными кандидатами, определяющими риск сердечно-сосудистых заболеваний. Однако вклад гаплогрупп мтДНК и полиморфизма некодирующих регионов в отношении восприимчивости к ИБС остается неясным. В 2010 году Abu-Амего с соавт. оценили роль вариантов m.16189T>C и различных гаплогрупп мтДНК в качестве факторов риска для развития ИБС в популяции жителей Саудовской Аравии. Исследование проведено на выборке из 669 лиц с атеросклерозом коронарных артерий, имеющим инструментальное ангиографическое подтверждение, и 258 лиц контрольной группы [34]. Показано, что для жителей Саудовской Аравии носительство минорного аллеля m.16189C связано с увеличением риска ИБС



(1,524 [1,076–2,159],  $p = 0,017$ ). Однако на эту ассоциацию влияли как возраст, так и наличие инфаркта миокарда и гипертонии. Среди гаплогрупп только N1c показала протективную связь с ИБС как независимый фактор. Эта ассоциация оказалась значимой в общей выборке (0,176 [0,042–0,736],  $p = 0,017$ ) и в возрастной группе <50 лет (0,075 [0,008–0,743],  $p = 0,027$ ). Результаты исследования показали, что полиморфизм мтДНК влияет на риск ИБС в зависимости от таких факторов, как инфаркт миокарда, гипертония и возраст [34]. Получены данные об ассоциации варианта m.16189 T>C и увеличения риска развития ИБС и у австралийцев [35]. А в японской популяции (2137 неродственных индивидуумов, в том числе 1 181 (920 мужчин, 261 женщина) с первичным ИМ) протективные эффекты при возникновении ИМ связаны с гаплогруппой N9b [36], но только у мужчин. На японской популяции Sawabe с соавт. также проанализировали взаимосвязь полиморфизма мтДНК с рисками атеросклероза коронарных артерий [37]. Установлено, что гаплогруппы A и M7A увеличивают риск коронарного атеросклероза (ОШ = 1,80 (95%ДИ = 1,09–2,97,  $p = 0,023$ ) и ОШ = 1,92 (95%ДИ = 1,23–3,01,  $p = 0,004$ ) соответственно) у японцев. В то же время гаплогруппа D4a, которая, как сообщалось ранее, ассоциирована с долгожительством в японской популяции [38], в этом исследовании показала слабую положительную связь с ИМ у мужчин (ОШ = 2,05 (95%ДИ = 1,01–4,14,  $p = 0,046$ ). На европейской популяции в 2011 году было проведено исследование в отношении определения взаимосвязей между развитием раннего ИМ (у лиц моложе 55 лет) с ангиографическими признаками коронарного атеросклероза, полиморфизмом мтДНК и мт-транскрипционными агентами [39]. Авторы заключили, что с ранним началом ИМ связана гаплогруппа H, но только у курильщиков мужского пола. Эта работа подтверждает вклад полиморфизма мтДНК в риск атеросклероза и ишемических событий, так как полиморфизм мтДНК обуславливает различия в функции митохондрий и выраженности оксидативного стресса у носителей различных гаплогрупп. В западносибирской популяции России исследователи оценивали ассоциации наиболее распространенных вариантов и отдельных гаплогрупп митохондриальной ДНК с некоторыми прогностически важными показателями у лиц с ИМ [40]. При сравнении частот исследуемых маркеров у больных ( $N = 406$ ) и в контроле ( $N = 183$ ) показано, что частота встречаемости гаплогруппы HV0 у больных выше, чем у здоровых людей из популяционной выборки (6,9 и 2,2%;  $p = 0,033$ ). В подгруппе больных с ранним инфарктом (до 55 лет) чаще, чем у пациентов, перенесших первый инфаркт в более позднем возрасте, встречается вариант m.16189C (24,1 и 12,5%;  $p = 0,008$ ) – эти результаты соответствуют полученным для населения Саудовской Аравии [34]. Гаплогруппа U2e об-

наруживается только у лиц, перенесших ранний ИМ (4,4%;  $p = 0,004$ ). С другой стороны, гаплогруппа U5 у больных с ранним ИМ встречается реже (5,1 и 15,4%;  $p = 0,002$ ). Осложнения сердечно-сосудистых заболеваний в течение года после инфаркта с большей вероятностью связаны с гаплогруппой H1 (20% против 4,5% в группе без осложнений,  $p = 0,002$ ) и аллелем m.16189C (30,0 и 13,5%;  $p = 0,018$ ). Гаплогруппа U5 чаще была зарегистрирована у пациентов со пониженной (<40%) фракцией выброса левого желудочка (17,1% против 8,2%;  $p = 0,034$ ). В другом исследовании была показана ассоциация гаплогруппы H с ранним инфарктом миокарда – в возрасте до 55 лет [41]. Эти результаты также показывают вклад полиморфизма митохондриального генома в развитие острых сердечно-сосудистых катастроф, что может быть обусловлено влиянием полиморфизма мтДНК на интенсивность окислительного фосфорилирования и образования активных форм кислорода в митохондриях.

Помимо структурных нарушений, изменчивость митохондриального генома может характеризоваться изменением числа копий мтДНК в клетке. В настоящий момент результаты исследований, посвященных анализу связи между фенотипом и числом копий мтДНК, более противоречивы, чем данные по мутациям и делециям мтДНК. Так, в одних работах показана тенденция к снижению содержания числа копий мтДНК с возрастом [42], в других сообщается об увеличении их количества или отсутствии значительных изменений числа копий мтДНК в течение жизни [43], что не может не сказаться на исследованиях, связанных с возраст-зависимыми заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые. В одном из последних исследований ученые из Китая провели сравнение количества копий митохондриальной ДНК методом qPCR у пациентов с ИБС и здоровых лиц контрольной группы. Установили, что количество копий мтДНК у пациентов с ИБС ниже по сравнению с контрольной группой (0,78, 0,61–1,02; 0,83, 0,70–1,15,  $p < 0,001$ ), что значительно повышало риск развития ИБС (OR, 2,34; 95% CI, 1,43–3,83;  $p < 0,001$ ) [44]. В исследовании, проведенном Zhang с соавторами [45], было обнаружено, что лица, у которых количество копий мтДНК в лейкоцитах находилось в нижнем квинтиле популяционного распределения этого параметра, имели в дальнейшем более высокий риск внезапной смерти по сравнению с индивидами, у которых число копий мтДНК в лейкоцитах попадало в верхний квинтиль распределения.

Еще одним интересным направлением по изучению влияния мтДНК на формирование острых сердечно-сосудистых событий является оценка концентраций свободно циркулирующих ДНК и их фрагментов. Так, в работе китайских коллег [46], направленной на изучение уровня ДНК плазмы (ядерной (ядДНК) и митохондриальной) в качестве

нового раннего биомаркера для ОИМ у пациентов, перенесших коронарное шунтирование при ИБС, было установлено, что во время диагностической катетеризации уровни ядерной и митохондриальной ДНК в плазме повышались у пациентов с ОИМ по сравнению с пациентами без ОИМ, показывая тем самым, что анализ ДНК плазмы может быть более ранним и, возможно, более экономически эффективным средством, имеющим высокую предсказательную ценность. В то же время уровни мтДНК в плазме были примерно в восемь раз выше, чем яДНК, но оба раза снижались до начального уровня к третьим суткам. Авторы предположили, что повышенные уровни ДНК в плазме были вторичными по отношению к гибели клеток, однако есть основания подозревать, что механизмы, способствующие высвобождению фрагментов мтДНК, могут быть специфичными для определенных типов клеток и не всегда связаны с гибелью клеток, как таковых. Например, стимулированные эозинофилы и дендритные клетки высвобождают фрагменты мтДНК во внеклеточную среду в отсутствие гибели клеток [42]. В настоящее время для ИМ, а также других нарушений, при которых описано наличие фрагментов ДНК во внеклеточном пространстве, клеточные источники высвобождения ДНК еще не определены. Механизмы, обеспечивающие клеточный экспорт фрагментов ДНК, также неизвестны. В эозинофилах, например, высвобождение мтДНК было описано как «катапультноподобный» процесс, не связанный с обычными моторными белками [47]. Новые данные также свидетельствуют о том, что окислительное повреждение мтДНК может сыграть решающую роль в повышении уровня неклеточной ДНК, так как известно, что митохондриальный геном гораздо более чувствителен к окислительному повреждению, чем ядерная ДНК [48]. В условиях влияния окислительного стресса возможно усиление высвобождения мтДНК и ее фрагментов во внеклеточное пространство

после ОИМ в качестве стресс-ассоциированного молекулярного маркера (DAMP- danger associated molecular pattern). Эти наблюдения определяют актуальность исследований, направленных на изучение процессов того, как фрагменты ДНК влияют на систему кровообращения, функционируют ли свободные фрагменты ДНК в качестве медиаторов повреждения через их способность активировать воспалительные и другие тканеспецифические эффекторные клетки.

Таким образом, исследования митохондриального генома при инфаркте миокарда и атеросклерозе являются актуальными и вносят вклад в понимание механизмов патогенеза этих заболеваний. Тем не менее, многие вопросы влияния мтДНК на формирование заболеваний сердечно-сосудистого континуума к настоящему времени остаются нерешенными, что требует продолжения фундаментальных и клинических исследований в данном направлении.

### Конфликт интересов

А.В. Понасенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Цепкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Б.А.Тхоренко заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.В. Голубенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.К. Губиева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.П. Трефилова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ №0546-2018-0002 «Митохондриальная дисфункция и изменчивость митохондриального генома в развитии инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти» (руководитель – академик РАН В.П. Пузырев).

### Информация об авторах

*Понасенко Анастасия Валериевна*, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

*Цепкина Анна Викторовна*, младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

*Тхоренко Борис Александрович*, лаборант-исследователь лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

### Author Information Form

*Ponasenko Anastasia V.*, PhD, Head of the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental and Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation;

*Tsepokina Anna V.*, researcher assistant, Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental and Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation;

*Tkhorenko Boris A.*, assistant at the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental and Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation;

*Голубенко Мария Владимировна*, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории популяционной генетики Научно-исследовательского института медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация;

*Губиева Екатерина Константиновна*, студентка 4-го курса института биологии, экологии и природных ресурсов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный университет», Кемерово, Российская Федерация;

*Трефилова Людмила Павловна*, студентка 4-го курса института биологии, экологии и природных ресурсов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный университет», Кемерово, Российская Федерация;

*Golubenko Maria V.*, PhD, senior researcher at the Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation;

*Gubieva Ekaterina K.*, a student at the Institute of Biology, Ecology and Natural Resources, Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation;

*Trefilova Lyudmila P.*, a student at the Institute of Biology, Ecology and Natural Resources, Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation;

#### Вклад авторов в статью

*ПАВ* – получение и анализ данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*ЦАВ* – получение и анализ данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*ТБА* – получение и анализ данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*ГЕК* – получение и анализ данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*ТЛП* – получение и анализ данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

#### Author Contribution Statement

*PAV* – data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*TsAV* – data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*TBA* – data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*GEK* – data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*TLP* – data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Макеева О.А., Слепцов А.А., Кулиш Е.В., Барбараш О.Л., Мазур А.М., Прохорчук Е.Б., Чеканов Н.Н., Степанов В.А., Пузырев В.П. Геномное исследование коморбидности сердечно-сосудистого континуума. *Acta Naturae*. 2015;3(26):99-110.
2. Hernández-Reséndiz S., Buelna-Chontal M., Correa F., Zazueta C. Targeting mitochondria for cardiac protection. *Curr Drug Targets*. 2014; 14 (5): 586-600.
3. Судаков Н.П., Никифоров С.Б., Константинов Ю.М., Якубов Л.А., Новикова Н.А., Карамышева А.Н. Механизмы участия митохондрий в развитии патологических процессов, сопровождающихся ишемией и реперфузией. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2006; 5 (51): 332-336.
4. Boovarahan S.R., Kurian G.A. Mitochondrial dysfunction: a key player in the pathogenesis of cardiovascular diseases linked to air pollution. *Rev Environ Health*. 2018; 33(2): 111-122. doi: 10.1515/reveh-2017-002
5. Phosri A., Ueda K., Phung V.L.H., Tawatsupa B., Honda A., Takano H. Effects of ambient air pollution on daily hospital admissions for respiratory and cardiovascular diseases in Bangkok, Thailand. *Sci Total Environ*. 2019; 651(1):1144-1153. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.09.183.
6. Табакаев М.В., Власенко А.Е., Наумова С.А., Артамонова Г.В. Подходы к оценке влияния условий окружающей среды на сердечно-сосудистую патологию городского населения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2015;4:61-66. doi:https://doi.org/10.17802/2306-1278-2015-4-61-66.
7. Guo Y., Ma Y., Ji J., Liu N., Zhou G., Fang D., Huang G., Lan T., Peng C., Yu S. The relationship between extreme temperature and emergency incidences: a time series analysis in Shenzhen, China. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2018. doi: 10.1007/s11356-018-3426-8
8. Byun H.M., Panni T., Motta V., Hou L., Nordio F., Apostoli P., Bertazzi P.A., Baccarelli A.A. Effects of airborne pollutants on mitochondrial DNA methylation. *Part Fibre Toxicol*. 2013; 10:18. doi: 10.1186/1743-8977-10-18.
9. Byun H.M., Colicino E., Trevisi L., Fan T., Christiani D.C., Baccarelli A.A. Effects of Air Pollution and Blood Mitochondrial DNA Methylation on Markers of Heart Rate Variability. *J Am Heart Assoc*. 2016; (4): e003218. doi:10.1161/JAHA.116.003218.
10. Anderson S., Bankier A.T., Barrell B.G., de Bruijn M.H.L., Coulson A.R., Drouin J., Eperon I.C., Nierlich D.P., Roe B.A., Sanger F., Schreier P.H., Smith A.J.H., Staden R., Young I.G. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature*. 1981; 290 (5806): 457-465.
11. Andrews R.M., Kubacka I., Chinnery P.F., Lightowlers R.N., Turnbull D.M., Howell N. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA. *Nat. Genet*. 1999; 23 (2): 147. doi.org/10.1038/13779
12. Ohtake A., Murayama K., Mori M., Harashima H., Yamazaki T., Tamaru S., Yamashita Y., Kishita Y., Nakachi Y., Kohda M., Tokuzawa Y., Mizuno Y., Moriyama Y., Kato H., Okazaki Y. Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders : Exome sequencing for disease gene identification. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2014; 1840: 1355–1359. doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.01.025
13. Bogenhagen D. F. Repair of mtDNA in Vertebrates. *Am. J. Hum. Genet*. 1999; 64: 1276–1281. doi:10.1086/302392
14. Sobenin I.A., Mitrofanov K.Y., Zhelankin A.V., Sazonova M.A., Postnov A.Y., Revin V.V., Bobryshev Y.V., Orekhov A.N. Quantitative assessment of heteroplasmy of mitochondrial genome: perspectives in diagnostics and methodological pitfalls. *BioMed Research International*. 2014; 2014:292017. doi: 10.1155/2014/292017.



15. Alexeyev M., Shokolenko I., Wilson G., LeDoux S. The Maintenance of Mitochondrial DNA Integrity-Critical Analysis and Update. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013;5: a012641. doi: 10.1101/cshperspect.a012641.
16. Воропаева Е.Н., Максимов В.Н., Малютина С.К., Бобак М., Воевода М.И. Обзор свойств и методов исследования митохондриальной ДНК. Медицина и образование в Сибири. 2016;3.
17. Schaefer A.M., Taylor R.W., Turnbull D.M., Chinnery P.F. The epidemiology of mitochondrial disorders — past, present and future. *Biochim Biophys Acta.* 2004; 1659(2–3):115–120.
18. Taylor R.W., Turnbull D.M. Mitochondrial DNA mutations in human disease. *Nat Rev Genet.* 2005;6 (5):389–402.
19. Guo Y., Li C.I., Sheng Q., Winther J.F., Cai Q., Boice J.D., Shyr Y. Very low-level heteroplasmy mtDNA variations are inherited in humans. *J Genet Genomics.* 2013; 40(12):607–615. doi: 10.1016/j.jgg.2013.10.003.
20. Литвинова Н.А., Воронкова А.С., Николаева Е.А., Сухоруков В.С. Тканевые особенности полиморфизмов митохондриальной ДНК. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015;60(5):76–78.
21. Чичерин И.В., Левицкий С.А., Крашенинников И.А., Тарасов И., Каменский П.А. Перспективы генной терапии митохондриальных болезней: без CRISPR/CAS9 не обойтись? Вестник РГМУ. 2017;3:46–51.
22. Torregrosa-Muñumer R., Goffart S., Haikonen J.A., Pohjoismäki J.L. Low doses of ultraviolet radiation and oxidative damage induced a mutagenic accumulation of mitochondrial DNA replication intermediates, fork regression, and replication initiation shift. *Mol Biol Cell.* 2015;26(23):4197–4208. doi: 10.1091/mbc.E15-06-0390.
23. Ismail M.K., Samera M.Y., Abid S.K. Oxidative stress markers and antioxidant activity in patients admitted to Intensive Care Unit with acute myocardial infarction. *Int J Health Sci (Qassim).* 2018;12(5):14–19.
24. Смирнова Л.А., Хасанова З.Б., Ежов М.В., Полевая Т.Ю., Матчин Ю.Г., Балахонова Т.В., Собенин И.А., Постнов А.Ю. Связь мутаций митохондриального генома с атеросклеротическим поражением коронарных и сонных артерий. Клинист. 2014;8(1):34–41.
25. Nefci E., Blanco J.G. Mitochondrial DNA heteroplasmy in cardiac tissue from individuals with and without coronary artery disease. *Mitochondrial DNA A DNA Mapp Seq Anal.* 2018; 29(4):587–593. doi: 10.1080/24701394.2017.1325480
26. Голубенко М.В., Назаренко М.С., Фролов А.В., Слепцов А.А., Марков А.В., Глушкова М.Е., Барбараш О.Л., Пузырев В.П. Анализ гетероплазмы в главной не кодирующей области митохондриальной ДНК в крови и атеросклеротических бляшках сонных артерий. Генетика. 2016; 52(4):497–502.
27. Rad R.G., Saleh S.K., Kouchaksaraei A.S., Houshmand M., Salehi A., Arabgari F. Association of Mitochondrial T16159C polymorphism with Coronary Artery Disease (CAD) in Iranian patients underwent coronary angiography. *International Journal of Medical Research and Health Sciences.* 2016;5(9):132–145.
28. Takagi K., Yamada Y., Gong J.S., Sone T., Yokota M., Tanaka M. Association of a 5178 C>A (Leu237Met) polymorphism in the mitochondrial DNA with a low prevalence of myocardial infarction in Japanese individuals. *Atherosclerosis.* 2004;175(2):281–286. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.03.008
29. Pang S., Huang J., Cui Y., Yan B. Genetic and Functional Sequence Variants of the SIRT3 Gene Promoter in Myocardial Infarction. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153815. doi: 10.1371/journal.pone.0153815
30. Mercer J.R., Cheng K.K., Figg N., Gorenne I., Mahmoudi M., Griffin J., Vidal-Puig A., Logan A., Murphy M.P., Bennett M. DNA damage links mitochondrial dysfunction to atherosclerosis and the metabolic syndrome. *Circ Res.* 2010; 107(8):1021–1031. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.218966
31. Fetterman J.L., Holbrook M., Westbrook D. G., Brown J. A., Feeley K. P., Bretón-Romero R., Hamburg, N. M. Mitochondrial DNA damage and vascular function in patients with diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology.* 2016; 15(1):53. doi: 10.1186/s12933-016-0372-y
32. Botto N., Berti S., Manfredi S., Al-Jabri A., Federici C., Clerico A., Andreassi M.G. Detection of mtDNA with 4977bp deletion in blood cells and atherosclerotic lesions of patients with coronary artery disease. *Mutation Research. Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis.* 2005; 570(1):81–88. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2004.10.003
33. Vecoli C., Borghini A., Pulignani S., Mercuri A., Turchi S., Carpeggiani C., Picano E., Andreassi M.G. Prognostic value of mitochondrial DNA 4977 deletion and mitochondrial DNA copy number in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2018; 276:91–97. doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.015
34. Abu-Amro K.K., Al-Boudari O.M., Mousa A., Gonzalez A.M., Larruga J.M., Cabrera V.M., Dzimir N. The mitochondrial DNA variant 16189T>C is associated with coronary artery disease and myocardial infarction in Saudi Arabs. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2010;14(1):43–47. doi: 10.1089/gtmb.2009.0095
35. Mueller E.E., Eder W., Ebner S., Schwaiger E., Santic D., Kreindl T., Stanger O., Paulweber B., Iglseider B., Oberkofler H., Maier R., Mayr J.A., Krempler F., Weitgasser R., Patsch W., Sperl W., Kofler B. The mitochondrial T16189C polymorphism is associated with coronary artery disease in Middle European populations. *PLoS ONE.* 2011; 6(1): e16455. doi: 10.1371/journal.pone.0016455
36. Nishigaki Y., Yamada Y., Fuku N., Matsuo H., Segawa T., Watanabe S., Kato K., Yokoi K., Yamaguchi S., Nozawa Y., Tanaka M. Mitochondrial haplogroup N9b is protective against myocardial infarction in Japanese males. *Hum Genet.* 2007; 120(6):827–836. doi: 10.1007/s00439-006-0269-z.
37. Sawabe M., Tanaka M., Chida K., Arai T., Nishigaki Y., Fuku N., Mieno M.N., Kuchiba A., Tanaka N. Mitochondrial haplogroups A and M7a confer a genetic risk for coronary atherosclerosis in the Japanese elderly: an autopsy study of 1,536 patients. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18(2):166–75. https://doi.org/10.5551/jat.6742
38. Bilal E., Rabadan R., Alexe G., Fuku N., Ueno H., Nishigaki Y., Fujita Y., Ito M., Arai Y., Hirose N., Ruckenstein A., Bhanot G., Tanaka M. Mitochondrial DNA haplogroup D4a is a marker for extreme longevity in Japan. *PLoS ONE.* 2008;3(6): e2421. doi: 10.1371/journal.pone.0002421
39. Palacin M., Alvarez V., Martín M., Díaz M., Corao A.I., Alonso B., Díaz-Molina B., Lozano I., Avanzas P., Moris C., Reguero J.R., Rodríguez I., López-Larrea C., Cannata-Andía J., Batalla A., Ruiz-Ortega M., Martínez-Camblor P., Coto E. Mitochondrial DNA and TFAM gene variation in early-onset myocardial infarction: evidence for an association to haplogroup H. *Mitochondrion.* 2011;11(1):176–181. doi: 10.1016/j.mito.2010.09.004
40. Голубенко М.В., Салахов Р.Р., Макеева О.А., Гончарова И.А., Кашталап В.В., Барбараш О.Л., Пузырев В.П. Ассоциации полиморфизма митохондриальной ДНК с инфарктом миокарда и прогностически значимыми признаками атеросклероза. Молекулярная биология. 2015;49(6): 968–977. doi: 10.7868/S0026898415050080
41. Palacin M., Alvarez V., Martín M., Díaz M., Corao A.I., Alonso B., Díaz-Molina B., Lozano I., Avanzas P., Moris C., Reguero J.R., Rodríguez I., López-Larrea C., Cannata-Andía J., Batalla A., Ruiz-Ortega M., Martínez-Camblor P., Coto E. Mitochondrial DNA and TFAM gene variation in early-onset myocardial infarction: Evidence for an association to haplogroup H. *Mitochondrion.* 2011; 11(1):176–181. doi: 10.1016/j.mito.2010.09.004
42. Kazachkova N., Ramos A., Santos C., Lima M. Mitochondrial DNA damage patterns and aging: revising the evidences for humans and mice. *Aging and disease.* 2013; 4(6): 337–350. doi: 10.14336/AD.2013.0400337
43. Frahm T., Mohamed S.A., Bruse P., Gemünd C., Oehmichen M., Meissner C. Lack of age-related increase of mitochondrial DNA amount in brain, skeletal muscle and human heart. *Mechanisms of ageing and development.* 2005;126:1192–1200.
44. Liu L-P., Cheng K., Ning M-A., Li H-H., Wang H-C., Li F., Chen S-Y., Qu F-L., Guo W-Y. Association between peripheral blood cells mitochondrial DNA content and severity of coronary heart disease. *Atherosclerosis.* 2017; 261:105–110. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.02.013

45. Zhang Y, Guallar E, Ashar F.N., Longchamps R.J., Castellani C.A., Lane J., Grove M.L., Coresh J., Sotoodehnia N., Ilkhanoff L., Boerwinkle E., Pankratz N., Arking D.E. Association between mitochondrial DNA copy number and sudden cardiac death: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC). *Eur. Heart J.* 2017; 38(46):3443-3448. doi:10.1093/eurheartj/ehx354
46. Wang, L., Xie, L., Zhang, Q., Cai, X., Tang, Y., Wang, L., Gong, J. Plasma nuclear and mitochondrial DNA levels in acute myocardial infarction patients. *Coronary Artery Disease*. 2015; 26(4): 296–300. doi: 10.1097/MCA.0000000000000244

47. Yousefi S., Gold J.A., Andina N., Lee J.J., Kelly A.M., Kozlowski E., Schmid I., Straumann A., Reichenbach J., Gleich G.J., Simon H.U. Catapult-like release of mitochondrial DNA by eosinophils contributes to antibacterial defense. *Nature medicine*. 2008;14(9):949–953. doi: 10.1038/nm.1855.

48. Grishko V., Solomon M., Wilson G.L., LeDoux S.P., Gillespie M.N. Oxygen radical-induced mitochondrial DNA damage and repair in pulmonary vascular endothelial cell phenotypes. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology*. 2001;280(6):1300–1308. doi: 10.1152/ajplung.2001.280.6.L1300 .

## REFERENCES

1. Makeeva O.A., Sleptsov A.A. , Kulish E.V., Barbarash O.L., Mazur A.M. , Prokhorchuk E.B. , Chekanov N.N., Stepanov V.A., Puzyrev V.P. Genomic Study of Cardiovascular Continuum Comorbidity. *Acta Naturae*. 2015;3 (26):99-110. (In Russian)
2. Hernández-Reséndiz S., Buelna-Chontal M., Correa F., Zazueta C. Targeting mitochondria for cardiac protection .*Curr Drug Targets*. 2014; 14 (5): 586-600.
3. Sudakov N.P., Nikiforov S.B., Konstantinov Y.M., Yakubov L.A., Novikova N.A., Karamysheva A.N. The mechanisms of mitochondria participation in development of different pathologic processes associated with ischemia and reperfusion. *Acta Biomedica Scientifica*. 2006; 5 (51): 332-336.(In Russian)
4. Boovarahan S.R., Kurian G.A. Mitochondrial dysfunction: a key player in the pathogenesis of cardiovascular diseases linked to air pollution. *Rev Environ Health*. 2018; 33(2): 111-122. doi: 10.1515/reveh-2017-002
5. Phosri A., Ueda K., Phung V.L.H., Tawatsupa B., Honda A., Takano H. Effects of ambient air pollution on daily hospital admissions for respiratory and cardiovascular diseases in Bangkok, Thailand. *Sci Total Environ*. 2019; 651(1):1144-1153. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.09.183.
6. Tabakaev M.V., Vlasenko A.E., Naumova S.A., Artamonova G.V. Approaches to the evaluation of the environmental influence on cardiovascular pathology among urban population. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2015;(4):61-66. doi:https://doi.org/10.17802/2306-1278-2015-4-61-66 (In Russian)
7. Guo Y., Ma Y., Ji J., Liu N., Zhou G., Fang D., Huang G., Lan T., Peng C., Yu S. The relationship between extreme temperature and emergency incidences: a time series analysis in Shenzhen, China. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2018. doi: 10.1007/s11356-018-3426-8
8. Byun H.M., Panni T., Motta V., Hou L., Nordio F., Apostoli P., Bertazzi P.A., Baccarelli A.A. Effects of airborne pollutants on mitochondrial DNA methylation. *Part Fibre Toxicol*. 2013; 10:18. doi: 10.1186/1743-8977-10-18.
9. Byun H.M., Colicino E., Trevisi L., Fan T., Christiani D.C., Baccarelli A.A. Effects of Air Pollution and Blood Mitochondrial DNA Methylation on Markers of Heart Rate Variability. *J Am Heart Assoc*. 2016; (4): e003218. doi:10.1161/JAHA.116.003218.
10. Anderson S., Bankier A.T., Barrell B.G., de Bruijn M.H.L., Coulson A.R., Drouin J., Eperon I.C., Nierlich D.P., Roe B.A., Sanger F., Schreier P.H., Smith A.J.H., Staden R., Young I.G. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature*. 1981; 290 (5806): 457-465.
11. Andrews R.M., Kubacka I., Chinnery P.F., Lightowlers R.N., Turnbull D.M., Howell N. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA. *Nat. Genet*. 1999; 23 (2): 147. doi.org/10.1038/13779
12. Ohtake A., Murayama K., Mori M., Harashima H., Yamazaki T., Tamaru S., Yamashita Y., Kishita Y., Nakachi Y., Kohda M., Tokuzawa Y., Mizuno Y., Moriyama Y., Kato H., Okazaki Y. Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders: Exome sequencing for disease gene identification. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2014; 1840: 1355–1359. doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.01.025
13. Bogenhagen D. F. Repair of mtDNA in Vertebrates. *Am. J. Hum. Genet*. 1999; 64: 1276–1281. doi:10.1086/302392
14. Sobenin I.A., Mitrofanov K.Y., Zhelankin A.V., Sazonova M.A., Postnov A.Y., Revin V.V. , Bobryshev Y.V., Orekhov A.N. Quantitative assessment of heteroplasmy of mitochondrial genome : perspectives in diagnostics and methodological pitfalls. *BioMed Research International*. 2014; 2014:292017. doi: 10.1155/2014/292017.
15. Alexeyev M., Shokolenko I., Wilson G., LeDoux S. The Maintenance of Mitochondrial DNA Integrity-Critical Analysis and Update. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013;5: a012641. doi: 10.1101/cshperspect.a012641.
16. Voropayeva E.N., Maksimov V.N., Malyutina S.K., Bobak M., Voevoda M.I. Review on properties and methods of mitochondrial DNA research. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2016;3: 8. (In Russian)
17. Schaefer A.M., Taylor R.W., Turnbull D.M., Chinnery P.F. The epidemiology of mitochondrial disorders — past, present and future. *Biochim Biophys Acta*. 2004; 1659(2–3):115–120.
18. Taylor R.W., Turnbull D.M. Mitochondrial DNA mutations in human disease. *Nat Rev Genet*. 2005;6 (5):389–402.
19. Guo Y., Li C.I., Sheng Q., Winther J.F., Cai Q., Boice J.D., Shyr Y. Very low-level heteroplasmy mtDNA variations are inherited in humans. *J Genet Genomics*. 2013; 40(12):607-615. doi: 10.1016/j.jgg.2013.10.003.
20. Litvinova N.A., Voronkova A.S., Nikolaeva E.A., Sukhorukov V.S. Tissue-specific features of mitochondrial DNA polymorphisms. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2015;60(5):76-78. (In Russian)
21. Chicherin I.V., Levitsky S.A., Krashennnikov I.A., Tarassov I., Kamenski P. The prospects of gene therapy for mitochondrial diseases: can't we do without CRISPR/CAS9? *Bulletin of RSMU*. 2017;3:46-51 doi: 10.24075/brsmu.2017-03-05 (In Russian)
22. Torregrosa-Muñumer R., Goffart S., Haikonen J.A., Pohjoismäki J.L. Low doses of ultraviolet radiation and oxidative damage induced ramaticac cumulation of mitochondrial DNA replication intermediates, forkregression, andreplication initiationshift. *MolBiolCell*. 2015;26(23):4197-4208. doi: 10.1091/mbc.E15-06-0390.
23. Ismail M.K., Samera M.Y., Abid S.K. Oxidative stress markers and antioxidant activity in patients admitted to Intensive Care Unit with acute myocardial infarction. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2018;12(5):14-19.
24. Smirnova L.A., Khasanova Z.B., Ezhov M.V., Poleyeva T.Y., Matchin Y.G., Balakhonova T.V., Sobenin I.A., Postnov A.Y. Association of mutations in the mitochondrial genome with coronary and carotid atherosclerotic lesions. *The Clinician*. 2014;8(1):34-41. (In Russian) https://doi.org/10.17650/1818-8338-2014-1-34-41.
25. Hefti E., Blanco J.G. Mitochondrial DNA heteroplasmy in cardiac tissue from individuals with and without coronary artery disease. *Mitochondrial DNA A DNA Mapp Seq Anal*. 2018; 29(4):587-593. doi: 10.1080/24701394.2017.1325480
26. Golubenkov M.V., Nazarenko M.S., Frolov A.V., Sleptsov A.A., Markov A.V., Glushkova M.E., Barbarash O.L., Puzyrev V.P. Analysis of Heteroplasmy in the Major Noncoding Region of Mitochondrial DNA in the Blood and Atherosclerotic Plaques of Carotid Arteries. *Russian Journal of Genetics*. 2016;52(4):436–440]. DOI: 10.7868/S0016675816040044 (in Russian)
27. Rad R.G., Saleh S.K., Kouchaksaraei A.S., Houshmand M., Salehi A., Arabgari F. Association of Mitochondrial T16519C polymorphism with Coronary Artery Disease (CAD) in Iranian patients underwent coronary angiography. *International Journal of Medical Research and Health Sciences*. 2016;5(9):132-145.
28. Takagi K., Yamada Y., Gong J.S., Sone T., Yokota M., Tanaka M. Association of 5178 C>A (Leu237Met) polymorphism

- in the mitochondrial DNA with a low prevalence of myocardial infarction in Japanese individuals. *Atherosclerosis*. 2004;175(2):281-286. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.03.008
29. Pang S., Huang J., Cui Y., Yan B. Genetic and Functional Sequence Variants of the SIRT3 Gene Promoter in Myocardial Infarction. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153815. doi: 10.1371/journal.pone.0153815
30. Mercer J.R., Cheng K.K., Figg N., Gorenne I., Mahmoudi M., Griffin J., Vidal-Puig A., Logan A., Murphy M.P., Bennett M. DNA damage links mitochondrial dysfunction to atherosclerosis and the metabolic syndrome. *CircRes*. 2010; 107(8):1021-1031. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.218966
31. Fetterman J.L., Holbrook M., Westbrook D. G., Brown J. A., Feeley K. P., Bretón-Romero R., Hamburg, N. M. Mitochondrial DNA damage and vascular function in patients with diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease. *CardiovascularDiabetology*. 2016; 15(1):53. doi:10.1186/s12933-016-0372-y
32. Botto N., Berti S., Manfredi S., Al-Jabri A., Federici C., Clerico A., Andreassi M.G. Detection of mtDNA with 4977bp deletion in blood cells and atherosclerotic lesions of patients with coronary artery disease. *Mutation Research. Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2005; 570(1):81-88. doi:10.1016/j.mrfmmm.2004.10.003
33. Vecoli C., Borghini A., Pulignani S., Mercuri A., Turchi S., Carpeggiani C., Picano E., Andreassi M.G. Prognostic value of mitochondrial DNA 4977 deletion and mitochondrial DNA copy number in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2018; 276:91-97 doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.015
34. Abu-Amro K.K., Al-Boudari O.M., Mousa A., Gonzalez A.M., Larruga J.M., Cabrera V.M., Dzimir N. The mitochondrial DNA variant 16189T>C is associated with coronary artery disease and myocardial infarction in Saudi Arabs. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2010;14(1):43-47. doi: 10.1089/gtmb.2009.0095
35. Mueller E.E., Eder W., Ebner S., Schwaiger E., Santic D., Kreindl T., Stanger O., Paulweber B., Iglseder B., Oberkofler H., Maier R., Mayr J.A., Krempler F., Weitgasser R., Patsch W., Sperl W., Kofler B. The mitochondrial T16189C polymorphism is associated with coronary artery disease in Middle European populations. *PLoS ONE*. 2011; 6(1): e16455. doi: 10.1371/journal.pone.0016455
36. Nishigaki Y., Yamada Y., Fuku N., Matsuo H., Segawa T., Watanabe S., Kato K., Yokoi K., Yamaguchi S., Nozawa Y., Tanaka M. Mitochondrial haplogroup N9b is protective against myocardial infarction in Japanese males. *Hum Genet*. 2007; 120(6):827-836. doi: 10.1007/s00439-006-0269-z.
37. Sawabe M., Tanaka M., Chida K., Arai T., Nishigaki Y., Fuku N., Mieno M.N., Kuchiba A., Tanaka N. Mitochondrial haplogroups A and M7a confer a genetic risk for coronary atherosclerosis in the Japanese elderly: an autopsy study of 1,536 patients. *J AtherosclerThromb*. 2011;18(2):166-75 https://doi.org/10.5551/jat.6742
38. Bilal E., Rabadan R., Alexe G., Fuku N., Ueno H., Nishigaki Y., Fujita Y., Ito M., Arai Y., Hirose N., Ruckenstein A., Bhanot G., Tanaka M. Mitochondrial DNA haplogroup D4a is a marker for extreme longevity in Japan. *PLoS ONE*. 2008;3(6): e2421. doi: 10.1371/journal.pone.0002421
39. Palacín M., Alvarez V., Martín M., Díaz M., Corao A.I., Alonso B., Díaz-Molina B., Lozano I., Avanzas P., Moris C., Reguero J.R., Rodríguez I., López-Larrea C., Cannata-Andía J., Batalla A., Ruiz-Ortega M., Martínez-Camblor P., Coto E. Mitochondrial DNA and TFAM gene variation in early-onset myocardial infarction: evidence for an association to haplogroup H. *Mitochondrion*. 2011;11(1):176-181. doi: 10.1016/j.mito.2010.09.004
40. M.V. Golubenko, R.R. Salakhov, O.A. Makeeva, I.A. Goncharova, V.V. Kashtalov, O.L. Barbarash, V.P. Puzyrev Association of mitochondrial DNA polymorphism with myocardial infarction and prognostic signs for atherosclerosis. *Molecular Biology*. 2015;49(6): 968-977 doi: 10.7868/S0026898415050080 (In Russian).
41. Palacin M., Alvarez V., Martín M., Díaz M., Corao A.I., Alonso B., Díaz-Molina B., Lozano I., Avanzas P., Moris C., Reguero J.R., Rodríguez I., López-Larrea C., Cannata-Andía J., Batalla A., Ruiz-Ortega M., Martínez-Camblor P., Coto E. Mitochondrial DNA and TFAM gene variation in early-onset myocardial infarction: Evidence for an association to haplogroup H. *Mitochondrion*. 2011; 11(1):176-181. doi:10.1016/j.mito.2010.09.004
42. Kazachkova N., Ramos A., Santos C., Lima M. Mitochondrial DNA damage patterns and aging: revising the evidences for humans and mice. *Aging and disease*. 2013; 4(6): 337-350. doi: 10.14336/AD.2013.0400337
43. Frahm T., Mohamed S.A., Bruse P., Gemünd C., Oehmichen M., Meissner C. Lack of age-related increase of mitochondrial DNA amount in brain, skeletal muscle and human heart. *Mechanisms of ageing and development*. 2005;126:1192-1200 .
44. Liu L-P, Cheng K., Ning M-A, Li H-H, Wang H-C, Li F, Chen S-Y, Qu F-L, Guo W-Y. Association between peripheral blood cells mitochondrial DNA content and severity of coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 2017; 261:105-110. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.02.013
45. Zhang Y, Guallar E., Ashar F.N., Longchamps R.J., Castellani C.A., Lane J., Grove M.L., Coresh J., Sotoodehnia N., Ilkhanoff L., Boerwinkle E., Pankratz N., Arking D.E. Association between mitochondrial DNA copy number and sudden cardiac death: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC). *Eur. Heart J.* 2017; 38(46):3443-3448. doi:10.1093/eurheartj/ehx354
46. Wang, L., Xie, L., Zhang, Q., Cai, X., Tang, Y., Wang, L., Gong, J. Plasma nuclear and mitochondrial DNA levels in acute myocardial infarction patients. *CoronaryArtery Disease*. 2015; 26(4): 296-300. doi: 10.1097/MCA.0000000000000244
47. Yousefi S., Gold J.A., Andina N., Lee J.J., Kelly A.M., Kozłowski E., Schmid I., Straumann A., Reichenbach J., Gleich G.J., Simon H.U. Catapult-like release of mitochondrial DNA by eosinophils contributes to antibacterial defense. *Nature medicine*. 2008;14(9):949-953. doi: 10.1038/nm.1855.
48. Grishko V., Solomon M., Wilson G.L., LeDoux S.P., Gillespie M.N. Oxygen radical-induced mitochondrial DNA damage and repair in pulmonary vascular endothelial cell phenotypes. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology*. 2001;280(6):1300-1308. doi: 10.1152/ajplung.2001.280.6.L1300 .

**Для цитирования:** А.В. Понасенко, А.В. Цепкина, Б.А.Тхоренко, М.В. Голубенко, Е.К. Губиева, Л.П. Трефилова. Изменчивость митохондриальной ДНК в развитии атеросклероза и инфаркта миокарда (обзор литературы). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018; 7 (4S): 75-85. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-75-85

**To cite:** A.V. Ponasenko, A.V. Tsepokina, B.A. Tkorenko, E.K. Gubieva, L.P. Trephilova. Variability of mitochondrial DNA in the development of atherosclerosis and myocardial infarction (a review). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018; 7 (4S): 75-85. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-75-85





УДК 616.127-005.8

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-86-93

## КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: ИЗОЛЯЦИЯ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН И ОККЛЮЗИЯ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ

Н.А. Кочергин , В.И. Ганюков, С.Е. Мамчур, О.А. Трубникова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновы бульвар, 6, Кемерово, Кемеровская область, Россия, 650002

### Основные положения

- В данной статье представлен обзор последних литературных данных, посвященных доказательной базе инвазивного лечения неклапанной фибрилляции предсердий и сочетанному применению изоляции легочных вен и окклюзии ушка левого предсердия.

### Резюме

Распространенность фибрилляции предсердий составляет до 2% в общей популяции с увеличением риска до 24% у лиц старше 40 лет. Основным методом хирургического лечения фибрилляции предсердий является катетерная радиочастотная изоляция легочных вен. Однако долгосрочная эффективность абляции составляет около 50%. Инсульт является одним из основных осложнений фибрилляции предсердий из-за образования тромбов в левом предсердии. Вероятность инсульта у больных фибрилляцией предсердий составляет 5%, увеличиваясь до 15% у пациентов с высоким риском тромбоэмболических событий. Ушко левого предсердия является источником тромбов более чем у 90% пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Для профилактики тромбоэмболических событий назначаются оральные антикоагулянты. Однако антикоагулянтная терапия имеет ряд недостатков, таких как кровотечения, взаимодействие с некоторыми продуктами питания и лекарственными средствами, узкий терапевтический диапазон. Кроме того, больные фибрилляцией предсердий, особенно пожилые, имеют низкую compliance. Исключение ушка левого предсердия из кровообращения является альтернативой оральным антикоагулянтам. Таким образом, сочетание окклюзии ушка левого предсердия с изоляцией легочных вен представляется рациональным методом лечения фибрилляции предсердий. Данный подход нивелирует потребность в антикоагулянтах и снижает риск инсульта.

### Ключевые слова

Фибрилляция предсердий • Изоляция легочных вен • Окклюзия ушка левого предсердия

Поступила в редакцию: 11.07.18; поступила после доработки: 15.08.18; принята к печати: 05.09.18

## COMBINATION OF PULMONARY VEIN ISOLATION AND LEFT ATRIAL APPENDAGE CLOSURE FOR NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION

N.A. Kochergin , V.I. Ganyukov, S.E. Mamchur, O.A. Trubnikova

Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», 6, Sosnovy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002;

### Highlights

- The review encompasses the latest literature and evidence available on invasive treatment of non-valvular atrial fibrillation and the combination of pulmonary vein isolation and left atrial appendage closure.

### Abstract

Atrial fibrillation might occur up to 2% of the general population, with a lifetime risk of 24% in persons > 40 years of age. Catheter ablation is increasingly being used to treat drug-refractory atrial fibrillation. The long-term efficacy of catheter ablation is disappointing, with success rates about 50%. Stroke is one of the major complications of atrial fibrillation because of atrial thrombus formation. The overall

Для корреспонденции: Кочергин Никита Александрович, e-mail: nikotwin@mail.ru, тел. +79089523235; адрес: 650002, Россия, Кемерово, Сосновы бульвар, 6

Corresponding author: Kochergin Nikita A., e-mail: nikotwin@mail.ru, tel. +79089523235; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnovy Blvd.

annual stroke risk is 5% in patients with atrial fibrillation, increasing up to 15% in high-risk patients. The left atrial appendage was the source of thrombi in >90% of the patients with non-valvular atrial fibrillation. Anticoagulation should be given to prevent thromboembolic events. However, anticoagulant therapy has several disadvantages, such as (major) bleedings, interactions with some dietary components and other medications, and a narrow therapeutic range. In addition, patients with atrial fibrillation, especially the elderly, have low compliance. Exclusion of the left atrial appendage from the systemic circulation could be an alternative. Thus, the combination of the left atrial appendage closure with the isolation of the pulmonary veins appears to be a rational method for the treatment of atrial fibrillation. This approach eliminates the need for anticoagulants and reduces the risk of stroke.

**Keywords**

Atrial fibrillation • Pulmonary vein isolation • Left atrial appendage closure

*Received: 11.07.18; received in revised form: 15.08.18; accepted: 05.09.18*

**Список сокращений**

ИЛВ – изоляция легочных вен  
ОАК – оральные антикоагулянты

УЛП – ушко левого предсердия  
ФП – фибрилляция предсердий

**Введение**

Фибрилляция предсердий (ФП) остается одной из основных причин инсульта, сердечной недостаточности, внезапной смерти в мире. Распространенность ФП составляет от 1% до 2% в общей популяции с увеличением риска до 24% у лиц старше 40 лет [1]. Наличие ФП ассоциировано с 1,5–2-кратным увеличением смертности и сердечной недостаточности и 5-кратным увеличением частоты инсульта и системной тромбоэмболии [1]. ФП является наиболее сложной аритмией для лечения из-за неудовлетворительной эффективности антиаритмической лекарственной терапии и высокого риска тромбоэмболических событий [2]. Динамическое мониторирование электрокардиограммы позволяет выявить ФП у каждого двадцатого больного с ишемическим инсультом. Кроме того, ФП способствует развитию и прогрессированию хронической сердечной недостаточности, которая значительно снижает качество жизни пациентов. Также ФП независимо ассоциируется с повышением риска смерти от сердечно-сосудистых причин [1].

Инсульт является основным осложнением при ФП [3]. Годовой риск развития инсульта у больных ФП составляет 5%, увеличиваясь до 15% у пациентов с высоким риском тромбоэмболических событий [4]. Важно отметить, что риск инсульта не зависит от типа или длительности ФП. Согласно современным рекомендациям для профилактики тромбоэмболических событий следует назначать оральные антикоагулянты (ОАК) всем больным ФП с показателем CHA2DS2-VASc  $\geq 1$  [5]. ОАК снижают риск развития инсульта на 64% [6]. Остальные методы лечения не доказали своего преимущества в уменьшении риска инсульта и смерти у пациентов с ФП [1]. В клинической практике назначение ОАК может иметь

некоторые недостатки, такие как частые кровотечения, сложность сохранения терапевтического диапазона и взаимодействия с некоторыми продуктами питания и лекарствами [7]. Также ряд исследований продемонстрировали что 28% пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений, особенно пожилых, имеют низкую комплаентность [8].

Таким образом, ФП является одним из самых распространенных и сложных видов нарушений ритма, которое требует комплексного подхода в лечении и профилактике осложнений, а также тесного взаимодействия всех специалистов, принимающих участие в лечении данной патологии.

**Изоляция легочных вен**

Изоляция легочных вен (ИЛВ) с помощью катетерной абляции является краеугольным камнем в лечении ФП [9]. Множество рандомизированных исследований продемонстрировали достоверно лучшее восстановление сердечного ритма катетерной абляцией по сравнению с антиаритмиками при рефрактерной к терапии ФП, а вероятность осложнений в периперационном периоде не превышает уровня потенциальных осложнений лекарственной терапии [10, 11]. Кроме того, нерандомизированные исследования продемонстрировали дополнительные клинические преимущества абляции над лекарственной терапией у выборочных пациентов с ФП: снижение смертности и частоты инсультов; регресс кардиомиопатии, вызванной тахикардией [12]. Эти данные подтверждает мета-анализ исследований, выполненных преимущественно на больных с пароксизмальной ФП [13]. Согласно рекомендациям европейского общества кардиологов по лечению пациентов с ФП катетерную абляцию следует рассматривать как терапию первой линии для восстановления сердечного

ритма и улучшения симптомов у пациентов с ФП (класс показаний 2a, уровень доказательности В) [1].

В отношении эффективности катетерной абляции у пациентов с персистирующей ФП представлены данные, указывающие на более низкую частоту успеха по сравнению с пароксизмальной формой [11, 12]. Исследование STAR AF II не продемонстрировало превосходства стратегии ИЛВ в сочетании с дополнительными аппликациями в предсердиях по сравнению с изоляцией только легочных вен у пациентов с персистирующей ФП [14]. Это многоцентровое исследование рандомизировало пациентов на три стратегии абляции: только ИЛВ, ИЛВ в сочетании с абляцией комплексных фрагментированных электрограмм предсердий и ИЛВ в сочетании с линейной абляцией по крыше левого предсердия в митральном перешейке. После 18 месяцев наблюдения свобода от ФП составила по группам 59%, 49% и 46% соответственно, а после повторной абляции у пациентов с рецидивом ФП не выявлено существенной разницы по конечной точке [14]. Очевидно, что выполнение любого комплекса абляции в качестве первичной опции приведет к недостаточному лечению у значительной части больных персистирующей ФП. Поэтому оптимальная стратегия абляции должна индивидуально корректироваться у каждого пациента и определяться степенью структурных и электрических изменений предсердий, а не только типом ФП.

При бессимптомном течении ФП польза катетерной абляции не установлена, поэтому нет данных, позволяющих рекомендовать ИЛВ у бессимптомных пациентов. Таким образом, у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП, сопровождающейся выраженными симптомами и низким уровнем риска для катетерной абляции, следует рассмотреть возможность первичной катетерной абляции.

Долгосрочное восстановление сердечного ритма при ИЛВ составляет около 50% [15], что зачастую требует проведения повторного вмешательства. На успех ИЛВ влияют такие факторы, как тип и длительность ФП, размеры левого предсердия [16]. Возможны очень поздние рецидивы ФП после нескольких лет восстановленного сердечного ритма. Ранний рецидив ФП после ИЛВ является наиболее важным прогностическим фактором для поздних рецидивов [10].

Основными осложнениями ИЛВ являются инсульт (1%), тампонада сердца (1–2%), стеноз легочных вен и травма пищевода с формированием предсердно-пищеводной фистулы. «Немые» инсульты (т.е. бессимптомные повреждения белого вещества головного мозга, выявляемые при МРТ) наблюдаются приблизительно у 10% пациентов после абляции ФП [15]. Клиническая значимость данного осложнения противоречива и до конца не ясна [17].

На сегодняшний день ИЛВ является стандартизированным методом восстановления и поддержания сердечного ритма у пациентов с симптомной

пароксизмальной и персистирующей ФП. Однако относительно высокая вероятность рецидива ФП обуславливает необходимость продолжения терапии в послеоперационном периоде.

### Окклюзия ушка левого предсердия

Ушко левого предсердия (УЛП) является основным источником образования тромбов в 57% клапанных и 90% неклапанных ФП [18]. Эндovasкулярная окклюзия УЛП была разработана в качестве альтернативы антикоагулянтам для профилактики инсульта у пациентов с ФП, которые имеют ограничения для ОАК [19, 20]. Данный метод заключается в механической изоляции УЛП из системного кровотока. Было показано, что чрескожная окклюзия УЛП с использованием различных устройств является эффективной опцией в профилактике инсульта при лечении ФП как в рандомизированных клинических исследованиях [21–23], так и в проспективных и регистровых исследованиях [19, 24]. Согласно рекомендациям европейского общества кардиологов по лечению пациентов с ФП окклюзию УЛП следует рассматривать для профилактики инсульта у пациентов с ФП и противопоказаниями для длительной терапии антикоагулянтами (класс показаний 2b, уровень доказательности В) [1].

В настоящее время доступно несколько устройств для окклюзии УЛП. Watchman (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA), Amplatzer Cardiac Plug и Amulet (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) наиболее часто используются в клинической практике. Только устройство Watchman сравнивалось с терапией варфарином в рандомизированных исследованиях.

В исследование PROTECT AF [21] включено 707 пациентов старше 18 лет с неклапанной ФП и риском инсульта по шкале CHADS2  $\geq 1$ . Все пациенты были рандомизированы в соотношении 2 : 1 в две группы: окклюзии УЛП с имплантацией устройства Watchman или варфаринотерапии. Первичная конечная точка, включающая инсульт, смерть от сердечно-сосудистых причин и системную эмболию, не различалась между двумя группами (относительный риск 0,62, доверительный интервал 95%, 0,35–1,25). Конечная точка безопасности, включающая кровотечение, гемоперикард и эмболизацию устройством, чаще встречалась в группе окклюзии УЛП по сравнению с группой варфарина [22].

В следующее проспективное рандомизированное исследование PREVAIL [25] было включено 407 пациентов с более высоким риском инсульта по шкале CHADS2 по сравнению с исследованием PROTECT AF. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2 : 1 в группы окклюзии УЛП устройством Watchman и варфаринотерапии. Комбинированная конечная точка безопасности включала перфорацию, гемоперикард с тампонадой, ишемический инсульт, эмболизацию устройством и другие сосудистые осложнения, возникающие в первые 7 дней после процедуры.



Исследование PREVAIL продемонстрировало низкую частоту периоперационных осложнений (2,2%) в группе Watchman, несмотря на участие в исследовании хирургов с небольшим опытом имплантации устройств в УЛП [25].

В исследовании применения и безопасности устройства Amplatzer Cardiac Plug была выполнена окклюзия ушка ЛП 137 пациентам. Успех процедуры составил 96% (132 пациента). Серьезные осложнения были зарегистрированы у 10 больных (7,0%) [26]. В настоящее время проводится рандомизированное проспективное исследование этого устройства (Amplatzer Cardiac Plug Trial). Для устройств Amulet отсутствуют рандомизированные исследования. Отдаленные данные по различным устройствам окклюзии УЛП демонстрируют многообещающие результаты. Окклюзия УЛП была сопоставима с варфарином в плане профилактики инсульта, с более низким риском кровотечений у пациентов с ФП [27]. Единичные работы по сравнению различных устройств демонстрируют, что процессы эндотелизации, воздействия на окружающие структуры разнятся для разных окклюдеров [28].

Необходимо отметить ряд осложнений, ассоциированных с имплантацией устройств в УЛП: перфорация с гемотораксом; дислокация устройства; тромбоз окклюдера; резидуальные фистулы более 5 мм, нивелирующие успех процедуры [23].

Таким образом, окклюзия УЛП представляет собой эффективный и относительно безопасный метод профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной ФП высокого риска и с противопоказаниями для ОАК. Однако данная методика не влияет на причину кардиоэмболических осложнений, а именно на ФП.

### **Сочетание изоляции легочных вен с окклюзией ушка левого предсердия**

Мы рассмотрели два метода для лечения ФП и профилактики тромбоэмболических осложнений. Обе лечебные опции имеют идентичные процедурные этапы: сосудистый доступ и транссептальная пункция, которые сами по себе несут риск геморрагических и сосудистых осложнений. Поэтому сочетание окклюзии УЛП с аблацией представляется рациональным методом лечения больных ФП. Данный подход устраняет триггеры ФП, исключает потребность в ОАК и снижает риск инсульта.

Swaans с соавторами [24] впервые опубликовали результаты окклюзии УЛП в сочетании с аблацией ФП. В своем исследовании они выполняли катетерную аблацию легочных вен и имплантацию устройства Watchman в УЛП в один день. В исследование было включено 30 пациентов (21 мужчина, возраст  $62,8 \pm 8,5$  лет). Через 60 дней все пациенты имели критерии успешного закрытия УЛП. В течение 12 месяцев у 30% пациентов зарегистрирован

рецидив ФП. Повторная изоляция легочных вен была успешно выполнена у 4 пациентов несмотря на устройство в УЛП. В течение 1 года наблюдения не наблюдалось никаких тромбоэмболических событий. Таким образом, авторы пришли к выводу, что сочетание изоляции легочных вен с окклюзией УЛП может быть успешно и безопасно выполнено у пациентов с ФП. Кроме того, устройство в УЛП не мешает при проведении повторной аблации [24].

Calvo с соавторами [29] также сообщили о целесообразности комбинированного подхода с использованием радиочастотной ИЛВ и устройств Watchman или Amplatzer Cardiac Plug. В исследование были включены пациенты с симптоматической ФП рефрактерной к лекарственной терапии, с показателями CHADS<sub>2</sub>  $\geq 1$  и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$ . Всего было включено 35 пациентов (71% мужчин со средним возрастом 70 лет). Успех катетерной аблации и имплантации устройств был достигнут в 97% случаев. У трех пациентов вмешательство осложнилось гемотораксом. Через 3 месяца у всех пациентов имелись критерии успешного закрытия УЛП. В течение 13 месяцев у 78% пациентов были зарегистрированы рецидивы ФП, при этом 97% пациентов прекратили прием ОАК. Авторы пришли к выводу, что сочетание катетерной аблации и окклюзии УЛП технически выполнимо, однако ассоциировано с риском периоперационных осложнений [29].

Согласно последним рекомендациям по аблации ФП, криоаблация рассматривается как альтернатива радиочастотной ИЛВ. Так, Fassini с соавторами продемонстрировали выполнимость сочетанного вмешательства баллонной криоаблации ФП и имплантации различных устройств в УЛП [30]. Тридцать пять пациентов (28 мужчин,  $74 \pm 2$  года) подверглись баллонной криоаблации. Окклюзия УЛП была выполнена с использованием двух устройств (Amplatzer Cardiac Plug, St. Jude Medical, США у 25 пациентов и Watchman, Boston Scientific, USA у 10 пациентов). За период наблюдения (24 + 12 месяцев) предсердные аритмии рецидивировали у 10 (28%) пациентов. Тридцать пациентов (86%) имели полную окклюзию УЛП; у 5 пациентов (14%) наблюдались резидуальные фистулы (5 мм) при первой контрольной эхокардиографии, тогда как при 1-летнем контроле остаточный поток был выявлен только у 3 пациентов. 13 пациентам (37%) сразу отменили терапию ОАК. Шесть пациентов (17%) прекратили прием ОАК через 3 месяца. За весь период наблюдения не зарегистрировано связанных с устройством осложнений или тромбоэмболических событий [30].

Единственное рандомизированное исследование было проведено Якубовым А. А. с соавторами в НИИ патологии кровообращения им. акад. Мешалкина [31]. Пациентов с симптомной пароксизмальной или персистирующей формой ФП, рефрактерной не менее чем к двум антиаритмическим препаратам,

с риском возникновения тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc не менее 2 баллов и риском возникновения кровотечений по шкале HAS-BLED не менее 3 баллов рандомизировали в группы только изоляции легочных вен ( $n = 44$ ) и изоляции легочных вен в сочетании с окклюзией ушка левого предсердия ( $n = 45$ ). Всех пациентов наблюдали в течение 24 месяцев для оценки безопасности, риска тромбоэмболических осложнений и контроля сердечного ритма, который проводили с помощью имплантируемого аппарата длительного мониторинга электрокардиограммы. У 33 (66%) из 50 пациентов в группе изоляции легочных вен и у 23 (59%) из 39 пациентов в группе изоляции легочных вен в сочетании с имплантацией окклюдера в УПП не было фибрилляции и трепетания предсердий без применения антиаритмических препаратов ( $p = 0,34$ ). Процент ФП в «слепом» периоде был достоверно выше в группе ИЛВ с окклюзией УПП по сравнению с группой только ИЛВ ( $9,7 \pm 10,8$  против  $4,2 \pm 4,1\%$ ,  $p = 0,004$ ). После «слепого» периода процент ФП был одинаковым в обеих группах. В течение всего наблюдения не отмечено осложнений, связанных с ФП или вмешательством. Авторы доказали, что ИЛВ в сочетании с имплантацией устройства в УПП является безопасным методом, но не повышает эффективности катетерной абляции у пациентов с симптомной ФП. Однако окклюзия УПП в «слепом» периоде увеличивает вероятность рецидива ФП [31].

Все проведенные исследования демонстрируют выполнимость и относительную безопасность сочетания ИЛВ и окклюзии УПП у выборочных пациентов с ФП. Однако потенциальных преимуществ

данного подхода ни в одном исследовании пока не выявлено. Поэтому требуются дополнительные исследования, которые позволят обосновать или опровергнуть рациональность комбинированного подхода в лечении пациентов с ФП.

### Заключение

Поскольку долгосрочный эффект катетерной абляции составляет около 50% после однократной процедуры, после процедуры сохраняется риск тромбоэмболических осложнений и необходимость продолжения антикоагулянтной терапии. Поэтому комбинированная процедура ИЛВ в сочетании с окклюзией УПП может оказаться особенно полезной у пациентов с неклапанной ФП с предшествующим ишемическим событием и противопоказаниями к антикоагулянтной терапии. Наконец, учитывая частоту серьезных осложнений, связанных с ИЛВ и закрытием УПП, которые имеют одинаковые процедурные этапы, сочетание двух вмешательств может снизить риски этапного подхода.

### Конфликт интересов

Н.А. Кочергин заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.И. Ганюков заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.Е. Мамчур заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.А. Трубникова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Работа выполнена в рамках темы поисковых научных исследований № 17 «Процедурные аспекты операции закрытия ушка левого предсердия (оптимизация результатов)».

### Информация об авторах

*Кочергин Никита Александрович*, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

*Ганюков Владимир Иванович*, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией интервенционных методов диагностики и лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

*Мамчур Сергей Евгеньевич*, доктор медицинских наук, заведующий отделом диагностики сердечно-сосудистых заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

*Трубникова Ольга Александровна*, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией нейрососудистой патологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

### Author Information Form

*Kochergin Nikita A.*, PhD, research assistant at the Laboratory of Interventional Cardiology, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation;

*Ganyukov Vladimir I.*, PhD, Head of the Laboratory of Interventional Cardiology, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation;

*Mamchur Sergey E.*, PhD, Head of Cardiovascular Disease Diagnostics, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation;

*Trubnikova Olga A.*, PhD, Head of the Laboratory of Neurovascular Pathology, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation.

## Вклад авторов в статью

*KNA* – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*GVI* – вклад в концепцию исследования, внесение корректив, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*MSE* – вклад в концепцию исследования, внесение корректив, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*TOA* – вклад в концепцию исследования, внесение корректив, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

## Author Contribution Statement

*KNA* – significant contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*GVI* – contribution to the concept of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*MSE* – contribution to the concept of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*TOA* – contribution to the concept of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., Castella M., Diener H.C., Heidbuchel H., Hendriks J., Hindricks G., Manolis A.S., Oldgren J., Popescu B.A., Schotten U., Van Putte B., Vardas P. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016 Oct 7;37(38):2893-2962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>.
- Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A., Chang Y., Henault L.E., Selby J.V., Singer D.E. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA. 2001;285:2370–2375.
- Goldman M.E., Pearce L.A., Hart R.G., Zabalgaitia M., Asinger R.W., Safford R., Halperin J.L. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study). J Am Soc Echocardiogr. 1999;12:1080–1087.
- Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P., Larson M.G., Levy D., Vasan R.S., D'Agostino R.B., Massaro J.M., Beiser A., Wolf P.A., Benjamin E.J. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. Circulation. 2004;110:1042–1046. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42>
- Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R., Savelieva I., Atar D., Hohnloser S.H., Hindricks G., Kirchhof P. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Europace. 2012;14:1385–413. <https://doi.org/10.1093/europace/eus305>
- Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med. 2007;146:857-67.
- Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J., Ezekowitz M., Healey J.S., Oldgren J., Yang S., Alings M., Kaatz S., Hohnloser S.H., Diener H.C., Franzosi M.G., Huber K., Reilly P., Varrone J., Yusuf S. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. Circulation. 2011;123:2363–72. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747>
- Nieuwlaet R., Capucci A., Lip G.Y., Olsson S.B., Prins M.H., Nieman F.H., Lopez-Sendon J., Vardas P.E., Aliot E., Santini M., Crijns H.J. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Eur Heart J. 2006;27:3018–3026. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl015>
- Mohanty S., Mohanty P., Di Biase L., Bai R., Santangeli P., Casella M., Dello Russo A., Tondo C., Themistoclakis S., Raviele A., Rossillo A., Corrado A., Pelargonio G., Forleo G., Natale A. Results from a single-blind, randomized study comparing the impact of different ablation approaches on long-term procedure outcome in coexistent atrial fibrillation and flutter (APPROVAL). Circulation. 2013;127:1853–60. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001855>
- Pappone C., Augello G., Sala S., Gugliotta F., Vicedomini G., Gulletta S., Paglino G., Mazzone P., Sora N., Greiss I., Santagostino A., LiVolsi L., Pappone N., Radinovic A., Manguso F., Santinelli V. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. J Am Coll Cardiol. 2006;48:2340–2347. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.08.037>
- Stabile G., Bertaglia E., Senatore G., De Simone A., Zoppo F., Donnici G., Turco P., Pascotto P., Fazzari M., Vitale D.F. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation for the Cure of Atrial Fibrillation Study). Eur Heart J. 2006;27:216–221. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi583>
- Oral H., Pappone C., Chugh A., Good E., Bogun F., Pelosi F. Jr., Bates E.R., Lehmann M.H., Vicedomini G., Augello G., Agricola E., Sala S., Santinelli V., Morady F. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. N Engl J Med. 2006;354:934–941. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050955>
- Calkins H., Reynolds M.R., Spector P., Sondhi M., Xu Y., Martin A., Williams C.J., Sledge I. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2009;2:349–361. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.108.824789>
- Verma A., Jiang C.Y., Betts T.R., Chen J., Deisenhofer I., Mantovan R., Macle L., Morillo C.A., Haverkamp W., Weerasooriya R., Albenque J.P., Nardi S., Menardi E., Novak P., Sanders P. STAR AF II Investigators. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. N Engl J Med. 2015;372: 1812–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408288>
- Weerasooriya R., Khairy P., Litalien J., Macle L., Hocini M., Sacher F., Lellouche N., Knecht S., Wright M., Nault I., Miyazaki S., Scavee C., Clementy J., Haissaguerre M., Jais P. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? J Am Coll Cardiol. 2011;57:160–166. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.05.061>
- Тарасов П.С. Хирургические подходы к лечению пациентов с фибрилляцией предсердий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2016;(4):39-43. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2016-4-39-43>
- Deneke T., Jais P., Scaglione M., Schmitt R., Di Biase L., Christopoulos G., Schade A., Mugge A., Bansmann M., Nentwich K., Muller P., Krug J., Roos M., Halbfass P., Natale A., Gaita F., Haines D. Silent cerebral events/lesions related to atrial fibrillation ablation: a clinical review. J Cardiovasc Electrophysiol. 2015;26:455–463. <https://doi.org/10.1111/jce.12608>
- Klein A.L., Grimm R.A., Murray R.D., Apperson-Hansen C., Asinger R.W., Black I.W., Davidoff R., Erbel R., Halperin J.L., Orsinelli D.A., Porter T.R., Stoddard M.F.; Assessment of



Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2001;344:1411–20. <https://doi.org/10.1056/NEJM200105103441901>

19. Meier B., Blaauw Y., Khattab A.A., Lewalter T., Sievert H., Tondo C., Glikson M. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion. *Europace*. 2014;16:1397–416. <https://doi.org/10.1093/europace/euu174>

20. Lewalter T., Kanagaratnam P., Schmidt B., Rosenqvist M., Nielsen-Kudsk J.E., Ibrahim R., Albers B.A., Camm A.J. Ischaemic stroke prevention in patients with atrial fibrillation and high bleeding risk: opportunities and challenges for percutaneous left atrial appendage occlusion. *Europace*. 2014;16:626–30. <https://doi.org/10.1093/europace/euu069>

21. Fountain R.B., Holmes D.R., Chandrasekaran K., Packer D., Asirvatham S., Van Tassel T.R., Turi Z. The PROTECT AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTiOn in Patients with Atrial Fibrillation) trial. *Am Heart J*. 2006; 151:956–61. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.02.005>

22. Holmes D.R., Reddy V.Y., Turi Z.G., Doshi S.K., Sievert H., Buchbinder M., Mullin C.M., Sick P. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2009;374:534–42. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61343-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61343-X)

23. Reddy V.Y., Holmes D., Doshi S.K., Neuzil P., Kar S. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation*. 2011;123:417–424. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.976449>

24. Swaans M.J., Post M.C., Rensing B.J., Boersma L.V. Ablation for atrial fibrillation in combination with left atrial appendage closure: first results of a feasibility study. *J Am Heart Assoc*. 2012;1:e002212. <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.002212>

25. Holmes D., Kar S., Price M., Whisenant B., Sievert H., Doshi S.K., Huber K., Reddy V.Y. Prospective Randomized

Evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long-Term Warfarin Therapy. The PREVAIL Trial. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014; 64: 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.029>

26. Park J.W., Bethencourt A., Sievert H., Santoro G., Meier B., Walsh K., Lopez-Minguez J.R., Meerkin D., Valdés M., Ormerod O., Leithäuser B. Left atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug in atrial fibrillation: initial European experience. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011; 77: 700–706. <https://doi.org/10.1002/ccd.22764>

27. Sharma S.P., Park P., Lakkireddy D. Left Atrial Appendages Occlusion: Current Status and Prospective. *Korean Circ J*. 2018 Aug;48(8):692–704. <https://doi.org/10.4070/kcj.2018.0231>

28. Kar S., Hou D., Jones R., Werner D., Swanson L., Tischler B., Stein K., Huibregtse B., Ladich E., Kutys R., Virmani R. Impact of Watchman and Amplatzer Devices on Left Atrial Appendage Adjacent Structures and Healing Response in a Canine Model. *JACC Cardiovascular Interventions*. 2014; 7: 801–9. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.03.003>

29. Calvo N., Salterain N., Arguedas H., Macias A., Esteban A., Garcia de Yebenes M., Gavira J.J., Barba J., García-Bolao I. Combined catheter ablation and left atrial appendage closure as a hybrid procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17:1533–40. <https://doi.org/10.1093/europace/euv070>

30. Fassini G., Conti S., Moltrasio M., Maltagliati A., Tundo F., Riva S., Dello Russo A., Casella M., Majocchi B., Zucchetti M., Russo E., Marino V., Pepi M., Tondo C. Concomitant cryoballoon ablation and percutaneous closure of left atrial appendage in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2016 Nov;18(11):1705–1710. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euw007>

31. Якубов А.А., Романов А.Б., Артеменко С.Н., Лосик Д.В., Шабанов В.В., Елесин Д.А., Стрельников А.Г., Степин И.Г., Абашкин С.А., Покушалов Е.А. Имплантация окклюдера ушка левого предсердия и изоляция легочных вен у пациентов с фибрилляцией предсердий. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015;19(4):108–118. <http://doi.org/10.21688/1681-3472-2015-4-108-118>

## REFERENCES

1. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., Castella M., Diener H.C., Heidbuchel H., Hendriks J., Hindricks G., Manolis A.S., Oldgren J., Popescu B.A., Schotten U., Van Putte B., Vardas P. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893–2962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>

2. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A., Chang Y., Henault L.E., Selby J.V., Singer D.E. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370–2375.

3. Goldman M.E., Pearce L.A., Hart R.G., Zabalgoitia M., Asinger R.W., Safford R., Halperin J.L. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study). *J Am Soc Echocardiogr*. 1999;12:1080–1087.

4. Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P., Larson M.G., Levy D., Vasan R.S., D'Agostino R.B., Massaro J.M., Beiser A., Wolf P.A., Benjamin E.J. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110:1042–1046. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42>

5. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R., Savelieva I., Atar D., Hohnloser S.H., Hindricks G., Kirchhof P. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012;14:1385–413. <https://doi.org/10.1093/europace/eus305>

6. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis:

antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–67.

7. Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J., Ezekowitz M., Healey J.S., Oldgren J., Yang S., Alings M., Kaatz S., Hohnloser S.H., Diener H.C., Franzosi M.G., Huber K., Reilly P., Varrone J., Yusuf S. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123:2363–72. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747>

8. Nieuwlaat R., Capucci A., Lip G.Y., Olsson S.B., Prins M.H., Nieman F.H., Lopez-Sendon J., Vardas P.E., Aliot E., Santini M., Crijns H.J. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2006;27:3018–3026. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl015>

9. Mohanty S., Mohanty P., Di Biase L., Bai R., Santangeli P., Casella M., Dello Russo A., Tondo C., Themistoclakis S., Raviele A., Rossillo A., Corrado A., Pelargonio G., Forleo G., Natale A. Results from a single-blind, randomized study comparing the impact of different ablation approaches on long-term procedure outcome in coexistent atrial fibrillation and flutter (APPROVAL). *Circulation* 2013;127:1853–60. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001855>

10. Pappone C., Augello G., Sala S., Gugliotta F., Vicedomini G., Gulletta S., Paglino G., Mazzone P., Sora N., Greiss I., Santagostino A., LiVolsi L., Pappone N., Radinovic A., Manguso F., Santinelli V. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2340–2347. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.08.037>

11. Stabile G., Bertaglia E., Senatore G., De Simone A., Zoppo F., Donnici G., Turco P., Pascotto P., Fazzari M., Vitale D.F. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation for the Cure of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J*. 2006;27:216–221. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi583>
12. Oral H., Pappone C., Chugh A., Good E., Bogun F., Pelosi F. Jr., Bates E.R., Lehmann M.H., Vicedomini G., Augello G., Agricola E., Sala S., Santinelli V., Morady F. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2006;354:934–941. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050955>
13. Calkins H., Reynolds M.R., Spector P., Sondhi M., Xu Y., Martin A., Williams C.J., Sledge I. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2:349–361. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.108.824789>
14. Verma A., Jiang C.Y., Betts T.R., Chen J., Deisenhofer I., Mantovan R., Macle L., Morillo C.A., Haverkamp W., Weerasooriya R., Albenque J.P., Nardi S., Menardi E., Novak P., Sanders P. STAR AF II Investigators. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;372: 1812–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408288>
15. Weerasooriya R., Khairy P., Litalien J., Macle L., Hocini M., Sacher F., Lellouche N., Knecht S., Wright M., Nault I., Miyazaki S., Scavee C., Clementy J., Haissaguerre M., Jais P. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:160–166. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.05.061>
16. Tarasov R.S. Surgical approaches to treatment of patients with atrial fibrillation. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2016;(4):39-43. (In Russian) <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2016-4-39-43>
17. Deneke T., Jais P., Scaglione M., Schmitt R., Di Biase L., Christopoulos G., Schade A., Mugge A., Bansmann M., Nentwich K., Muller P., Roos M., Halbfass P., Natale A., Gaita F., Haines D. Silent cerebral events/lesions related to atrial fibrillation ablation: a clinical review. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26:455–463. <https://doi.org/10.1111/jce.12608>
18. Klein A.L., Grimm R.A., Murray R.D., Apperson-Hansen C., Asinger R.W., Black I.W., Davidoff R., Erbel R., Halperin J.L., Orsinelli D.A., Porter T.R., Stoddard M.F.; Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2001;344:1411–20. <https://doi.org/10.1056/NEJM200105103441901>
19. Meier B., Blaauw Y., Khatib A.A., Lewalter T., Sievert H., Tondo C., Glikson M. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion. *Europace*. 2014;16:1397–416. <https://doi.org/10.1093/europace/euu174>
20. Lewalter T., Kanagaratnam P., Schmidt B., Rosenqvist M., Nielsen-Kudsk J.E., Ibrahim R., Albers B.A., Camm A.J. Ischaemic stroke prevention in patients with atrial fibrillation and high bleeding risk: opportunities and challenges for percutaneous left atrial appendage occlusion. *Europace*. 2014;16:626–30. <https://doi.org/10.1093/europace/euu069>
21. Fountain R.B., Holmes D.R., Chandrasekaran K., Packer D., Asirvatham S., Van Tassel T.R., Turi Z. The PROTECT AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTION in Patients with Atrial Fibrillation) trial. *Am Heart J*. 2006; 151:956–61. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.02.005>
22. Holmes D.R., Reddy V.Y., Turi Z.G., Doshi S.K., Sievert H., Buchbinder M., Mullin C.M., Sick P. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2009;374:534–42. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61343-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61343-X)
23. Reddy V.Y., Holmes D., Doshi S.K., Neuzil P., Kar S. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation*. 2011;123:417–424. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.976449>
24. Swaans M.J., Post M.C., Rensing B.J., Boersma L.V. Ablation for atrial fibrillation in combination with left atrial appendage closure: first results of a feasibility study. *J Am Heart Assoc*. 2012;1:e002212. <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.002212>
25. Holmes D., Kar S., Price M., Whisenant B., Sievert H., Doshi S.K., Huber K., Reddy V.Y. Prospective Randomized Evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long-Term Warfarin Therapy. The PREVAIL Trial. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014; 64: 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.029>
26. Park J.W., Bethencourt A., Sievert H., Santoro G., Meier B., Walsh K., Lopez-Minguez J.R., Meerkin D., Valdés M., Ormerod O., Leithäuser B. Left atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug in atrial fibrillation: initial European experience. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011; 77: 700–706. <https://doi.org/10.1002/ccd.22764>
27. Sharma S.P., Park P., Lakkireddy D. Left Atrial Appendages Occlusion: Current Status and Prospective. *Korean Circ J*. 2018 Aug;48(8):692-704. <https://doi.org/10.4070/kcj.2018.0231>
28. Kar S., Hou D., Jones R., Werner D., Swanson L., Tischler B., Stein K., Huibregtse B., Ladich E., Kutys R., Virmani R. Impact of Watchman and Amplatzer Devices on Left Atrial Appendage Adjacent Structures and Healing Response in a Canine Model. *JACC Cardiovascular Interventions*. 2014; 7: 801–9. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.03.003>
29. Calvo N., Salterain N., Arguedas H., Macias A., Esteban A., Garcia de Yebenes M., Gavira J.J., Barba J., García-Bolao I. Combined catheter ablation and left atrial appendage closure as a hybrid procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17:1533–40. <https://doi.org/10.1093/europace/euv070>
30. Fassini G., Conti S., Moltrasio M., Maltagliati A., Tundo F., Riva S., Dello Russo A., Casella M., Majocchi B., Zucchetti M., Russo E., Marino V., Pepi M., Tondo C. Concomitant cryoballoon ablation and percutaneous closure of left atrial appendage in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2016 Nov;18(11):1705-1710. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euw007>
31. Yakubov A. A., Romanov A. B., Artemenko S. N., Losik D. V., Shabanov V. V., Elesin D. A., Strel'nikov A. G., Stenin I. G., Abashkin S. A., Pokushalov E. A. Left atrial appendage closure device implantation and pulmonary vein isolation as a comprehensive treatment for atrial fibrillation. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya* 2015;19(4): 108–118. (In Russian) <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2015-4-108-118>

**Для цитирования:** Н.А. Кочергин, В.И. Ганюков, С.Е. Мамчур, О.А. Трубникова. Комбинированное лечение неклапанной фибрилляции предсердий: изоляция легочных вен и окклюзия ушка левого предсердия. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7 (4S): 86-93. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-86-93

**To cite:** N.A. Kochergin, V.I. Ganyukov, S.E. Mamchur, O.A. Trubnikova. Combination of pulmonary vein isolation and left atrial appendage closure for non-valvular atrial fibrillation. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018; 7 (4S): 86-93. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-86-93



УДК 616.12-008.311: 616.12-008.318.5:616-005.4: 616-008.63

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-94-100

## ПРОЛОНГИРОВАННЫЙ ЭКГ-МОНИТОРИНГ. ЗНАЧЕНИЕ В ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Т.Ю. Чичкова<sup>1</sup> ✉, С.Е. Мамчур<sup>1</sup>, Е.А. Хоменко<sup>1,2</sup>, О.М. Поликутина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; <sup>2</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

### Основные положения

- Настоящий обзор включает данные актуальных исследований последних лет, посвященных теме пролонгированного мониторинга и его значения в профилактике тромбоэмболических событий, и позволяет оптимизировать подходы к ведению пациентов с ФП и эмболическими инсультами.
- Назначение антитромботической терапии всем пациентам, перенесшим эмбологенный инсульт из неуточненного источника, сопряжено с увеличением риска геморрагических осложнений без влияния на частоту повторных событий.

### Резюме

В настоящем обзоре представлены современные данные по применению пролонгированного ЭКГ-мониторинга для ведения пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Пролонгированный ЭКГ мониторинг позволяет получить большой объем диагностической информации и оптимизировать ведение пациентов с асимптомным течением ФП путем своевременного назначения антикоагулянтной терапии. Это имеет принципиальное значение в профилактике тромбоэмболических осложнений.

**Ключевые слова** Фибрилляция предсердий • Имплантируемый петлевой регистратор ЭКГ • Инсульт

Поступила в редакцию: 11.07.18; поступила после доработки: 15.08.18; принята к печати: 05.09.18

## LONG-TERM ECG MONITORING. SIGNIFICANCE FOR PRIMARY AND SECONDARY PREVENTION OF THROMBOEMBOLIC EVENTS IN ATRIAL FIBRILLATION

T.Y. Chichkova<sup>1</sup> ✉, S.E. Mamchur<sup>1</sup>, E.A. Khomenko<sup>1,2</sup>, O.M. Polikutina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; <sup>2</sup>State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region "Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary n.a. Academician L.S. Barbarash", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

### Highlights

- The article presents a review of recent studies on prolonged monitoring and its potential in the prevention of thromboembolic events. The provided evidences allow optimizing approaches to the management of patients with AF and embolic strokes.
- The prescription of antithrombotic therapy to all patients with embolic stroke of uncertain source is associated with an increased risk of hemorrhagic complications without affecting the rate of repeated events.

### Abstract

The review presents current data on the use of the long-term ECG monitoring for the management of patients with atrial fibrillation (AF). Long-term ECG monitoring allows receiving large amounts of diagnostic data and optimizes clinical management by the timely start of anticoagulant therapy in the patients with silent AF. This is a crucial issue for prevention of thromboembolic events.

**Keywords** Atrial fibrillation • Implantable loop recorder • Stroke

Received: 11.07.18; received in revised form: 15.08.18; accepted: 05.09.18

Для корреспонденции: Чичкова Татьяна Юрьевна, e-mail: chi4cova@ya.ru; адрес: 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновский бульвар, 6

Corresponding author: Chichkova Tatyana Yu., e-mail: chi4cova@ya.ru; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnoviy Blvd.



## Список сокращений

ФП	– фибрилляция предсердий	ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ТЭО	– тромбоэмболические осложнения	ТП	– трепетание предсердий
ЭКГ	– электрокардиограмма	ТИА	– транзиторная ишемическая атака
ХМ-ЭКГ	– Холтеровское мониторирование электрокардиограммы		

Несмотря на большие успехи в диагностике и лечении ФП, включая активное развитие интервенционных подходов, следует признать, что применение антикоагулянтов является самым важным компонентом лечения независимо от выбранной стратегии и позволяет сократить частоту развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО) на 64% [1].

Пожалуй, одной из главных проблем в лечении фибрилляции является высокая распространенность ее асимптомной или малосимптомной форм, что существенно затрудняет выявление аритмии, но вовсе не приводит к снижению риска ассоциированных тромбоэмболий. Известно, что даже у пациентов с симптомной ФП львиная доля пароксизмов протекает скрыто [2]. Более того, после интервенционного лечения аритмия нередко переходит в разряд асимптомной, вероятно, за счет меньшей продолжительности эпизодов, более низкой частоты сердечных сокращений и нейромодуляторного эффекта вмешательства. Так, в исследовании DISCERN AF было выявлено практически четырехкратное увеличение соотношения частоты асимптомных эпизодов аритмии к симптомным после аблации [3]. Учет наличия только симптомных эпизодов ФП может переоценивать результаты интервенционного лечения, что в настоящее время является основанием для экспертного мнения о неопределенно длительном периоде применения антикоагулянтов с учетом риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО) независимо от результатов аблации и продолжительности периода удержания синусового ритма. Применение интервенционного подхода доказанно влияет лишь на симптомность аритмии, что также легло в основу действующих рекомендаций [4]. Большой интерес представляют работы по применению имплантируемых петлевых регистраторов ЭКГ с подключением к системе удаленного мониторинга с целью осуществления прерывистой антикоагулянтной терапии или решения вопроса о ее отмене. В пилотном исследовании REACT.COM 59 пациентам с пароксизмальной ФП (CHA2DS2VASc 1-2 балла) были имплантированы петлевые регистраторы ЭКГ, опрос которых проводился ежедневно. В случае отсутствия эпизодов ФП длительностью более 1 часа антикоагулянты отменялись, их прием возобновлялся на 30 дней после детекции эпизода ФП. Конечными точками в исследовании были длительность приема антико-

агулянтов (в днях), инсульты и кровотечения. При этом у 18 пациентов (31%) за период наблюдения развилось 35 эпизодов ФП, потребовавших антикоагуляции. Такой подход с быстрым достижением необходимого уровня антикоагуляции в случае развития пароксизма позволил сократить прием антикоагулянтов на 94 %. Тромбоэмболических событий выявлено не было [5].

В исследование Zuern et al. включались пациенты с пароксизмальной ФП, которым выполнялась катетерная аблация с последующей имплантацией петлевого регистратора и отменой антикоагулянтов. Опрос устройства проводился ежедневно, и в случае, если нагрузка ФП составляла 1 час в сутки и более, что являлось конечной точкой исследования, пациент оповещался о необходимости возобновления антикоагулянтной терапии. За 32±12 месяцев только в 21 случае (32%) потребовалось возобновление приема антикоагулянтов. ТЭО также детектировано не было [6]. В силу различных причин в настоящее время подобную модель сложно представить в реальной клинической практике. Однако, если проблеме асимптомной ФП после аблации можно решить путем пролонгации сроков назначения антикоагулянтов, то у пациентов с исходно асимптомным течением ФП нередко дебютирует с развития ОНМК, и на первый план выходят вопросы вторичной профилактики эмболического события. Следует заметить, что кардиоэмболические инсульты, ассоциированные с наличием фибрилляции, сопровождаются большей тяжестью. По данным Фрамингемского исследования, смертность через 30 дней после ОНМК данного типа среди пациентов, не принимающих антитромботическую терапию, достигает 24% [7]. В исследовании Feng et al. с включением 10399 пациентов, перенесших ОНМК, кумулятивный риск развития повторного инсульта через 1, 6 месяцев, 1 и 4 года составил соответственно 1,8, 5,0, 8,0 и 18,1% [8]. Единственным методом преодоления данной диагностической проблемы и оптимизации антитромботической терапии является применение пролонгированного мониторинга ЭКГ [4, 9]. Многочисленные исследования демонстрируют схожую закономерность: чем больше срок мониторирования, тем выше процент выявления ФП [10]. Большой интерес представляет исследование Ziegler et al. В ретроспективный анализ было включено 574 пациента

с имплантированными внутрисердечными устройствами и наличием хотя бы 1 эпизода ФП в течение 3 месяцев до имплантации. Пациенты наблюдались в течение года, а затем был проведен сравнительный ретроспективный анализ эффективности различных стратегий мониторинга, которые были смоделированы путем выделения соответствующих временных интервалов в одной и той же группе пациентов на основании данных устройства. Изучались следующие стратегии: 24-часового ХМ-ЭКГ 1 раз в год, 1 раз в 3 месяца и 1 раз в месяц, а также непрерывного мониторингирования в течение 7 и 30 дней и симптом-зависимого контроля. Эпизоды ФП/ТП были выявлены в 151 (26%), 262 (46%), 343 (60%) случаях при 24-часовом мониторингировании 1 раз в год, месяц и квартал, соответственно и в 236 (41%) и 312 (54%) – при непрерывном 7- и 30-дневном мониторинге. Симптом-индуцированный контроль выявил ФП у 324 пациентов (67,1%). В то же время непрерывный мониторинг позволил детектировать ФП у 483/574 (84,1%) пациентов. Таким образом, было показано, что чем чаще и дольше осуществляется мониторинг, тем выше чувствительность метода, в то время как прогностическое значение отрицательного результата крайне мало и составило 21,5, 29,2, 39,4, 26,9 и 34,7% соответственно [11].

Совершенствование имплантируемых внутрисердечных устройств в виде возможности записи внутрисердечных электрограмм высокого качества и появление дополнительных программных модулей для их анализа позволило осуществлять непрерывное мониторингирование ЭКГ, которое не только легло в основу крупных клинических исследований, но и нашло применение в клинической практике. Тем не менее, следует заметить, что такой подход лимитирован показаниями к имплантации данных устройств. Кроме того, в коррекции брадисистолии обычно нуждаются пациенты с исходно существующей органической патологией сердечно-сосудистой системы, что само по себе является фактором риска сосудистых событий. В исследовании TRENDS в течение первых месяцев после имплантации устройства в 60% случаев были выявлены эпизоды мерцательной аритмии. По данным Ziegler et al., бессимптомная ФП продолжительностью 5 минут и более за 12 месяцев наблюдения была выявлена в 28% случаев среди пациентов, перенесших ТИА или ишемический инсульт [11].

В настоящее время нет полного понимания взаимосвязи между наличием асимптомных эпизодов ФП и риском развития инсульта. Так, авторы одного из крупных исследований ASSERT заключают, что ФП не всегда является непосредственной причиной инсульта, а представляет собой один из факторов риска его развития у пациентов с другими сердечно-сосудистыми рисками. В данное исследование было включено 2580 пациентов старше 65

лет без наличия устойчивой мерцательной аритмии в анамнезе и не принимающих антикоагулянты по другим причинам, которым были имплантированы двухкамерные внутрисердечные устройства. Период наблюдения составил 2,5 года, а в качестве первичной конечной точки изучался факт развития ишемического инсульта с оценкой его типа на основании визуализации и клинической картины. В исследовании выявлено 44 случая ОНМК. Лишь в 14 (менее 20%) случаях были выявлены эпизоды ФП в течение 1 месяца до события. Из них 8 (57%) были отнесены к кардиоэмболическому типу (эмболия кортикальных ветвей), 5 (36%) – к лакунарному и 1 (7%) ассоциирован с патологией крупных артерий. Абсолютная частота развития ОНМК составила 1,7% в год среди пациентов с асимптомной ФП, в то время как среди симптомных пациентов с аналогичными значениями CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc риск составил 4,0% в год [12]. Таким образом, менее чем в 20% случаев причинная связь с развитием ОНМК была признана возможной. В исследовании не было выявлено и различий при анализе тяжести ОНМК [13]. Аналогичные данные продемонстрировало исследование TRENDS. Дополнительный анализ результатов этих исследований также позволил предположить, что не только сам факт наличия ФП, но и ее нагрузка имеет значение в развитии эмболических осложнений. В анализе ASSERT риск развития инсульта увеличивался лишь при времени самого длительного эпизода ФП более 24 часов [14]. В исследовании TRENDS риск инсульта увеличивался при нагрузке ФП более 5,5 часов в сутки [15]. Таким образом, результаты исследований TRENDS и ASSERT показывают, что ФП действительно является частой находкой среди пациентов с имплантированными внутрисердечными устройствами и может выступать как один из факторов риска развития ТЭО, а в ряде случаев являться его причиной. В рандомизированном исследовании Sanna et al. был проведен сравнительный анализ пролонгированного мониторинга ЭКГ с применением петлевого регистратора ЭКС и стандартного 24-часового ХМ-ЭКГ для детекции ФП у пациентов с криптогенным инсультом. В исследование включен 441 пациент – 220 в группу контроля и 221 в группу пролонгированного мониторинга. В качестве конечной точки оценивалось время до первого устойчивого эпизода ФП (длительностью более 30 секунд). К 6 месяцам ФП была выявлена у 8,9% (n = 19) пациентов группы петлевого регистратора и у 1,4% (n = 3) – в группе стандартного наблюдения (ОШ 6,4; 95% ДИ 1,9-21,7, p<0,001), а к 12 месяцам – 12,4% (n = 29) против 2,0% (n = 4), (ОШ 7,3; 95% ДИ 2,6-20,8; p<0,001) [16].

Примерно в 20% случаев при эмболических ОНМК не удается установить источник эмболии. Целый ряд клинических исследований был нацелен

на изучение эффективности рутинного назначения антикоагулянтов данной категории больных. Первым исследованием было WARSS с включением 576 пациентов с криптогенными инсультами, рандомизированных в группы терапии варфарином и аспирином. Преимуществ относительно эффективности антикоагулянтной терапии выявлено не было [17]. Недавно были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного исследования NAVIGATE ESUS, целью которого было сравнение эффективности назначения ривароксабана против аспирина пациентам с эмболическими инсультами из неясного источника. В исследование было включено 7213 пациентов. Оно было досрочно прекращено через 11 месяцев ввиду отсутствия преимуществ относительно эффективности: повторные ОНМК развились в 158 случаях (4,7%) в группе ривароксабана и в 156 (4,7%) в группе аспирина (ОШ 1,07; 95% ДИ 0,87-1,33,  $p = 0,52$ ) – и значимого увеличения частоты развития больших кровотечений в группе антикоагулянтной терапии: 62 (1,8%) против 23 (0,7%) в группе аспирина (ОШ 2,72; 95% ДИ 1,68-4,39,  $p < 0,001$ ) [18]. В настоящее время результаты аналогичных исследований по применению дабигатрана (RE-SPECT ESUS) и апиксабана (ATTICUS) не опубликованы [19, 20].

По данным Verma et al., пролонгированный ЭКГ мониторинг в течение 30 суток после развития эмболического инсульта из неустановленного источника позволяет выявить ФП лишь в 3,5-5,6% случаев, а к 3 годам – лишь в 33,6–35,8%. Очевидно, до 2/3 таких инсультов не были связаны с ФП. Учитывая высокий риск кровотечений у данной категории больных, антикоагулянты не должны применяться рутинно, а пролонгированный мониторинг ЭКГ с имплантацией петлевых регистраторов является оправданным выбором для реализации персонализированного подхода [21]. Результаты данных исследований еще раз подтверждают, что механизмы инсульта не всегда очевидны, и далеко не все случаи криптогенных и даже эмболических инсультов связаны с развитием ФП [22].

Имплантируемые подкожно петлевые ЭКГ-регистраторы в последние годы представляют большой интерес, так как позволяют осуществлять непрерывный ЭКГ-мониторинг продолжительностью до 3 лет. Полюса устройства позиционируются таким образом, чтобы осуществлять запись, аналогичную отведению поверхностной электрограммы. Современные кардиомониторы оснащены различными алгоритмами детекции ФП. Имеющиеся в доступности на мировом рынке устройства – BioMonitor (Biotronik, Германия), St. Jude Confirm (St. Jude Medical, США) не имеют регистрации на территории РФ, что ограничивает их использование в российской клинической практике. В настоящее время единственным зарегистрированным в нашей стране устройством является Reveal XT (Medtronic, США), оснащенное алгоритмом детекции ФП и мо-

дулем дискриминации шумов. В настоящее время ожидается регистрации устройство Reveal LINQ, характеризующееся не только меньшими размерами и упрощенным методом имплантации, но и возможностью подключения к системе удаленного мониторинга. В мире самым современным из петлевых регистраторов является Reveal LINQ TruRhythm, снабженный более точными алгоритмами детекции тахи- и брадиаритмий. Тем не менее, их алгоритм детекции ФП, безусловно, уступает имплантированным антиаритмическим устройствам и основан на анализе RR-интервалов каждые 2 минуты. Наличие экстрасистолии, миопотенциального ингибирования, а также детекция внешних шумов, негативно влияют на специфичность метода [3, 23]. Возможность регистратора детектировать ФП зависит от чувствительности к зубцу R. В руководстве Medtronic Reveal LINQ рекомендованная амплитуда зубца R составляет не менее 0,3 мВ. [24]. При этом качество сигнала во многом определяется наличием внешних шумов, а также анатомическими особенностями пациента, в частности, выраженностью подкожной клетчатки. В работе Lee et al. показано, что при индексе массы тела более 35 кг/м<sup>2</sup> амплитуда зубца R становится меньше рекомендованной за счет смещений устройства [25]. В исследовании XPECT регистратор Reveal XT показал высокую чувствительность и специфичность в детекции ФП – 96,1 и 85,4% соответственно и высокую прогностическую ценность отрицательного результата – 97,4%. Кроме того, измеренная устройством нагрузка ФП коррелировала с данными ХМ ЭКГ, а суммарная точность детекции ФП достигала 98,5% [23]. В проспективном рандомизированном исследовании Podd et al. с включением 50 пациентов с пароксизмальной ФП было произведено сравнение эффективности двухкамерных пейсмейкеров и имплантируемых петлевых ЭКГ-регистраторов (Reveal XT) в детекции ФП. Пейсмейкеры были запрограммированы в режиме 0D0. Визиты с целью оценки эффективности проводились 1 раз в 3 месяца на протяжении 1 года. Также во всех случаях выполнялось 7-дневное мониторирование ЭКГ. Всего в группах ЭКС и петлевого регистратора выявлено 20744 и 11238 эпизодов аритмии соответственно. Корректное распознавание ФП в группе пейсмейкера было выше – 97 против 55%, как и предсказательное значение положительного результата – 100 против 58%,  $p < 0,001$ . При этом предсказательное значение отрицательного результата было сопоставимо в обеих группах – 100 против 92%,  $p = 0,76$  [26].

Таким образом, применение пролонгированного ЭКГ-мониторинга с помощью имплантируемых петлевых регистраторов оправдано у пациентов с эмболическими инсультами неясной этиологии с целью принятия обоснованных мер по вторичной профилактике, с целью первичной профилактики у пациентов,



имеющих факторы риска развития ОНМК и ФП, а также для оценки эффективности хирургического лечения аритмии, в том числе с целью решения вопроса о сроках пролонгации антикоагулянтной терапии. Все эти позиции по-прежнему активно обсуждаются и требуют подтверждения результатами крупных рандомизированных исследований. Тем не менее, сроки и методы ЭКГ-мониторирования должны быть персонализированы на основании клинической оценки специалистами неврологического и кардиологического профиля. Применение петлевых регистраторов ЭКГ является привлекательным диагностическим методом, представляющим большой клинический и научный интерес. Дальнейшее совершенствование устройств подобного типа с возможностью подключения к смартфону, разработка программного обеспе-

чения, позволяющего осуществлять регулярный контроль сердечного ритма и даже основных показателей гомеостаза, а также активное внедрение технологий подобного типа в рутинную практику в будущем приведет революцию в медицине.

### Конфликт интересов

Чичкова Т.Ю. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Мамчур С.Е. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Хоменко Е.А. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Поликутина О.М. заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

### Информация об авторах

*Чичкова Татьяна Юрьевна*, научный сотрудник лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

*Мамчур Сергей Евгеньевич*, доктор медицинских наук, заведующий отделом диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, заведующий лабораторией нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

*Хоменко Егор Александрович*, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», врач-сердечно-сосудистый хирург кабинета рентгенохирургических методов диагностики и лечения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация;

*Поликутина Ольга Михайловна*, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией ультразвуковых и электрофизиологических методов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

### Вклад авторов в статью

*ЧТЮ* – существенный вклад в концепцию исследования, получение и анализ данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*МСЕ* – анализ данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*ХЕА* – анализ данных, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*ПОМ* – анализ данных, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

### Author Information Form

*Chichkova Tatyana Yu.*, researcher at the Laboratory of Cardiac Arrhythmia and Pacing, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

*Mamchur Sergei E.*, PhD, Head of the Department of Cardiovascular Diseases Diagnosis, Head of the Laboratory of Cardiac Arrhythmia and Pacing, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

*Khomenko Yegor A.*, PhD, researcher at the Laboratory of Cardiac Arrhythmia and Pacing, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; interventional cardiologist at the State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region “Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary n.a. Academician L.S. Barbarash”, Kemerovo, Russian Federation;

*Polikutina Olga M.*, MD, PhD, Head of the Laboratory of Ultrasound and Electrophysiological Methods, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russia.

### Author Contribution Statement

*ChTYu* – significant contribution to the concept and design of the study, data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*MSE* – data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*KhYA* – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*POM* – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis; antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146: 857-867
- Hindricks G., Piorkowski C., Tanner H., Kobza R., Gerdsl-Li J.H., Carbucicchio C., Kottkamp H. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation.* 2005; 112(3): 307-313
- Verma A., Champagne J., Sapp J., Essebag V., Novak P., Skanes A., Morillo C.A., Khaykin Y., Birnie D. Discerning the incidence of symptomatic and asymptomatic episodes of atrial fibrillation before and after catheter ablation (DISCERN AF): a prospective, multicenter study. *JAMA Intern Med.* 2013; Vol. 173(2): 149-156. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.1561.
- 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. Available at: [http://www.heartrhythmjournal.com/article/S1547-5271\(17\)30590-8/fulltext](http://www.heartrhythmjournal.com/article/S1547-5271(17)30590-8/fulltext). (accessed 06.12.2018).
- Passman R., Leong-Sit P., Andrei A.C., Huskin A., Tomson T.T., Bernstein R. et al. Targeted anticoagulation for atrial fibrillation guided by continuous rhythm assessment with an insertable cardiac monitor: The Rhythm Evaluation for Anticoagulation With Continuous Monitoring (REACT.COM) pilot study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016; 27: 264-270. doi: 10.1111/jce.12864
- Zuern C.S., Killias A., Berlitz P., Seizer P., Gramlich M., Muller K. et al. Anticoagulation after catheter ablation of atrial fibrillation guided by implantable cardiac monitors. *PACE.* 2015; 38: 688-693. doi: 10.1111/pace.12625.
- Lin H.J., Wolf P.A., Kelly-Hayes M., Beiser A.S., Kase C.S., Benjamin E.J., D'Agostino R.B. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke.* 1996;27(10):1760-1764
- Feng W., Hendry R.M., Adams R.J. Risk of recurrent stroke, myocardial infarction, or death in hospitalized stroke patients. *Neurology.* 2010; 74(7): 588-593. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181cf776.
- Ziegler P.D., Koehler J.L., Mehra R. Comparison of continuous versus intermittent monitoring of atrial arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2006; 3(12): 1445-1452.
- Евтушенко В.В., Поликутина О.М., Мамчур С.Е., Чичкова Т.Ю., Романова М.П. Методы длительного амбулаторного мониторингирования электрокардиограммы: Обзор. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний; 2017; 6 (4): 133-137. doi: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-6-4-133-137>
- Ziegler P.D., Glotzer T.V., Daoud E.G., Wyse D.G., Singer D.E., Ezekowitz M.D., Koehler J.L., Hilker C.E. Incidence of newly detected atrial arrhythmias via implantable devices in patients with a history of thromboembolic events. *Stroke;* 2010; 41(2): 256-60. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.571455.
- Healey J.S., Connolly S.J., Gold M.R., Israel C.W., VanGelder I.C., Capucci A. et al. ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med;* 2012; 366 (2):120-129. doi: 10.1056/NEJMoa1105575.
- Perera K.S., Sharma M., Connolly S.J., Wang J., Gold M.R., Hohnloser S.H. et al. Stroke type and severity in patients with subclinical atrial fibrillation: An analysis from the Asymptomatic Atrial Fibrillation and Stroke Evaluation in Pacemaker Patients and the Atrial Fibrillation Reduction Atrial Pacing Trial (ASSERT). *Am Heart J.* 2018 Jul;201:160-163. doi: 10.1016/j.ahj.2018.03.027.
- Van Gelder I.C., Healey J.S., Crijns H.J.G.M., Wang J., Hohnloser S.H., Gold M.R. et al. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. *Eur Heart J;* (2017); 38 (17): 1339-1344. doi: 10.1093/eurheartj/ehx042.
- Glutzer T.V., Daoud E.G., Wyse D.G., Singer D.E., Ezekowitz M.D., Hilker C., Miller C., Qi. D., Ziegler P.D. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol;* 2009;2: 474-480. doi: 10.1161/CIRCEP.109.849638.
- Sanna T., Diener H.C., Passman R.S., Di Lazzaro V., Bernstein R.A., Morillo C.A. et al. Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2014; 370:2478-2486. DOI: 10.1056/NEJMoa1313600
- Sacco R.L., Prabhakaran S., Thompson J.L., Murphy A., Sciacca R.R., Levin B., Mohr J.P. Comparison of warfarin versus aspirin for the prevention of recurrent stroke or death: subgroup analyses from the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study. *Cerebrovasc Dis;* 2006;22(1):4-12. DOI: 10.1159/000092331
- Hart R.G., Sharma M., Mundl H., Kasner S.E., Bangdiwala S.I., Berkowitz S.D. et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med;* 2018; 7;378(23):2191-2201. DOI: 10.1056/NEJMoa1802686
- Diener H.C., Easton J.D., Granger C.B., Cronin L., Duffy C., Cotton D., Brueckmann M., Sacco R.L. Design of Randomized, double-blind, Evaluation in secondary Stroke Prevention comparing the Efficacy and safety of the oral Thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs. acetylsalicylic acid in patients with Embolic Stroke of Undetermined Source (RE-SPECT ESUS). *Int J Stroke;* 2015;10(8):1309-12. doi: 10.1111/ijss.12630.
- Apixaban for Treatment of Embolic Stroke of Undetermined Source (ATTICUS). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02427126?term=ATTICUS&rank=1>. (accessed 04.11.2018)
- Verma N., Ziegler P.D., Liu S., Passman R.S. Incidence of atrial fibrillation among patients with an embolic stroke of undetermined source: Insights from insertable cardiac monitors. *Int J Stroke.* 2018 Sep 10;1747493018798554. doi: 10.1177/1747493018798554
- Kamel H., Okin P.M., Elkind M.S., Iadecola C. Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke. Time for a New Model. *Stroke.* 2016 Mar;47(3):895-900. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012004.
- Hindricks G., Pokushalov E., Urban L., Taborsky M., Kuck K.H., Lebedev D. Performance of a New Leadless Implantable Cardiac Monitor in Detecting and Quantifying Atrial Fibrillation Results of the XPECT Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010 Apr;3(2):141-7. doi: 10.1161/CIRCEP.109.877852.
- Имплантируемый монитор: руководство врача. Medtronic. Режим доступа: [http://manuals.medtronic.com/content/dam/emanuals/crdm/CONTRIB\\_222015.pdf](http://manuals.medtronic.com/content/dam/emanuals/crdm/CONTRIB_222015.pdf) (Дата обращения 04.11.2018)
- Lee R., Mittal S.. Utility and limitations of long-term monitoring of atrial fibrillation using an implantable loop recorder. *Heart Rhythm;* 15(2): 287-295. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.09.009.
- Podd S.J., Sugihara C., Furniss S.S., Sulke N. Are implantable cardiac monitors the "gold standard" for atrial fibrillation detection? A prospective randomized trial comparing atrial fibrillation monitoring using implantable cardiac monitors and DDDR permanent pacemakers in post fibrillation ablation patients. *Europace;* 2016; 18: 1000-1005. doi: 10.1093/europace/euv367.

## REFERENCES

- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis; antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146: 857-867
- Hindricks G., Piorkowski C., Tanner H., Kobza R., Gerdsl-Li J.H., Carbucicchio C., Kottkamp H. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation.* 2005; 112(3): 307-313
- Verma A., Champagne J., Sapp J., Essebag V., Novak P., Skanes A., Morillo C.A., Khaykin Y., Birnie D. Discerning the

incidence of symptomatic and asymptomatic episodes of atrial fibrillation before and after catheter ablation (DISCERN AF): a prospective, multicenter study. *JAMA Intern Med.* 2013; Vol. 173(2): 149-156. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.1561.

4. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. Available at: [http://www.heartrhythmjournal.com/article/S1547-5271\(17\)30590-8/fulltext](http://www.heartrhythmjournal.com/article/S1547-5271(17)30590-8/fulltext). (accessed 06.12.2018).

5. Passman R., Leong-Sit P., Andrei A.C., Huskin A., Tomson T.T., Bernstein R. et al. Targeted anticoagulation for atrial fibrillation guided by continuous rhythm assessment with an insertable cardiac monitor: The Rhythm Evaluation for Anticoagulation With Continuous Monitoring (REACT.COM) pilot study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016; 27: 264-270. doi: 10.1111/jce.12864

6. Zuern C.S., Killias A., Berlitz P., Seizer P., Gramlich M., Muller K. et al. Anticoagulation after catheter ablation of atrial fibrillation guided by implantable cardiac monitors. *PACE.* 2015; 38: 688-693. doi: 10.1111/pace.12625.

7. Lin H.J., Wolf P.A., Kelly-Hayes M., Beiser A.S., Kase C.S., Benjamin E.J., D'Agostino R.B. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke.* 1996;27(10):1760-1764

8. Feng W., Hendry R.M., Adams R.J. Risk of recurrent stroke, myocardial infarction, or death in hospitalized stroke patients. *Neurology.* 2010; 74(7): 588-593. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181cf776.

9. Ziegler P.D., Koehler J.L., Mehra R. Comparison of continuous versus intermittent monitoring of atrial arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2006; 3(12): 1445-1452.

10. Evtushenko V.V., Polikutina O.M., Mamchur S.E., Chichkova T.Y., Romanova M.P. Methods for long-term ecg monitoring in the outpatient settings: a review. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2017;6(4):133-137. doi: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-6-4-133-137> (In Russian)

11. Ziegler P.D., Glotzer T.V., Daoud E.G., Wyse D.G., Singer D.E., Ezekowitz M.D., Koehler J.L., Hilker C.E. Incidence of newly detected atrial arrhythmias via implantable devices in patients with a history of thromboembolic events. *Stroke;* 2010; 41(2): 256-60. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.571455.

12. Healey J.S., Connolly S.J., Gold M.R., Israel C.W., VanGelder I.C., Capucci A. et al. ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med;* 2012; 366 (2):120-129. doi: 10.1056/NEJMoa1105575.

13. Perera K.S., Sharma M., Connolly S.J., Wang J., Gold M.R., Hohnloser S.H. et al. Stroke type and severity in patients with subclinical atrial fibrillation: An analysis from the Asymptomatic Atrial Fibrillation and Stroke Evaluation in Pacemaker Patients and the Atrial Fibrillation Reduction Atrial Pacing Trial (ASSERT). *Am Heart J.* 2018 Jul;201:160-163. doi: 10.1016/j.ahj.2018.03.027.

14. Van Gelder I.C., Healey J.S., Crijns H.J.G.M., Wang J., Hohnloser S.H., Gold M.R. et al. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. *Eur Heart J;* (2017); 38 (17): 1339-1344. doi: 10.1093/eurheartj/ehx042.

15. Glotzer T.V., Daoud E.G., Wyse D.G., Singer D.E.,

Ezekowitz M.D., Hilker C., Miller C., Qi. D., Ziegler P.D. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol;* 2009;2: 474-480. doi: 10.1161/CIRCEP.109.849638.

16. Sanna T., Diener H.C., Passman R.S., Di Lazzaro V., Bernstein R.A., Morillo C.A. et al. Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2014; 370:2478-2486. DOI: 10.1056/NEJMoa1313600

17. Sacco R.L., Prabhakaran S., Thompson J.L., Murphy A., Sciacca R.R., Levin B., Mohr J.P. Comparison of warfarin versus aspirin for the prevention of recurrent stroke or death: subgroup analyses from the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study. *Cerebrovasc Dis;* 2006;22(1):4-12. DOI: 10.1159/000092331

18. Hart R.G., Sharma M., Mundl H., Kasner S.E., Bangdiwala S.I., Berkowitz S.D. et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med;* 2018; 7;378(23):2191-2201. DOI: 10.1056/NEJMoa1802686

19. Diener H.C., Easton J.D., Granger C.B., Cronin L., Duffy C., Cotton D., Brueckmann M., Sacco R.L. Design of Randomized, double-blind, Evaluation in secondary Stroke Prevention comparing the Efficacy and safety of the oral Thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs. acetylsalicylic acid in patients with Embolic Stroke of Undetermined Source (RE-SPECT ESUS). *Int J Stroke;* 2015;10(8):1309-12. doi: 10.1111/ijss.12630.

20. Apixaban for Treatment of Embolic Stroke of Undetermined Source (ATTICUS). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02427126?term=ATTICUS&rank=1>. (accessed 04.11.2018)

21. Verma N., Ziegler P.D., Liu S., Passman R.S. Incidence of atrial fibrillation among patients with an embolic stroke of undetermined source: Insights from insertable cardiac monitors. *Int J Stroke.* 2018 Sep 10:1747493018798554. doi: 10.1177/1747493018798554

22. Kamel H., Okin P.M., Elkind M.S., Iadecola C. Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke. Time for a New Model. *Stroke.* 2016 Mar;47(3):895-900. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012004.

23. Hindricks G., Pokushalov E., Urban L., Taborsky M., Kuck K.H., Lebedev D. Performance of a New Leadless Implantable Cardiac Monitor in Detecting and Quantifying Atrial Fibrillation Results of the XPECT Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010 Apr;3(2):141-7. doi: 10.1161/CIRCEP.109.877852.

24. Implantiruemyj monitor: rukovodstvo vracha. Medtronic. Available at: [http://manuals.medtronic.com/content/dam/emanuals/crdm/CONTRIB\\_222015.pdf](http://manuals.medtronic.com/content/dam/emanuals/crdm/CONTRIB_222015.pdf) (accessed 04.11.2018)

25. Lee R., Mittal S.. Utility and limitations of long-term monitoring of atrial fibrillation using an implantable loop recorder. *Heart Rhythm;* 15(2): 287-295. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.09.009.

26. Podd S.J., Sugihara C., Furniss S.S., Sulke N. Are implantable cardiac monitors the "gold standard" for atrial fibrillation detection? A prospective randomized trial comparing atrial fibrillation monitoring using implantable cardiac monitors and DDDR permanent pacemakers in post fibrillation ablation patients. *Europace;* 2016; 18: 1000-1005. doi: 10.1093/europace/euv367.

**Для цитирования:** Т.Ю. Чичкова, С.Е. Мамчур, Е.А. Хоменко, О.М. Поликутина. Пролонгированный ЭКГ-мониторинг. Значение в первичной и вторичной профилактике тромбэмболических событий при фибрилляции предсердий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7 (4S): 94-100. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-94-100

**To cite:** T.Y. Chichkova, S.E. Mamchur, E.A. Khomenko, O.M. Polikutina. Long-term ECG monitoring. Significance for primary and secondary prevention of thromboembolic events in atrial fibrillation. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018; 7 (4S): 94-100. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-94-100



УДК 616.1; 612.6

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-101-107

## ДЛИНА ТЕЛОМЕР И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Р.Р. Салахов<sup>2,3</sup>, А.В. Понасенко<sup>1</sup> ✉

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновы бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; <sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт медицинской генетики», ул. Набережная реки Ушайки, 10, Томск, Российская Федерация, 634050; <sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Московский тракт, 2, Томск, Российская Федерация, 634050

### Основные положения

- Предельное количество делений всех типов соматических клеток ограничено длиной теломерных участков хромосом, которые укорачиваются с каждым последующим клеточным циклом.
- Индивидуальные особенности скорости укорочения теломерных участков хромосом связывают с преждевременным развитием процессов, ассоциированных со старением.
- Прослеживается зависимость между темпами развития клинических и субклинических проявлений атеросклероза и скоростью укорочения длины теломер.

### Резюме

Известно, что в течение жизни у людей происходит укорочение длины теломерных участков хромосом, ограничивающих количество делений клеток, которые имеют свой предел (предел Хейфлика). Считается, что эволюционно этот феномен является компромиссом для предотвращения риска развития рака. В то же время в современном обществе, в котором продолжительность жизни значительно возросла, укорочение теломерных участков хромосом может играть важную роль в развитии заболеваний, связанных со старением, и в первую очередь с такой группой патологий, как сердечно-сосудистые заболевания, являющиеся в 35% случаев причиной смерти в пожилом возрасте. В обзоре представлена информация, посвященная исследованиям, направленным на определение роли длины теломер в риске развития сердечно-сосудистых заболеваний и описание факторов, оказывающих влияние на изменение длины теломерных участков хромосом, а также возможных причин формирования геномной нестабильности вследствие повреждения теломерных участков хромосом.

### Ключевые слова

Теломеры • ДНК • Сердечно-сосудистые заболевания • Окислительный стресс • Геномная нестабильность

Поступила в редакцию: 12.09.18; поступила после доработки: 05.12.18; принята к печати: 26.12.18

## TELOMERE LENGTH AND CARDIOVASCULAR DISEASES

R.R. Salakhov<sup>2,3</sup>, A.V. Ponasenkov<sup>1</sup> ✉

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., 650002, Kemerovo, Russian Federation; <sup>2</sup>Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences" "Research Institute of Medical Genetics", 10, nab. R. Ushayki, 634000, Tomsk, Russia; <sup>3</sup>Siberian State Medical University, 2, Moskovsky trakt, 634055, Tomsk, Russia

### Highlights

- The maximum number of divisions of all types of somatic cells is limited by the length of the telomeric regions of chromosomes, which are shortened with each subsequent cell cycle.
- The speed of telomeric shortening is associated with the premature aging processes.
- The relationship between the progression of clinical and subclinical atherosclerosis and the speed of telomeric shortening has been reported.

Для корреспонденции: Понасенко Анастасия Валериевна, e-mail: [ponaav@kemcardio.ru](mailto:ponaav@kemcardio.ru); адрес: 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновы бульвар, 6

Corresponding author: Ponasenkov Anastasia V. e-mail: [ponaav@kemcardio.ru](mailto:ponaav@kemcardio.ru); address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnoviy blvd.

**Abstract**

Human telomere length shortens with aging and limits the number of cell divisions (Hayflick limit). This phenomenon is believed to be an evolutionary compromise to prevent the risk of cancer. However, the shortening of telomeres can play an important role in the development of age-associated diseases in the modern society with significantly increased life expectancy and, particularly, cardiovascular diseases, causing 35% of deaths among the elderly. The review provides the latest data from the studies aimed at determining the role of telomeres in the risk of developing cardiovascular diseases and describing the factors affecting the telomere length as well as possible causes of genomic instability due to the damage of telomeric regions.

**Keywords**

Telomeres • DNA • Cardiovascular diseases • Oxidative stress • Genomic instability

*Received: 12.09.18; received in revised form: 05.12.18; accepted: 26.12.18*

**Список сокращений**

АФК — активные формы кислорода  
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота  
ИБС — ишемическая болезнь сердца

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания  
LINE-1 — Long interspersed nuclear elements

**Введение**

Теломеры представляют собой нуклеопротеидные комплексы, состоящие из двухцепочечных повторов TTAGGG протяженностью до 15 килобаз и гуанин-богатых одноцепочечных повторов на 3'-концах. Протяженность таких концевых участков составляет до 150 оснований. Нуклеотидные основания, соединяясь со специфичными белками, образуют комплекс, составляющий телосому (шелтерин), необходимый для предотвращения деградации ДНК, рекомбинации и блокирующий слияние с другими хромосомами [1].

В активно делящихся клетках (эпидермальные клетки, клетки эпителия кишечника, активированные лимфоциты и клетки сперматогенеза, стволовые клетки, а также раковые и иммортализованные клетки) происходит восстановление длины теломер за счет специфического фермента теломеразы. В тканях, где клетки находятся в состоянии относительного покоя (большинство соматических клеток организма), активность фермента теломеразы либо отсутствует, либо значительно снижена [2, 3]. При недостаточной активности теломеразы постепенно происходит укорочение теломер. Укорочение происходит по завершении каждого клеточного цикла за счет потери небольшого участка ДНК на отстающей нити во время репликации. В обычных условиях чрезмерная репликация клеток и истощение теломер приводят к старению клеток, которое характеризуется остановкой клеточного цикла, уменьшением жизнеспособности клеток, а также изменениями в экспрессии генов. Впервые теоретическое предположение об ограниченности клеточного деления было высказано советским ученым Оловниковым [4, 5]. Данный феномен ограниченного клеточного деления был экспериментально подтвержден и получил название предел Хейфлика. Стареющие клетки могут сохраняться в естественных условиях достаточ-

но долго, прежде чем наступают патологические изменения, после чего они подвергаются апоптозу и поглощению фагоцитами [6].

Существует множество данных о динамике длины теломер с возрастом и их ассоциации с заболеваниями человека. К ним относятся ряд расстройств, связанных со старением, относящихся к двум категориям заболеваний, которые в значительной степени определяют продолжительность жизни людей в странах с высоким и средним уровнем дохода: рак и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Тем не менее, нет четкой концептуальной основы для биологической роли теломер в эволюции здоровья и болезней человека [7].

Поиск публикаций по теме статьи осуществлен с использованием библиотеки PubMed [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>] по ключевым словам «telomeres», «DNA», «cardiovascular diseases», «oxidative stress» без ограничения по времени публикации.

**Сердечно-сосудистые заболевания и роль теломер в развитии геномной нестабильности**

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности во всем мире. По данным ВОЗ, ежегодно от сердечно-сосудистой патологии умирает до 17,3 млн человек в год [8]. Возникновение сердечно-сосудистых заболеваний вызвано изменениями эндотелия сосудов, в том числе нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации, перепроизводством провоспалительных и протромботических молекул, а также окислительным стрессом [9]. При оценке в баллах риска возраст является самым сильным независимым прогностическим фактором сердечно-сосудистых заболеваний как для лиц среднего возраста, так и среди населения в возрасте 65 лет или старше [10, 11]. При старении происходит сложное взаимодействие

клеточных и молекулярных механизмов, приводящих к набору функциональных проблем, включающих ухудшение вазодилатации, увеличение жесткости артерий и ремоделирование внеклеточного матрикса, диффузное утолщение интимы и дисфункцию эндотелия [11]. Конкретные механизмы, с помощью которых возраст способствует сердечно-сосудистому риску, остаются предметом спекуляций. С классической точки зрения, факторы риска модулируют молекулярные механизмы производства активных форм кислорода (АФК) (супероксид-анионов, перекиси водорода и гидроксильных радикалов), которое с течением времени достигает высшей точки [12, 13] и выражается в эндотелиальной дисфункции, хроническом воспалении, репликативном старении и апоптозе эндотелиальных клеток. Постепенно формируется патологический фенотип сосудистой системы, что приводит к развитию сердечно-сосудистых событий.

Однако существуют альтернативные механизмы сосудистого старения, в условиях невозможности объяснения с помощью традиционных факторов риска, которые могут быть связаны с наличием геномной нестабильности, связанной с нарушением процессов репарации ДНК, вследствие повреждения как эндогенными факторами клеточного метаболизма, так химическими и физическими факторами [14]. При геномной нестабильности возникает повышенный уровень мутаций (изменение нуклеотидной последовательности, различные хромосомные перестройки, анеуплоидии). В последнее время все чаще появляется информация о том, что геномная нестабильность является основным фактором не только канцерогенеза, но и других патологических состояний организма, старения [14, 15.]. В настоящее время это направление привело к поиску и обсуждению возможных путей реализации патологических процессов, опосредованных последствиями геномной нестабильности на локальном сосудистом и системном уровнях, в ходе процессов старения. Изменение длины концевых участков хромосом – теломер является одним из механизмов клеточного старения и может приводить к потере функции клетки с последующим развитием различных патологических состояний, в том числе и сердечно-сосудистых заболеваний [16, 17]. Показано, что у добровольцев с неспецифическими хромосомными aberrациями (aberrации хромосомного типа и хроматидного типа) существует связь с относительной длиной теломерных участков хромосом. Авторы сделали предположение, что образование хромосомных aberrаций связано со структурой теломер, а именно с формированием теломерных анафазных мостиков различных хромосом. Тем самым показывая, что повреждение теломерных участков, в частности двухнитевых разрывов, – aberrации хромосомного типа, хотя изначально предполагалось,

что наибольшее значение будет идти по типу нарушения репликации и образования aberrаций по хроматидному типу [18]. В другом исследовании при изучении роли теломерных участков хромосом в формирование геномной нестабильности проводили воздействие рентгеновским излучением и протонным излучением на фибробласты. В результате было установлено, что рентгеновское излучение проводило к укорочению теломерных участков хромосом, а протонное облучение, наоборот, вызывало удлинение теломер. Кроме того, количество анафазных мостиков на 4 сутки после рентгеновского облучения было в 4 раза выше по сравнению с протонным, что также указывает на формирование aberrаций вследствие укорочения теломерных участков и формирования мостиков в результате двухнитевых разрывов [19]. В еще одном исследовании, выполненном на когорте здоровых норвежских мужчин ( $n = 364$ ), набранных в 1980–1999 годах, и у лиц с злокачественными новообразованиями ( $n = 49$ ) была проанализирована частота хромосомных aberrаций в фитогемагглютинин-стимулированных лимфоцитах периферической крови в зависимости от относительной средней длины теломер и метилирования ретротранспозона LINE-1. Были оценены aberrации хромосомного типа или хроматидного типа. Показано, что короткая относительная длина теломер и высокий уровень метилирования LINE-1 были связаны с высокой частотой полных хромосомных aberrаций. Кроме того, короткие теломеры связаны с aberrациями по хромосомному типу, а уровень метилирования – с aberrациями по хроматидному типу [20].

### Теломеры и многофакторные заболевания

В ряде работ было показано, что теломеры являются очень чувствительными к окислительному стрессу. Было высказано предположение, что повреждение ДНК, опосредованное окислительным стрессом, является важным фактором, определяющим укорочение теломер [21, 22]. Укорочение теломер вследствие действия свободных радикалов может объяснить разницу между расчетной потерей нуклеотидов в каждом делении (20 пар оснований) и фактическим укорочением (50–100 пар оснований) [23]. Популяционные исследования показали наличие связи между потреблением антиоксидантов и длиной теломер. Так, при сравнении выборки женщин с раком молочной железы ( $n = 1061$ ) с контрольной выборкой ( $n = 1108$ ), проживающих на территории двух округов штата Нью-Йорк (США), было показано, что короткие длины теломер были ассоциированы с более низким потреблением с пищей таких антиоксидантов, как бета каротин, витамин С и Е [24]. В другом исследовании при сравнении длин теломерных участков хромосом в выборке мужчин с раком предстательной железы ( $n = 612$ ) и контрольной выборке ( $n = 1049$ ) в зависимости



от образа жизни и диеты было показано, что употребление фруктов и овощей, а также физические упражнения ассоциированы с более высокими значениями длины теломер [25]. Кроме того, в одном пилотном исследовании было показано, что у мужчин повышение активности теломеразы коррелирует с более низкими концентрациями липопротеидов низкой плотности [26]. Психологический стресс также оказывает влияние на изменение длины теломер [27, 28].

Результаты исследований позволяют предположить, что укорочение теломер играет определенную роль в возникновении сосудистых фенотипов, связанных со старением. Люди с короткой средней длиной теломер демонстрируют двукратный риск аневризмы брюшной аорты ( $n = 190$ ) по сравнению с контрольной выборкой ( $n = 180$ ), у кого высокая средняя длина теломер ( $OR = 2,30$ ,  $p = 0,005$ ). Обе выборки на 93% состояли из мужчин со средним возрастом 69 лет [29; 30]. Кроме того, показана связь между укорочением теломер и факторами риска ССЗ: атеросклерозом [31, 32], жесткостью артериальной стенки (оценивается путем измерения скорости сонной-бедренной пульсовой волны), курением [33], ожирением [33], резистентностью к инсулину, сахарным диабетом 1 и 2 типа, гипертонией [34] и дисрегуляцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [35]. Кроме того, повышенная скорость укорочения теломер, за счет окислительного повреждения ДНК, была идентифицирована в циркулирующих эндотелиальных прогениторных клетках (ЕРС) у больных ИБС с метаболическим синдромом. Эти наблюдения указывают на то, что укорочение теломер в ЕРС через окислительное повреждение ДНК может ускорить сосудистую дисфункцию, способствуя развитию и прогрессированию ИБС [36]. В исследовании Weischer и соавт. проверена гипотеза о вкладе короткой длины теломер на риск развития инфаркта миокарда, ИБС и ранней смерти на 19838 добровольцах из двух проспективных исследований, наблюдаемых в течение 19 лет. За время наблюдения у 929 человек развился инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца диагностирована у 2038 лиц, и смерть наступила у 4342 человек. Исследователи показали, что длина теломер линейно уменьшается с увеличением возраста у мужчин и женщин ( $p = 7 \times 10^{-74}$  и  $p = 3 \times 10^{-125}$ , соответственно) на 14,5–20 оснований в год. Отношение риска (HR) развития конечных точек составил: 1,10 (1,01–1,19) для инфаркта миокарда, 1,06 (1,00–1,11) для ишемической болезни сердца, и 1,09 (1,05–1,13) для ранней смерти в зависимости длины теломер от укорочения на 1000 пар оснований [37]. Похожие результаты были получены в ходе мета-анализа двадцати четырех исследований (общее число обследованных 43725), из которых у 5566 человек была ИБС, и у 2834 человек были зарегистрированы цереброваскулярные заболевания в зависимости от

длины теломерных участков хромосом. Так, относительный риск развития ишемической болезни сердца при сравнении носителей коротких длин теломер с лицами, имеющими длинные теломерные участки, составил 1,54 (1,30–1,83) во всех исследованиях, 1,40 (1,15–1,70) в проспективных исследованиях и 1,80 (1,32; 2,44) в ретроспективных исследованиях. Относительный риск заболеваний сосудов головного мозга составил 1,42 (1,11–1,81). Короткие теломеры не были значимо связаны с риском цереброваскулярных заболеваний в проспективных исследованиях 1,14 (0,85–1,54), тем самым показав наличие обратной связи между длиной теломер лейкоцитов и риском развития ИБС [38].

В некоторых исследованиях [39, 40] показано, что больные с сердечно-сосудистыми заболеваниями особенно восприимчивы к воздействию стресса, а наличие сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, инсульт, хроническая обструктивная болезнь легких) часто приводят к ухудшению качества жизни. Так было продемонстрировано, что короткие длины теломер наблюдались у больных с хронической сердечной недостаточностью имеющих депрессивные расстройства или тип личности Д. Авторы исследования [41] предположили, что хронический стресс оказывает негативное влияние на процессы биологического старения. Снижение психического здоровья и наличие симптомов депрессии у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями также связаны с более быстрым прогрессированием заболевания и развитием неблагоприятного исхода [42].

## Заключение

В целом прослеживается связь между длиной теломер и развитием атеросклеротического поражения. Причем эта зависимость наблюдается как у лиц с клиническими [32, 43, 44] и субклиническими проявлениями атеросклероза [35, 45], так и при наличии таких факторов риска, как повышенные значения ИМТ [33, 46], сидячий образ жизни [47], резистентность к инсулину [33, 34, 48], курение [33]. Так, отрицательный эффект курения на длину теломер может быть обусловлен опосредованным действием табачного дыма как провоспалительного фактора и источника прооксидантов [49], а поскольку само атеросклеротическое поражение тоже представляет собой воспалительный процесс [50], то укорочение длины теломер, возможно, может происходить за счет вовлечения лейкоцитов в процесс воспаления и чувствительности теломер к воздействию АФК [51, 52]. Однако само по себе ускоренное укорочение длины теломер не может объяснить клинические проявления атеросклероза. Поскольку выявлено, что у людей, с короткими теломерами при рождении, во взрослом возрасте также будут короткие теломеры, независимо от темпов возраст-зависимого укорочения в течение жизни [53–55].

Приведенные экспериментальные работы в оценке роли теломер в геномной нестабильности показывают опосредованное влияние окислительного стресса на процессы укорочения теломер, что отражают результаты повреждения теломерных участков хромосом под воздействием радиационного излучения (накопления повреждений вследствие действия гидроксильных радикалов) и последующего нарушения восстановления теломер. Кроме того, принимая во внимание тот факт, что окислительный стресс является причиной укорочения теломер и развития возраст-зависимых заболеваний [56], существуют предположения о значимости длины теломер, которая может быть индикатором воздействия окислительного стресса и более высокого риска развития хронических заболеваний [57, 58]. Несмотря на то, что ассоциации между укорочением

теломер и сосудистыми нарушениями были продемонстрированы во многих исследованиях, потенциальное использование длины теломер в качестве биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний, а также других заболеваний, связанных с возрастом, остается неясным и требует дальнейшего изучения.

### Конфликт интересов

Р. Р. Салахов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А. В. Понасенко заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта № 16-003 Фонда «Поддержки молодых ученых в области биомедицинских наук».

### Информация об авторах

*Рамиль Ринатович Салахов*, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории популяционной генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт медицинской генетики», доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинко-диагностической лаборатории, врач клинко-диагностической лаборатории Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация;

*Понасенко Анастасия Валериевна*, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, врач клинко-диагностической лаборатории, врач-лабораторный генетик Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

### Вклад авторов в статью

*PPC* – получение, анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*ПАВ* – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

### Author Information Form

*Salakhov Ramil R.*, PhD, researcher at the Laboratory of Population Genetics, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences” “Research Institute of Medical Genetics”, Tomsk, Russian Federation; Associate Professor at the Department of Biochemistry and Molecular Biology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation;

*Ponassenko Anastasia V.*, PhD, Head of the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental and Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation.

### Author Contribution Statement

*RRS* – data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*PAV* – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Xin H., Liu D., Songyang Z. The telosome/shelterin complex and its functions. *Genome Biol.* 2008; 9(9):232. doi:10.1186/gb-2008-9-9-232.
- Bougel S., Renaud S., Braunschweig R., Loukinov D., Morse H.C. 3rd, Bosman F.T., Lobanenko V., Benhattar J. PAX5 activates the transcription of the human telomerase reverse transcriptase gene in B cells. *J Pathol.* 2010 Jan;220(1):87-96. doi: 10.1002/path.2620.
- de Lange T. How telomeres solve the end-protection problem. *Science.* 2009 Nov 13;326(5955):948-52. doi: 10.1126/science.1170633.
- Olovnikov A.M. A theory of marginotomy. The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon. *J Theor Biol.* 1973 Sep 14;41(1):181-90.
- Olovnikov A.M. Telomeres, telomerase, and aging: origin of the theory. *Exp Gerontol.* 1996 Jul-Aug;31(4):443-448.
- Pfeiffer V., Lingner J. Replication of telomeres and the regulation of telomerase. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013 May 1;5(5):a010405. doi: 10.1101/cshperspect.a010405.
- Codd V., Nelson C.P., Albrecht E., Mangino M., Deelen J., Buxton J.L. et al. Identification of seven loci affecting mean telomere length and their association with disease. *Nat Genet.* 2013 Apr;45(4):422-7, 427e1-2. doi: 10.1038/ng.2528.
- Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M., de Ferranti S., Despres J.-P., Fullerton H.J., Howard V.J. Heart disease and stroke statistics-2015 update: A report from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;131:e29-e322. doi:10.1161/CIR.0000000000000152.
- Hadi H.A.R., Carr C.S., Al Suwaidi J. Endothelial dysfunction: Cardiovascular risk factors, therapy, and outcome.

Vasc. Health Risk Manag. 2005;1:183–198.

10. Cooney M.T., Dudina A.L., Graham I.M. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: A review for clinicians. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;54:1209–1227. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.020.

11. North B.J., Sinclair D.A. The intersection between aging and cardiovascular disease. *Circ. Res.* 2012;110:1097–1108. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.246876.

12. Donato A.J., Black A.D., Jablonski K.L., Gano L.B., Seals D.R. Aging is associated with greater nuclear NF kappa B, reduced I kappa B alpha, and increased expression of proinflammatory cytokines in vascular endothelial cells of healthy humans. *Aging Cell.* 2008 Dec;7(6):805–12. doi:10.1111/j.1474-9726.2008.00438.x.

13. Tousoulis D., Kampoli A.M., Tentolouris Nikolaos Papageorgiou C., Stefanadis C. The role of nitric oxide on endothelial function. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2012;10:4–18.

14. Wu H., Roks A.J. Genomic instability and vascular aging: a focus on nucleotide excision repair. *Trends Cardiovasc Med.* 2014 Feb;24(2):61–8. doi:10.1016/j.tcm.2013.06.005.

15. Stone R.C., Horvath K., Kark J.D., Susser E., Tishkoff S.A., Aviv A. Telomere Length and the Cancer-Atherosclerosis Trade-Off. *PLoS Genet.* 2016 Jul 7;12(7):e1006144. doi: 10.1371/journal.pgen.1006144.

16. Lopez-Otin C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013;153:1194–1217. doi:10.1016/j.cell.2013.05.039.

17. Stanley S.E., Armanios M. The short and long telomere syndromes: paired paradigms for molecular medicine. *Curr Opin Genet Dev.* 2015 Aug;33:1–9. doi: 10.1016/j.gde.2015.06.004.

18. Hemminki K., Rachakonda S., Musak L., Vymetalkova V., Halasova E., Försti A., Vodickova L., Buchancova J., Vodicka P., Kumar R. Telomere length in circulating lymphocytes: Association with chromosomal aberrations. *Genes Chromosomes Cancer.* 2015 Mar;54(3):194–6. doi: 10.1002/gcc.22225.

19. Berardinelli F., Antocchia A., Buonsante R., Gerardi S., Cherubini R., De Nadal V., Tanzarella C., Sgura A. The role of telomere length modulation in delayed chromosome instability induced by ionizing radiation in human primary fibroblasts. *Environ Mol Mutagen.* 2013 Apr;54(3):172–9. doi: 10.1002/em.21761.

20. Li H., Hilmarsen H.T., Hossain M.B., Björk J., Hansteen I.L., Albin M., Furu Skjelbred C., Broberg K. Telomere length and LINE1 methylation is associated with chromosomal aberrations in peripheral blood. *Genes Chromosomes Cancer.* 2013 Jan;52(1):1–10. doi: 10.1002/gcc.22000.

21. Richter T., von Zglinicki T. A continuous correlation between oxidative stress and telomere shortening in fibroblasts. *Exp Gerontol.* 2007;42:1039–1042. doi: 10.1016/j.exger.2007.08.005.

22. DiLoreto R., Murphy C.T. The cell biology of aging. *Mol Biol Cell.* 2015 Dec 15;26(25):4524–31. doi: 10.1091/mbc.E14-06-1084.

23. Muraki K., Nyhan K., Han L., Murnane J.P. Mechanisms of telomere loss and their consequences for chromosome instability. *Front Oncol.* 2012 Oct 4;2:135. doi: 10.3389/fonc.2012.00135.

24. Shen J., Gammon M.D., Terry M.B., Wang Q., Bradshaw P., Teitelbaum S.L., Neugut A.I., Santella R.M. Telomere length, oxidative damage, antioxidants and breast cancer risk. *Int J Cancer.* 2009 Apr 1;124(7):1637–43. doi: 10.1002/ijc.24105.

25. Mirabello L., Huang W.Y., Wong J.Y., Chatterjee N., Reding D., Crawford E.D., De Vivo I., Hayes R.B., Savage S.A. The association between leukocyte telomere length and cigarette smoking, dietary and physical variables, and risk of prostate cancer. *Aging Cell.* 2009 Aug;8(4):405–13. doi: 10.1111/j.1474-9726.2009.00485.x.

26. Ornish D., Lin J., Daubenmier J., Weidner G., Epel E., Kemp C., Magbanua M.J., Marlin R., Yglecias L., Carroll P.R., Blackburn E.H. Increased telomerase activity and comprehensive lifestyle changes: a pilot study. *Lancet Oncol.* 2008 Nov;9(11):1048–57. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70234-1.

27. Shalev I., Entringer S., Wadhwa P.D., Wolkowitz O.M., Puterman E., Lin J., Epel E.S. Stress and telomere biology: a lifespan perspective. *Psychoneuroendocrinology.* 2013

Sep;38(9):1835–42. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.03.010.

28. Haussmann M.F., Heidinger B.J. Telomere dynamics may link stress exposure and ageing across generations. *Biol Lett.* 2015 Nov;11(11). pii: 20150396. doi:10.1098/rsbl.2015.0396.

29. Butt H.Z., Atturu G., London N.J., Sayers R.D., Bown M.J. Telomere length dynamics in vascular disease: a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010 Jul;40(1):1726. doi:10.1016/j.ejvs.2010.04.012.

30. Atturu G., Brouillette S., Samani N.J., London N.J., Sayers R.D., Bown M.J. Short leukocyte telomere length is associated with abdominal aortic aneurysm (AAA). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010 May;39(5):559–64. doi: 10.1016/j.ejvs.2010.01.013.

31. Ogami M., Ikura Y., Ohsawa M., Matsuo T., Kayo S., Yoshimi N., Hai E., Shirai N., Ehara S., Komatsu R., Naruko T., Ueda M. Telomere shortening in human coronary artery diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004 Mar;24(3):546–50. doi: 10.1161/01.ATV.0000117200.46938.e7.

32. Samani N.J., Boulby R., Butler R., Thompson J.R., Goodall A.H. Telomere shortening in atherosclerosis. *Lancet.* 2001 Aug 11;358(9280):472–3. doi:10.1016/S0140-6736(01)05633-1.

33. Valdes A.M., Andrew T., Gardner J.P., Kimura M., Oelsner E., Cherkas L.F., Aviv A., Spector T.D. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet.* 2005 Aug 20;366(9486):662–4. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66630-5.

34. Demissie S., Levy D., Benjamin E.J., Cupples L.A., Gardner J.P., Herbert A., Kimura M., Larson M.G., Meigs J.B., Keaney J.F., Aviv A. Insulin resistance, oxidative stress, hypertension, and leukocyte telomere length in men from the Framingham Heart Study. *Aging Cell.* 2006 Aug;5(4):325–30. doi: 10.1111/j.1474-9726.2006.00224.x.

35. Vasan R.S., Demissie S., Kimura M., Cupples L.A., Rifai N., White C., Wang T.J., Gardner J.P., Cao X., Benjamin E.J., Levy D., Aviv A. Association of leukocyte telomere length with circulating biomarkers of the renin-angiotensin-aldosterone system: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008 Mar 4;117(9):113844. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.731794.

36. Satoh M., Ishikawa Y., Takahashi Y., Itoh T., Minami Y., Nakamura M. Association between oxidative DNA damage and telomere shortening in circulating endothelial progenitor cells obtained from metabolic syndrome patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2008 Jun;198(2):347–53. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.09.040.

37. Weischer M., Bojesen S.E., Cawthon R.M., Freiberg J.J., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Short telomere length, myocardial infarction, ischemic heart disease, and early death. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012 Mar;32(3):8229. doi:10.1161/ATVBAHA.111.237271.

38. Haycock P.C., Heydon E.E., Kaptoge S., Butterworth A.S., Thompson A., Willeit P. Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014 Jul 8;349:g4227. doi: 10.1136/bmj.g4227.

39. Gott M., Barnes S., Parker C., Payne S., Seamark D., Gariballa S., Small N. Predictors of the quality of life of older people with heart failure recruited from primary care. *Age Ageing.* 2006 Mar;35(2):172–7. doi: 10.1093/ageing/afj040.

40. Lesman-Leegte I., Jaarsma T., Coyne J.C., Hillege H.L., Van Veldhuisen D.J., Sanderma R. Quality of life and depressive symptoms in the elderly: a comparison between patients with heart failure and age- and gender-matched community controls. *J Card Fail.* 2009 Feb;15(1):17–23. doi: 10.1016/j.cardfail.2008.09.006.

41. Huzen J., de Boer R.A., van Veldhuisen D.J., van Gilst W.H., van der Harst P. The emerging role of telomere biology in cardiovascular disease. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2010 Jan 1;15:35–45.

42. Lesman-Leegte I., van Veldhuisen D.J., Hillege H.L., Moser D., Sanderma R., Jaarsma T. Depressive symptoms and outcomes in patients with heart failure: data from the COACH study. *Eur J Heart Fail.* 2009 Dec;11(12):1202–7. doi: 10.1093/eurjhf/hfp155.

43. Brouillette S.W., Moore J.S., McMahon A.D., Thompson J.R., Ford I., Shepherd J., Packard C.J., Samani N.J., West of Scotland



Coronary Prevention Study Group. Telomere length, risk of coronary heart disease, and statin treatment in the West of Scotland Primary Prevention Study: a nested case-control study. *Lancet*. 2007 Jan 13;369(9556):107-14.

44. van der Harst P., van der Steege G., de Boer R.A., Voors A.A., Hall A.S., Mulder M.J., van Gilst W.H., van Veldhuisen D.J.; MERIT-HF Study Group. Telomere length of circulating leukocytes is decreased in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Apr 3;49(13):1459-64.

45. Mainous A.G., Codd V., Diaz V.A., Schoepf U.J., Everett C.J., Player M.S., Samani N.J. Leukocyte telomere length and coronary artery calcification. *Atherosclerosis*. 2010 May;210(1):262-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.047.

46. Prescott J., McGrath M., Lee I.M., Buring J.E., De Vivo I. Telomere length and genetic analyses in population-based studies of endometrial cancer risk. *Cancer*. 2010 Sep 15;116(18):4275-82. doi: 10.1002/cncr.25328.

47. Cherkas L.F., Hunkin J.L., Kato B.S., Richards J.B., Gardner J.P., Surdulescu G.L., Kimura M., Lu X., Spector T.D., Aviv A. The association between physical activity in leisure time and leukocyte telomere length. *Arch Intern Med*. 2008 Jan 28;168(2):154-8. doi: 10.1001/archinternmed.2007.39.

48. Aviv A., Valdes A., Gardner J.P., Swaminathan R., Kimura M., Spector T.D. Menopause modifies the association of leukocyte telomere length with insulin resistance and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Feb;91(2):635-40.

49. Yanbaeva D.G., Dentener M.A., Creutzberg E.C., Wesseling G., Wouters E.F. Systemic effects of smoking. *Chest*. 2007 May;131(5):1557-66.

50. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.*, 340 (1999), pp. 115-126.

51. Sitte N., Saretzki G., von Zglinicki T. Accelerated telomere shortening in fibroblasts after extended periods of confluency. *Free Radic Biol Med*. 1998 Apr;24(6):885-93.

52. Tchirkov A., Lansdorp P.M. Role of oxidative stress in telomere shortening in cultured fibroblasts from normal individuals and patients with ataxia-telangiectasia. *Hum Mol Genet*. 2003 Feb 1;12(3):227-32.

53. Youngren K., Jeanclous E., Aviv H., Kimura M., Stock J., Hanna M., Skurnick J., Bardeguet A., Aviv A. Synchrony in telomere length of the human fetus. *Hum Genet*. 1998 Jun;102(6):640-3.

54. Okuda K., Bardeguet A., Gardner J.P., Rodriguez P., Ganesh V., Kimura M., Skurnick J., Awad G., Aviv A. Telomere length in the newborn. *Pediatr Res*. 2002 Sep;52(3):377-81.

55. Kimura M., Gazitt Y., Cao X., Zhao X., Lansdorp P.M., Aviv A. Synchrony of telomere length among hematopoietic cells. *Exp Hematol*. 2010 Oct;38(10):854-9. doi: 10.1016/j.exphem.2010.06.010.

56. Richardson A.G., Schadt E.E. The role of macromolecular damage in aging and age-related disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014 Jun;69 Suppl 1:S28-32. doi:10.1093/gerona/glu056.

57. Eisenberg D.T. An evolutionary review of human telomere biology: the thrifty telomere hypothesis and notes on potential adaptive paternal effects. *Am J Hum Biol*. 2011 Mar-Apr;23(2):149-67. doi:10.1002/ajhb.21127.

58. Trusina A. Stress induced telomere shortening: longer life with less mutations? *BMC Syst Biol*. 2014 Mar 1;8:27. doi:10.1186/1752-0509-8-27.

**Для цитирования:** Р.Р. Салахов, А.В. Понасенко. Длина теломер и сердечно-сосудистые заболевания. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7 (4S): 101-107. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-101-107

**To cite:** R.R. Salakhov, A.V. Ponasenko. Telomere length and cardiovascular diseases. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018; 7 (4S): 101-107. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-101-107



УДК 617-089.844

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-108-117

## ТОТАЛЬНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА

А.В. Фролов ✉

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновы бульвар, 6, Кемерово, Кемеровская область, Россия, 650002

### Основные положения

- Учитывая имеющиеся тенденции и практический опыт, выбор венозного или артериального кондуитов остаётся актуальным вопросом, требующим персонифицированного подхода в каждом конкретном случае.
- Современное представление о методах тотальной артериальной реваскуляризации миокарда позволяет взвешенно выбирать то или иное хирургическое лечение ИБС.

### Резюме

В обзорной статье изложено современное представление о тотальной артериальной реваскуляризации миокарда, приведены основные исследования в этой области и современные рекомендации, а также описаны наиболее часто используемые технические варианты, которые позволяют судить о высокой эффективности данной процедуры. Вместе с тем, в медицинском сообществе сохраняется определённая доля недоверия в отношении проведения коронарного шунтирования с использованием только артериальных кондуитов, и даже в обоснованных случаях, когда выбор очевиден, процент проведения указанных операций невелик. Это связано как с технически более трудоёмкими манипуляциями, так и с определёнными факторами риска, способствующими более сдержанному подходу в широком использовании тотальной артериальной реваскуляризации миокарда.

**Ключевые слова** Артериальные кондуиты • Реваскуляризация • Результаты

Поступила в редакцию: 11.07.18; поступила после доработки: 15.08.18; принята к печати: 05.09.18

## TOTAL ARTERIAL MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

A.V. Frolov ✉

Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», 6, Sosnovy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

### Highlights

- Current trends and clinical experience states that the choice of venous or arterial conduit remains a challenge requiring a personalized approach in each case.
- The current concept of total arterial myocardial revascularization ensures an optimal choice of the surgical strategy for treating coronary artery disease.

### Abstract

The review presents the current concept of total arterial myocardial revascularization, main studies focusing on it, recent guidelines and commonly used techniques, which let speak about high efficacy this kind procedure. However, in medical society there is a certain part of disbelief with respect to performance of coronary artery bypass grafting using only arterial conduits, and even in justifiable cases when the choice is obvious, the percentage of mentioned operations is still low. It can be explained by both technically much more difficult manipulations and particular risk factors, which contribute discreet approach in the wide use of total arterial myocardial revascularization.

**Keywords** Arterial conduits • Revascularization • Results

Received: 11.07.18; received in revised form: 15.08.18; accepted: 05.09.18

Для корреспонденции: Фролов Алексей Витальевич, e-mail: kjerne@yandex.ru, тел. +7 (3842) 64-05-69; адрес: 650002, Россия, Кемерово, Сосновы бульвар, 6

Corresponding author: Frolov Alexey V., e-mail: kjerne@yandex.ru, tel. +7 (3842) 64-05-69; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnovy Blvd.

## Список сокращений

КШ	– коронарное шунтирование	СА	– селезёночная артерия
ТАР	– тотальная артериальная реваскуляризация	ПА	– подлопаточная артерия
ВГА	– внутренняя грудная артерия	НБА	– нижняя брыжеечная артерия
ЛВГА	– левая внутренняя грудная артерия	ЛоА	– локтевая артерия
ПВГА	– правая внутренняя грудная артерия	МА	– межрёберная артерия
ЛуА	– лучевая артерия	БОБКА	– боковая, огибающая бедренную кость, артерия
ПЖСА	– правая желудочно-сальниковая артерия	БПВ	– большая подкожная вена
ННА	– нижняя надчревная артерия	БиМКШ	– бимаммарное коронарное шунтирование

## Введение

Коронарное шунтирование (КШ) является одной из самых часто проводимых операций среди всех кардиохирургических процедур, а интерес к оптимальному использованию кондуитов до сих пор остаётся предметом научных и практических споров [1]. Кроме этого, активное развитие чрескожных технологий предопределяет широкий выбор реваскуляризации миокарда, а значит, порождает ещё большее количество неразрешённых вопросов [2]. Вместе с тем, если говорить о проблеме реваскуляризации в более узком смысле, то есть в рамках КШ, то вопросы выбора оптимального кондуита и методов самого шунтирования являются краеугольными.

В настоящее время как для практикующих хирургов, так и для ученых-морфологов, генетиков и биохимиков большой интерес представляет так называемая тотальная артериальная реваскуляризация (ТАР), когда КШ проводится с использованием исключительно артериальных кондуитов, как при поддержке искусственного кровообращения, так и в условиях работающего сердца. Такой интерес возник не на пустом месте, а связан напрямую с результатами ряда исследований, показавших преимущества применения технологии ТАР в сравнении с традиционным подходом, и в последнее время такой интерес только возрастает, медленно превращаясь в современный тренд коронарной хирургии [1, 3–6]. Кроме этого, важной особенностью некоторых вариантов выполнения ТАР является тот факт, что в ходе процедуры аорта остаётся интактной и не задействована в манипуляциях для наложения проксимальных анастомозов (“no-touch technique”, “an aortic technique”). Последнее существенно снижает вероятность периоперационного инсульта, приближаясь к чрескожным коронарным вмешательствам, и, следовательно, представляет особый практический интерес в лечении ишемической болезни сердца (ИБС) [7, 8].

Сегодня известно, что в качестве артериальных кондуитов для проведения ТАР могут быть использованы такие сосуды, как левая и правая внутренние грудные артерии (ЛВГА/ПВГА), лучевая арте-

рия (ЛуА), правая желудочно-сальниковая артерия (ПЖСА), нижняя надчревная артерия (ННА) и даже такие редкие варианты, как селезёночная артерия (СА), подлопаточная артерия (ПА), нижняя брыжеечная артерия (НБА), локтевая артерия (ЛоА), межрёберная артерия (МА) и боковая, огибающая бедренную кость артерия (БОБКА). В связи с таким многообразием была разработана и предложена функциональная классификация кондуитов в зависимости от их анатомической принадлежности и склонности к спазму, которая включила три типа: тип I – соматические артерии, которые менее всего склонны к спазму (ЛВГА/ПВГА, ННА, ПА, МА), тип II – артерии внутренних органов, склонные к спазму (ПЖСА, СА, НБА), тип III – артерии конечностей, также склонные к спазму (ЛуА, ЛоА, БОБКА) [9]. Большое количество вариантов использования артериальных трансплантатов, в свою очередь, стало также причиной многих противоречий и споров о том, какой же кондуит и в какой позиции будет наилучшим. Тем не менее, среди наиболее часто используемых артерий лидирующую позицию занимают ЛВГА/ПВГА, ЛуА, ПЖСА и несколько реже ЛоА, ННА и СА соответственно [6, 9, 10].

Несмотря на указанное многообразие кондуитов, возможность различных технических комбинаций в процессе операции КШ, общепринятые рекомендации, а также существующую относительно большую доказательную базу, общий процент выполняемой ТАР остаётся по-прежнему низким и составляет, по разным данным, от 4 до 10% [4, 10, 11], а согласно анализам, проведённым на основе исследования SYNTAX ограничено 15–25% от общего объёма проводимых операций КШ [12]. В России множественное аутоартериальное шунтирование также не отличается высоким показателем и составляет менее чем 10% [13]. Вероятно, это связано как с недостаточным количеством проведённых исследований, так и с техническими особенностями самой процедуры ТАР, для выполнения которой требуется более высокий хирургический навык, принятие во внимание особенности ведения таких больных в периоперационном периоде и с нежеланием специалистов выйти из «зоны комфорта».



В целом среди возможных объективных причин, лимитирующих применение ТАР миокарда, можно указать следующие: ожирение, сахарный диабет (СД), хроническая обструктивная болезнь лёгких, вероятные инфекционные осложнения со стороны грудины, техническая сложность процедуры, удлинение времени оперативного вмешательства, психологическая мотивация хирурга, а также непосредственно ожидание результатов крупных исследований, посвящённых артериальному КШ [3, 12]. С другой стороны, некоторые исследователи, в частности, David Taggart, говорят о наметившейся тенденции в улучшении результатов КШ с использованием венозных кондуитов, благодаря как рациональному использованию различных лекарственных средств (статинов и бета-блокаторов), так и применению особых устройств, типа внешнего стента, препятствующих гиперплазии интимы, а также выделение вены в лоскуте [14, 15].

### Современное отношение к ТАР миокарда и выбору кондуита

В настоящее время можно говорить о двух полярных позициях, которые занимают практикующие хирурги и специалисты научных кругов в отношении ТАР. Первые из них поддерживают идею о выполнении шунтирующей процедуры с использованием как минимум второго кондуита в виде артерии, вторые склоняются в пользу стандартного КШ: ЛВГА + большая подкожная вена (БПВ). И те и другие приводят свои аргументы за и против, вместе с тем, недоверие к артериальному подходу всё-таки преобладает, хотя некоторые научные данные говорят об обратном.

К сожалению, практически не существует крупных рандомизированных исследований, посвящённых ТАР в сравнении с традиционным подходом [11], однако – одно из немногих – исследование ART (Arterial Revascularization Trial) демонстрирует обнадеживающие результаты [16]. В своём *post hoc*-анализе в 2017 году Taggart et al. показали, что добавление ЛуА по сравнению с БПВ к ЛВГА и ПВГА в ходе проведения ТАР ассоциировано с меньшим количеством неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в сроки до 5 лет. В следующем, существенно меньшем по объёму, включившем свыше 900 пациентов, итальянском исследовании Bisleri et al. убедительно показали, что в отдалённые сроки – 10 и более лет – после проведённого КШ результаты в группе ТАР превосходят результаты традиционного подхода с использованием БПВ [17]. Пациенты группы ТАР имели также большую выживаемость и меньший процент сердечно-сосудистых событий. А в работе Tatoulis et al. приводятся данные, что даже в случае СД у пациентов, подвергающихся КШ, последние имеют лучшие отдалённые результаты в случае ТАР, но с учётом равной периоперационной смертности с группой сравнения [18]. С другой стороны, исходя

из последнего анализа крупного шведского регистра, проведённого Janies et al. в 2017 году, очевидно, что использование артерии в качестве второго кондуита после ЛВГА сопоставимо с отдалёнными результатами в группе БПВ и ЛВГА и преимуществ не имеет. Вместе с тем, эти же авторы отметили, что в случае бимаммарного КШ ЛуА предпочтительна по сравнению с БПВ [19]. В России такие исследования также немногочисленны, хотя изучение артериальных кондуитов, полной или тотальной аутоартериальной реваскуляризации миокарда ведётся достаточно давно и согласуется с зарубежными данными. Так, в одном из последних небольших исследований, включившем 242 пациента и посвященном сравнению функционирования различных артериальных и венозных кондуитов на основе коронарошунтографии, Вечерский Ю.Ю. и соавт. доказали, что использование артерий в качестве шунтов оправдано, так как последние, по сравнению с венами, имеют лучший прогноз [20]. Другое исследование, проведённое под руководством Жбанова И.В. в Российском научном центре хирургии имени академика Б.В. Петровского, включившее 98 больных с бимаммарным КШ, показало, что использование обеих внутренних грудных артерий (ВГА) не увеличивает риска хирургического вмешательства в группе с СД [21].

Общепризнано, что выбор графта для проведения КШ – это один из важнейших и ключевых факторов, определяющих выживаемость больных, которая, в свою очередь, зависит от нормального функционирования кондуита [22]. С другой стороны, сама морфологическая схожесть между целевой коронарной артерией и выбранным графтом играет важную роль в его последующей состоятельности [6, 9, 23, 24]. Возможно, поэтому так многочисленны споры о выборе оптимального трансплантата между венозным и артериальным, когда в силу иной анатомии и физиологии, и даже клеточного и молекулярного состава происходят их преждевременные нежелательные изменения [14, 23, 25, 26].

Статистика показывает, что имеющийся высокий процент окклюзионно-стенотического поражения венозных графтов вследствие прогрессирования атеросклеротического процесса в 12% случаев в течение 1 года, в 25% в течение 5 лет и в 50% в течение 12 лет соответственно приводит и к увеличению необходимости повторять реваскуляризацию миокарда. Таким образом, в группе пациентов, у которых использовалась БПВ, 3% требуют повторного вмешательства уже в течение 5 лет, 10% – в течение 10 лет и 25% – в течение 20 лет соответственно. Ранее было показано, что венозные кондуиты в 2,6 раза более склонны к дегенеративному процессу, чем артерии, а поэтому последние имеют некоторое преимущество [5]. Как следствие, те графты, которые демонстрируют свою более продолжительную состоятельность, увеличивают временные интервалы

между первичным и повторным вмешательствами и являются своеобразной мерой профилактики последующих операций в виду изменения выбранных трансплантатов.

В многочисленных исследованиях ранее было доказано, что ЛВГА является так называемым «золотым стандартом» коронарной хирургии, и около 80–90% случаев этот конduit способен нормально функционировать даже спустя 20 и более лет после проведения КШ [1, 3, 5, 10]. С другой стороны, в ходе развития коронарной хирургии и поиска новых альтернатив ЛВГА появилась концепция использования обеих ВГА. Одной из точек отсчёта по изучению возможности применения бимаммарного шунтирования стало крупнейшее исследование Lytle et al. из Cleveland клиники, которые на более чем 10000 пациентов доказали, что указанная методика улучшает отдалённые результаты после КШ, а также уменьшает число повторных вмешательств [24]. При сравнении состоятельности ПВГА и ЛВГА в течение 10 лет также оказалось, что ПВГА сохраняет свою нормальную функцию в 96% случаев в течение первых 5 лет и в 81% в сроки до 10 лет, а ЛВГА в 98% и 95% соответственно [5]. Более поздние исследования также подтверждают высокое сходство результатов после использования ПВГА в привычную позицию для ЛВГА [27]. Очевидно, что состоятельность БПВ в качестве графта намного хуже ВГА [28].

Несколько иначе складывалось отношение к ЛуА. Начиная с 1971 года, когда она впервые была использована Carpentier A. в качестве коронарного шунта, вопрос об её пригодности как кондуита ставился под сомнение не один раз. Сам Carpentier A. спустя 4 года после первого её применения у 30 пациентов, подвергшихся КШ, отметил, что ЛуА была окклюзирована у одной трети этих больных и не может быть более использована вследствие её склонности к выраженному спазму. Однако при повторном обследовании указанных пациентов через 10 лет оказалось, что ЛуА, в позиции с передней нисходящей артерией, были вновь состоятельны и функционировали нормально [9]. Годы спустя, Buxton et al. по данным большого ангиографического исследования, включившего свыше 1100 пациентов, доказал отличную состоятельность ЛуА в отдалённом послеоперационном периоде [29]. Что касается сравнения ЛуА и БПВ, то, согласно одному из крупных мета-анализов Cao et al., проведённому в 2013 году, было продемонстрировано, что ЛуА, несмотря на имеющийся характерный спастический компонент, достоверно менее склонна к нарушению своей состоятельности, чем БПВ (6% для ЛуА против 17,5% БПВ), и нормально функционирует более 4 лет наблюдения (89,9% для ЛуА против 63,1% для БПВ) [30]. В другом одноцентровом ретроспективном анализе было также показано, что использование ЛуА практически сопоставимо

с ЛВГА по непосредственным и отдалённым результатам, причём вне зависимости от того, какая целевая артерия была шунтирована исходно [31].

Для ПЖСА, как третьей наиболее используемой в качестве трансплантата артерии, существует ряд ограничений, и, в частности, возможности её использования *in situ* применительно только к задней, реже боковой стенке сердца [32]. Изначально эта артерия была применена Suma H. у больного при повторном КШ, так как реальной альтернативы не существовало [33]. Вместе с тем, в настоящее время ПЖСА активно используется в том числе и при первичном КШ, а состоятельность указанного кондуита и результаты операции выглядят обнадеживающе. Так, в одной из последних работ группой японских ученых было продемонстрировано, что ПЖСА сохраняет свою функциональную состоятельность в непосредственные сроки до 97,8%, в сроки 5 лет до 94,7%, а в отдалённый период 8 лет до 90,2% соответственно [32].

Что же говорят современные рекомендации в отношении выбора в пользу технологии ТАР? В настоящее время на вооружении сердечно-сосудистых хирургов имеется три основных документа, два из которых наиболее часто используются в России: ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2011; ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization, 2018; The Society of Thoracic Surgeons Clinical Practice Guidelines on Arterial Conduits for Coronary Artery Bypass Grafting, 2016 [4, 35]. Согласно указанным рекомендациям, «Полная артериальная реваскуляризация может быть рассмотрена у лиц младше либо равным 60 лет с незначительным количеством либо отсутствием сопутствующей патологии» (IIb, C), «Артериальное шунтирование правой коронарной артерии может быть обосновано при её критическом стенозе  $\geq 90\%$ » (IIb, B) [34], «Второй артериальный конduit (ПВГА или ЛуА) следует рассматривать в качестве дополнительного к ЛВГА у соответствующей категории пациентов» (IIa, B), «Бимаммарное коронарное шунтирование (БиМКШ) следует рассматривать у пациентов, которых нет высокого риска стерильных осложнений» (IIa, B), «ЛуА следует рассматривать в качестве дополнительного к ЛВГА у соответствующей категории пациентов в случае выраженного стеноза целевой артерии» (IIa, B) [35] и, наконец, «В качестве второго артериального кондуита к ЛВГА следует рассматривать ПВГА либо ЛуА в подходящей группе пациентов» (IIa, B) [36]. Очевидно, что указанные рекомендации в отношении ТАР немногочисленны и имеют относительно конкретный характер, а класс доказательности уступает таковому в группе традиционного подхода. Интересно, что авторы последних рекомендаций за 2018 год вообще избегают такого понятия, как «полная» или «тотальная» артериальная реваскуляризация.

### Варианты тотальной артериальной реваскуляризации миокарда

В коронарной хирургии известно более десятка сосудистых комбинаций, позволяющих провести полную артериальную реваскуляризацию миокарда в зависимости от выбранных трансплантатов и их сочетаний [9, 37, 38]. Ни одна из них не получила явного преимущества, вместе с тем можно выделить наиболее часто используемые варианты ТАР.

#### 1. ЛВГА in situ, ПВГА in situ – БиМКШ

Большое количество проведённых ранее исследований подтверждают преимущества применения ПВГА и ЛВГА по сравнению с БПВ и ЛВГА при многососудистом поражении [4]. В одном из последних крупнейших мета-анализов за 2017 год, включившем в себя почти 90000 пациентов, Buttar et al. убедительно доказали, что БиМКШ ассоциировано с хорошими отдалёнными результатами, сопоставимыми с таковыми при использовании только одной ЛВГА. Несмотря на более высокую вероятность развития в этой группе глубокой стеральной инфекции вследствие нарушения питания грудины и прилежащих тканей, имеющиеся известные ограничения в использовании у пациентов с СД, ожирением и хронической обструктивной болезнью лёгких, польза от применения ПВГА и ЛВГА одновременно превышает вред от осложнений в непосредственный период наблюдения [39] (Рис. 1).

#### 2. ЛВГА in situ, ПВГА in situ и ЛуА Y-или Т-композит с ЛВГА

При выполнении указанной комбинации хирургам приходится учитывать два момента: с одной стороны, это бимаммарное шунтирование с его вероятными раневыми и трофическими осложнениями, с другой, склонность ЛуА к спазму. Как уже было сказано выше, в проведённом анализе на основе незаконченного исследования ART было доказано, что в целом комбинация ЛуА с ЛВГА и ПВГА имеет лучшие результаты в сроки до 5 лет по сравнению с группой БПВ, ЛВГА и ПВГА [16]. Ранее, в 2004 году, Tagusari et al. показали, что использование варианта двух ВГА и композитного шунта с ЛуА в условиях Off-pump демонстрирует хорошие результаты в ранние сроки после КШ [40]. Однако крупных многоцентровых исследований, отражающих отдалённые клинические и ангиографические результаты при подобной комбинации пока нет, что требует дальнейшего изучения (Рис. 2).

#### 3. ЛВГА in situ, ПВГА in situ и ЛуА с аортой

Аналогичный вариант ТАР предыдущему с той лишь разницей, что проксимально ЛуА анастомозируется не с ЛВГА, а напрямую с аортой. В своей обзорной статье Watson et al. попытались ответить на вопрос, какой проксимальный анастомоз лучше.

Они провели анализ имеющейся литературы, и оказалось, что, несмотря на противоречивые данные, место проксимального анастомоза имеет либо незначительное значение, либо вообще не влияет на состоятельность ЛуА в качестве шунта [41]. Ожидаемые отдалённые результаты другого исследования

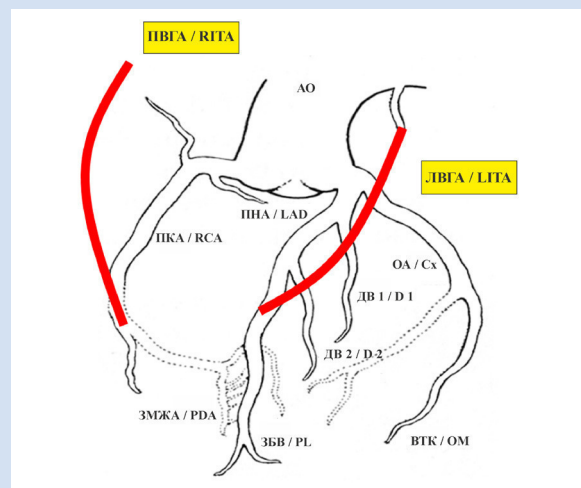


Рисунок 1. ЛВГА+ПВГА

**Примечание:** ЛВГА – левая внутренняя грудная артерия; ПВГА – правая внутренняя грудная артерия; АО – аорта; ПККА – правая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ЗМЖА – задняя межжелудочковая артерия; ЗБВ – заднебоковая ветвь; ДВ – диагональная ветвь; ВТК – ветвь тупого края.

Figure 1. LITA+RITA

**Note:** LITA – left internal thoracic artery; RITA – right internal thoracic artery; RCA – right coronary artery; LAD – left anterior descending artery; Cx – circumflex artery; PDA – posterior descending artery; PL – posterior lateral branch; D – diagonal branch; OM – obtuse marginal artery.

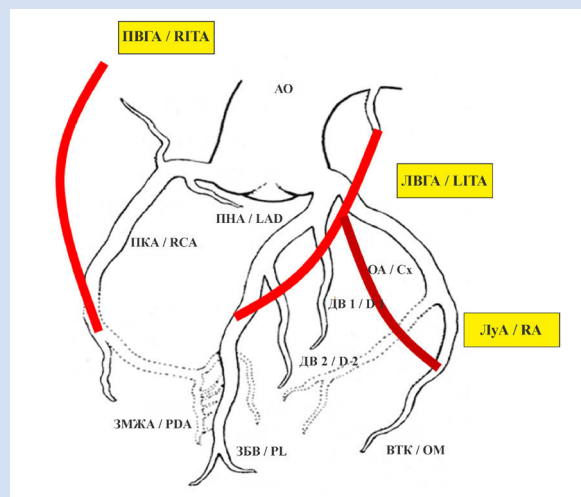


Рисунок 2. ЛВГА+ПВГА+ЛуА

**Примечание:** ЛВГА – левая внутренняя грудная артерия; ПВГА – правая внутренняя грудная артерия; ЛуА – лучевая артерия; АО – аорта; ПККА – правая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ЗМЖА – задняя межжелудочковая артерия; ЗБВ – заднебоковая ветвь; ДВ – диагональная ветвь; ВТК – ветвь тупого края.

Figure 2. LITA+RITA+RA

**Note:** LITA – left internal thoracic artery; RITA – right internal thoracic artery; RA – radial artery; RCA – right coronary artery; LAD – left anterior descending artery; Cx – circumflex artery; PDA – posterior descending artery; PL – posterior lateral branch; D – diagonal branch; OM – obtuse marginal artery.



RAPCO (Radial Artery Patency and Clinical Outcomes), где всем пациентам выполнялся центральный анастомоз ЛуА с аортой, позволит полноценно судить о состоятельности кондуита и клиники с учётом разных технических вариантов [42] (Рис. 3).

#### 4. ЛВГА in situ, ПВГА in situ и ПЖСА in situ

Более редкая, но вполне обоснованная в ряде случаев комбинация, зарекомендовавшая себя также хорошо. В целом использование ПЖСА может быть рассмотрено как in situ, так и отдельно взятым кондуитом. Но если речь идёт о первом варианте, то он применим только к бассейнам правой коронарной, реже огибающей артерии [33]. Ещё в 2004 году итальянские учёные на примере 174 больных, которым проводилось бимаммарное шунтирование в сочетании с использованием ПЖСА in situ, показали прекрасные отдалённые результаты в этой группе [43]. Несколько позже Suzuki et al. доказали, что применение ПЖСА в комбинации с ЛВГА и ПВГА лучше, чем при использовании БПВ и обеих ВГА [44] (Рис. 4).

#### 5. ЛВГА in situ, ЛуА Y- или T-композит с ЛВГА

Последний представленный вариант предполагает секвенциальное шунтирование всех целевых артерий ЛуА за исключением передней нисходящей, донором для которой выступает ЛВГА. Таким образом, становится принципиальным вопрос о технической безупречности наложения композит-

ного анастомоза в силу того, что одна ЛуА охватывает сразу несколько бассейнов. Само композитное шунтирование было впервые предложено Mills N. ещё в начале 80-х годов 20 века, а применено позже Tector A. [9]. Однако в процессе изучения возможности его использования возникло немало вопросов, останавливающих медицинское сообщество в его активном внедрении. Вместе с тем, Lemma M. из университетского госпиталя Милана убедительно доказал, что применение ЛВГА в композите с ЛуА оправдано, поскольку маммарная артерия в процессе адаптации к новым гемодинамическим условиям способна увеличивать свою производительность в несколько раз, тем самым существенно улучшая кровоснабжение миокарда [45]. Mannacio et al. также исследовали функциональные и ангиографические показатели Y-композитного шунтирования в группе пациентов, подвергающихся КШ на работающем сердце. В ходе их работы было показано, что шунт ЛВГА-ЛуА сохраняет нормальные гемодинамические параметры как в покое, так при нагрузках в сроки до 3 лет [46]. Несмотря на это, в 2013 году группой корейских исследователей было продемонстрировано, что в средние сроки после ТАР нет разницы между использованием ЛуА и БПВ [47]. Однако в одной из последних фундаментальных работ, посвящённых изучению Y-композитов, предполагается, что артериальный графт лучше венозного, что объясняется гемодинамическим воздействием на стенку сосуда, к которому артерия более устойчива [48] (Рис. 5).

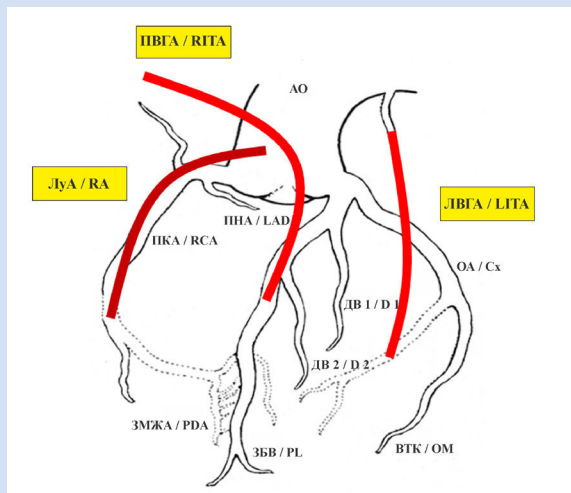


Рисунок 3. ЛВГА+ПВГА+ЛуА

**Примечание:** ЛВГА – левая внутренняя грудная артерия; ПВГА – правая внутренняя грудная артерия; ЛуА – лучевая артерия; АО – аорта; ПКА – правая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ЗМЖА – задняя межжелудочковая артерия; ЗБВ – заднебоковая ветвь; ДВ – диагональная ветвь; ВТК – ветвь тупого края.

Figure 3. LITA+RITA+RA

**Note:** LITA – left internal thoracic artery; RITA – right internal thoracic artery; RA – radial artery; RCA – right coronary artery; LAD – left anterior descending artery; Cx – circumflex artery; PDA – posterior descending artery; PL – posterior lateral branch; D – diagonal branch; OM – obtuse marginal artery.

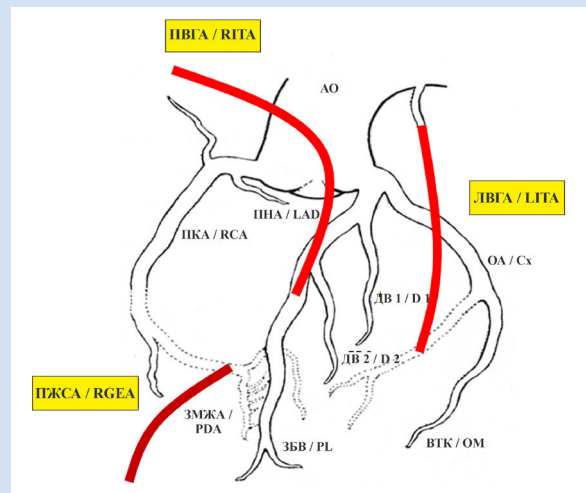


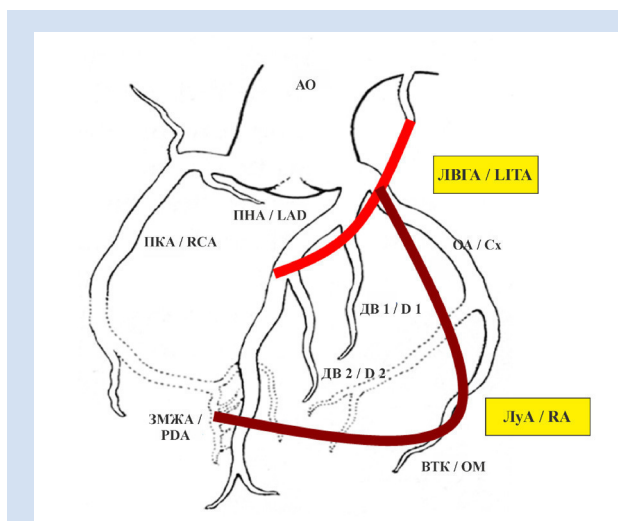
Рисунок 4. ЛВГА+ПВГА+ПЖСА

**Примечание:** ЛВГА – левая внутренняя грудная артерия; ПВГА – правая внутренняя грудная артерия; ПЖСА – правая желудочно-сальниковая артерия; АО – аорта; ПКА – правая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ЗМЖА – задняя межжелудочковая артерия; ЗБВ – заднебоковая ветвь; ДВ – диагональная ветвь; ВТК – ветвь тупого края.

Figure 4. LITA+RITA+RGEA

**Note:** LITA – left internal thoracic artery; RITA – right internal thoracic artery; RGEA – right gastroepiploic artery; RCA – right coronary artery; LAD – left anterior descending artery; Cx – circumflex artery; PDA – posterior descending artery; PL – posterior lateral branch; D – diagonal branch; OM – obtuse marginal artery.

Несмотря на имеющееся многообразие шунтирующих комбинаций и большой выбор кондуитов,



**Рисунок 5. ЛВГА+ЛЮА**

**Примечание:** ЛВГА – левая внутренняя грудная артерия; ЛЮА – лучевая артерия; АО – аорта; ПКА – правая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ЗМЖА – задняя межжелудочковая артерия; ЗБВ – заднебоковая ветвь; ДВ – диагональная ветвь; ВТК – ветвь тупого края.

**Figure 5. LITA+RA**

**Note:** LITA – left internal thoracic artery; RA – radial artery; RCA – right coronary artery; LAD – left anterior descending artery; Cx – circumflex artery; PDA – posterior descending artery; PL – posterior lateral branch; D – diagonal branch; OM – obtuse marginal artery.

#### Информация об авторах

Фролов Алексей Витальевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, врач сердечно-сосудистый хирург, старший преподаватель научно-образовательного отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

#### Финансирование

Автор заявляет об отсутствии финансирования исследования.

#### Конфликт интересов

Фролов А.В. заявляет об отсутствии конфликта интересов.

#### Author Information Form

Frolov Alexey V., MD, PhD, senior researcher at the Laboratory of Reconstructive Surgery of Multivessel and Polyvascular Diseases, cardiovascular surgeon, senior lecturer at the Department of Research and Education, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tomoaki S. Optimal use of arterial grafts during current coronary artery bypass surgery. *Surg Today*. 2018; 48(3):264-273doi: 10.1007/s00595-017-1565-z.
2. Хелимский Д. А., Шермук А. А., Крестянинов О.В., Покушалов Е.А., Караськов А.М. Эндоваскулярные вмешательства при хронической окклюзии коронарных артерий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017; (1): 58-64. doi: 10.17802/2306-1278-2017-1-58-64.
3. Carrel T., Winkler B. Current trends in selection of conduits for coronary artery bypass grafting. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2017; 65(10): 549-556. doi: 10.1007/s11748-017-0807-8.
4. Head S. J., Milojevic M., Taggart D. P., Puskas J.D. Current Practice of State-of-the-Art Surgical Coronary Revascularization. *Circulation*. 2017; 136 (14): 1331-1345. doi: 10.1161/circulationaha.116.022572.
5. Papakonstantinou N., Baikoussis N. Total arterial revascularization: A superior method of cardiac revascularization. *Hellenic J. Cardiol*. 2016; 57(3): 152-156. doi: 10.1016/j.hjc.2016.06.002.
6. Brenda Martínez-González, Cynthia Guadalupe Reyes-Hernández, Alejandro Quiroga-Garza Conduits Used in Coronary Artery Bypass Grafting: A Review of Morphological Studies. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 23: 55-65. doi: 10.5761/atcs.ra.16-00178.
7. Вечерский Ю. Ю., Затолокин В. В., Андреев С. Л., Скурихин И.М., Шипулин В.М. Технические аспекты аутоартериального коронарного шунтирования. *Сибирский медицинский журнал*. 2015; 30 (2):65-68.
8. Edelman J. J., Sherrah A. G., Wilson M. K.. Anaortic, total-arterial, off-pump coronary artery bypass surgery: why bother? *Heart Lung Circ*. 2013; 22(3): 161-70. doi: 10.1016/j.hlc.2012.09.005.
9. Guo-Wei He, editor. Arterial grafting for coronary artery bypass surgery. Berlin: Springer-Verlag; 2006. DOI https://doi.org/10.1007/3-540-30084-8
10. Samak M., Fatullayev J., Sabashnikov A. Total Arterial Revascularization: Bypassing Antiquated Notions to Better Alternatives for Coronary Artery Disease. *Med Sci Monit Basic Res*. 2016; 22: 107-114.
11. Di Franco A., Sarullo F. M., Gaudino M. Multiple arterial grafting and ostriches: let's all take heart! *Oncotarget*. 2017; 8(49): 84622-84623. doi: 10.18632/oncotarget.21392.
12. Rastan A. J. Treatment of Coronary Artery Disease: Randomized Trials on Myocardial Revascularization and Complete Arterial Bypass Grafting. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2017; 65(S 03): S167-S173. doi: 10.1055/s-0037-1601375.
13. Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Васильев В.П., Галяутдинов Д.М., Власова Э.Е. Современные тенденции в коронарной

- хирургии. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2017; 21(3S): 34-44. doi: <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2017-3S-34-44>
14. Taggart D., Amin S., Djordjevic J. et al. Prospective study of external stenting of saphenous vein grafts to the right coronary artery: the VEST II study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017 May 1; 51(5): 952-958. doi: 10.1093/ejcts/ezw438.
  15. Dashwooda M. R., Tsui J. C. 'No-touch' saphenous vein harvesting improves graft performance in patients undergoing coronary artery bypass surgery: A journey from bedside to bench. *Vascul Pharmacol.* 2013; 59(1-2): 52. doi: 10.1016/j.vph.2012.07.008.
  16. Taggart D. P., Altman D. G., Flather M. Associations Between Adding a Radial Artery Graft to Single and Bilateral Internal Thoracic Artery Grafts and Outcomes: Insights From the Arterial Revascularization Trial. *Circulation.* 2017; 136(5): 454-463. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027659.
  17. Bisleri G., Bacco L., Giroletti L., Muneretto C. Total arterial grafting is associated with improved clinical outcomes compared to conventional myocardial revascularization at 10 years follow-up. *Heart Vessels.* 2017; 32(2): 109-116. doi: 10.1007/s00380-016-0846-6.
  18. Tatoulis J., Wynne R., Skillington PD. Total Arterial Revascularization: A Superior Strategy for Diabetic Patients Who Require Coronary Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2016c; 102(6): 1948-1955. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.05.062.
  19. Janiec M., Dimberg A., Nazari Shafti T.Z., Lagerqvist B., Lindblom R.P.F. No improvements in long-term outcome after coronary artery bypass grafting with arterial grafts as a second conduit: a Swedish nationwide registry study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018; 53 (2): 448-454. doi: 10.1093/ejcts/ezx280.
  20. Вечерский Ю. Ю., Андреев С. Л., Затолокин В. В. Сравнительное исследование функционирования различных аутоартериальных и венозных графтов по данным шунтографии после изолированного коронарного шунтирования. *Сибирский медицинский журнал.* 2010; 25 (4):43-49.
  21. Чвоков А.В., Шиленко П.А., Молочков А.В., Сидоров Р.В., Жбанов И.В., Бимаммарное шунтирование при диффузном поражении коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова.* 2012; 7 (3): 21-23.
  22. Cuminetti G., Gelsomino S., Curello S. Contemporary use of arterial and venous conduits in coronary artery bypass grafting: anatomical, functional and clinical aspects. *Neth Heart J.* 2017; 25(1): 4-13. doi: 10.1007/s12471-016-0919-2
  23. Fan T., Feng Y., Feng F. A comparison of postoperative morphometric and hemodynamic changes between saphenous vein and left internal mammary artery grafts. *Physiol Rep.* 2017; 5(21): e13487. doi: 10.14814/phy2.13487
  24. Persson M., Sartipy U. Bilateral Versus Single Internal Thoracic Artery Grafts. *Current Cardiology Reports.* 2018; 20: 4. doi: 10.1007/s11886-018-0947-1
  25. Prim D.A., Zhou B., Hartstone-Rose A. A mechanical argument for the differential performance of coronary artery grafts. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2016; 54: 93-105. doi: 10.1016/j.jmbbm.2015.09.017
  26. Malinska A., Podemska Z., Perek B. et al. Preoperative factors predicting saphenous vein graft occlusion in coronary artery bypass grafting: a multivariate analysis. *Histochem Cell Biol.* 2017; 148: 417-424. doi: 10.1007/s00418-017-1574-4.
  27. Ji Q., Xia L., Shi Y. Mid-term graft patency of right versus left internal mammary artery as arterial conduit usage for left anterior descending artery revascularisation: Insights from a single-centre study of propensity-matched data. *Int J Surg.* 2017; 48: 99-104. doi: 10.1016/j.ijsu.2017.10.037.
  28. Taggart D. P. Current status of arterial grafts for coronary artery bypass grafting. *Ann Cardiothorac Surg.* 2013; 2(4): 427-430. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.07.21.
  29. Tatoulis J., Buxton B.F., Fuller J.A. Long-term patency of 1108 radial arterial-coronary angiograms over 10 years. *Ann Thorac Surg.* 2009; 88(1): 23-9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.03.086.
  30. Cao C., Manganas C., Horton M., Bannon P., Munkholm-Larsen S., Ang S.C., Yan T.D. Angiographic outcomes of radial artery versus saphenous vein in coronary artery bypass graft surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 146: 255-61. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.07.014.
  31. Tranbaugh R.F., Dimitrova K.R., Friedmann P., Geller C.M., Harris L.J., Stelzer P. et al: Coronary artery bypass grafting using the radial artery: Clinical outcomes, patency, and need for reintervention. *Circulation.* 2012; 126: S170-75. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.083048.
  32. Suzuki T., Asai T., Nota H. Early and long-term patency of in situ skeletonized gastroepiploic artery after off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg.* 2013; 96(1): 90-5. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.04.018
  33. Suma H. The Right Gastroepiploic Artery Graft for Coronary Artery Bypass Grafting: A 30-Year Experience. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016; 49(4): 225-31. doi: 10.5090/kjtc.2016.49.4.225.
  34. Hillis L.D., Smith P.K., Anderson J.L., Bittl J.A., Bridges C.R., Byrne J.G. et al. ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association. *Circulation.* 2011; 124(23):2610-42. doi: 10.1161/CIR.0b013e31823b5fee.
  35. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Heart Journal.* 2018; 00: 1-96. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
  36. Aldea G.S., Bakaen F.G., Pal J., Fremes S., Head S.J., Sabik J. et al. The Society of Thoracic Surgeons clinical practice guidelines on arterial conduits for coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2016; 101 (2): 801-809. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.09.100.
  37. Yuan S.M., Shinfeld A., Raanani E. Configurations and classifications of composite arterial grafts in coronary bypass surgery. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2008; 9(1): 3-14. doi: 10.2459/JCM.0b013e3280110628.
  38. Buxton B.F., Hayward P.A. The art of arterial revascularization – total arterial revascularization in patients with triple vessel coronary artery disease. *Ann Cardiothorac Surg.* 2013; 2(4): 543-51. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.07.14.
  39. Buttar S.N., Yan T.D., Taggart D.P. Long-term and short-term outcomes of using bilateral internal mammary artery grafting versus left internal: a meta-analysis. *Heart.* 2017; 103(18): 1419-1426. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310864.
  40. Tagusari O., Kobayashi J., Bando K. Total Arterial Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting for Revascularization of the Total Coronary System: Clinical Outcome and Angiographic Evaluation. *Ann Thorac Surg.* 2004; 78:1304-11. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.03.094
  41. Watson R.A., Hamza M., Tsakok T.M. Radial artery for coronary artery bypass grafting: does proximal anastomosis to the aorta or left internal mammary artery achieve better patency? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013; 17(6): 1020-1024. doi: 10.1093/icvts/ivt346.
  42. Hayward P.A., Buxton B.F. Mid-term results of the Radial Artery Patency and Clinical Outcomes randomized trial. *Ann Cardiothorac Surg.* 2013; 2(4): 458-66. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.07.18.
  43. Formica F., Ferro O., Greco P. Long-term follow-up of total arterial myocardial revascularization using exclusively pedicle bilateral internal thoracic artery and right gastroepiploic artery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004; 26(6):1141-8. doi: 10.1016/j.ejcts.2004.08.027



44. Suzuki T., Asai T., Matsubayashi K. In off-pump surgery, skeletonized gastroepiploic artery is superior to saphenous vein in patients with bilateral internal thoracic arterial grafts. *Ann Thorac Surg.* 2011; 91(4): 1159–64. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.12.031.

45. Massimo L., Innorta A., Pettinari M. Flow dynamics and wall shear stress in the left internal thoracic artery: composite arterial graft versus single graft. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery.* 2006; 29 473–478. doi: 10.1016/j.ejcts.2006.01.035

46. Mannacio V., De Vita A., Antignano A. Y grafts with the left internal mammary artery and radial artery. Mid-term functional and angiographic results. Cohort study. *Int J Surg.* 2014; 12(9): 952–7.

47. Wi J.H., Joo H.C., Youn Y.N.. Comparison of Radial Artery and Saphenous Vein Composite Y Grafts during Off-pump Coronary Artery Bypass. *Korean J ThoracCardiovasc*

*Surg.* 2013; 46(4): 265–73. doi: 10.1016/j.ijssu.2014.07.008.

48. Guerciotti B., Vergara C., Ippolito S. A computational fluid–structure interaction analysis of coronary Y-grafts. *Med Eng Phys.* 2017; 47:117–127. doi: 10.1016/j.medengphy.2017.05.008.

49. Kikuchi K., Une D., Endo Y. Minimally Invasive Coronary Artery Bypass Grafting Using Bilateral In Situ Internal Thoracic Arteries. *Ann Thorac Surg.* 2015;100:1082–4. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.11.056.

50. Rodriguez M.L., Lapiere H.R., Sohmer B. Mid-Term Follow-up of Minimally Invasive Multivessel Coronary Buxton B. Artery Bypass Grafting. Is the Early Learning Phase Detrimental? *Innovations.* 2017 March/April; 12 (2): 116–120.

51. Lemma M., Atanasiou T., Contino M. Minimally invasive cardiac surgery-coronary artery bypass graft. *Multimed Man Cardiothorac Surg.* 2013;2013: mmt007. doi: 10.1093/mmcts/mmt007.

## REFERENCES

1. Tomoaki S. Optimal use of arterial grafts during current coronary artery bypass surgery. *Surg Today.* 2018; 48(3):264–273doi: 10.1007/s00595-017-1565-z.
2. Khelinskii D.A., Shermuk A.A., Krestyaninov O.V., Pokushalov E.A., Karaskov A.M. Chronic total coronary occlusion percutaneous intervention. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2017; (1): 58–64. doi: 10.17802/2306-1278-2017-1-58-64. (In Russian)
3. Carrel T., Winkler B. Current trends in selection of conduits for coronary artery bypass grafting. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2017; 65(10): 549–556. doi: 10.1007/s11748-017-0807-8.
4. Head S. J., Milojevic M., Taggart D. P., Puskas J.D. Current Practice of State-of-the-Art Surgical Coronary Revascularization. *Circulation.* 2017; 136 (14): 1331–1345. doi: 10.1161/circulationaha.116.022572.
5. Papakonstantinou N., Baikoussis N. Total arterial revascularization: A superior method of cardiac revascularization. *Hellenic J. Cardiol.* 2016; 57(3): 152–156. doi: 10.1016/j.hjc.2016.06.002.
6. Brenda Martínez-González, Cynthia Guadalupe Reyes-Hernández, Alejandro Quiroga-Garza Conduits Used in Coronary Artery Bypass Grafting: A Review of Morphological Studies. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 23: 55–65. doi: 10.5761/atcs.ra.16-00178.
7. Vechersky Yu.Yu., Zatolokin V.V., Andreev S.L., Skurikhin I.M., Shipulin V.M. Technical aspects of autoarterial coronary bypass grafting. *Siberian Medical Journal.* 2015; 30 (2):65–68. (In Russian)
8. Edelman J. J., Sherrah A. G., Wilson M. K.. Anaortic, total-arterial, off-pump coronary artery bypass surgery: why bother? *Heart Lung Circ.* 2013; 22(3): 161–70. doi: 10.1016/j.hlc.2012.09.005.
9. Guo–Wei He, editor. Arterial grafting for coronary artery bypass surgery. Berlin: Springer–Verlag; 2006. DOI https://doi.org/10.1007/3-540-30084-8
10. Samak M., Fatullayev J., Sabashnikov A. Total Arterial Revascularization: Bypassing Antiquated Notions to Better Alternatives for Coronary Artery Disease. *Med Sci Monit Basic Res.* 2016; 22: 107–114.
11. Di Franco A., Sarullo F. M., Gaudino M. Multiple arterial grafting and ostriches: let's all take heart! *Oncotarget.* 2017; 8(49): 84622–84623. doi: 10.18632/oncotarget.21392.
12. Rastan A. J. Treatment of Coronary Artery Disease: Randomized Trials on Myocardial Revascularization and Complete Arterial Bypass Grafting. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2017; 65(S 03): S167–S173. doi: 10.1055/s-0037-1601375.
13. Akchurin R.S., Shiryayev A.A., Vasiliev V.P., Galyautdinov D.M., Vlasova E.E. Modern trends in coronary surgery. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2017;21(3S):34–44. doi: http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2017-3S-34-44 (In Russian)
14. Taggart D., Amin S., Djordjevic J. et al. Prospective study of external stenting of saphenous vein grafts to the right coronary artery: the VEST II study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017 May 1; 51(5): 952–958. doi: 10.1093/ejcts/ezw438.
15. Dashwooda M. R, Tsui J. C. ‘No-touch’ saphenous vein harvesting improves graft performance in patients undergoing coronary artery bypass surgery: A journey from bedside to bench. *Vascul Pharmacol.* 2013; 59(1-2): 52. doi: 10.1016/j.vph.2012.07.008.
16. Taggart D. P., Altman D. G., Flather M. Associations Between Adding a Radial Artery Graft to Single and Bilateral Internal Thoracic Artery Grafts and Outcomes: Insights From the Arterial Revascularization Trial. *Circulation.* 2017; 136(5): 454–463. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027659.
17. Bisleri G., Bacco L., Giroletti L., Muneretto C. Total arterial grafting is associated with improved clinical outcomes compared to conventional myocardial revascularization at 10 years follow-up. *Heart Vessels.* 2017; 32(2): 109–116. doi: 10.1007/s00380-016-0846-6.
18. Tatoulis J., Wynne R., Skillington PD. Total Arterial Revascularization: A Superior Strategy for Diabetic Patients Who Require Coronary Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2016c; 102(6): 1948–1955. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.05.062.
19. Janiec M., Dimberg A., Nazari Shafit T.Z., Lagerqvist B., Lindblom R.P.F. No improvements in long-term outcome after coronary artery bypass grafting with arterial grafts as a second conduit: a Swedish nationwide registry study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018; 53 (2): 448–454. doi: 10.1093/ejcts/ezx280.
20. Vechersky Yu.Yu., Andreyev S.L., Zatolokin V.V. Comparative study of various autoarterial and venous grafts according to bypass angiography after coronary artery bypass grafting. *Siberian Medical.* 2010; 25 (4):43–49. (In Russian)
21. Chvokov A. V., Shilenko P. A., Molochkov A. V., Sidorov R. V., Zhdanov I. V. Coronary artery bypass grafting with using bilateral internal thoracic arteries by diffusions defeat of coronary arteries at sick of an ischemic heart disease and diabetes mellitus. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N.I. Pirogova.* 2012; 7 (3): 21–23. (In Russian)
22. Cuminetti G., Gelsomino S., Curello S. Contemporary use of arterial and venous conduits in coronary artery bypass grafting: anatomical, functional and clinical aspects. *Neth Heart J.* 2017; 25(1): 4–13. doi: 10.1007/s12471-016-0919-2
23. Fan T., Feng Y., Feng F. A comparison of postoperative morphometric and hemodynamic changes between saphenous vein and left internal mammary artery grafts. *Physiol Rep.* 2017; 5(21): e13487. doi: 10.14814/phy2.13487
24. Persson M., Sartipy U. Bilateral Versprimus Single Internal Thoracic Artery Grafts. *Current Cardiology Reports.* 2018; 20: 4. doi: 10.1007/s11886-018-0947-1
25. Prim D.A., Zhou B., Hartstone–Rose A. A mechanical argument for the differential performance of coronary artery grafts. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2016; 54: 93–105. doi: 10.1016/j.jmbbm.2015.09.017

26. Malinska A., Podemska Z., Perek B. et al. Preoperative factors predicting saphenous vein graft occlusion in coronary artery bypass grafting: a multivariate analysis. *Histochem Cell Biol.* 2017; 148: 417-424. doi: 10.1007/s00418-017-1574-4.
27. Ji Q., Xia L., Shi Y. Mid-term graft patency of right versus left internal mammary artery as arterial conduit usage for left anterior descending artery revascularisation: Insights from a single-centre study of propensity-matched data. *Int J Surg.* 2017; 48: 99-104. doi: 10.1016/j.ijssu.2017.10.037.
28. Taggart D. P. Current status of arterial grafts for coronary artery bypass grafting. *Ann Cardiothorac Surg.* 2013; 2(4): 427-430. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.07.21.
29. Tatoulis J., Buxton B.F., Fuller J.A. Long-term patency of 1108 radial arterial-coronary angiograms over 10 years. *Ann Thorac Surg.* 2009; 88(1): 23-9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.03.086.
30. Cao C., Manganas C., Horton M., Bannon P., Munkholm-Larsen S., Ang S.C., Yan T.D. Angiographic outcomes of radial artery versus saphenous vein in coronary artery bypass graft surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 146: 255-61. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.07.014.
31. Tranbaugh R.F., Dimitrova K.R., Friedmann P., Geller C.M., Harris L.J., Stelzer P. et al. Coronary artery bypass grafting using the radial artery: Clinical outcomes, patency, and need for reintervention. *Circulation.* 2012; 126: S170-75. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.083048.
32. Suzuki T., Asai T., Nota H. Early and long-term patency of in situ skeletonized gastroepiploic artery after off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg.* 2013; 96(1): 90-5. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.04.018.
33. Suma H. The Right Gastroepiploic Artery Graft for Coronary Artery Bypass Grafting: A 30-Year Experience. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016; 49(4): 225-31. doi: 10.5090/kjtc.2016.49.4.225.
34. Hillis L.D., Smith P.K., Anderson J.L., Bittl J.A., Bridges C.R., Byrne J.G. et al. ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association. *Circulation.* 2011; 124(23):2610-42. doi: 10.1161/CIR.0b013e31823b5fee.
35. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Heart Journal.* 2018; 00: 1-96. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
36. Aldea G.S., Bakaeen F.G., Pal J., Fremes S., Head S.J., Sabik J. et al. The Society of Thoracic Surgeons clinical practice guidelines on arterial conduits for coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2016; 101 (2): 801-809. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.09.100.
37. Yuan S.M., Shinfeld A., Raanani E. Configurations and classifications of composite arterial grafts in coronary bypass surgery. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2008; 9(1): 3-14. doi: 10.2459/JCM.0b013e3280110628.
38. Buxton B.F., Hayward P.A. The art of arterial revascularization – total arterial revascularization in patients with triple vessel coronary artery disease. *Ann Cardiothorac Surg.* 2013; 2(4): 543-51. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.07.14.
39. Buttar S.N., Yan T.D., Taggart D.P. Long-term and short-term outcomes of using bilateral internal mammary artery grafting versus left internal: a meta-analysis. *Heart.* 2017; 103(18): 1419-1426. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310864.
40. Tagusari O., Kobayashi J., Bando K. Total Arterial Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting for Revascularization of the Total Coronary System: Clinical Outcome and Angiographic Evaluation. *Ann Thorac Surg.* 2004; 78:1304-11. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.03.094.
41. Watson R.A., Hamza M., Tsakok T.M. Radial artery for coronary artery bypass grafting: does proximal anastomosis to the aorta or left internal mammary artery achieve better patency? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013; 17(6): 1020-1024. doi: 10.1093/icvts/ivt346.
42. Hayward P.A., Buxton B.F. Mid-term results of the Radial Artery Patency and Clinical Outcomes randomized trial. *Ann Cardiothorac Surg.* 2013; 2(4): 458-66. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.07.18.
43. Formica F., Ferro O., Greco P. Long-term follow-up of total arterial myocardial revascularization using exclusively pedicle bilateral internal thoracic artery and right gastroepiploic artery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004; 26(6):1141-8. doi: 10.1016/j.ejcts.2004.08.027.
44. Suzuki T., Asai T., Matsubayashi K. In off-pump surgery, skeletonized gastroepiploic artery is superior to saphenous vein in patients with bilateral internal thoracic arterial grafts. *Ann Thorac Surg.* 2011; 91(4): 1159-64. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.12.031.
45. Massimo L., Innorta A., Pettinari M. Flow dynamics and wall shear stress in the left internal thoracic artery: composite arterial graft versus single graft. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery.* 2006; 29 473-478. doi: 10.1016/j.ejcts.2006.01.035.
46. Mannacio V., De Vita A., Antignano A. Y grafts with the left internal mammary artery and radial artery. Mid-term functional and angiographic results. Cohort study. *Int J Surg.* 2014; 12(9): 952-7.
47. Wi J.H., Joo H.C., Youn Y.N.. Comparison of Radial Artery and Saphenous Vein Composite Y Grafts during Off-pump Coronary Artery Bypass. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 46(4): 265-73. doi: 10.1016/j.ijssu.2014.07.008.
48. Guerciotti B., Vergara C., Ippolito S. A computational fluid-structure interaction analysis of coronary Y-grafts. *Med Eng Phys.* 2017; 47:117-127. doi: 10.1016/j.medengphys.2017.05.008.
49. Kikuchi K., Une D., Endo Y. Minimally Invasive Coronary Artery Bypass Grafting Using Bilateral In Situ Internal Thoracic Arteries. *Ann Thorac Surg.* 2015; 100:1082-4. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.11.056.
50. Rodriguez M.L., Lapierre H.R., Sohmer B. Mid-Term Follow-up of Minimally Invasive Multivessel Coronary Buxton B. Artery Bypass Grafting. Is the Early Learning Phase Detrimental? *Innovations.* 2017 March/April; 12 (2): 116-120.
51. Lemma M., Atanasiou T., Contino M. Minimally invasive cardiac surgery-coronary artery bypass graft. *Multimed Man Cardiothorac Surg.* 2013; 2013: mmt007. doi: 10.1093/mmcts/mmt007.

**Для цитирования:** А.В. Фролов. Тотальная артериальная реваскуляризация миокарда. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7 (4S): 108-117. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-108-117

**To cite:** A.V. Frolov. Total arterial myocardial revascularization. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018; 7 (4S): 108-117. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-108-117



УДК 616.126.424

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-118-122

## МНОГОКРАТНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОПРОТЕЗОВ В ХИРУРГИИ РЕЦИДИВНОГО МИТРАЛЬНОГО ПОРОКА. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

А.Н. Стасев<sup>1</sup> ✉, Ю.Н. Одаренко<sup>1</sup>, С.Г. Кокорин<sup>1</sup>, Н.В. Рутковская<sup>1,2</sup>, Ю.В. Левадин<sup>1</sup>,  
Л.С. Барбараш<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; <sup>2</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

### Основные положения

• Клинический случай описывает возможности использования биопротезирования при первичном пороке митрального клапана, а также при развитии дисфункции ранее имплантированного биопротеза через 9 и 16 лет.

### Резюме

Представлен клинический случай наблюдения успешного многократного повторного хирургического лечения пациентки 65 лет с рецидивным пороком митрального клапана. Использование биологических протезов при лечении приобретенного порока сердца позволило исключить в послеоперационном периоде антикоагулянтную терапию. В то же время использование новых хирургических методов лечения (методика протез-в-протез) способствовало значительному снижению риска хирургических осложнений во время проведения третьей операции. Таким образом, использование биологических протезов, своевременная диагностика дисфункции клапанов, а также использование риск-снижающих технологий позволяют получить удовлетворительный результат лечения, продлить и улучшить качество жизни пациентов.

**Ключевые слова** Многократное репротезирование • Митральный клапан • Клинический случай

Поступила в редакцию: 11.08.18; поступила после доработки: 16.10.18; принята к печати: 04.11.18

## A CLINICAL CASE OF REPEAT TISSUE VALVE REPLACEMENT FOR RECURRENT MITRAL VALVE DISEASE

A.N. Stasev<sup>1</sup> ✉, Yu.N. Odarenko<sup>1</sup>, S.G. Kokorin<sup>1</sup>, N.V. Rutkovskaya<sup>1,2</sup>, Yu.V. Levadin<sup>1</sup>,  
L.S. Barbarash<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; <sup>2</sup>State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region "Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary n.a. Academician L.S. Barbarash", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

### Highlights

• A clinical case reports the experience of tissue valve replacement for primary mitral valve disease, followed by repeat mitral valve replacement for failed tissue valves 9 and 16 years after the indexed surgeries.

### Abstract

The clinical case reports the experience of successful repeat surgical treatment of a 65-year-old patient with recurrent mitral valve disease. The use of tissue valve prostheses in the treatment of acquired heart disease allowed avoiding anticoagulant therapy in the postoperative period. In addition, the use of new surgical methods of treatment (valve-in-valve technique) contributed to a significant reduction in the risk of surgical complications during the third heart valve replacement. Thus, the use of tissue heart valves, timely diagnosis of valve dysfunction, as well as the use of novel technologies which allows reducing the risk ensure achieving optimal outcome, extending and improving the quality of life of the patient.

Для корреспонденции: Стасев Александр Николаевич, e-mail: astasev@gmail.com; адрес: 650002, Россия, Кемерово, Сосновский бульвар 6

Corresponding author: Stasev Alexander N., astasev@gmail.com; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnovy Blvd.



**Keywords** Multiple redo • Operation • Mitral valve • Clinical case*Received: 11.08.18; received in revised form: 16.10.18; accepted: 04.11.18***Список сокращений**

БП – биопротезы	ЭКГ – электрокардиограмма
ППС – приобретенные пороки сердца	СДГ – средний диастолический градиент
МК – митральный клапан	ЭПО – эффективная площадь открытия
ТК – трикуспидальный клапан	

**Введение**

Своевременная и радикальная хирургическая коррекция приобретенных пороков сердца (ППС) позволяет вернуть к полноценному образу жизни до 75-90% пациентов. Операции на клапанном аппарате сердца, являясь высокотехнологичными методами лечения, существенно продлевают жизнь больных. При этом основным и наиболее эффективным способом лечения ППС остается протезирование клапанов. В настоящее время в мире и России неуклонно растет количество хирургических вмешательств с использованием биопротезов (БП). Однако применение БП, имеющих ограниченную долговечность функционирования, зачастую подразумевает необходимость выполнения реопераций, имеющих более высокий риск летальных осложнений в сравнении с первичными вмешательствами. Основными факторами неблагоприятного прогноза являются пожилой возраст пациентов и, соответственно, их отягощенный коморбидный статус, исходная сердечная недостаточность высокого функционального класса и травматизация миокарда во время повторного хирургического доступа. Вместе с тем, непрерывное совершенствование хирургической техники, методов анестезиологического обеспечения и послеоперационного ведения пациентов позволяют значительно снизить риск как первичных, так и повторных операций на клапанном аппарате сердца.

В качестве иллюстрации представлен клинический случай успешного повторного репротезирования митрального клапана БП через 9 и 16 лет у больной с рецидивным митральным пороком.

**Описание клинического случая**

Впервые больная Г. 41 года обратилась в лечебное учреждение в 1990 г. с жалобами на одышку при минимальной физической активности. Из анамнеза известно, что диагноз ревматизма был установлен пациентке в пятилетнем возрасте, после чего она регулярно наблюдалась у терапевтов, при этом специфической противорецидивной терапии не получала. Ухудшение состояния произошло в начале 1990 г. после острой респираторной инфекции с повышением температуры до фебрильных

цифр и проявилось значительным снижением толерантности к физическим нагрузкам.

При обследовании верифицирован диагноз ревматической болезни сердца со стенотическим поражением митрального клапана (МК), вторичного инфекционного эндокардита МК и относительной умеренной недостаточности трикуспидального клапана (ТК). Рекомендовано оперативное лечение. В апреле 1990 г. выполнено протезирование МК биологическим ксеноаортальным протезом «БИОПАКС-1» (НеоКор, Россия) размером 32 мм. Основным этапом вмешательства прошел без осложнений. Послеоперационный период протекал удовлетворительно, заживление послеоперационных ран первичным натяжением. Выписана из отделения кардиохирургии на 15-е сутки в стабильном состоянии. В последующем антикоагулянтную терапию не получала. Так как самочувствие оставалось удовлетворительным, пациентка наблюдалась у кардиолога нерегулярно.

С 1995 г. (по прошествии четырех лет после оперативной коррекции порока) появились жалобы на эпизоды сердцебиений. Амбулаторно при записи электрокардиограммы (ЭКГ) зафиксированы пароксизмы фибрилляции предсердий. Антиаритмической терапии пациентка не принимала, толерантность к физической нагрузке оставалась высокой.

В начале 1999 г. (спустя девять лет после протезирования) вновь отметила одышку при умеренной физической нагрузке, появление отеков нижних конечностей, чувство тяжести в правом подреберье. С течением времени симптомы нарастали, используемая медикаментозная терапия сердечной недостаточности имела ограниченную эффективность. Больная была госпитализирована в отделение сердечно-сосудистой хирургии Кемеровского кардиологического центра, где при эхокардиографическом исследовании (ЭхоКГ) выявлена первичная дисфункция БП в митральной позиции с центральной регургитацией IV степени без признаков кальцификации биопротеза. По ЭКГ определялся синусовый ритм с частотой до 65 ударов в минуту, имели место признаки перегрузки правого желудочка и левого предсердия. Были определены показания к повторному оперативному вмешательству. После

стабилизации клинического состояния пациентки в мае 1999 г. выполнено репротезирование МК ксено-аортальным протезом «КЕМКОР» (НеоКор, Россия) размером 32 мм. Основной этап операции и ранний послеоперационный период протекали без особенностей, заживление послеоперационных ран произошло первичным натяжением. Выписана из отделения кардиохирургии на 27-е сутки в удовлетворительном состоянии. На амбулаторном этапе рекомендован прием фенилина до шести месяцев и ингибиторов АПФ (эналаприла в дозировке 2,5 мг). В последующем ежегодно наблюдалась у кардиолога.

С 2000 г. по ЭКГ вновь зафиксированы пароксизмы фибрилляции предсердий. Назначена терапия В-блокаторами (эгилок 50 мг в сутки). В последующем состояние пациентки оставалось удовлетворительным, признаки сердечной недостаточности при обычном уровне физической активности отсутствовали.

В 2007 г. больная обратилась в поликлинику с жалобами на сердцебиение, головокружение, общую слабость. По данным суточного ЭКГ-мониторирования на фоне приема В-блокаторов и исходного синусового ритма зафиксирована желудочковая экстрасистолия IV Б градации по Lown. При выполнении ЭХОКГ нарушений сократительной способности миокарда не отмечено (фракция выброса левого желудочка 65%), функция БП расценена как удовлетворительная (эффективная площадь открытия протеза – ЭПО – составила 2,6 см<sup>2</sup>, средний диастолический градиент давления (СДГ) и средняя скорость транспротезного кровотока (V ср.) – 3,7 мм рт.ст. и 73 см/сек соответственно). При этом имели место функциональная недостаточность ТК (регургитация III степени) и умеренная легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии 20 мм рт.ст.). Пациентке рекомендовано наблюдение и лечение у аритмолога, подобрана комбинированная терапия нарушений ритма (эгилок 50 мг в сутки, пропанорм 300 мг в сутки). В последующем на фоне выполнения всех врачебных рекомендаций самочувствие пациентки оставалось удовлетворительным. Больная ежегодно обращалась в клинику Кемеровского кардиологического центра с целью контроля функционального состояния БП и коррекции медикаментозного лечения.

Во время очередного контрольного осмотра в феврале 2015 г. при выполнении ЭХОКГ отмечено наличие центральной транспротезной регургитации II степени. Учитывая отсутствие проявлений сердечной недостаточности и отсутствие морфологических изменений БП рекомендовано динамическое наблюдение с контролем функции имплантированного протеза через шесть месяцев. Однако с сентября 2015 г. по прошествии указанного периода времени больная отметила появление умеренной одышки при физической активности и отеков нижних конечностей.

При оценке состояния протеза выявлено увеличение митральной регургитации до IV ст. и выраженности легочной гипертензии (до 40 мм рт.ст.). Учитывая отрицательную клиническую и ЭХОКГ динамику пациентке рекомендовано оперативное лечение – повторное репротезирование МК в плановом порядке. Срок функционирования БП составил 16 лет. Пациентка подписала информированное согласие на проведение повторного оперативного лечения.

В ноябре 2015 г. вновь выполнено репротезирование митрального клапана биологическим ксено-перикардальным протезом «Юнилайн» (НеоКор, Россия) размером 28 мм. Хирургическое вмешательство проведено по методике «протез-в-протез», что позволило исключить повреждение внутрикardиальных структур при эксплантации. Основной этап операции прошел без осложнений. Послеоперационный период протекал удовлетворительно, заживление послеоперационных ран первичным натяжением. При выписке функция БП расценена как удовлетворительная (ЭПО – 2,3 см<sup>2</sup>, V ср. – 137 см/сек, СДГ – 7,3 мм рт.ст.) Выписана из кардиохирургического отделения на амбулаторный этап наблюдения на 14-е сутки в стабильном состоянии.

## Обсуждение

Развитие хирургии приобретенных пороков сердца позволило значительно увеличить количество операций и повысить отдаленную выживаемость. В настоящее время в мире и в России неуклонно растет количество хирургических вмешательств с использованием биопротезов клапанов сердца. Использование биопротезов подразумевает ограниченный срок их службы и, как следствие, прогнозируемое выполнение реопераций по поводу развития дисфункций в более ранние сроки, чем при использовании механических клапанов, которые составляют, в зависимости от модели протеза, от 10 до 20 лет.

Проведение повторных вмешательств на клапанах сопряжено с высоким риском периоперационных осложнений и госпитальной летальности. Так, при репротезировании аортального клапана госпитальная летальность, по сведениям разных авторов, составляет от 9 до 11%, а при репротезировании митрального клапана может достигать 15% [1–6]. Следует также отметить, что с развитием хирургической техники и постоперационного ведения пациентов после репротезирования клапанов сердца госпитальная летальность уменьшалась; так, в работе Jones J.M. et al. в период 1969–1978 гг. госпитальная летальность составляла 16,2%, тогда как в декаде 1988–1998 гг. – только 4,8% [7]. По данным клиники Кемеровского кардиологического центра, госпитальная летальность при хирургическом лечении дисфункции БП за период с 1996 по 2011 гг. составила 12%, тогда как в последующем случаев смертельных исходов зафиксировано не было.

Снижение риска при повторных операциях при дисфункциях БП является основной целью работы кардиологов и хирургов. Регулярное наблюдение пациентов с имплантированными ксеноклапанами в послеоперационном периоде, своевременная диагностика нарушений функции БП с программируемым по времени повторным хирургическим вмешательством позволяет снизить риск проводимого повторного вмешательства. В работах Jamieson и Brandao показано, что рутинное обследование пациентов и выполнение на фоне низкого функционального класса сердечной недостаточности позволяет снизить госпитальную летальность при повторных операциях [2, 3]. В работе Maciejewski M. с соавторами (2011) на 130 пациентах показано, что своевременная диагностика дисфункций биопротеза в результате регулярного клинико-инструментального мониторинга состояния пациентов в отдаленном послеоперационном периоде позволяет выполнить отсроченное оперативное лечение. Авторами показано, что при дисфункции БП, проявляющейся его недостаточностью, реоперации были выполнены в среднем через 6–12 месяцев, а при возникновении стеноза протезированного биологического клапана – через 2 года от момента выявления признаков дисфункции по данным ЭХОКГ [8]. Таким образом, можно предположить, что госпитальная летальность при повторных клапанных операциях в настоящее время зависит в большей степени от исходного состояния пациента, чем от методики проведения операции.

Данный клинический случай демонстрирует воз-

можности современной кардиохирургии у больных с приобретенными пороками сердца. Имплантация БП у пациентки на фоне синусового ритма позволила отменить прием антикоагулянтов в послеоперационном периоде и улучшить качество жизни. Ежегодный мониторинг клинического статуса и динамическая оценка функции ксеногенного клапана позволили выполнить операцию в плановом порядке на фоне компенсированной сердечной недостаточности, что совместно с использованием методики имплантации «протез-в-протез» способствовало значительному снижению риска хирургических осложнений.

Таким образом, своевременное выполнение повторных операций с использованием новых хирургических методов лечения позволяет получить удовлетворительный результат лечения, продлить и улучшить качество жизни пациентов.

### Конфликт интересов

Стасев А.Н. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Одаренко Ю.Н. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Кокорин С.Г. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Рутковская Н.В. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Левадин Ю.В. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Барбараш Л.С. заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

### Информация об авторах

*Стасев Александр Николаевич*, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории кардиоваскулярного биопротезирования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

*Одаренко Юрий Николаевич*, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией кардиоваскулярного биопротезирования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

*Кокорин Станислав Геннадьевич*, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории кардиоваскулярного биопротезирования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

*Рутковская Наталья Витальевна*, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории кардиоваскулярного биопротезирования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заведующая отделением неотложной кардиологии № 2 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация;

### Author Information Form

*Stasev Alexander N.*, PhD, researcher at the Laboratory of Bioprosthetic Replacement, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

*Odarenko Yuri N.*, MD, PhD, the Head of the Laboratory of Bioprosthetic Replacement at the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

*Kokorin Stanislav G.*, PhD, Leading Researcher the Laboratory of Bioprosthetic Replacement at the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

*Rutkovskaya Natalia V.*, PhD, senior researcher at the Laboratory of Bioprosthetic Replacement at the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Head of the Emergency Cardiac Department № 2 at the State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region “Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary n.a. Academician L.S. Barbarash”, Kemerovo, Russian Federation;



*Левадин Юрий Владимирович*, врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

*Барбараиш Леонид Семенович*, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», главный специалист Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация.

*Levadin Yuriy V.*, cardiovascular surgeon at the Cardiac Surgery Department, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

*Barbarash Leonid S.*, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Principal Specialists at the at the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation.

#### Вклад авторов в статью

*САН* – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*ОЮН* – вклад в концепцию и дизайн исследования, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*КСГ* – вклад в концепцию и дизайн исследования, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*РНВ* – интерпретация данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*ЛЮВ* – получение, анализ и интерпретация данных, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*БЛС* – вклад в концепцию и дизайн исследования, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

#### Author Contribution Statement

*SAN* – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*OYuN* – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*KSG* – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*RNV* – data interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*LYuV* – data collection, analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*BLS* – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Vohra H.A., Whistance R.N., Roubelakis A., Burton A., Barlow C.W., Tsang G.M., Livesey S.A., Ohri S.K. Outcome after redo-mitral valve replacement in adult patients: a 10-year single-centre experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012 May 1;14(5):575–9. doi:10.1093/icvts/ivs005
2. de Almeida Brandão C.M., Pomerantzeff P.M., Souza L.R., Tarasoutchi F., Grimberg M., Ramires J.A., Almeida de Oliveira S. Multivariate analysis of risk factors for hospital mortality in valvular reoperations for prosthetic valve dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002 Dec;22(6):922–6.
3. Onorati F., Perrotti A., Reichart D., Mariscalco G., Della Ratta E., Santarpino G. et al. Surgical factors and complications affecting hospital outcome in redo mitral surgery: insights from a multicentre experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016 May;49(5):e127–33. doi: 10.1093/ejcts/ezw048.
4. Onorati F., Biancari F., De Feo M., Mariscalco G., Messina A., Santarpino G. et al. Mid-term results of aortic valve surgery in redo scenarios in the current practice: results from the multicentre European RECORD (REdo Cardiac Operation Research Database) initiative. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015 Feb;47(2):269–80. doi: 10.1093/ejcts/ezu116.
5. Jamieson W.R., Burr L.H., Miyagishima R.T., Janusz M.T., Fradet G.J., Lichtenstein S.V., Ling H. Reoperation for Bioprosthetic Mitral Structural Failure: Risk Assessment. *Circulation.* 2003 Sep 9;108(90101):98II–102. 10.1161/01.cir.0000089184.46999.f4
6. Akins C., Miller D., Turina M., Kouchochos N., Blackstone E., Grunkemeier G. et al. Guidelines for Reporting Mortality and Morbidity After Cardiac Valve Interventions. *Ann Thorac Surg.* 2008 Apr;85(4):1490–5. Doi: 10.1016/j.athoracsurg.2007.12.082
7. Jones J.M., O’Kane H., Gladstone D.J., Sarsam M.A., Campalani G., MacGowan S.W., Cleland J., Cran G.W. Repeat heart valve surgery: Risk factors for operative mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001 Nov;122(5):913–8. Doi: 10.1067/mtc.2001.116470
8. Maciejewski M., Piestrzeniewicz K., Bielecka-Dabrowa A., Walczak A. Biological artificial valve dysfunction – single-centre, observational echocardiographic study in patients operated on before age 65 years. *Arch Med Sci.* 2011;6:993–9. Doi: 10.5114/aoms.2011.26611

**Для цитирования:** А.Н. Стасев Ю.Н. Одаренко, С.Г. Кокорин, Н.В. Рутковская, Ю.В. Левадин, Л.С. Барбараиш. Многократное использование биопротезов в хирургии рецидивного митрального порока. Клиническое наблюдение. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7 (4S): 118–122. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-118-122

**To cite:** A.N. Stasev, Yu.N. Odarenko, S.G. Kokorin, N.V. Rutkovskaya, Yu.V. Levadin, L.S. Barbarash. Multiple use of bioprosthesis in surgery of recurrent mitral disorder: clinical case. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018; 7 (4S): 118–122. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-118-122

УДК 616.714.1-089.843

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-123-128

## СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО МИКРОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ИНТРАКРАНИАЛЬНОЙ МЕШОТЧАТОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ АНЕВРИЗМЫ ПРИ АНОМАЛЬНОМ СТРОЕНИИ ВИЛЛИЗИЕВА КРУГА

А.Н. Казанцев<sup>2✉</sup>, А.В. Миронов<sup>2</sup>, Р.С. Тарасов<sup>1</sup>, А.Р. Шабает<sup>2</sup>, Н.К. Фирсов<sup>2</sup>, Е.В. Рубан<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновыи бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; <sup>2</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Сосновыи бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

### Основные положения

• В представленной клинической ситуации была показана возможность открытого микрохирургического лечения пациента с редкой и сложной патологией, сочетающей разрыв внутречерепной аневризмы при аномальном строении Виллизиева круга.

### Резюме

Представлены результаты успешного микрохирургического лечения пациента с редкой патологией – интракраниальной мешотчатой артериальной аневризмой при аномальном строении Виллизиева круга. Проведено открытое хирургическое вмешательство в объеме: резекционная птериональная краниотомия справа, клипирование мешотчатой артериальной аневризмы комплекса ПМА-ПСА справа. Выбранная хирургическая тактика позволила выключить мешотчатую артериальную аневризму из кровотока, сохранив проходимость аномальных артерий, что позволило избежать ишемического инсульта после выключения аневризмы из кровотока. Сделано заключение об эффективности данного способа лечения.

### Ключевые слова

Внутречерепная мешотчатая аневризма • Клипирование аневризмы • Виллизиев круг • Аномальное строение

Поступила в редакцию: 25.09.18; поступила после доработки: 23.10.18; принята к печати: 11.11.18

## THE EFFICACY OF MICROSURGERY IN THE TREATMENT OF INTRACRANIAL ARTERIAL ANEURYSM WITH ANOMALOUS CIRCLE OF WILLIS

A.N. Kazantsev<sup>2✉</sup>, A.V. Mironov<sup>2</sup>, R.S. Tarasov<sup>1</sup>, A.R. Shabaev<sup>2</sup>, N.K. Firsov<sup>2</sup>, E.V. Ruban<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; <sup>2</sup>State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region "Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary n.a. Academician L.S. Barbarash", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

### Highlights

• The article reports a rare and difficult-to-treat case of open microsurgical treatment of ruptured intracranial aneurysm with anomalous circle of Willis treated with open microsurgery.

### Abstract

A clinical case presents the results of successful microsurgery in the treatment of a patient with intracranial saccular aneurysm and anomalous circle of Willis. The patient underwent right pterional craniotomy resection followed by the clipping of the saccular aneurysm at the anterior cerebral artery and anterior communicating artery complex on the right. The selected surgical strategy allowed for complete exclusion of the saccular aneurysm from the arterial circulation, maintaining the patency of the abnormal arteries and preventing ischemic stroke. The chosen surgical strategy appeared to be effective.

### Keywords

Saccular intracranial aneurysm • Aneurysm clipping • Circle of Willis • Anomalous structure

Received: 25.09.18; received in revised form: 23.10.18; accepted: 11.11.18

Для корреспонденции: Казанцев Антон Николаевич, e-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru, тел. +79236167779; адрес: 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновыи бульвар, 6

Corresponding author: Kazantsev Anton N., e-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru, tel. +79236167779; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnoviy blvd.

Список сокращений

ВК	– Виллизиев круг	ПМА	– передняя мозговая артерия
ВЧАА	– внутричерепная артериальная аневризма	ПсоА	– передняя соединительная артерия
МСКТ-АГ	– мультиспиральная компьютерная томография с ангиографией	СМА	– средняя мозговая артерия
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения	ТКДГ	– транскраниальная доплерография

Введение

Несмотря на относительно высокую распространенность (до 3%) внутричерепных артериальных аневризм (ВЧАА) в общей популяции и разрушительные последствия разрыва последних, патогенетические механизмы, лежащие в основе их образования все еще плохо изучены. Данное состояние коррелирует с высокой летальностью от последствий разрыва ВЧАА [1].

Известно, что лидерами среди патологических состояний, приводящих к формированию ВЧАА и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), являются мультифокальный атеросклероз и артериальная гипертензия. Однако информации о роли аномальной анатомии Виллизиева круга (ВК) в развитии цереброваскулярных катастроф имеется недостаточно [2]. По данным литературы, у больных, перенесших ОНМК, имеются некоторые особенности в вариациях строения ВК. В одном из зарубежных исследованиях отмечено, что аномально развитый ВК встречается в 46,9% случаев разорвавшихся аневризм и в 29,6% неразорвавшихся. Многофакторный анализ показал, что в данных условиях имеется высокий риск геморрагического инсульта в результате разрыва внутримозговой аневризмы ( $p = 0,02$ ) [3].

Представлен клинический случай успешного микрохирургического лечения пациентки с мешотчатой аневризмой сложной локализации и вариантным строением ВК. До включения в исследование пациентка подписала письменное информируемое согласие.

Клинический случай

Женщина, 54 года, поступила в экстренном порядке с жалобами на слабость, головную боль, рвоту. По данным общего осмотра: общее состояние больной средней степени тяжести. Кожа телесного цвета, чистая. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 75 уд. в мин., артериальное давление – 180/92 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Поясничная область без особенностей, симптом поколачивания отрицательный. Функция тазовых органов в норме.

По данным неврологического осмотра выявлено: в легком оглушении, адекватна, контакту доступна. Уровень сознания по шкале Глазго 14 баллов. Менингеальные симптомы: ригидность затылочных мышц – три сантиметра.

Проведена мультиспиральная компьютерная томография с ангиографией (МСКТ-АГ) церебраль-

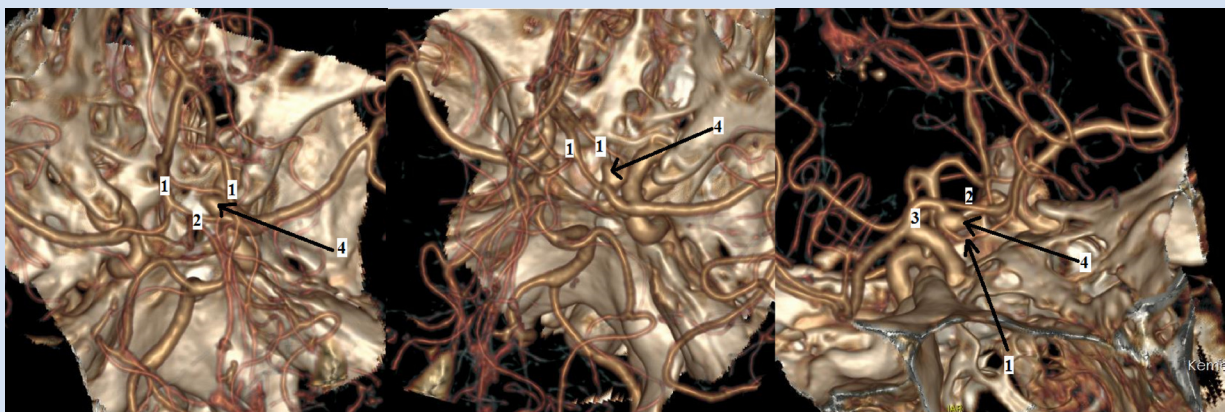
ных артерий: костно-травматических повреждений костей свода черепа не выявлено. В парасагиттальных отделах правой лобной доли отмечено острое внутримозговое кровоизлияние объемом до 12,7 мл с паренхиматозным компонентом и перифокальным отеком вещества вокруг; небольшим масс-эффектом и минимальной локальной дислокацией срединных структур влево до 1,7 мм. Субарахноидальное кровоизлияние в передних отделах межполушарной щели с распространением на намет мозжечка слева, правой лобной области. Боковые и третий желудочки – щелевидные. Ликвороотток не затруднен. Сглаженность борозд больших полушарий мозга. Миндалики мозжечка без пролабирования. При оценке интракраниальных артерий отмечена мешотчатая аневризма комплекса передняя мозговая артерия – передняя соединительная артерия (ПМА-ПСА) справа, размерами 6,0×4,5×3,9 мм. Левая ПМА более крупная, кровоснабжается из обеих среднемозговых артерий (СМА). Задние соединительные артерии четко не визуализируются. Заключение: МСКТ-признаки апоплексии мешотчатой аневризмы комплекса ПМА-ПСА справа с наличием субарахноидального кровоизлияния, паренхиматозного кровоизлияния в парасагиттальных отделах правой лобной доли объемом до 12,7 мл с перифокальным отеком (Рис. 1, 2).

Выполнена экстренная операция «Резекционная птериональная краниотомия справа, клипирование мешотчатой артериальной аневризмы комплекса ПМА-ПСА справа».

Ход операции

Под эндотрахеальным наркозом выполнена птериональная трепанация справа. Мозг отечный с признаками субарахноидально-паренхиматозного кровоизлияния, отмечено наличие субдурального компонента гематомы. Установлен мозговой ретрактор на правую лобную долю. Вскрыты базальные цистерны (правого зрительного нерва, каротидная, цистерна сильвиевой щели, оптико-каротидная, ретрокаротидная). Аспирирован ликвор. Препарирован А1 сегмент ПМА справа до отхождения А2 сегмента справа. А1 сегмент справа короткий около 4 мм. На бифуркации А1 в А2 справа на медиальной поверхности отмечено наличие мешотчатой аневризмы. Шейка аневризмы представлена в виде раздутого мешка, вытянутого медиально. Выделена шейка аневризмы. Выполнено наложение временного клипса на А1 справа. Напряжение купола аневризмы уменьшилось. На шейку





1 – A2 (второй сегмент передней мозговой артерии / second segment of the anterior cerebral artery);  
2 – передняя соединительная артерия / anterior communicating artery;  
3 – A1 (первый сегмент передней мозговой артерии / first segment of the anterior cerebral artery);  
4 – мешотчатая аневризма комплекса ПМА-ПСА / saccular aneurysm of ACA-ACoA complex.

Рисунок 1. Мультиспиральная компьютерная томография с ангиографией до хирургического лечения  
Примечание: ПМА – передняя мозговая артерия; ПСА – передняя соединительная артерия.

Figure 1. Multispiral computer tomography with angiography prior to surgical treatment  
Note: ACA – anterior cerebral artery; ACoA – anterior communicating artery.



1 – внутримозговая гематома / intracranial hematoma

Рисунок 2. Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга до хирургического лечения  
Figure 2. Brain imaging using multispiral computed tomography prior to surgical treatment

аневризмы наложена изогнутая постоянная клипса «Sugita» (Mizuho, Япония). Аневризма спалась. Окончательный гемостаз. Интраоперационный контроль с помощью датчика транскраниальной доплерографии (ТКДГ): артерии проходимы. Выполнена аспирация паренхиматозного компонента кровоизлияния, представленного в виде внутримозговой гематомы лобной доли объемом около 15 мл.

В послеоперационном периоде пациентка в ясном сознании, без выраженного неврологического дефицита. По данным ТКДГ: признаков вазоспазма нет. Выполнена МСКТ головного мозга: определяется посттравматический дефект в правой лобно-височной области; в проекции аневризмы области ПМА-ПСА справа визуализируется клипса; умеренно выраженные послеоперационные изменения правой лобной доли с наличием внутримозговой гематомы до 3 см<sup>3</sup>; минимальная интракраниальная пневмоцефалия в правой лобной области (Рис. 3).



1 – внутримозговая гематома до 9 мл / intracranial hematoma up to 9 ml  
2 – клипированная мешотчатая аневризма области ПМА-ПСА справа / clipped saccular aneurysm in right ACA-ACoA area

Рисунок 3. Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга в послеоперационном периоде  
Figure 3. Brain imaging using multispiral computer tomography in the postoperative period

## Обсуждение

Аномалия ВК, описанная в данной работе, характеризуется гипоплазией одного сегмента А2 и, по данным литературы, встречаются примерно в 2% случаев [4]. Небольшой опыт и ограниченный объем данных по данной проблеме создает сложности в выборе хирургической тактики, ее техники и оптимального топографического доступа.

Гипоплазия сегмента А2 сопровождалась коротким и извитым сегментом А1 справа, что создавало впечатление наличия непарной ПМА. Данная патология у человека встречается крайне редко и является нормой для низших обезьян. Выявленный атипичный комплекс артерий основания головного мозга в патологических условиях не способен обеспечить необходимый коллатеральный кровоток. Так, в данном клиническом случае разрыв ВЧАА возник на фоне гипертонического криза. При внезапном резком подъеме давления в церебральных артериях в результате аномалии развития связи между вертебрально-базилярным и каротидным бассейном не происходит выравнивания давления в сосудах, что способствует развитию ВЧАА и геморрагических осложнений [5]. Все вышеперечисленное, с учетом крайне ограниченных возможностей компенсации церебрального кровотока при аномальном строении ВК, говорит об особой важности выполнения хирургической операции в кратчайшие сроки от начала развития симптомов заболевания.

Особую техническую сложность вызвала артериальная топография зоны ВЧАА. ВЧАА начиналась от А1 с переходом на А2 сегмент справа. За куполом ВЧАА медиально влево отходила длинная часть задней соединительной артерии. Шейка ВЧАА отсутствовала и была сформирована во время клипирования, что также усложнило ход операции. Также интраоперационно была отмечена спаянность аневризмы со зрительным нервом, что сопровождалось риском повреждения последнего во время препарирования аневризматического мешка.

Известно, что САК в результате разрыва ВЧАА приводит к значительной инвалидизации и смертности даже среди пациентов, которым оказывается специализированная нейрохирургическая помощь, поэтому актуальность выбора верной тактики лечения крайне значима [6]. В данном случае эндова-

скулярная эмболизация была невозможна в связи с топографическими особенностями, поэтому операцией выбора стало открытое микрохирургическое вмешательство.

Открытый микрохирургический доступ является оправданным, если он позволяет исключить ВЧАА из кровотока с минимальным риском осложнений для пациента, что нашло свое подтверждение в данном клиническом случае [7].

## Заключение

Вопросы оптимального выбора хирургической тактики в лечении пациентов с ВЧАА и аномальным развитием ВК до сих пор окончательно не определены ввиду редкой встречаемости данной патологии. Необходимо отметить, что наличие аномалий ВК может быть важной скрининговой характеристикой для отбора пациентов с целью превентивного лечения аневризмы головного мозга, а при разрыве аневризмы предъявляет особые требования к скорейшей качественной диагностике и ургентной хирургической помощи.

В представленной клинической ситуации была показана возможность открытого микрохирургического лечения пациентки с редкой и сложной патологией, сочетающей разрыв ВЧАА при аномальном строении ВК. Представленная операция характеризуется высоким техническим уровнем сложности и высокой же эффективностью. Ее своевременная реализация позволила предотвратить социально значимые последствия: инвалидизацию, а также риск фатального исхода заболевания у крайне сложного для курации пациента.

## Конфликт интересов

Казанцев А.Н. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Миронов А.В. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Тарасов Р.С. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Шабаев А.Р. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Фирсов Н.К. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Рубан Е.В. заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

## Информация об авторах

*Миронов Андрей Владимирович*, заведующий отделением нейрохирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация;

*Казанцев Антон Николаевич*, сердечно-сосудистый хирург нейрохирургического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация;

## Author Information Form

*Mironov Andrei V.*, MD, the Head of the Neurosurgery Department, Kemerovo State Budgetary Healthcare Institution "Kemerovo Regional Clinical Cardiac Dispensary n.a. academician L.S. Barbarash", Kemerovo, Russian Federation;

*Kazantsev Anton N.*, MD, cardiovascular surgeon at the Neurosurgery Department, Kemerovo State Budgetary Healthcare Institution "Kemerovo Regional Clinical Cardiac Dispensary n.a. academician L.S. Barbarash", Kemerovo, Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation;

*Тарасов Роман Сергеевич*, доктор медицинских наук, заведующий кардиохирургическим отделением, заведующий лабораторией реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

*Шабаетв Амин Рашитович*, нейрохирург нейрохирургического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация;

*Фирсов Никита Константинович*, нейрохирург нейрохирургического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация;

*Рубан Елена Владимировна*, невролог нейрохирургического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация.

*Tarasov Roman S.*, MD, PhD, the Head of the Cardiac Surgery Department, the Head of the Laboratory of Reconstructive Surgery of Multivessel and Polyvascular Diseases, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation;

*Shabaev Amin R.*, MD, neurosurgeon at the Neurosurgery Department, Kemerovo State Budgetary Healthcare Institution "Kemerovo Regional Clinical Cardiac Dispensary n.a. academician L.S. Barbarash", Kemerovo, Russian Federation;

*Firsov Nikita K.*, MD, neurosurgeon at the Neurosurgery Department, Kemerovo State Budgetary Healthcare Institution "Kemerovo Regional Clinical Cardiac Dispensary n.a. academician L.S. Barbarash", Kemerovo, Russian Federation;

*Ruban Elena V.*, MD, neurologist at the Neurosurgery Department, Kemerovo State Budgetary Healthcare Institution "Kemerovo Regional Clinical Cardiac Dispensary n.a. academician L.S. Barbarash", Kemerovo, Russian Federation.

#### Вклад авторов в статью

*КАН* – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*МАН* – вклад в концепцию и дизайн исследования, внесение корректив, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*ТРС* – вклад в концепцию и дизайн исследования, внесение корректив, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*ШАР* – получение и интерпретация данных, внесение корректив, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*ФНК* – получение и интерпретация данных, внесение корректив, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*РЕВ* – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, внесение корректив, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

#### Authors Contribution Statement

*KAN* – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*MAN* – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*TRS* – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*ShAR* – data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*FNK* – data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*REV* – significant contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Huhtakangas J., Lehto H., Seppä K., Kivisaari R., Niemelä M., Hernesniemi J., Lehecka M. Long-Term Excess Mortality After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Patients With Multiple Aneurysms at Risk. *Stroke*. 2015; 46: 1813-1818. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009288

2. Попова Е.Н., Шерман Л.А., Маратканова Т.В., Исакова Е.В., Вишняков М.В., Котов С.В. Оценка состояния мозговой гемодинамики у пациентов с ишемическим инсультом и врожденными аномалиями Виллизиева круга. Альманах клинической медицины. 2011. № 25. С. 30-36.

3. Lazzaro MA, Ouyang B, Chen M. The role of circle of Willis anomalies in cerebral aneurysm rupture *J Neurointerv Surg*. 2012 Jan 1;4(1):22-6. doi: 10.1136/jnis.2010.004358.

4. Dimmick S.J., Faulder K.C. Normal Variants of the Cerebral

Circulation at Multidetector CT Angiography. *RadioGraphics*. 2009. 29: 1027-1043. doi: 10.1148/rq.294085730.

5. Буторакина Т.Л., Куташов В.А. Значение особенностей строения Виллизиева круга в сочетании с аномалией Киммерли в патогенезе ишемического нарушения мозгового кровообращения в молодом возрасте. Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2015. № 11-7. С. 65-68.

6. Новикова Е.С. Результаты оперативного лечения артериальных аневризм головного мозга. Смоленский медицинский альманах. 2016. № 1. С. 164-166.

7. Хейредин А.С., Филатов Ю.М., Яковлев С.Б., Элиава Ш.Ш., Белоусова О.Б., Арустамян С.Р. и др. Результаты хирургического лечения множественных аневризм сосудов головного мозга. *Нейрохирургия*. 2012. №4: 40-47.

#### REFERENCES

1. Huhtakangas J., Lehto H., Seppä K., Kivisaari R., Niemelä M., Hernesniemi J., Lehecka M. Long-Term Excess Mortality

After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Patients With Multiple Aneurysms at Risk. *Stroke*. 2015; 46: 1813-1818.



doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009288

2. Popova E.N., Sherman L.A., Maratkanova T.V., Isakova E.V., Vishnyakov M.V., Kotov S.V. Assessment of the state of cerebral hemodynamics in patients with ischemic stroke and congenital anomalies of the Willis circle Almanac of Clinical Medicine. 2011. № 25. P. 30-36. (In Russian)

3. Lazzaro MA, Ouyang B, Chen M. The role of circle of Willis anomalies in cerebral aneurysm rupture J Neurointerv Surg. 2012 Jan 1;4(1):22-6. doi: 10.1136/jnis.2010.004358.

4. Dimmick S.J., Faulder K.C. Normal Variants of the Cerebral Circulation at Multidetector CT Angiography. RadioGraphics. 2009. 29: 1027–1043. doi: 10.1148/rg.294085730.

5. Butorakina TL, Kutashov VA Significance of the features of the structure of the Willis circle in combination with the anomaly of kimmerly in the pathogenesis of ischemic impairment of cerebral circulation at a young age Actual problems of the humanities and natural sciences. 2015. № 11-7. Pp. 65-68. (In Russian)

6. Novikova E.S. Results of surgical treatment of arterial cerebral aneurysms. Smolensk Medical Almanac. 2016. No. 1. P. 164-166. (In Russian)

7. Kheireddin AS, Filatov Yu.M., Jakovlev S.B., Eliava Sh.Sh., Belousova O.B., Arustamjan S.R. et al. The results of surgical treatment of multiple aneurysms of cerebral vessels. Neurosurgery. 2012. №4: 40-47. (In Russian)

---

**Для цитирования:** А.Н. Казанцев, А.В. Миронов, Р.С. Тарасов, А.Р. Шабает, Н.К. Фирсов, Е.В. Рубан. Случай успешного микрохирургического лечения интракраниальной мешотчатой артериальной аневризмы при аномальном строении Виллизиева круга. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7 (4S): 123-128. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-123-128

**To cite:** A.N. Kazantsev, A.V. Mironov, R.S. Tarasov, A.R. Shabaev, N.K. Firsov, E.V. Ruban. The efficacy of microsurgery in the treatment of intracranial arterial aneurysm with anomalous circle of Willis. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018; 7 (4S): 123-128. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-123-128

---

УДК 616.12-005.4:616.132.2-007-089

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-129-134

## ОПЕРАЦИЯ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ НА «РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ» У БОЛЬНОГО ИБС С ВРОЖДЕННОЙ ЕДИНОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИЕЙ

В.А. Подкаменный<sup>1,2</sup>, А.А. Шаравин<sup>2</sup> ✉, Д.И. Лиханди<sup>2</sup>, Ю.В. Желтовский<sup>1,2,3</sup>,  
А.В. Вырупаев<sup>2</sup>, А.Г. Макеев<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, микрорайон Юбилейный, 100, Иркутск, Российская Федерация, 664049; <sup>2</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Иркутская область «Знак Почета» областная клиническая больница, микрорайон Юбилейный, 100, Иркутск, Российская Федерация, 664049; <sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Красного Восстания, 1, Иркутск, Российская Федерация, 664003

### Основные положения

- Аномалии коронарных артерий являются редким врожденным пороком сердца.
- По данным литературы опубликованы немногочисленные наблюдения успешных ЧКВ и операций коронарного шунтирования с ИК при данном виде патологии.
- В литературе не встречается наблюдений операций КШ без ИК при единой коронарной артерии тип R1, что представляет собой определенный интерес.

### Резюме

Единая коронарная артерия – это врожденная аномалия коронарных артерий, при которой все сердце кровоснабжается коронарной артерией, имеющей один источник заполнения и отходящей одним устьем от одного коронарного синуса. Аномалии коронарных артерий относятся к редким врожденным порокам сердца. Нередко данный порок выявляется у больных ИБС при выполнении селективной коронарографии. Опубликованы единичные наблюдения операций коронарного шунтирования у больных с единой коронарной артерией. Представлено наблюдение успешной операции коронарного шунтирования на «работающем сердце» у больного 61 года с многососудистым атеросклеротическим поражением коронарных артерий и единой коронарной артерией типа R1.

### Ключевые слова

Единая коронарная артерия • Коронарное шунтирование • Без искусственного кровообращения

Поступила в редакцию: 27.08.18; поступила после доработки: 21.09.18; принята к печати: 17.10.18

## A CASE OF OFF-PUMP CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING FOR SINGLE CORONARY ARTERY

V.A. Podkamenniy<sup>1,2</sup>, A.A. Sharavin<sup>2</sup> ✉, D.I. Likhandi<sup>2</sup>, Y.V. Zheltovsky<sup>1,2,3</sup>,  
A.V. Vyrupev<sup>2</sup>, A.G. Makeev<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 100, Yubileyny district, Irkutsk, Russian Federation, 664049; <sup>2</sup>State budgetary health care institution Irkutsk regional clinical hospital, winner of the “Mark of the Honor” award, 100, Yubileyny district, Irkutsk, Russian Federation, 664049; <sup>3</sup>Irkutsk State Medical University, 1, Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, Russian Federation, 664003

### Highlights

- Anomalies of the coronary arteries are rare congenital heart malformations.
- Few observations of successful PCI and on-pump coronary artery bypass grafting in these group of patients have been published.
- None clinical cases of successful off-pump CABG in patients with single coronary artery have been published yet.

Для корреспонденции: Шаравин Анатолий Александрович, e-mail: trew1986@list.ru, тел. +79501256390; адрес: 664049, Россия, г. Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100

Corresponding author: Sharavin Anatoly A., e-mail: trew1986@list.ru, tel. +79501256390; address: Russian Federation, 664049, Irkutsk, 100, Yubileyny district

Abstract

A single coronary artery is a congenital anomaly of the coronary arteries, in which the whole heart is supplied with a single coronary artery, which has one source of filling and leaves one orifice from one coronary sinus. Anomalies of coronary arteries are among the rare congenital heart defects. This defect is commonly detected in patients with coronary artery disease during selective coronary angiography. Single observations of coronary artery bypass grafting in patients with single coronary artery have been presented.

Keywords

Single coronary artery anomaly • Off-pump • Coronary artery bypass grafting

Received: 27.08.18; received in revised form: 21.09.18; accepted: 17.10.18

Список сокращений

АКШ	– аортокоронарное шунтирование	КШ	– коронарное шунтирование
ВАКА	– врожденные аномалии коронарных артерий	ЛА	– легочная артерия
ЕКА	– единая коронарная артерия	ЛКА	– левая коронарная артерия
ИБС	– ишемическая болезнь сердца	МКШ	– маммарокоронарное шунтирование
ИК	– искусственное кровообращение	ОА	– огибающая артерия
КА	– коронарная артерия	ПКА	– правая коронарная артерия
КГ	– коронарография	ПМЖА	– передняя межжелудочковая артерия
КС	– коронарный синус	ЧЭКВ	– чрескожное эндоваскулярное коронарное вмешательство

Аномалии коронарных артерий относятся к редким врожденным порокам сердца. Частота различных типов врожденных аномалий коронарных артерий (ВАКА) составляет 0,3% от общего числа аутопсий [1] или 1,1 на 1000 случаев врожденных пороков сердца [17].

Одним из типов ВАКА является единая коронарная артерия (ЕКА). По мнению J. Smith [14], к ЕКА следует относить ВАКА, при которых все сердце кровоснабжается коронарной артерией (КА), имеющей один источник заполнения и отходящей одним устьем от одного коронарного синуса (КС). Чаще всего этот тип ВАКА сочетается с другими пороками сердца, такими как тетрада Фалло, атрезия легочной артерии, общий артериальный ствол [13]. Как изолированный порок ЕКА встречается крайне редко.

При отсутствии сочетанных пороков ЕКА может не влиять на качество и продолжительность жизни. В литературе имеются единичные клинические наблюдения, в которых у больных ИБС при селективной коронарографии (КГ) определяется ЕКА, а по поводу стенотических поражений КА выполняется чрескожное эндоваскулярное коронарное вмешательство (ЧЭКВ) или операция коронарного шунтирования (КШ). Приводим собственное наблюдение успешного хирургического лечения больного ИБС с ЕКА.

Больной М. 61 года, поступил в отделение кардиохирургии №1 ГБУЗ ИОКБ с жалобами на боли за грудиной при минимальной физической нагрузке, одышку при подъеме на 1 этаж, повышение артериального давления до 160 мм рт.ст. Болеет с 2013 года, когда впервые появился загрудинные боли, в 2016 году перенес острый инфаркт миокарда. ИМТ

33,11 кг/м<sup>2</sup>. ЭКГ – синусовый ритм 75 в минуту, ишемия передне-перегородочно-боковой области. ЭхоКГ: определяется гипокинез задней стенки левого желудочка в базальных и средних сегментах, КДР 53 мм, КСР 38 мм, УО 64 мл, ФВ (Teichholz) 49 %, ФВ (Simpson) 36 %, ФУ 24%, МЖП (д) 13 мм, ЗСЛЖ(д) 12 мм.

Селективная коронарография (КГ): левая коронарная артерия (ЛКА) и правая коронарная артерия (ПКА) отходят одним устьем от правого КС. Стеноз ствола ЛКА более 75%, стеноз в проксимальном сегменте огибающей артерии (ОА) до 50%, в дистальном – до 95%. Стеноз ПКА в среднем сегменте более 95%. На Рис. 1 представлены данные селективной коронарографии. При аортографии выявлен стеноз левой подключичной артерии более 50%.

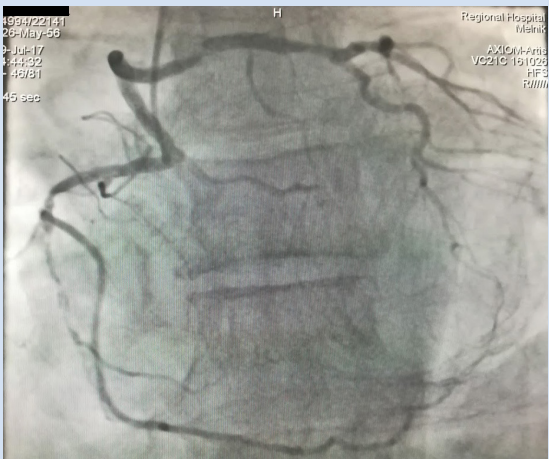


Рисунок 1. Селективная коронарография. Стеноз ствола ЛКА, среднего сегмента ПКА и дистального сегмента ОА  
Figure 1. Selective coronary angiography. Stenosis of the left main coronary artery, middle segment of the right coronary artery and distal segment of the circumflex artery



Операция выполнена 08.09.17 г. доступом из срединной стернотомии без искусственного кровообращения (ИК) на «работающем сердце». При ревизии ПКА и ЛКА отходят одним устьем от правого КС. ЛКА единым стволом идет по передней поверхности сердца и на уровне выходного отдела правого желудочка делится на переднюю межжелудочковую артерию (ПМЖА) и ОА. На всем протяжении в ЛКА определяются кальцинированные бляшки. Множественные кальцинированные бляшки определяются в ПКА до 3 сегмента. Выполнено аутовенозное аортокоронарное шунтирование ПМЖА после отхождения 2 диагональной ветви, ПКА в 3 сегменте и ОА в проксимальном сегменте. При выполнении дистальных анастомозов использовался стабилизатор Acrobat SUV (Maquet, Getinge group, Германия) и сдуватель Axius Blower/Mister (Maquet, Getinge group, Германия). Временную окклюзию коронарных артерий осуществляли Ethiloon (Ethicon Inc., США), внутрикоронарные шунты не применялись. На Рис. 2 и 3 представлены интраоперационные данные.

Длительность операции составила 2 часа, время пребывания в ПИТиР – 18 часов. Объем кровопотери составил на операции 200 мл и 300 мл по дренажам после операции. Инотропная поддержка не проводилась. На 7-е сутки после операции выписан под наблюдение кардиолога по месту жительства.

### Обсуждение

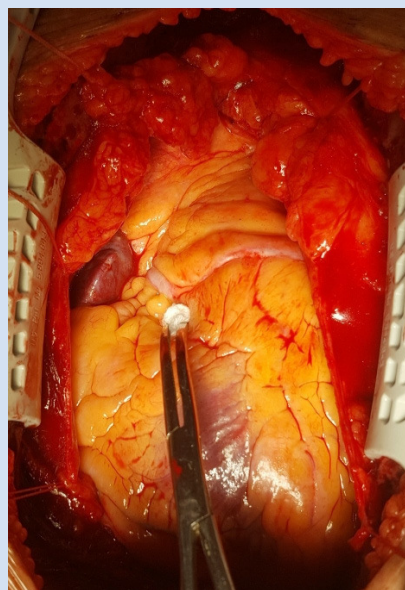
БАКА относятся к редко встречающимся порокам сердца. Классификация ЕКА предложена Lipton [8]. В классификации с учетом дополнений, предложенных Yamanaka [16], отмечается от какого синуса Вальсальвы отходит общий ствол КА, анатомическое деление КА на ветви и ход КА по отношению к крупным сосудам – аорте и легочной артерии (ЛА). Выделяют тип L, при котором ЕКА отходит от левого КС и тип R с отхождением общей КА от правого КС. Кроме этого, выделяют варианты I, II, III в зависимости от количества основных ветвей КА. При варианте I наблюдаются анатомически нормально сформированные как ЛКА, так и ПКА, при варианте II одна из КА отходит от нормально сформированной левой или правой КА. При варианте III ПМЖА и ОА отдельно отходят от ПКА. Выделяют типы А, В, Р, которые характеризуются расположением КА по отношению к аорте и ЛА. При типе А коронарные артерии располагаются впереди ЛА, при типе В – между аортой и ЛА и при типе Р ветви КА проходят позади аорты.

Согласно этой классификации наше клиническое наблюдение относится к типу RI: ЕКА отходит от правого КС, делится на нормально анатомически сформированные левую и правую КА, которые располагаются на передней поверхности аорты и ЛА. Это один из благоприятных типов ЕКА, который в большинстве наблюдений не влияет на продолжи-

тельность жизни.

В отличие от этого, типы RIB, LIIB и RII, при которых КА проходят между аортой и ЛА, часто клинически проявляются приступами стенокардии. Больные, имеющие данный тип ЕКА, нередко погибают внезапно в молодом возрасте. Причиной этого является компрессия коронарных артерий аортой и ЛА [3].

У больных, относящихся к типам ЕКА, при которых КА не подвергаются компрессии аортой или ЛА, продолжительность жизни не страдает, поэтому



**Рисунок 2.** Единая коронарная артерия общим стволом отходит от правого КС и делится на ЛКА и ПКА. Определяется продолженный стеноз ствола ЛКА

**Figure 2.** A single coronary artery with a common trunk departs from the right coronary sinus and is divided into the left coronary artery and the right coronary artery. Continued stenosis of the left main coronary artery is determined



**Рисунок 3.** Аутовенозное аортокоронарное шунтирование передней межжелудочковой артерии, ОА и ПКА

**Figure 3.** Autovenous coronary artery bypass grafting of the anterior interventricular artery, circumflex artery and right coronary artery

причиной стенокардии у них в большинстве случаев является атеросклероз. При этом наличие ЕКА не является фактором риска развития атеросклеротического поражения КА [4]. Больные могут лечиться консервативно или хирургическими методами. Наличие у них ЕКА является находкой во время проведения селективной КГ.

Опубликованы немногочисленные наблюдения успешных ЧЭКВ у больных с атеросклеротическим поражением ЕКА [6, 12, 2] и единичные наблюдения операций КШ.

В большинстве сообщений оперированные больные имели тип L с отхождением ЕКА от левого КС: L II [15, 10], L IА [5] или L III тип [7]. В таблице представлены данные о 7 оперированных больных ИБС с ЕКА.

Только у двух больных наблюдался тип R IВ, при котором ЕКА отходила от правого КС [11]. Наблюдения, в которых операция КШ выполнена больным с типом RI, среди опубликованных работ отсутствуют (Таблица).

Из 7 операций 5 выполнены в условиях ИК и 2 – на «работающем сердце» [11]. В большинстве наблюдений в качестве шунта использовалась внутренняя грудная артерия (ВГА). Маммарокоронар-

ное шунтирование (МКШ) ПМЖА выполнено у 5 больных, ПКА – у 2. В нашем наблюдении операция выполнена без ИК на «работающем сердце». В связи со стенозом левой подключичной артерии ВГА не использовалась.

Наблюдение представляет интерес редкой встречаемостью ВАКА, отсутствием публикаций об операции КШ, выполненной на «работающем сердце», у больного 61 года с атеросклеротическим многососудистым поражением ЕКА типа RI.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Конфликт интересов

В.А. Подкаменный заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Шаравин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.И. Лиханди заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.В. Желтовский заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Вырупаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Г. Макеев заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Таблица. Характеристика статей с описанием операций КШ при наличии типа RI  
Table. Articles characteristic with CABG surgery description in case with type RI

Авторы / Authors	Тип ЕКА / Type of single coronary artery	Выполненная операция / Type of surgery
Makino S, 1993 [10]	LII	АКШ ПМЖА и ОА / CABG of the AIVA and Cx
Taketani S, 1994 [15]	LII	МКШ ПМЖА и АКШ ОА / mammary coronary bypass of the AIVA + CABG of the Cx
Izumiyama O, 1999 [5]	LIIA	Бимаммарное шунтирование ПМЖА и ПКА / bimammary bypass of the AIVA and RCA
Izumiyama O, 1999 [5]	LIIA	МКШ ПКА / mammary coronary bypass of the RCA
Ono M, 2003 [11]	RIIB	МКШ ПМЖА / mammary coronary bypass of the AIVA
Ono M, 2003 [11]	RIIB	МКШ ПМЖА / mammary coronary bypass of the AIVA
Kaul P, 2007 [7]	LIII	МКШ ПМЖА и АКШ ОА и ПКА / mammary coronary bypass of the AIVA + CABG of the Cx and RCA

Примечание: АКШ – аортокоронарное шунтирование; ЕКА – единая коронарная артерия; МКШ – маммарокоронарное шунтирование; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия.  
Note: CABG – coronary artery bypass grafting; Cx – circumflex artery; RCA – right coronary artery; AIVA – anterior interventricular artery.

Информация об авторах

Подкаменный Владимир Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии и клинической ангиологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иркутск, Российская Федерация; врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница, Иркутск, Российская Федерация;

Желтовский Юрий Всеволодович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии и клинической ангиологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала федерального государственного

Author Information Form

Podkamenniy Vladimir A., PhD, Professor at the Department of Cardiovascular Surgery and Clinical Angiology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russian Federation; cardiovascular surgeon at the Department of Cardiac Surgery, State Budgetary Healthcare Institution “Irkutsk Regional Clinical Hospital, winner of the “Mark of the Honor” award, Irkutsk, Russian Federation;

Zheltofsky Yury V., PhD, Chairman of the Department of Cardiovascular Surgery and Clinical Angiology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russian Federation; Head of the Department

бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иркутск, Российская Федерация; заведующий кардиохирургическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Иркутская ордена "Знак Почета" областная клиническая больница», Иркутск, Российская Федерация; профессор кафедры госпитальной хирургии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иркутск, Российская Федерация;

*Шаравин Анатолий Александрович*, врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Иркутская ордена "Знак Почета" областная клиническая больница», Иркутск, Российская Федерация;

*Лиханди Дмитрий Игоревич*, врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Иркутская ордена "Знак Почета" областная клиническая больница», Иркутск, Российская Федерация;

*Вырупаев Алексей Валерьевич*, врач-кардиолог кардиохирургического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Иркутская ордена "Знак Почета" областная клиническая больница», Иркутск, Российская Федерация;

*Макеев Александр Геннадьевич*, кандидат медицинских наук, доцент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иркутск, Российская Федерация.

of Cardiac Surgery, State Budgetary Healthcare Institution "Irkutsk Regional Clinical Hospital, winner of the "Mark of the Honor" award, Irkutsk, Russian Federation; Professor at the Department of Hospital Surgery, Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation;

*Sharavin Anatoly A.*, MD, cardiovascular surgeon at the Department of Cardiac Surgery, State Budgetary Healthcare Institution "Irkutsk Regional Clinical Hospital, winner of the "Mark of the Honor" award, Irkutsk, Russian Federation;

*Likhandi Dmitry I.*, MD, cardiovascular surgeon at the Department of Cardiac Surgery, State Budgetary Healthcare Institution "Irkutsk Regional Clinical Hospital, winner of the "Mark of the Honor" award, Irkutsk, Russian Federation;

*Vyrupaev Aleksei V.*, MD, cardiologist at the Department of Cardiac Surgery, State Budgetary Healthcare Institution "Irkutsk Regional Clinical Hospital, winner of the "Mark of the Honor" award, Irkutsk, Russian Federation;

*Makeev Aleksandr G.*, PhD, Associate Professor at the Department of Topographic Anatomy and Urgent Surgery, Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation.

#### Вклад авторов в статью

ПВА – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ШАА – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ЛДИ – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ЖЮВ – получение данных, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ВAB – получение данных, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

МАГ – получение данных, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

#### Authors Contribution Statement

PVA – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

ShAA – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

LDI – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

ZhYuV – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

VAV – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

MAG – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alexander R, Griffith G. Anomalies of the coronary arteries and their clinical significance. – Circulation, 1956, 14, 800
2. Elbadawi A, Baig B, Elgendy I.Y, Alotaki E, Mohamed H, Barssoum K, Fries D, Khan M, Khouzam R.N. Single Coronary Artery Anomaly: A Case Report and Review of Literature. Cardiol Ther. 2018;6:1-5

3. Evrengul H, Ozcan EE, Turhan H, Ozturk A. Single coronary artery originating from the right sinus of Valsalva and hypoplastic left anterior descending artery: an extremely rare combination of congenital coronary artery anomalies. Exp Clin Cardiol. 2012;17:243
4. Garg N, Tewari S, Kapoor A, et al. Primary congenital



anomalies of the coronary arteries: A coronary arteriographic study. *Int J Cardiol* 2000;74:39-46.

5. Izumiyama O, Yamashita A, Sugimoto S, Baba M, Hasegawa T. Coronary artery bypass grafting in two patients with single coronary artery. *Kyobu geka Jpn J Thorac Surg*. 1999;52:143-7

6. Kafkas N, Triantafyllou K, Babalis D. An isolated single LI type coronary artery with severe LAD lesions treated by transradial PCI. *J Invasive Cardiol*. 2011;23:E216-8.

7. Kaul P, Javangula K. Single left coronary artery with separate origins of proximal and distal right coronary arteries from left anterior descending and circumflex arteries – a previously undescribed coronary circulation. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2007. 2:20

8. Lipton MJ, Barry WH, Obrez I, Silverman JF, Wexler L. Isolated single coronary artery: diagnosis, angiographic classification, and clinical significance. *Radiology*. 1979;130:39-47

9. Mahla R, Mahla H, Choudhary D, Nahata P. Percutaneous Coronary Intervention in Single Coronary Artery from Right Sinus: Radial Route is Right. *J Clin Imaging Sci*. 2015; 5: 65

10. Makino S, Saito K, Kinoshita T, Fujii H. A case of coronary artery bypass grafting for single coronary artery

complicated by angina pectoris. *Kyobu Geka*. 1993 Aug; 46(9):798-801

11. Ono M, Brown DA, Wolf RK. Two cases of anomalous origin of LAD from right coronary artery requiring coronary artery bypass. *Cardiovasc Surg*. 2003 Feb;11(1):90-2

12. Pourafkari L, Taban M, Ghaffari S. Anomalous origin of right coronary artery from distal left circumflex artery: a case study and a review of its clinical significance. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2014;6:127.

13. Shrivastava S, Mohan J, Mukhopadhyay S, Rajani M, Tandon R. Coronary artery anomalies in tetralogy of Fallot. *Cardiovasc Interv Radiol*. 1987;10:215-8.

14. Smith J G. Review of single coronary artery with report of 2 cases.- *Circulation*, 1950, 1, 1168

15. Taketani S, Yoshida K, Kuki S, Matsumura R, Okuda A. A case of coronary artery bypass grafting for single coronary artery complicated by effort angina. *Nihon Kyobu Geka Gakkai Zasshi*. 1994 Jul;42(7):1048-51

16. Yamanaka O, Hobbs RE. Coronary artery anomalies in 126,595 patients undergoing coronary arteriography. *Catheter Cardiovasc Interv*. 1990;21:28-40

17. Банкл Г. Врожденные пороки сердца и крупных сосудов: Пер. с англ. М.: Медицина, 1980, с. 312.

## REFERENCES

1. Alexander R, Griffith G. Anomalies of the coronary arteries and their clinical significance. – *Circulation*, 1956, 14, 800

2. Elbadawi A, Baig B, Elgendy I.Y, Alotaki E, Mohamed H, Barssoum K, Fries D, Khan M, Khouzam R.N. Single Coronary Artery Anomaly: A Case Report and Review of Literature. *Cardiol Ther*. 2018;6:1-5

3. Evrengul H, Ozcan EE, Turhan H, Ozturk A. Single coronary artery originating from the right sinus of Valsalva and hypoplastic left anterior descending artery: an extremely rare combination of congenital coronary artery anomalies. *Exp Clin Cardiol*. 2012;17:243

4. Garg N, Tewari S, Kapoor A, et al. Primary congenital anomalies of the coronary arteries: A coronary arteriographic study. *Int J Cardiol* 2000;74:39-46.

5. Izumiyama O, Yamashita A, Sugimoto S, Baba M, Hasegawa T. Coronary artery bypass grafting in two patients with single coronary artery. *Kyobu geka Jpn J Thorac Surg*. 1999;52:143-7

6. Kafkas N, Triantafyllou K, Babalis D. An isolated single LI type coronary artery with severe LAD lesions treated by transradial PCI. *J Invasive Cardiol*. 2011;23:E216-8.

7. Kaul P, Javangula K. Single left coronary artery with separate origins of proximal and distal right coronary arteries from left anterior descending and circumflex arteries – a previously undescribed coronary circulation. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2007. 2:20

8. Lipton MJ, Barry WH, Obrez I, Silverman JF, Wexler L. Isolated single coronary artery: diagnosis, angiographic classification, and clinical significance. *Radiology*.

1979;130:39-47

9. Mahla R, Mahla H, Choudhary D, Nahata P. Percutaneous Coronary Intervention in Single Coronary Artery from Right Sinus: Radial Route is Right. *J Clin Imaging Sci*. 2015; 5: 65

10. Makino S, Saito K, Kinoshita T, Fujii H. A case of coronary artery bypass grafting for single coronary artery complicated by angina pectoris. *Kyobu Geka*. 1993 Aug; 46(9):798-801

11. Ono M, Brown DA, Wolf RK. Two cases of anomalous origin of LAD from right coronary artery requiring coronary artery bypass. *Cardiovasc Surg*. 2003 Feb;11(1):90-2

12. Pourafkari L, Taban M, Ghaffari S. Anomalous origin of right coronary artery from distal left circumflex artery: a case study and a review of its clinical significance. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2014;6:127.

13. Shrivastava S, Mohan J, Mukhopadhyay S, Rajani M, Tandon R. Coronary artery anomalies in tetralogy of Fallot. *Cardiovasc Interv Radiol*. 1987;10:215-8.

14. Smith J G. Review of single coronary artery with report of 2 cases.- *Circulation*, 1950, 1, 1168

15. Taketani S, Yoshida K, Kuki S, Matsumura R, Okuda A. A case of coronary artery bypass grafting for single coronary artery complicated by effort angina. *Nihon Kyobu Geka Gakkai Zasshi*. 1994 Jul;42(7):1048-51

16. Yamanaka O, Hobbs RE. Coronary artery anomalies in 126,595 patients undergoing coronary arteriography. *Catheter Cardiovasc Interv*. 1990;21:28-40

17. Bunkle G. Congenital malformations of the heart and large vessels: Trans. with eng. M.: Medicine, 1980, p. 312.

**Для цитирования:** В.А. Подкаменный, А.А. Шаравин, Д.И. Лиханди, Ю.В. Желтовский, А.В. Вырупаев, А.Г. Макеев. Операция коронарного шунтирования на «работающем сердце» у больного ИБС с врожденной единой коронарной артерией. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018; 7 (4S): 129-134. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-129-134

**To cite:** V.A. Podkamenniy, A.A. Sharavin, D.I. Likhandi, Y.V. Zheltovsky, A.V. Vyrupev, A.G. Makeev. A case of off-pump coronary artery bypass grafting for single coronary artery. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018; 7 (4S): 129-134. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-129-134

УДК 616.12-07:575.174

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-135-145

## ПАЦИЕНТ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА, ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ВЫСОКИМ ГЕМОМРАГИЧЕСКИМ РИСКОМ: ОБОСНОВАННЫЙ ВЫБОР АНТИКОАГУЛЯНТА ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИШЕМИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ

**Т.Б. Печерина<sup>1,3</sup>✉, В.О. Злыднева<sup>1</sup>, В.В. Кашталап<sup>1,2</sup>, О.Л. Барбараш<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый Бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; <sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Ворошилова, 22а, Кемерово, Российская Федерация, 650056; <sup>3</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Сосновы́й бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

### Основные положения

- Данная статья раскрывает сложность ведения пациента с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий и приводит подходы к лечению пациента на основе современных рекомендаций.

### Резюме

В настоящее время в реальной клинической практике имеются сложности понимания правильности выбора препаратов и продолжительности анти-тромботического лечения у пациентов с острым коронарным синдромом с фибрилляцией предсердий. С учетом непрерывного роста доли использования не-витамин К-зависимых прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) – дабигатрана, ривароксана, апиксана, эдоксана и активным использованием «новых» антиагрегантов (prasugrel и ticagrelor) принятие решений у этих пациентов стало еще более сложным. Представленный для обсуждения клинический случай демонстрирует применение дабигатрана в составе «двойной» анти-тромботической терапии у пожилой пациентки с инфарктом миокарда 2 типа с пароксизмальной формой ФП и высоким риском кровотечений. Обсужден выбор препарата и дозировки с учетом данных персонифицированной комплексной рискометрии. Представленный подход является доказанным по результатам ранее проведенных рандомизированных клинических исследований и может быть транслирован в широкую клиническую практику.

### Ключевые слова

Инфаркт миокарда • Фибрилляция предсердий • Анти-тромботическая терапия • Прямые оральные антикоагулянты • Дабигатран

Поступила в редакцию: 27.08.18; поступила после доработки: 21.09.18; принята к печати: 17.10.18

## PATIENT WITH MYOCARDIAL INFARCTION, ATRIAL FIBRILLATION AND HIGH RISK FOR HEMORRHAGE: REASONABLE CHOICE OF ANTICOAGULANT FOR EFFECTIVE PREVENTION OF ISCHEMIC EVENTS

**T.B. Pecherina<sup>1,3</sup>✉, V.O. Zlydneva<sup>1</sup>, V.V. Kashtalap<sup>1,2</sup>, O.L. Barbarash<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002; <sup>2</sup>State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 22a, Voroshilova St., Kemerovo, Russian Federation, 650056; <sup>3</sup>State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region “Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary named after academician L.S. Barbarash”, 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002

### Highlights

- The article discusses the difficulty of managing an acute coronary syndrome patient with atrial fibrillation and provides approaches to his management based on the recent guidelines.

Для корреспонденции: Печерина Тамара Борзалиевна, e-mail: [tb.pechorina@gmail.com](mailto:tb.pechorina@gmail.com), тел. +79059197979; адрес: 650002, Россия, г. Кемерово, ул. Сосновы́й бульвар, 6

Corresponding author: Pecherina Tamara B., e-mail: [tb.pechorina@gmail.com](mailto:tb.pechorina@gmail.com), tel. +79059197979; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnoviy Blvd.

**Abstract**

Current clinical practice faces the challenges in selecting optimal drugs and the duration of antithrombotic treatment in patients with acute coronary syndrome with atrial fibrillation. A continuous increase of using non-vitamin K oral anticoagulants (NOAC), dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, and novel antiplatelet agents, prasugrel and ticagrelor, has complicated the decision-making process in this group of patients. The presented clinical case reports the use of dabigatran as a part of double antithrombotic therapy in an elderly patient with type 2 myocardial infarction, paroxysmal AF and a high risk for hemorrhage. The drug choice and its dosage were chosen using the personalized risk assessment. The presented approach has been early proved by the results of the recent randomized clinical trials and, therefore, may be translated into routine clinical practice.

**Keywords**

Myocardial infarction • Atrial fibrillation • Antithrombotic therapy • Direct oral anticoagulants • Dabigatran

*Received: 27.08.18; received in revised form: 21.09.18; accepted: 17.10.18*

**Список сокращений**

АД	– артериальное давление	КФК-МВ	– креатинфосфокиназа МВ-фракция
АЛТ	– аланинаминотрансфераза	ОКС	– острый коронарный синдром
АСК	– ацетилсалициловая кислота	ОХС	– общий холестерин
АСТ	– аспартатаминотрансфераза	ПОАК	– прямые оральные антикоагулянты
ДААТ	– двойная антиагрегантная терапия	ТЛТ	– тромболитическая терапия
ИБС	– ишемическая болезнь сердца	ФП	– фибрилляция предсердий
ИМ	– инфаркт миокарда	ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство
КАГ	– коронарная ангиография	ЭКГ	– электрокардиография
КФК	– креатинфосфокиназа		

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее часто встречающимся и клинически значимым нарушением ритма в общей популяции – 1–2 %. В Европе ФП страдают более 6 млн человек, и на фоне старения населения ее распространенность в ближайшие 50 лет по меньшей мере удвоится [1].

Среди пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), в том числе у больных с инфарктом миокарда (ИМ), ФП встречается в 6–21,0% случаев [2]. Такая высокая распространенность ФП, особенно у лиц пожилого возраста, представляет собой серьезную проблему, связанную с высоким риском инвалидизирующих тромбоэмболических осложнений. Более чем у 80% пациентов с ФП имеются показания для неопределенно долгой пероральной антикоагулянтной терапии; треть из них имеют диагностированную ИБС, в том числе острый коронарный синдром с последующим интервенционным вмешательством. Для этой категории больных необходимо решение вопроса о совместном применении антиромбоцитарной и антикоагулянтной терапии [3].

В настоящее время в реальной клинической практике имеются сложности понимания правильности выбора препаратов и продолжительности антитромботического лечения. С учетом непрерывного роста доли использования не-витамин К-зависимых прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) – дабигатрана, ривароксабана, апиксабана, эдоксабана и активным использованием «новых» антиагрегантов (prasugrel и ticagrelor) принятие решений у этих

пациентов стало еще более сложным [4, 5]. В настоящей статье описывается клинический случай, демонстрирующий сложность выбора антитромботической терапии у пациента с ИМ и ФП. Материал для статьи собран и проанализирован по итогам подписанного пациентом информированного согласия, а также в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации.

В приемное отделение ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер» доставлена пациентка Г., 70 лет, пенсионерка, жительница г. Ленинск-Кузнецкий Кемеровской области.

При осмотре пациентка жалоб не предъявляла.

**История настоящего заболевания.** Артериальная гипертензия зарегистрирована с 2000 г., максимальное повышение артериального давления (АД) до 180/110 мм рт.ст., адаптированные цифры АД 140/90 мм рт.ст. В амбулаторных условиях установлен диагноз «гипертоническая болезнь». С 2014 года регистрируется пароксизмальная форма фибрилляции предсердий – 4–5 пароксизмов в год. Антикоагулянтная терапия по этому поводу не назначалась. С этого же года появилась клиника хронической сердечной недостаточности II функционального класса по классификации NYHA, и для исключения коронарного атеросклероза как причины нарушений ритма сердца проведена коронароангиография. Оклюзионно-стенотических поражений



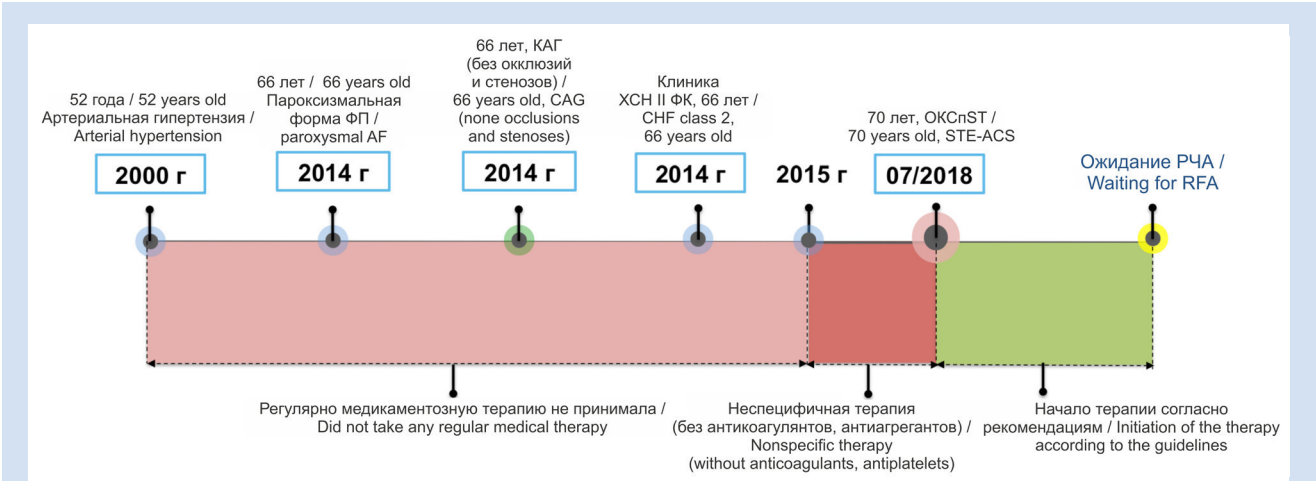
коронарных артерий выявлено не было. При оценке ультразвуковых показателей насосной функции сердца выявлено снижение фракции выброса левого желудочка до 39%. Регулярно принимает терапию в течение последних трех лет в составе: пропafenон 300 мг/однократно (для купирования пароксизмов ФП 1 раз в 2–3 месяца), торасемид 10 мг/сут, лозартан 100 мг/сут, верошпирон 25 мг/сут. На Рис. 1 представлена графически история заболевания.

Пациентка указала, что в течение 6 месяцев до госпитализации отмечалась нестабильность уровня артериального давления с эпизодами повышения до 190/100 мм рт.ст. на фоне физических и эмоциональных нагрузок до 3–4 раз в неделю. Ухудшение самочувствия и состояния 11 июля 2018 г. в дневные часы

(за 2 часа до госпитализации), когда в покое на фоне головной боли и повышения артериального давления до 185/97 мм рт.ст. появилась интенсивная давящая боль за грудиной с иррадиацией в шею, левое плечо, длительностью более 90 минут, без эффекта от нитроглицерина, сопровождающаяся общей слабостью, чувством страха, одышкой. Пациентка вызвала бригаду скорой медицинской помощи (СМП).

На этапе СМП по ЭКГ ритм синусовый, частота сокращений сердца (ЧСС) 74 уд/мин, выявлена элевация сегмента ST в отведениях II, III, aVF и депрессия сегмента ST в отведениях I, aVL, V2-V6 (Рис. 2).

На догоспитальном этапе оказана помощь в объеме: ацетилсалициловая кислота (АСК) 250 мг per os, клопидогрель 300 мг per os, морфин 1% 1,0 внутривенно



**Рисунок 1. Графическое представление анамнез заболевания**  
*Примечание:* ФП – фибрилляция предсердий; КАГ – коронарография; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; OKcNST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST; РЧА – радиочастотная абляция.  
**Figure 1. Visual representation of the disease course**  
*Note:* AF – atrial fibrillation; CAG – coronary angiography; CHF – chronic heart failure; STE-ACS – ST-segment elevation acute coronary syndrome; RFA – radiofrequency ablation.



**Рисунок 2. Данные электрокардиографии при поступлении в ПСО до проведения тромболитической терапии, 11.07.2018**  
**Figure 2. Electrocardiography on admission (before fibrinolytic therapy), 11.07.2018**

болосно, гепарин 5000 ЕД внутривенно болосно. Доставлена в стационар – первичное сосудистое отделение (ПСО) для пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) по месту жительства (ГАУЗ КО «Областной клинический центр охраны здоровья шахтеров»). При поступлении болевой синдром в грудной клетке полностью не был купирован, что потребовало повторного внутривенного введения наркотических анальгетиков (морфин). В течение 15 минут после поступления в стационар начата тромболитическая терапия (ТЛТ) стрептокиназой 1500000 ЕД внутривенно инфузионно. Во время проведения ТЛТ развился эпизод кратковременного снижения АД до 90/70 мм рт.ст с дальнейшей спонтанной стабилизацией гемодинамики. Через 90 мин от начала ТЛТ отмечалось снижение сегмента ST, углубление зубца Q в III отведении (Рис. 3). Спустя 2 часа после проведения ТЛТ пациентка переведена в Региональный сосудистый центр (ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер») для выполнения коронарографии в рамках действующей системы оказания сосудистой помощи в регионе.

**Анамнез жизни.** Пациентка не курит, алкоголь не употребляет. Хронические заболевания ранее не диагностированы. Семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям неотягощен.

**Объективный осмотр** (приемное отделение ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер им. акад. Л.С. Барбараша» – 11.07.2018 19.30).

Общее состояние средней степени тяжести, обусловленное ОКС. Сознание ясное, положение активное. Кожные покровы бледные, видимые слизистые – бледно-розовые. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Отеков нет. Вес – 84,0 кг, рост – 158 см, окружность талии – 95,0 см, окружность бедер – 93,0 см. Индекс массы тела (ИМТ) – 33,6 кг/м<sup>2</sup>. Расчет индекса массы тела (индекс Кетле) проводился по формуле:  $ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$ .

Дыхание жесткое, хрипов нет во всех точках аускультации. Частота дыхания – 16 в минуту. SpO<sub>2</sub> – 89%. При перкуссии – ясный легочный звук.

Тоны сердца приглушены, ритмичные, патологические шумы не выслушиваются. Верхушечный толчок не пальпируется. АД и пульс измерены на ведущей (левой) руке в положении сидя: 129/80 мм рт.ст., частота сокращений сердца = пульс = 54 удара в мин.

Нарушений со стороны других органов и систем (пищеварительной, мочеполовой, неврологической системы, скелетно-мышечного аппарата, нарушений обмена веществ, новообразований) не выявлено.

По данным электрокардиографии на момент поступления регистрировался синусовый ритм, течение острого периода Q-образующего заднебазального, бокового инфаркта миокарда с вовлечением задненижней области. Признаки эффективной ТЛТ (более чем 50%-е снижение сегмента ST к изолинии от исходной элевации).

По результатам лабораторных исследований во время индексной госпитализации определено значимое повышение кардиоспецифических маркеров миокарда (при поступлении в стационар креатинфосфокиназа (КФК) – 1554 Е/л, креатинфосфокиназа фракции МВ (КФК-МВ) – 190,5 Е/л. В динамике наблюдения через 24 часа после поступления КФК – 3891 Е/л, КФК-МВ – 338,7 Е/л. Через 72 часа: КФК – 840 Е/л, КФК-МВ 95 Е/л. Уровень креатинина сыворотки крови составил 90 мкмоль/л. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ-ЕРП) 56 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, Клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта со стандартизацией на площадь поверхности тела = 61 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Кроме того, обращает на себя внимание синдром цитолиза (АСТ – 197 ммоль/л, АЛТ – 82 ммоль/л) при поступлении в стационар. Остальные показатели общего, биохимического анализа крови и коагулограммы в пределах нормальных значений.

Показатели липидограммы: уровень общего холестерина (ОХС) – 3,1 ммоль/л, липопротеинов

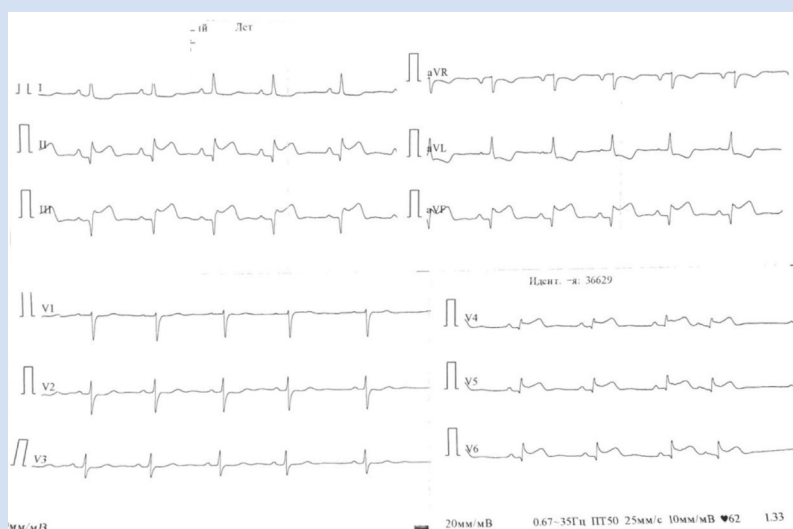


Рисунок 3. Данные электрокардиографии через 90 мин после окончания ТЛТ, 11.07.2018  
Figure 3. Electrocardiography 90 minutes after the end of the FT, 11.07.2018

низкой плотности (ЛПНП) – 1,7 ммоль/л, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) – 0,99 ммоль/л, триглицеридов (ТГ) – 0,97 ммоль/л, коэффициент атерогенности – 2,155.

По данным эхокардиографии на момент поступления в Региональный сосудистый центр (11.07.2018 г.): систолическая функция левого желудочка снижена (фракция выброса левого желудочка – 39% по методике Симпсона), а также диагностирована гипокинезия базальных, средних заднебоковых, задних, переднебоковых сегментов ЛЖ.

С целью определения характера поражения коронарного русла через 30 минут от момента поступления в ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер им. акад. Л.С. Барбараша» трансрадиальным доступом была выполнена коронароангиография (КАГ), при проведении которой значимых стенотических поражений выявлено не было (Рис. 4). На серии коронароангиограмм визуализирована передняя нисходящая артерия (ПНА) со стенозом в среднем сегменте (35%). По шкале SYNTAX Score пациент набрал 6 баллов, что соответствует неотяжело-му поражению. Принято решение о дальнейшей консервативной тактике ведения.

Рентгенологически при поступлении был выявлен венозный застой II степени по легочным полям.

С целью выявления атеросклеротического поражения некоронарного сосудистого бассейна выполнено цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, а также артерий нижних конечностей (ЦДС БЦА и АНК), не выявившее атеросклеротических поражений.

По результатам клинических, анамнестических, лабораторных и инструментальных данных был сформулирован окончательный диагноз Q-образующий инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка.

### Основной диагноз

Ишемическая болезнь сердца. Инфаркт миокарда от 11.07.18 с подъемом сегмента ST, Q-образующий, задненижний, заднебазальный, боковой, неосложненный, Killip I. ТЛТ стрептокиназой от 11.07.18. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIА стадии по классификации Василенко-Стражеско, II функционального класса по классификации NYHA.

**Фоновая патология.** Гипертоническая болезнь III стадии, гипертрофия миокарда левого желудочка, риск 4.

В госпитальном периоде больная получала: бета-блокатор (метопролола сукцинат 50 мг/сут), ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) рамиприл 5 мг/сут, статины в максимальной терапевтической дозировке – аторвастатин 80 мг/сут, антагонист альдостерона эплеренон 25 мг/сут, ацетилсалициловую кислоту (АСК) 100 мг/сут, клопидогрель 75 мг/сут, нефракционированный гепарин 1000 Ед/час под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Выбор прямого парентерального антикоагулянта обусловлен простотой его дозирования и контроля для управления параметрами коагуляции у пациентов, находящихся в остром периоде инфаркта миокарда. Однако у пациентов с показаниями для продолжительной антикоагуляции с целью профилактики тромбоэмболических событий при стабилизации клинического состояния в стационаре показан перевод на более удобные для приема пероральные антикоагулянты – антагонисты витамина К (АВК) или прямые оральные антикоагулянты (ПОАК, ранее назывались «новыми»).

При определении показаний для длительной антикоагулянтной терапии на фоне ФП неклапанного генеза прежде всего у каждого больного необходимо

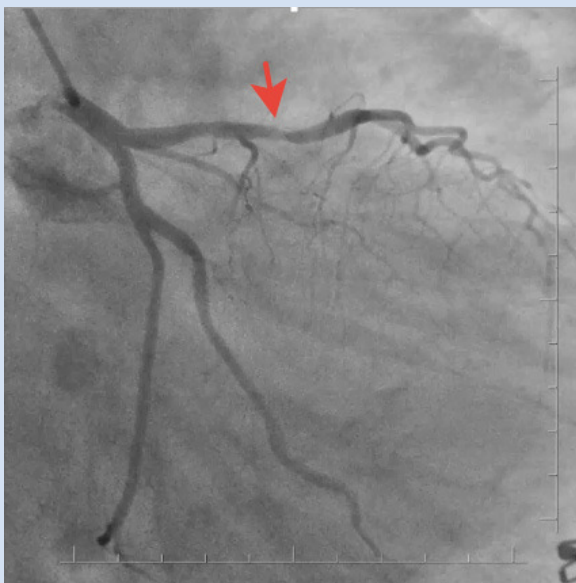


Рисунок 4. Коронароангиограмма бассейна левой и правой коронарной артерии  
Figure 4. Coronary angiogram of the left and right coronary arteries



определить степень риска тромбоэмболических осложнений. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по ФП (2016), следует использовать шкалу CHA2DS2-VASc [6].

Вероятность развития геморрагических осложнений у разных пациентов неодинакова и зависит от многих факторов, наиболее значимые из которых (возраст, артериальная гипертензия, нарушение функции печени и почек, перенесенный инсульт или кровотечение) включены в различные системы стратификации риска. Поэтому перед назначением антикоагулянтной терапии необходимо определить риск кровотечений на фоне лечения антикоагулянтами и попытаться скорректировать его. Для этого возможно использовать шкалу HAS-BLED.

В настоящем клиническом наблюдении баллы по шкалам составили: CHA2DS2-VASc – 5 (высокий риск ишемических событий), HAS-BLED – 3 (высокий риск геморрагических событий за счет возраста, нестабильности АД накануне госпитализации, назначения дезагрегантов по поводу ОКС).

Начало приема дабигатрана проводилось не менее чем через 12 часов после введения последней дозы нефракционированного гепарина. Доза дабигатрана рассчитывалась согласно инструкции по применению по уровню скорости клубочковой фильтрации. Так, в данном клиническом случае клиренс креатинина составил 61 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, что соответствует дозе дабигатрана 150 мг 2 раза в день, однако с учетом совместного применения дезагрегантов и антикоагулянтов, с учетом высокого риска кровотечений пациентке назначена дозировка 110 мг 2 раза в день в сочетании с клопидогрелом 75 мг в день.

В дальнейшем пациентка находилась в блоке интенсивной терапии, где проводились мониторинг и коррекция показателей гемодинамики, мониторинг ЭКГ. На вторые сутки больная отмечает появление ощущения ускоренного неритмичного сердцебиения. По ЭКГ был выявлен ритм фибрилляции предсердий, тахисистолическая форма, частота для желудочков составила 134 в мин без снижения АД и ухудшения состояния. Проведено лечение: амиодарон 300 мг внутривенно инфузионно, без эффекта. Через 6 часов повторное внутривенное инфузионное введение амиодарона 300 мг. После достижения суммарной дозы амиодарона 600 мг восстановился синусовый ритм. На пятые сутки госпитализации вновь зарегистрирован пароксизм фибрилляции предсердий с тахисистолией для желудочков с восстановлением синусового ритма медикаментозно (300 мг амиодарона). В дальнейшем нарушения ритма не рецидивировали. Пациентка осмотрена хирургом-аритмологом, рекомендовано проведение радиочастотной абляции (РЧА) в плановом порядке на 23.11.2018 г. В период ожидания процедуры рекомендован прием антиаритмической терапии (амиодарон 200 мг 1 раз в день).

Пациентка в удовлетворительном состоянии вы-

писана из стационара 24.07.2018 г. на этап реабилитации в отделение кардиологии и реабилитации, где продолжила прием назначенной терапии.

#### **Рекомендации при выписке из стационара:**

- Клопидогрель 75 мг 1 раз в день утром 12 месяцев
- Дабигатран 110 мг утром и вечером
- Рамиприл 5 мг 1 раз вечером
- Торасемид 10 мг утром
- Эплеренон 25 мг 1 раз в день
- Метопролола сукцинат 50 мг утром
- Амиодарон 200 мг 1 раз в день
- Аторвастатин 80 мг вечер
- Пантопразол 20 мг 1 раз в день 12 месяцев

Пациентке рекомендован прием двойной (не тройной) схемы антиромботической терапии (клопидогрел + дабигатран), такой подход основан на данных исследования RE-DUAL PCI для минимизации риска кровотечений. Кроме того, рекомендована регулярная (1 раз в 3 месяца оценка скорости клубочковой фильтрации).

#### **Обсуждение**

У пациентов с ОКС или перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) наличие ФП обостряет проблему подбора терапии, поскольку для профилактики инсульта и дальнейших коронарных событий предпочтительны антикоагулянтная и антиагрегантная терапия. Поскольку результаты рандомизированных клинических исследований отсутствуют, принципы ведения таких пациентов остаются уделом экспертных заключений. Анализ субпопуляции пациентов, участвующих в исследовании CRUSADE и получавших варфарин во время госпитализации, продемонстрировал, что текущие врачебные практики могут варьировать относительно предполагаемой оптимальной антиромботической стратегии на момент выписки из больницы [7].

Данный клинический случай является классическим проявлением инфаркта миокарда второго типа у пациентки с длительно существующей фибрилляцией предсердий [8]. Наиболее вероятный механизм развития инфаркта миокарда – тромбоэмболический. Подтверждением этому является факт развития инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и отсутствие признаков гемодинамически значимого поражения коронарных артерий при проведении коронароангиографии после эффективного тромболизиса.

Обсуждая этот клинический пример, следует остановиться на следующих вопросах: как часто сочетается острый коронарный синдром и фибрилляцией предсердий; какие механизмы связывают эти состояния; существуют ли эффективные методы профилактики развития инфаркта миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий и, наконец, как выбрать алгоритм вторичной профилактики у пациентов

с фибрилляцией предсердий и перенесенным инфарктом миокарда?

Прежде всего, следует отметить тесную связь между фибрилляцией предсердий и острым коронарным синдромом. Эти два состояния связывают факторы «атеросклеротического» риска – возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, нарушения липидного обмена, ожирение. Кроме того, как сама ФП [9], так и атеросклеротические факторы риска [10] связаны с системными признаками воспаления, создающего протромботическое состояние и способствующее развитию ИМ. Однако даже при отсутствии у пациентов с ФП сопутствующих проявлений ишемической болезни сердца риск развития острого ИМ у пациентов с ФП в 2 раза превышает таковой по сравнению с пациентами без ФП [11].

По данным наблюдательных исследований, ежегодная частота инфаркта миокарда у пациентов с ФП составляет от 0,4 до 2,5% в год [10]. При этом у четверти пациентов с ФП в анамнезе имел место инфаркт миокарда [12]. Существуют данные и о том, что частота развития инфаркта миокарда среди пациентов с ФП выше у женщин [13]. Кроме того, острый коронарный синдром у такого рода пациентов может быть первым клиническим проявлением ИБС.

Наличие ФП повышает вероятность развития инфаркта миокарда не только первого типа, но и второго типа. Известно, что основным механизмом развития ИМ второго типа является несоответствие потребности миокарда и возможностей кровоснабжения при отсутствии гемодинамически значимого поражения коронарных артерий и/или тромботического компонента как причины ИМ. Так, эпизоды ФП с высокой частотой сокращения для желудочков могут обуславливать развитие дисбаланса между потребностью миокарда и возможностью кровоснабжения, что, чаще всего ассоциируется с развитием ИМ без подъема ST [14]. Другая причина развития ИМ у пациента с ФП (чаще ИМ с подъемом сегмента ST) – тромбоэмболизм. Доказано, что тромбоэмболические осложнения при различных формах ФП возможны не только в цереброваскулярные, но и в коронарные сосуды [10]. У обсуждаемой пациентки ИМ развился при отсутствии гемодинамически значимого поражения коронарных артерий. По-видимому, причиной развития ИМ явился тромбоэмболический синдром на фоне ФП. Фактором, предрасполагающим к такому событию, явилось отсутствие применения антикоагулянтов. Далее проведенный тромболизис стрептокиназой сопровождался эффектом разрешения тромботической окклюзии и восстановлением проходимости коронарной артерии.

С позиции первичной профилактики ИМ у пациента с ФП без проявлений атеросклероза рекомендованы оральные антикоагулянты [11, 15]. Доказано, что назначение варфарина с целью профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП

эффективно снижает риск развития как инсульта, так и ИМ при условии достижения терапевтического диапазона международного нормализованного отношения (МНО) в 70% определений [16]. При этом варфарин оказался значительно эффективнее в профилактике эмболических осложнений, чем ацетилсалициловая кислота. Применение же варфарина вместе с ацетилсалициловой кислотой ассоциировалось с высоким риском развития кровотечений.

Использование прямых оральных антикоагулянтов (так называемых «новых», дабигатрана, ривараксабана, апиксабана и эдоксабана) для профилактики тромбоэмболических осложнений является, как минимум, сопоставимым по эффективности варфарину, но более безопасным видом лечения. В отличие от варфарина эти препараты имеют быстрое начало действия и относительно широкий терапевтический диапазон, кроме того, не требуют регулярного мониторинга показателей гемостаза и имеют низкий потенциал для взаимодействия с пищевыми продуктами и лекарственными средствами [17].

Антикоагулянты являются важной составляющей и вторичной профилактики у пациентов с ОКС и ФП. У такого рода пациентов остается высокий риск тромбоэмболических событий несмотря на использование антитромбоцитарной терапии.

В обсуждаемом клиническом случае в качестве ПОАК выбран дабигатран (Прадакса) в дозе 110 мг 2 раза в сутки, имеющий показания у пациентов с ОКС и ФП. Эффективность и безопасность дабигатрана у пациентов с ОКС, получающих аспирин и клопидогрель, была показана в исследовании II фазы (RE-DEEM) [18]. В данном исследовании оценивали безопасность и показатели эффективности дабигатрана этексилата – нового перорального прямого ингибитора тромбина, назначаемого в дополнение к двойной антиагрегатной терапии ДААТ (АСК плюс клопидогрель). В указанном двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании с повышением дозы, в котором участвовал 1861 пациент, практически все пациенты (99,2%) получали на исходном уровне ДААТ терапию (АСК с клопидогрелем либо тиклопидином). Первичная конечная точка представляла сочетание больших или клинически значимых минимальных кровотечений за 6-месячный период лечения. Применение дабигатрана этексилата в дополнение к ДААТ было связано с повышением частоты эпизодов кровотечений в зависимости от дозы у пациентов, недавно перенесших ИМ. Кроме того, дабигатрана этексилат 110 мг 2 р/сут и дабигатрана этексилат 150 мг 2 р/сут оказались дозами с наиболее низкой частотой вторичных ишемических исходов по сравнению с более низкими исследованными дозами (50 мг 2 р/сут; 75 мг 2 р/сут) и плацебо.

Поскольку в ближайшие годы новые ПОАК, возможно, заменят антагонисты витамина К (АВК)

у некоторых пациентов с ФП, врачи-клиницисты вскоре смогут воспользоваться новыми возможностями лечения, не изученными в клинических исследованиях с ЧКВ. Субанализ исследования RE-LY, в котором основное внимание уделялось пациентам, получающим сопутствующую антиагрегантную терапию, продемонстрировал не меньшую эффективность дабигатрана этексилата в дозе 110 мг два раза в сутки (2 р/сут) по сравнению с варфарином для уменьшения частоты развития инсульта и системной эмболии (СЭ) независимо от того, получали пациенты антиагрегантную терапию или нет [19]. Частота обширных кровотечений была ниже в обеих подгруппах дабигатрана этексилата 110 мг 2 р/сут по сравнению с группой варфарина у пациентов, получавших и не получавших антиагреганты. Результаты этого же субанализа продемонстрировали, что дабигатрана этексилат 150 мг 2 р/сут снижал частоту первичного исхода в виде инсульта и СЭ по сравнению с варфарином. Таким образом, дабигатрана этексилат мог бы стать привлекательной альтернативой варфарину (в составе тройной терапии), особенно в сниженной дозе, при использовании которой снижается частота кровотечений без утраты эффективности.

В дальнейшем необходимо получить данные проспективных клинических исследований по оценке эффективности и безопасности применения схем тройной терапии или ДААТ с дабигатрана этексилатом и другими ПОАК у пациентов, перенесших ОКС.

В этой связи крайне перспективными для реальной клинической практики являются результаты международного клинического исследования REDUAL PCI (рандомизированная оценка двойной терапии с помощью стратегии назначения дабигатрана против варфарина у пациентов с неклапанной ФП и ЧКВ), в котором в качестве альтернативы классическому подходу по назначению «тройной» терапии (АСК+второй дезагрегант+ пероральный антикоагулянт) на 1 или 6 месяцев в зависимости от риска кровотечений у пациентов с ФП и ЧКВ назначались схемы «двойной» терапии (клопидогрел + дабигатран 110 мг 2 раза в день или дабигатран 150 мг 2 раза в день) [19-21]. Любой из видов «двойной» схемы сопровождался значимым снижением частоты кровотечений по сравнению с назначением «тройной» схемы. Таким образом, в настоящее время опция с применением со старта лечения двойной антитромботической терапии введена в рекомендации для пациентов с высоким риском кровотечений. Следует отметить, что единственный препарат из всех ПОАК – дабигатран характеризовался изученностью сниженной дозировки (110 мг 2 раза в день) по эффективности и безопасности в протоколе основного исследования в сравнении с варфарином и с основной дозировкой 150 мг 2 раза в день (RE-LY).

Необходимо понимать, что выявленный высокий риск геморрагических осложнений перед стар-

том антикоагулянтной терапии не является ограничением для ее инициации с помощью ПОАК, однако необходимо максимально его минимизировать за счет модификации всех возможных факторов. В частности, у пациентки из представленного клинического случая сам факт развития инфаркта миокарда и назначение с целью антигипертензивной терапии рамиприла позволили купировать эпизоды ранее регистрируемой транзиторной гипертензии > 180 мм рт.ст.; при назначении «двойной» схемы было сведено до нуля время совместного приема двух дезагрегантов и антикоагулянта; пациентке был назначен пероральный антикоагулянт в минимальной дозировке, доказавшей в клиническом исследовании свою эффективность в отношении профилактики системных эмболических осложнений; дополнительно пациентке на 12 месяцев были назначены ингибиторы протонной помпы (на весь период совместного приема дезагрегантов и антикоагулянтов для профилактики желудочно-кишечных кровотечений); при проведении КАГ был использован радиальный доступ для минимизации риска постпункционных гематом.

Кроме того, приоритет выбора дабигатрана в данном клиническом случае обусловлен наличием только у этого антикоагулянта единственного специфического антагониста, устраняющего эффект препарата и доказавшего свою эффективность в международном клиническом исследовании – ида-руцизумаба (Праксбайнд). Он показан пациентам, получающим лечение дабигатраном в тех ситуациях, когда требуется быстрое устранение антикоагулянтных эффектов последнего, а именно: при экстренном хирургическом вмешательстве или неотложной процедуре, а также при жизнеугрожающем или неконтролируемом кровотечении.

Дискуссии может вызвать выбор сниженной дозировки дабигатрана 110 мг 2 раза в день для профилактики риска ишемического инсульта, ведь единственный препарат из ПОАК, показавший большую, чем у варфарина, эффективность в отношении профилактики ишемического инсульта был дабигатран в исследовании RE-LY, но только в дозировке 150 мг 2 раза в день. В данном случае у врачей «победили» опасения по поводу высокого риска кровотечений, хотя он и был в достаточной степени модифицирован. Тем не менее, следует подчеркнуть, что через год после перенесенного ИМ доза дабигатрана может быть увеличена до 150 мг 2 раза в день при отсутствии на фоне терапии высокого риска кровотечений. Необходимо помнить и о том, что предложенный алгоритм использования антитромботической терапии у пациентов с острым коронарным синдромом является доказанным у пациентов исключительно с ИМ 1 типа. Учитывая отсутствие у пациентки гемодинамически значимого поражения коронарных артерий, вызывает



сомнение необходимость использования аспирина и клопидогреля в качестве вторичной профилактики. В данном клиническом случае возможно использование терапии ПОАК в виде монотерапии даже в более ранние сроки. Более того, переход на ПОАК в качестве монотерапии можно было обсуждать сразу после представления результатов коронарографии, продемонстрировавшей отсутствие гемодинамически значимого атеросклероза. Для полного исключения атеротромботического компонента текущего ИМ было необходимо проведение внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) коронарных артерий пациентки, чего по техническим причинам не было выполнено в индексную госпитализацию. Тем не менее, проведение ВСУЗИ не исключено и в течение 12 месяцев после ИМ для дополнительного обоснования укорочения времени приема «двойной» антитромботической терапии.

### Заключение

За последние годы произошла переоценка возможности использования прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с ОКС в сочетании с ФП для снижения риска тромбоэмболических

осложнений. По результатам проведенных исследований определен высокий профиль эффективности и безопасности для всех ПОАК по сравнению с варфарином. Представленный для обсуждения клинический случай демонстрирует применение дабигатрана в составе «двойной» антитромботической терапии у пожилой пациентки с инфарктом миокарда 2 типа с пароксизмальной формой ФП и высоким риском кровотечений. Представленный подход является доказанным по результатам проведения рандомизированных клинических исследований и может быть транслирован в широкую клиническую практику.

### Конфликт интересов

Печерина Т.Б. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Злыднева В.О. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Кашталап В.В. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Барбараш О.Л. заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

### Информация об авторах

*Печерина Тамара Борзалиевна*, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», врач-кардиолог приемного отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация;

*Злыднева Валерия Олеговна*, ординатор по специальности «кардиология» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

*Кашталап Василий Васильевич*, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Российская Федерация;

*Ольга Леонидовна Барбараш*, доктор медицинских наук, член-корр. РАН, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация.

### Author Information Form

*Pecherina Tamara B.*, PhD, senior researcher at the Laboratory of Pathophysiology of Multivessel Coronary Artery Disease and Polyvascular Disease, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, cardiologist at the Emergency Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region “Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary n.a. academician L.S. Barbarash”, Kemerovo, Russian Federation;

*Zlydneva Valeriya O.*, cardiology fellow at the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

*Kashtalap Vasily V.*, MD, PhD, Head of Laboratory of Pathophysiology of Multivessel Coronary Artery Disease and Polyvascular Disease, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Associate Professor at the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation;

*Barbarash Olga L.*, PhD, Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Head of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation.

## Вклад авторов в статью

*ПТБ* – анализ данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*ЗВО* – сбор первичных данных, получение данных исследования, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*КВВ* – научное редактирование, вклад в концепцию и дизайн исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*БОЛ* – научное консультирование, вклад в концепцию и дизайн исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

## Authors Contribution Statement

*PTB* – data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

*ZVO* – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

*KVV* – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

*BOL* – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Stewart S., Hart C.L., Hole D.J., McMurray J.J. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001; 86: 516–521.
2. Dai Y., Yang J., Gao Z., et al. Atrial fibrillation in patients hospitalized with acute myocardial infarction: analysis of the china acute myocardial infarction (CAMI) registry on behalf of the CAMI Registry study group. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017; 17:2. doi: 10.1186/s12872-016-0442-9.
3. Mallidi J.R., Lotfi A.S. Management of STEMI in Patients on NOACs and Undergoing Primary PCI. *J Am Coll Cardiol*. 2015; Oct 22. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2015/10/22/10/43/management-of-stemi-in-patients-on-noacs-and-undergoing-primary-pci> (accessed 22.10.2015).
4. He W., Chu Y. Atrial fibrillation as a prognostic indicator of myocardial infarction and cardiovascular death: a systematic review and metaanalysis. *Scientific Reports*. 2017; 7:3360. doi:10.1038/s41598-017-03653-5.
5. Loffredo L., Perri L., Violi F. Myocardial infarction and atrial fibrillation: different impact of anti-IIa vs anti-Xa new oral anticoagulants: a meta-analysis of the interventional trials. *Int J Cardiol*. 2015; 178:8-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.124.
6. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. Российский кардиологический журнал 2017, 7 (147): 7–86.
7. Wang T.Y., Robinson L.A., Ou F.-S., Roe M.T., Ohman E.M., Gibler W.B., Smith S.-C. Jr., Peterson E.D., Becker R.C. Discharge antithrombotic strategies among patients with acute coronary syndrome previously on warfarin anticoagulation: Physician practice in the CRUSADE registry. *Am Heart J* 2008;155: 361-368. doi: 10.1016/j.ahj.2007.09.003
8. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D. A., White H. D. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*, ehy462, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>
9. O'Sullivan C.J., Sprenger M., Tueller D., Eberli F.R. Coronary thromboembolic acute myocardial infarction due to paroxysmal atrial fibrillation occurring after non-cardiac surgery. *BMJ Case Rep*. 2015 Mar 26;2015. pii: bcr2014208329. doi: 10.1136/bcr-2014-208329
10. Violi F., Soliman E.Z., Pignatelli P., Pastori D. Atrial Fibrillation and Myocardial Infarction: A Systematic Review and Appraisal of Pathophysiologic Mechanisms. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5(5). doi: 10.1161/JAHA.116.003347.
11. Lee C.J., Gerds T.A., Carlson N., Bonde A.N., Gislason G.H., Lamberts M. et al. Risk of Myocardial Infarction in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(1): 17-26. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.036.
12. Stamboul K., Fauchier L., Gudjoncik A., Buffet P., Garnier F., Lorgis L., Beer J.C., Touzery C., Cottin Y. New insights into symptomatic or silent atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Arch Cardiovasc Dis*, 2015. 108; 598-605. doi: 10.1016/j.acvd.2015.06.009
13. Soliman E.Z., Safford M.M., Munter P., Khodneva Y., Dawood F.Z., Zakai N.A. et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2014; 174: 107-114. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.11912
14. Sandoval Y., Smith S.W., Yhordsen S.E., Apple F.S. Supply/demand type 2 myocardial infarction: should we be paying more attention? *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 2079-2087. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.541
15. Moon J.Y., Nagaraju D., Franchi F., Rollini F., Angiolillo D.J. The role of oral anticoagulant therapy in patients with acute coronary syndrome. *Ther Adv Hematol*. 2017; 8(12): 353–366. doi:10.1177/2040620717733691.
16. Pastori D., Pignatelli P., Saliola M., Carnevale R., Vicario T., Del Ben M. et al. Inadequate anticoagulation by vitamin K antagonists is associated with major adverse cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2015; 201: 513-516. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.054
17. Oldgren J., Budaj A., Granger C.B., Khder Y., Roberts J., Siegbahn A., Tijssen J.G., Van de Werf F., Wallentin L. Dabigatran versus placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*. 2011 Nov;32(22):2781-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehr113.
18. Dans A.L., Connolly S.J., Wallentin L., Yang S., Nakamya J., Brueckmann M. et al. Concomitant Use of Antiplatelet Therapy with Dabigatran or Warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation*. 2013; 127: 634-640 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.115386.
19. Oldgren J., Steg P.G., Hohnloser S.H., Lip G.Y.H., Ellis S.G., Kimura T. et al. Subgroup analysis from the RE-DUAL PCI trial: Dual antithrombotic therapy with dabigatran in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. *AHA Scientific Sessions 2017*, Anaheim, California, Late-breaking session, Oral presentation on Nov 14, LBS.05.
20. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J., Lip G.Y.H., Ellis S.G., Kimura T. et al. RE-DUAL PCI: Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Atrial Fibrillation. *ESC Congress*, Barcelona, 2017, Abstract 1920.
21. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J., Lip G.Y.H., Ellis S.G., Kimura T. et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2017; 377:1513-1524. doi: 10.1056/NEJMoa1708454.

## REFERENCES

1. Stewart S., Hart C.L., Hole D.J., McMurray J.J. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001; 86: 516–521.
2. Dai Y., Yang J., Gao Z., et al. Atrial fibrillation in patients hospitalized with acute myocardial infarction: analysis of the china acute myocardial infarction (CAMI) registry on behalf of the CAMI Registry study group. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017; 17:2. doi: 10.1186/s12872-016-0442-9.
3. Mallidi J.R., Lotfi A.S. Management of STEMI in Patients on NOACs and Undergoing Primary PCI. *J Am Coll Cardiol*. 2015; Oct 22. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2015/10/22/10/43/management-of-stemi-in-patients-on-noacs-and-undergoing-primary-pci> (accessed 22.10.2015).
4. He W., Chu Y. Atrial fibrillation as a prognostic indicator of myocardial infarction and cardiovascular death: a systematic review and metaanalysis. *Scientific Reports*. 2017; 7:3360. doi:10.1038/s41598-017-03653-5.
5. Loffredo L., Perri L., Violi F. Myocardial infarction and atrial fibrillation: different impact of anti-IIa vs anti-Xa new oral anticoagulants: a meta-analysis of the interventional trials. *Int J Cardiol*. 2015; 178:8-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.124.
6. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Russ J Cardiol* 2017, 7 (147): 7–86 (in Russian) <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-7-86>.
7. Wang T.Y., Robinson L.A., Ou F-S., Roe M.T., Ohman E.M., Gibler W.B., Smith S.-C. Jr., Peterson E.D., Becker R.C. Discharge antithrombotic strategies among patients with acute coronary syndrome previously on warfarin anticoagulation: Physician practice in the CRUSADE registry. *Am Heart J* 2008;155: 361-368. doi: 10.1016/j.ahj.2007.09.003
8. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D. A., White H. D. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*, ehy462, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>
9. O'Sullivan C.J., Sprenger M., Tueller D., Eberli F.R. Coronary thromboembolic acute myocardial infarction due to paroxysmal atrial fibrillation occurring after non-cardiac surgery. *BMJ Case Rep*. 2015 Mar 26;2015. pii: bcr2014208329. doi: 10.1136/bcr-2014-208329
10. Violi F., Soliman E.Z., Pignatelli P., Pastori D. Atrial Fibrillation and Myocardial Infarction: A Systematic Review and Appraisal of Pathophysiologic Mechanisms. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5(5). doi: 10.1161/JAHA.116.003347.
11. Lee C.J., Gerds T.A., Carlson N., Bonde A.N., Gislason G.H., Lamberts M. et al. Risk of Myocardial Infarction in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(1): 17-26. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.036.
12. Stamboul K., Fauchier L., Gudjoncik A., Buffet P., Garnier F., Lorgis L., Beer J.C., Touzery C., Cottin Y. New insights into symptomatic or silent atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015. 108; 598-605. doi: 10.1016/j.acvd.2015.06.009
13. Soliman E.Z., Safford M.M., Munter P., Khodneva Y., Dawood F.Z., Zakai N.A. et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2014; 174: 107-114. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.11912
14. Sandoval Y., Smith S.W., Yhordsen S.E., Apple F.S. Supply/demand type 2 myocardial infarction: should we be paying more attention? *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 2079-2087. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.541
15. Moon J.Y., Nagaraju D., Franchi F., Rollini F., Angiolillo D.J. The role of oral anticoagulant therapy in patients with acute coronary syndrome. *Ther Adv Hematol*. 2017; 8(12): 353–366. doi:10.1177/2040620717733691.
16. Pastori D., Pignatelli P., Saliola M., Carnevale R., Vicario T., Del Ben M. et al. Inadequate anticoagulation by vitamin K antagonists is associated with major adverse cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2015; 201: 513-516. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.054
17. Oldgren J, Budaj A, Granger C.B., Khder Y., Roberts J., Siegbahn A., Tijssen J.G., Van de Werf F., Wallentin L. Dabigatran versus placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*. 2011 Nov;32(22):2781-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehr113.
18. Dans A.L., Connolly S.J., Wallentin L., Yang S., Nakamya J., Brueckmann M. et al. Concomitant Use of Antiplatelet Therapy with Dabigatran or Warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation*. 2013; 127: 634-640 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.115386.
19. Oldgren J., Steg P.G., Hohnloser S.H., Lip G.Y.H., Ellis S.G., Kimura T. et al. Subgroup analysis from the RE-DUAL PCI trial: Dual antithrombotic therapy with dabigatran in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. *AHA Scientific Sessions 2017, Anaheim, California, Late-breaking session, Oral presentation on Nov 14, LBS.05.*
20. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J., Lip G.Y.H., Ellis S.G., Kimura T. et al. RE-DUAL PCI: Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Atrial Fibrillation. *ESC Congress, Barcelona, 2017, Abstract 1920.*
21. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J., Lip G.Y.H., Ellis S.G., Kimura T. et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2017; 377:1513-1524. doi: 10.1056/NEJMoa1708454.

**Для цитирования:** Т.Б. Печерина, В.О. Злыднева, В.В. Кашталап, О.Л. Барбараш. Пациент с инфарктом миокарда, фибрилляцией предсердий и высоким геморрагическим риском: обоснованный выбор антикоагулянта для эффективной профилактики ишемических событий. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018; 7 (4S): 135-145. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-135-145

**To cite:** T.B. Pecherina, V.O. Zlydneva, V.V. Kashtalap, O.L. Barbarash. Patient with myocardial infarction, atrial fibrillation and high risk for hemorrhage: reasonable choice of anticoagulant for effective prevention of ischemic events. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018; 7 (4S): 135-145. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-135-145





УДК 616.714.1-089.843

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-146-150

## ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭЛЕКТРОМИОСТИМУЛЯЦИИ ПРИ РАННЕЙ РЕАБИЛИТАЦИИ РЕЦИПИЕНТА ДОНОРСКОГО СЕРДЦА С ОСЛОЖНЕННЫМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМ ПЕРИОДОМ

А.В. Безденежных ✉, А.Н. Сумин, П.А. Олейник

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

### Основные положения

- Приводится пример использования электростимуляции скелетных мышц в ранней реабилитации реципиента донорского сердца с осложненным послеоперационным периодом.
- Приведенная информация демонстрирует необходимость дальнейшего изучения применения методики как у пациентов после трансплантации сердца и других солидных органов, так и у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии.

### Резюме

Прогноз пациента, страдающего тяжелой хронической сердечной недостаточностью, определяется не только поражением сердца, но и состоянием скелетных мышц. В течение последних лет все больше появляется информации о применении в качестве средства реабилитации пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии электростимуляции скелетных мышц (ЭМС), однако информация о применении такого вида реабилитации у пациентов после трансплантации сердца недостаточна. В настоящей статье представлен первый опыт применения ЭМС у пациента, перенесшего трансплантацию сердца. Проведенный курс электростимуляции четырехглавой мышцы бедра позволил сохранить мышечную массу по данным ультразвукового исследования, а также силу и выносливость мускулатуры. Проведенная ЭМС была безопасной, не имела проаритмогенного эффекта и не сказывалась на работе временного электрокардиостимулятора. Необходимо дальнейшее накопление, систематизация и анализ данных о применении ЭМС у данной категории больных.

### Ключевые слова

Трансплантация сердца • Электростимуляция скелетных мышц • Реабилитация • Отделение интенсивной терапии

Поступила в редакцию: 03.10.18; поступила после доработки: 15.11.18; принята к печати: 07.12.18

## THE FIRST EXPERIENCE OF ELECTRICAL MYOSTIMULATION FOR EARLY REHABILITATION OF THE HEART TRANSPLANT RECIPIENT WITH COMPLICATED POSTOPERATIVE PERIOD

A.V. Bezdenezhnykh ✉, A.N. Sumin, P.A. Olejnik

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

### Highlights

- The clinical case reports the first experience of skeletal muscle electrostimulation in early rehabilitation of the heart transplant recipient with the complicated postoperative period.
- The presented experience emerges the need for the further study of this technique in heart transplant and other solid organ recipients and patients in the intensive care units.

### Abstract

The prognosis of a patient suffering from severe chronic heart failure is determined by the impairment of cardiac and skeletal muscles. More evidence has recently emerged on the use of electrical muscle stimulation (EMS) as a method of rehabilitation in patients admitted to the intensive care units. Nevertheless, evidences

Для корреспонденции: Безденежных Андрей Викторович, e-mail: bezdav@kemcardio.ru; адрес: 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновский бульвар, 6

Corresponding author: Bezdenezhnykh Andrey V., e-mail: bezdav@kemcardio.ru; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnoviy blvd.

on the use of this type of rehabilitation in patients after heart transplantation are still limited. This article presents the first experience of using EMS in the patient who underwent heart transplantation. Sessions of electric muscle stimulation of the quadriceps allowed maintaining muscle mass according to the ultrasound findings, as well as muscle strength and endurance. The EMC was safe, had no proarrhythmogenic effect and did not affect the pacing of the temporary pacemaker. Further data accumulation, systematization and analysis on the use of EMC in this group of patients is required.

## Keywords

Heart transplant • Skeletal muscle electrostimulation • Rehabilitation • Intensive care unit

*Received: 03.10.18; received in revised form: 15.11.18; accepted: 07.12.18*

## Список сокращений

ОИТ – отделение интенсивной терапии	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ТС – трансплантация сердца	ЭМС – электромиостимуляция

## Введение

По данным Международного общества по трансплантации сердца и легких, отмечается стабильный рост выживаемости пациентов после трансплантации сердца (ТС) – в большинстве клиник она составляет 85% и более в течение первого года [1]. Снижение выживаемости в дальнейшем связано в основном с осложнениями иммуносупрессивной терапии, манифестацией хронического отторжения и развитием васкулопатии трансплантата [1]. Однако прогноз пациента, страдающего тяжелой хронической сердечной недостаточностью (ХСН), определяется не только поражением сердца, но и состоянием периферических тканей и, в первую очередь, скелетных мышц [2]. Все без исключения реципиенты донорского сердца на момент операции имеют саркопению той или иной степени выраженности, поскольку предсуществующая ХСН отражается и на их мышечном статусе. Низкая сила и выносливость скелетной мускулатуры усугубляется при осложненном раннем послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств во время пребывания пациента в отделениях интенсивной терапии (ОИТ).

Для предотвращения или уменьшения выраженности саркопении у пациентов с ХСН применяются различные методики, включающие по возможности раннюю активизацию пациентов [3, 4]. В течение последних лет все больше появляется информации о применении в качестве средства реабилитации пациентов ОИТ электростимуляции скелетных мышц (ЭМС) [5–7]. Однако информация о применении такого вида реабилитации у пациентов после ТС недостаточна. Мы представляем наш первый опыт применения ЭМС у пациента с осложненным послеоперационным периодом пересадки сердца.

## Клинический случай

Пациент 3., возраст 54 года, рост 169 см, вес 68

кг, в марте 2017 г. поступил в кардиологическое отделение НИИ КПССЗ для обследования в качестве потенциального реципиента сердца.

Клиника ИБС у пациента не прослеживается, артериальную гипертензию отрицает. С 2004 г. выявляется постоянная форма фибрилляция предсердий, в 2015 г. выявлена полная атрио-вентрикулярная блокада, которая была скорректирована ЭКС. В 2014 г. перенес ишемический инсульт с левосторонним гемипарезом, центральным парезом VII, XII пар черепно-мозговых нервов слева. По данным коронарной ангиографии в 2015 г. окклюзионно-стенотических поражений не выявлено. Прогрессирующее ухудшение систолической функции левого желудочка, ухудшение переносимости физической нагрузки с 2013 г. Установлен диагноз дилатационной кардиомиопатии. В 2016 г. пациенту рекомендовано обследование в качестве потенциального реципиента сердца. По результатам велошпирометрии выявлено значительное снижение пиковых показателей потребления кислорода (29% от должного). По данным эхокардиографии выраженная дилатация полостей сердца, недостаточность митрального и трехстворчатого клапанов 3 степени, давление в легочной артерии 59 мм рт. ст. При катетеризации правых полостей сердца среднее давление в легочной артерии 32 мм рт.ст., давление заклинивания 25 мм рт.ст., сердечный выброс 3,0 л/мин, транспульмональный градиент 7 мм рт.ст., легочное сосудистое сопротивление 2,3 ед. Вуда.

Терапия в течение всего времени пребывания в листе ожидания включала торасемид, периндоприл, карведилол, спиронолактон, дабигатран.

Трансплантация сердца выполнена 19 мая 2017 г. Длительность ишемии трансплантата составила 265 (195+70) минут, длительность искусственного кровообращения 145 минут. Объем гемотрансфузии эритроцитарной взвесью составил 576 мл, плазмой 1390 мл, тромбоцитарным концентратом 750 мл.

Также гемостатическая терапия была усилена протромбиновым комплексом. Несмотря на интенсивную терапию гемостаза, в течение первых часов после операции отмечался повышенный темп поступления по страховочным дренажам, проводилась рестернотомии, ревизия послеоперационной раны, кровотечение было остановлено. В связи с кровопотерей у пациента появилась полиорганная недостаточность (сердечная, почечная), что привело к длительному пребыванию пациента в отделении реанимации. С учетом осложненного послеоперационного периода, а также исходного состояния пациента ему решено начать дополнительную реабилитацию в виде ЭМС. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол применения ЭМС был одобрен локальным этическим комитетом. До начала ЭМС пациент подписал добровольное информированное согласие.

Электромиостимуляция проводилась с помощью четырехканального аппарата «Beurer EM80» (Beurer GmbH, Германия). Самоклеящиеся электроды располагались над четырехглавой мышцей бедра, длительность сессии составляла 60 минут, включая 5-минутные периоды разогрева и заминки. На протяжении серии модулировались прямоугольные импульсы с частотой 45 Гц. В результате этого индуцировалось тоническое сокращение указанных мышц в течение 12 секунд с последующей паузой 5 секунд. Амплитуда электрического воздействия подбиралась отдельно для каждого из четырех каналов до достижения хорошего мышечного сокращения (ви-

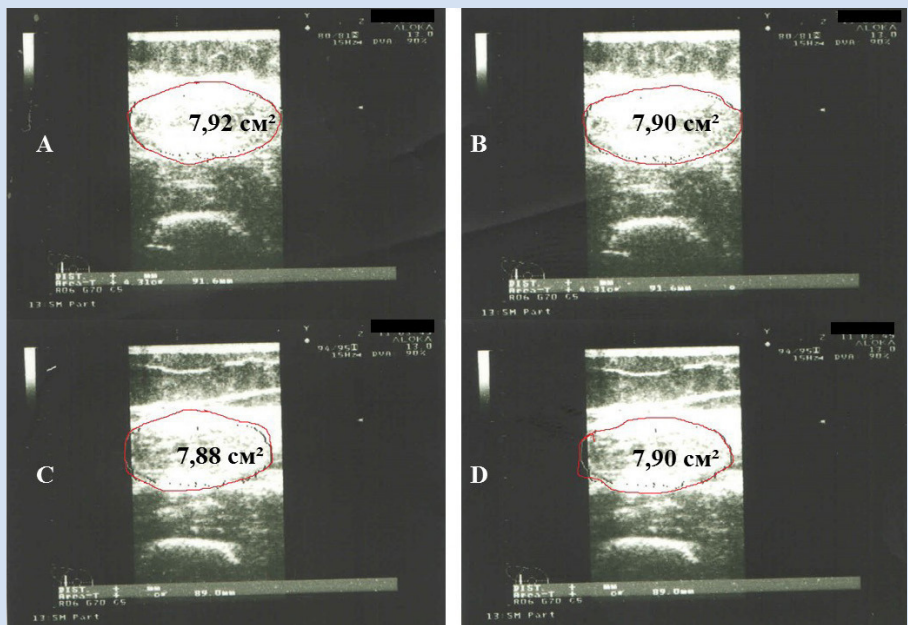
зуально или пальпаторно) без болевых ощущений. Электростимуляция проводилась в течение всего периода пребывания пациента в стационаре.

Сила мышц оценивалась при помощи динамометра Lafayette Manual Muscle Test System модель 01165 (Lafayette, США). Измерение силы проводилось исходно (на этапе включения в лист ожидания) и после курса ЭМС. Также пациенту проводился тест шестиминутной ходьбы.

Мышечная масса оценивалась при помощи ультразвукового исследования. Измерялась площадь поперечного сечения прямой мышцы бедра на середине расстояния между большим вертелом и медиальным надмыщелком бедра. Измерение осуществлялось перед началом ЭМС и после окончания курса.

По данным эндомикардиальной биопсии, на десятки сутки наблюдалось отторжение донорского органа степени 0–1А по интерстициальному типу, с незначительным отеком. Концентрация такролимуса составляла от 1,8 нг/мл на этапе подбора терапии до 12,8 нг/мл на момент выписки. На 21-е сутки с момента выполнения трансплантации сердца пациент выписан в удовлетворительном состоянии на амбулаторный этап лечения.

Динамика показателей силы и выносливости скелетных мышц и площади поперечного сечения прямой мышцы бедра представлена в Таблице и на Рисунке соответственно. В результате курса ЭМС сила мышц-разгибателей колена несколько возросла, нижних конечностей – осталась неизменной в паретичной левой нижней конечности и несколько снизилась в правой. При этом возросло время, за которое достигалось пиковое усилие. Площадь



**Рисунок. Площадь поперечного сечения прямой мышцы бедра до и после курса ЭМС.**  
**Примечание:** А – мышца справа до ЭМС, В – мышца справа после, С – мышца слева до ЭМС, D – мышца слева после ЭМС, ЭМС – электромиостимуляция.  
**Figure. The cross-section area of the rectus femoris before and after EMS**  
**Note:** A – muscle on the right before EMS, B – muscle on the right after EMS, C – muscle on the left before EMS, D – muscle on the left after EMS, EMS – electromyostimulation.



**Таблица.** Показатели силы мышц-разгибателей колена и дистанция теста шестиминутной ходьбы у пациента, перенесшего трансплантацию сердца до и после курса ЭМС  
**Table.** The knee extensors strength and six-minute walking test distance before and after EMS

Показатель / Character	До начала ЭМС / Before EMS	После ЭМС / After EMS
Сила разгибателей колена справа, кг / Right knee extensors strength, kg	20,5	19,7
Время достижения пикового усилия справа, с / Right peak time, s	2,7	3,0
Сила разгибателей колена слева, кг / Left knee extensors strength, kg	18,5	18,8
Время достижения пикового усилия слева, с / Left peak time, s	1,8	3,0
Дистанция теста шестиминутной ходьбы, м / Six-minute walking test distance, m	230	298

**Примечание:** ЭМС – электромиостимуляция.  
**Note:** EMS – electromyostimulation.

поперечного сечения прямой мышцы бедра до и после курса ЭМС не изменилась.

Обсуждение

В представленном случае показана эффективность ЭМС у пациента с осложненным послеоперационным периодом трансплантации сердца. В имеющейся литературе на настоящий момент активно обсуждается эффективность ЭМС у пациентов ОИТ. Наибольшее внимание привлекает возможность сохранения мышечной массы у пациентов, которые иммобилизованы в течение длительного времени [8]. У представленного пациента можно отметить меньшую силу разгибателей колена справа после курса ЭМС. Развить максимальное усилие не позволил болевой синдром в поясничной области вследствие обострения остеохондроза поясничного отдела позвоночника. Однако в паретичной (левой) конечности сила разгибателей возросла. Также увеличилось и время, за которое достигалось пиковое усилие, что свидетельствует об улучшении функционального состояния мускулатуры. По данным ультразвукового исследования, мышечная масса практически не изменилась. Таким образом, наглядно демонстрируется способность ЭМС сохранять мышечную массу у иммобилизованных пациентов.

Другой стороной проблемы ЭМС в ОИТ является безопасность методики. Особенно актуален данный вопрос для пациентов кардиохирургического профиля, в т.ч. и реципиентов донорского сердца. На данный момент имеются свидетельства об отсутствии проаритмогенного эффекта после курса ЭМС в течение первых пяти дней после кардиохирургического вмешательства. Также проведение ЭМС не сказывалось на работе временных и постоянных искусственных водителей ритма. Следует отметить, что в этих исследованиях пассивные тренировки проводились пациентам, не имеющим послеоперационных осложнений, а лица, перенесшие трансплантацию сердца, составляли лишь небольшую часть группы сравнения пациентов кардиохирургического профиля [7]. Кроме того, длительность курса была существенно меньше.

Пациенты в ближайшем послеоперационном периоде ТС имеют ряд особенностей, отличающих

их от прочих больных кардиохирургического стационара. Прежде всего, они особенно уязвимы для инфекции, также актуальной для них является проблема брадиаритмий с потребностью имплантации постоянного водителя ритма [6]. Кроме того, тяжесть их состояния обусловлена не только тяжестью оперативного вмешательства, но и исходным состоянием периферических тканей и, в первую очередь, скелетной мускулатуры. С течением времени у пациентов с ХСН проблема вторичной саркопении становится особенно выраженной, а снижение мышечной силы и массы особенно заметным. Ограничение физической активности, связанное с продленной искусственной вентиляцией легких, органной недостаточностью, дополнительно ухудшает состояние скелетных мышц, что может сказаться на результатах оперативного лечения.

Улучшение состояния скелетных мышц у пациентов с ХСН является достаточно обоснованным мероприятием. И именно ЭМС является тем самым методом, способным оказать влияние на состояние скелетных мышц и не приводящим к значимым гемодинамическим затратам. Превентивная ЭМС у пациентов в листе ожидания ТС проводилась и ранее [9]. В данной работе 8-недельный курс ЭМС привел к повышению силы разгибателей колена на 22,7% и сгибателей колена – на 35,4%, а также к повышению поперечной площади мышц. Улучшение функционального состояния сопровождалось с исключением некоторых больных из листа ожидания ТС. В нашем примере курс ЭМС был существенно меньше по продолжительности, что объясняет относительно небольшие изменения со стороны структуры и функции мышц.

Заключение

В приведенном примере электростимуляция скелетных мышц у пациента в раннем послеоперационном периоде трансплантации сердца не привела к клиническому ухудшению его состояния, не вызвала дисфункции временного искусственного водителя ритма. Проведение пассивных тренировок предотвращает мышечную атрофию, сохраняет силу и выносливость мускулатуры. Необходимо дальнейшее накопление, систематизация и анализ данных о применении ЭМС у данной категории больных.

CASE STUDY

**Конфликт интересов**

А.В. Безденежных заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Сумин заявляет об отсутствии конфликта интересов. П.А. Олейник заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Информация об авторах**

*Безденежных Андрей Викторович*, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

*Сумин Алексей Николаевич*, доктор медицинских наук, заведующий отделом мультифокального атеросклероза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

*Олейник Павел Александрович*, аспирант Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

**Вклад авторов в статью**

*БАВ* – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*САН* – интерпретация данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*ОПА* – анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

**Финансирование**

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

**Author Information Form**

*Bezdenezhnykh Andrey V.*, MD, PhD, senior researcher at the Laboratory of Reconstructive Surgery of Multivessel and Polyvascular Diseases, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

*Sumin Alexei N.*, MD, PhD, the Head of the Department of Multivessel and Polyvascular Diseases, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

*Oleinik Pavel A.*, PhD student at the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

**Author Contribution Statement**

*BAV* – contribution to the concept and design of the study, data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*SAN* – data interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*OPA* – data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES**

1. Yusen R.D., Edwards L.B., Kucheryavaya A.Y., Benden C., Dipchand A.I., Goldfarb S.B., Levvey B.J., Lund L.H., Meiser B., Rossano J.W., Stehlik J. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Oct;34(10):1264-77. doi: 10.1016/j.healun.2015.08.014.
2. von Haehling S., Ebner N., Dos Santos M.R., Springer J., Anker S.D. Muscle wasting and cachexia in heart failure: mechanisms and therapies. *Nat Rev Cardiol*. 2017 Jun;14(6):323-341. doi: 10.1038/nrcardio.2017.51.
3. Morris P.E., Goad A., Thompson C., Taylor K., Harry B., Passmore L. et al. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2008;36(8): 2238–43. doi: 10.1097/ccm.0b013e318180b90e
4. Lipshutz A.K., Gropper M.A. Acquired neuromuscular weakness and early mobilization in the intensive care unit. *Anesthesiology*. 2013;118(1): 202–15 doi: 10.1097/aln.0b013e31826be693
5. Dirks M.L., Hansen D., Van Assche A., Dendale P., Van Loon L.J. Neuromuscular electrical stimulation prevents muscle wasting in critically ill comatose patients. *Clin Sci (Lond)*. 2015 Mar 1;128(6):357-65. doi: 10.1042/CS20140447.
6. Kho M.E., Truong A.D., Zanni J.M., Ciesla N.D., Brower R.G., Palmer J.B., Needham D.M. Neuromuscular electrical stimulation in mechanically ventilated patients: A randomized, sham-controlled pilot trial with blinded outcome assessment. *Journal of Critical Care*. 2015 Feb;30(1):32-9. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.09.014
7. Iwatsu K., Yamada S., Iida Y., Sampei H., Kobayashi K., Kainuma M., Usui A. Feasibility of neuromuscular electrical stimulation immediately after cardiovascular surgery. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015 Jan;96(1):63-8. doi: 10.1016/j.apmr.2014.08.012.
8. Iwatsu K., Iida Y., Kono Y., Yamazaki T., Usui A., Yamada S. Neuromuscular electrical stimulation may attenuate muscle proteolysis after cardiovascular surgery: A preliminary study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017 Feb;153(2):373-379.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.09.036
9. Quittan M., Wiesinger G.F., Sturm B., Puig S., Mayr W., Sochor A., Paternostro T., Resch K.L., Pacher R., Fialka-Moser V. Improvement of thigh muscles by neuromuscular electrical stimulation in patients with refractory heart failure: a single-blind, randomized, controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2001 Mar;80(3):206-14; quiz 215-6, 224.

**Для цитирования:** А.В. Безденежных, А.Н. Сумин, П.А. Олейник. Первый опыт применения электромиостимуляции при ранней реабилитации реципиента донорского сердца с осложненным послеоперационным периодом. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7 (4S): 146-150. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-146-150

**To cite:** A.V. Bezdenezhnykh, A.N. Sumin, P.A. Olejnik. The first experience of electrical myostimulation for early rehabilitation of the heart transplant recipient with complicated postoperative period. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018; 7 (4S): 146-150. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-146-150

УДК 616.714.15

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-151-156

## СЛУЧАЙ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КАВЕРНОЗНОЙ АНГИОМЫ МОЗЖЕЧКА

А.Н. Казанцев<sup>1</sup>✉, А.Р. Шабаетв<sup>2</sup>, Р.С. Тарасов<sup>1</sup>, А.В. Миронов<sup>2</sup>, Н.К. Фирсов<sup>2</sup>,  
Е.В. Рубан<sup>2</sup>, Н.Н. Бурков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновыи бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; <sup>2</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Сосновыи бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

### Основные положения

• В представленной клинической ситуации была показана возможность открытого экстренного микрохирургического лечения молодой женщины с кавернозной ангиомой мозжечка, осложненной кровоизлиянием и компрессией ствола головного мозга.

### Резюме

Представлены результаты успешного хирургического лечения пациента молодого возраста с крайне редкой патологией – кавернозной ангиомой мозжечка. Проведено открытое хирургическое вмешательство в объеме: резекционная краниотомия задней черепной ямки, стереотаксическое удаление кавернозной ангиомы и острой гематомы левой гемисферы мозжечка. Выбранная хирургическая тактика профилактировала развитие окклюзионной гидроцефалии и компрессии ствола, приводящих к сердечно-сосудистой недостаточности, нарушению сознания и фатальному исходу. Сделано заключение об эффективности данного способа лечения.

### Ключевые слова

Сосудистая аномалия • Кавернозная ангиома мозжечка • Микрохирургическое лечение

Поступила в редакцию: 25.09.18; поступила после доработки: 23.10.18; принята к печати: 11.11.18

## THE CASE OF SURGICAL TREATMENT OF CEREBELLAR CAVERNOUS ANGIOMA

A.N. Kazantsev<sup>1</sup>✉, A.R. Shabaev<sup>2</sup>, R.S. Tarasov<sup>1</sup>, A.V. Mironov<sup>2</sup>, N.K. Firsov<sup>2</sup>,  
E.V. Ruban<sup>2</sup>, N.N. Burkov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; <sup>2</sup>State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region "Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary n.a. Academician L.S. Barbarash", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

### Highlights

• The clinical case reports urgent open microsurgery of a patient with cavernous angioma of the cerebellum, complicated by hemorrhage and compression of the brainstem.

### Abstract

The article presents the results of the successful surgical treatment of the young patient with cerebellar cavernous angioma. The patient underwent posterior fossa craniotomy followed by stereotactic resection of cavernous angioma and acute hematoma in the left cerebellar hemisphere. The chosen surgical approach allowed preventing the development of obstructive hydrocephaly and compression of the brainstem, which may lead to cardiovascular failure, impaired consciousness and death. We concluded that this surgical strategy appeared to be effective.

### Keywords

Vascular malformation • Cerebellar cavernous angioma • Microsurgical treatment

Received: 25.09.18; received in revised form: 23.10.18; accepted: 11.11.18

Для корреспонденции: Казанцев Антон Николаевич, e-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru, тел. +79236167779; адрес: 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновыи бульвар, 6

Corresponding author: Kazantsev Anton N., e-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru, tel. +79236167779; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnoviy blvd.



### Список сокращений

КАГМ – кавернозная ангиома головного мозга	МСКТ – мультиспиральная компьютерная
КАМ – кавернозная ангиома мозжечка	томография

### Введение

Кавернозные ангиомы головного мозга (КАГМ) – редкая сосудистая аномалия центральной нервной системы с опухолевым аспектом [1], являющаяся потенциальным источником внутримозгового кровоизлияния [1, 2]. Основной предпосылкой к этому является ее анатомическая особенность: состоит из кластера тонкостенных синусоидальных сосудистых каналов, выстланных слоем эндотелия без гладкомышечных клеток, эластина, адвентиции и промежуточной нервной паренхимы [2, 3].

Кавернозные ангиомы мозжечка (КАМ) встречаются в 0,4–0,9% случаев от общей численности населения и составляют 8–15% всех сосудистых аномалий головного мозга. КАГМ задней черепной ямки выявляются в 7,8% от всех случаев, а мозжечка – 1,2% [4–7].

В мировой литературе имеются лишь единичные упоминания о КАМ. Следовательно, эпидемиологические, клинические, нейровизуализационные и терапевтические аспекты последней мало изучены, поскольку эта аномалия анализируется вместе с другими интратенториальными КАГМ, которые имеют специфические особенности. В конечном итоге результаты терапевтического и хирургического подходов лечения, по данным литературы, сильно расходятся, в результате чего выбор стратегии становится затруднительным и индивидуальным [3, 8–10].

Консервативное лечение рекомендуется пациентам с бессимптомным поражением без кровотечения и глубинным расположением. Выбор хирургической тактики зависит от целого ряда факторов, таких как клиническое состояние пациента, возраст, локализация поражения, размеры кровопотери, наличие масс-эффекта и гидроцефалии [9, 11, 12].

Средний возраст пациентов с выявленной КАМ колеблется от 32,2–37,6 лет, что подчеркивает высокую социальную значимость и риск инвалидизации при данном состоянии. КАМ может достигать гигантских размеров, сдавливая окружающие структуры, и сопровождаться массивными кровоизлияниями, что вызывает высокую летальность в данной когорте пациентов [5, 6, 13].

Представлен успешный случай экстренного микрохирургического лечения молодой пациентки с геморрагическим инсультом вследствие разрыва КАМ. До включения в исследование пациентка подписала письменное информируемое согласие.

### Клинический случай.

Женщина, 22 года, около недели назад появи-

лось головокружение, шаткость походки, слабость в левых конечностях. В ночные часы – ухудшение состояния в виде головокружений, нарушения походки, бригадой скорой помощи доставлена в Кемеровский кардиологический диспансер.

По данным общего осмотра: общее состояние больной средней степени тяжести. Кожа телесного цвета, чистая. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 72 уд. в мин., артериальное давление – 110/70 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Поясничная область без особенностей, симптом поколачивания отрицательный. Функция тазовых органов в норме.

Неврологический статус: Сознание ясное, реакции адекватны, ориентировка сохранена. Движения глаз в полном объеме, нистагма нет. Зрачки D = S, фотореакции (прямая и содружественная) живые, конвергенция достаточная. Чувствительность на лице не изменена. Лицо симметричное. Язык по средней линии, подвижен. Глоточные рефлексы сохранены. Глотание и фонация в норме. Сила мышц верхних конечностей (в/к) и нижних конечностей (н/к) справа – 5 баллов, слева в в/к и н/к – снижена до 4 баллов. Рефлексы с трехглавой мышцы плеча D>S, двуглавой мышцы плеча D>S, карпорадиальные рефлексы D>S живые; коленные D>S, ахилловы D = S живые. Патологических рефлексов нет. Тонус мышц в норме D = S. Чувствительность: не нарушена. Менингеальные знаки отрицательные. Координаторные пробы выполняет с мимоподражанием. В позе Ромберга пошатывается.

Выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) головного мозга, по данным которой: травматических изменений костей черепа не определяется. В средней ножке мозжечка слева определяется округлое образование 23×19×21 мм неоднородной плотности с геморрагическим компонентом объемом до 1 куб. см, вызывающее компрессию левых отделов ствола, левой гемисферы мозжечка и IV желудочка. Срединные структуры не смещены. Желудочки мозга не расширены. Боковые желудочки симметричны. Признаков нарушения ликворооттока не выявлено. МСКТ-картина в пользу кавернозной ангиомы с кровоизлиянием средней ножки мозжечка слева, ретроцеребеллярной кисты (Рис. 1).

Осмотрена нейрохирургом, установлен диагноз: объемное образование левой гемисферы мозжечка (кавернозная ангиома) с кровоизлиянием и компрессией ствола головного мозга. Вестибуло-атактический синдром. Легкий левосторонний гемипарез.

В условиях искусственной вентиляции легких и тотальной внутривенной анестезии проведено экстренное хирургическое вмешательство: резекционная

краниотомия задней черепной ямки, стереотаксическое удаление кавернозной ангиомы и острой гематомы левой гемисферы мозжечка. С помощью нейронавигации планирование зоны вмешательства с целью получения минимального неврологического дефицита в послеоперационном периоде. Кора левой миндалины мозжечка рассечена. По запланированной траектории через левое полушарие мозжечка с помощью операционного микроскопа и микрохирургического инструментария произведено обнаружение и удаление кавернозной ангиомы, затем аспирирована подострая гематома объемом 4 мл. Источником кровотечения была артерия, питающая кавернозную ангиому. Артерия коагулирована. Окончательный гемостаз с помощью рассасывающегося гемостатического материала «Surgicel» (Ethicon Johnson & Johnson, США).

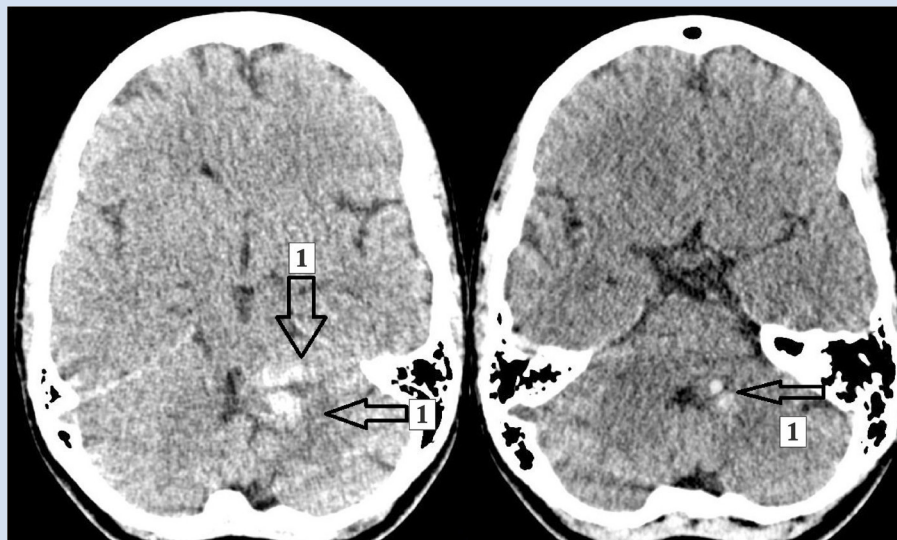
На следующие сутки после операции у пациен-

та наблюдается ясное сознание, состояние средней степени тяжести.

На 5-е сутки после операции выполнена контрольная компьютерная томография, по результатам которой: на уровне лобных долей и в зоне оперативного вмешательства определяется пневмоцефалия. Также минимальное количество свободного газа определяется в ложе удаленной каверномы. Гиперденсной крови в ложе удаленной каверномы – незначительное количество. Затылочная кость резецирована. Прочих изменений в динамике не выявлено (Рис. 2).

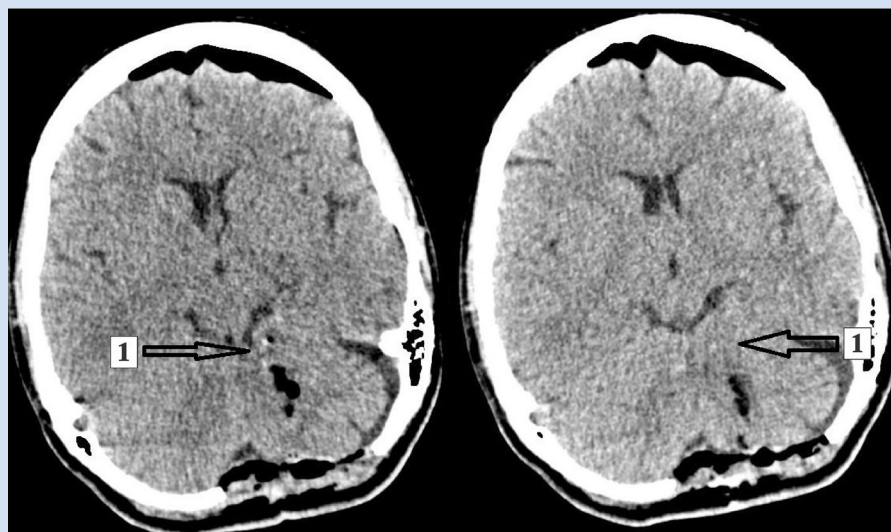
По результатам гистологического исследования кавернозная ангиома подтверждена.

На 12-е сутки удаление швов, пациентка выписана в удовлетворительном состоянии. Левосторонний гемипарез и вестибуло-атактический синдром значительно регрессировали.



1 – кавернозная ангиома / cavernous angioma

Рисунок 1. Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга до операции  
Figure 1. Brain imaging using multispiral computed tomography before surgery



1 – область с удаленной кавернозной ангиомой / area with the removed cavernous angioma

Рисунок 2. Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга на 5 сутки после операции  
Figure 2. Brain imaging using multispiral computed tomography on day 5 after surgery

Через 1 месяц после выписки отмечается полный регресс неврологического дефицита, сила в верхних и нижних конечностях 5 баллов, отсутствие вестибуло-атакического синдрома.

Через 1 год после выписки, пациентка без неврологического дефицита, беременность 36 недель, состояние стабильное.

### Обсуждение

Большинство КАМ носит спорадический генез, однако от 10–40% случаев имеют аутосомно-доминантную наследственную форму с неполной пенетрантностью, выражающуюся в мутации трех генов ангиогенеза: CCM1, CCM2 или CCM3. CCM1 отвечает за создание белка CCM1, называемого также KRIT1 или Krev. Он выполняет ключевую роль в синтезе эндотелиальных клеток. CCM2 контролирует выработку белка malcaverin, участвующего в поддержании структуры кровеносных сосудов. CCM3 отвечает за создание протеина PDCD10, который индуцирует запрограммированную гибель клеток. Однако у 10% всей когорты пациентов не имеется мутации в трех названных генах, в результате чего существует вероятность роли четвертого неизвестного гена в развитии данной патологии [3, 8–10, 12].

Некоторые исследователи предполагают, что гормональные изменения, связанные с женским полом, могут повышать риск развития кровотечения из КАМ, что наблюдается и в нашем клиническом примере [14]. С другой стороны, Флемминг с соавторами показали статистически значимую корреляцию между мужским полом и будущим геморрагическим осложнением [15]. При этом Гросс в своем мета-анализе подчеркнул отсутствие половой предрасположенности в генезе КАМ [6, 16].

В ряде исследований не обнаружено значимой связи между возрастом и последующим симптоматическим кровотечением. Однако Айба с соавторами сообщили, что возраст младше 40 лет является важным фактором для развития последующей геморрагии, что наблюдалось и в данном клиническом примере [6, 13].

Наиболее оптимальной стратегией лечения пациентов с КАМ является микрохирургическая резекция. Однако чаще всего она сопровождается техническими трудностями, связанными с образованием плотных спаек с нервными волокнами. В ряде случаев их расчленение неизбежно и вызывает неврологический дефицит [18]. В представленном клиническом примере хирургическая стратегия лечения была обоснована кровотечением из КАМ и образованием гематомы, которая вызывала дислокационный синдром, приводя-

щий к сдавлению ствола, IV желудочка и нарушению ликвородинамики, риску повторного кровоизлияния. Как следствие, выбор консервативной тактики лечения в данной ситуации индуцировал бы прогрессирующую компрессию ствола, вторичный отек ствола за счет гематомы и окклюзионную гидроцефалию, приводящие к сердечно-сосудистой недостаточности, нарушению сознания и фатальному исходу, что подтверждается данными литературы [11]. В данном случае открытое микрохирургическое вмешательство стало операцией выбора для пациента. Учитывая локализацию кавернозной ангиомы, глубинное залегание, наличие острого кровоизлияния, тесный контакт со стволовыми структурами головного мозга, факт прохождения через все полушарие мозжечка, четкое стереотаксическое планирование, использование операционного микроскопа и микрохирургического инструментария для проведения минимальной энцефалотомии сквозь все полушарие мозжечка сделало оперативное вмешательство технически сложным, но позволило в конечном итоге избежать неврологического дефицита и инвалидизации пациентки.

### Заключение

Вопросы оптимального выбора хирургической тактики в лечении пациентов с достаточно редким заболеванием – КАМ до сих пор окончательно не определены. В представленной клинической ситуации была показана возможность открытого экстренного микрохирургического лечения молодой женщины с КАМ, осложненной кровоизлиянием и компрессией ствола головного мозга. Описанная операция характеризуется высоким техническим уровнем сложности и высокой эффективностью. Ее реализация позволила предотвратить социально значимую инвалидизацию, а также риск фатального исхода заболевания у крайне сложного для курации пациента.

### Конфликт интересов

Казанцев А.Н. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Шабаев А.Р. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Тарасов Р.С. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Миронов А.В. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Фирсов Н.К. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Рубан Е.В. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Бурков Н.Н. заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

### Информация об авторах

Казанцев Антон Николаевич, сердечно-сосудистый хирург нейрохирургического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический

### Author Information Form

Kazantsev Anton N., MD, cardiovascular surgeon at the Neurosurgery Department, Kemerovo State Budgetary Healthcare Institution "Kemerovo Regional Clinical Cardiac Dispensary n.a. academician L.S. Barbarash", Kemerovo,



диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация;

*Шабаетв Амин Рашиетович*, нейрохирург нейрохирургического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация;

*Тарасов Роман Сергеевич*, доктор медицинских наук, заведующий кардиохирургическим отделением, заведующий лабораторией реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

*Миронов Андрей Владимирович*, заведующий отделением нейрохирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация;

*Фирсов Никита Константинович*, нейрохирург нейрохирургического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация;

*Рубан Елена Владимировна*, невролог нейрохирургического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация;

Бурков Николай Николаевич – кандидат медицинских наук, сердечно-сосудистый хирург Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация.

Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation;

*Shabaev Amin R.*, MD, neurosurgeon at the Neurosurgery Department, Kemerovo State Budgetary Healthcare Institution “Kemerovo Regional Clinical Cardiac Dispensary n.a. academician L.S. Barbarash”, Kemerovo, Russian Federation;

*Tarasov Roman S.*, MD, PhD, the Head of the Cardiac Surgery Department, the Head of the Laboratory of Reconstructive Surgery of Multivessel and Polyvascular Diseases, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

*Mironov Andrei V.*, MD, the Head of the Neurosurgery Department, Kemerovo State Budgetary Healthcare Institution “Kemerovo Regional Clinical Cardiac Dispensary n.a. academician L.S. Barbarash”, Kemerovo, Russian Federation;

*Firsov Nikita K.*, MD, neurosurgeon at the Neurosurgery Department, Kemerovo State Budgetary Healthcare Institution “Kemerovo Regional Clinical Cardiac Dispensary n.a. academician L.S. Barbarash”, Kemerovo, Russian Federation;

*Ruban Elena V.*, MD, neurologist at the Neurosurgery Department, Kemerovo State Budgetary Healthcare Institution “Kemerovo Regional Clinical Cardiac Dispensary n.a. academician L.S. Barbarash”, Kemerovo, Russian Federation;

Burkov Nikolay N., MD, PhD, cardiovascular surgeon at the Kemerovo State Budgetary Healthcare Institution “Kemerovo Regional Clinical Cardiac Dispensary n.a. academician L.S. Barbarash”, Kemerovo, Russian Federation.

#### Вклад авторов в статью

КАН – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

МАН – вклад в концепцию и дизайн исследования, внесение корректив, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ТРС – вклад в концепцию и дизайн исследования, внесение корректив, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ШАР – вклад в концепцию и дизайн исследования, внесение корректив, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ФНК – получение и интерпретация данных, внесение корректив, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

РЕВ – получение и интерпретация данных, внесение корректив, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

БНН – получение и интерпретация данных, внесение корректив, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

#### Authors Contribution Statement

KAN – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

MAV – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

TRS – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

ShAR – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

FNK – data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

REV – data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

BNN – data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nie Q., Chen Z., Jian F.-Z., Wu H., Ling F. Cavernous Angioma of the Cauda Equina: A Case Report and Systematic Review of the Literature. *Journal of International Medical Research*. 2012; 40 (5):

2001-2008. Doi: <https://doi.org/10.1177/030006051204000542>

2. Kodeeswaran M., Udes R., Ramya L., Kumar S. J. Multiple cerebrospinal cavernous angiomas. *Journal of Surgical Case Reports*.

2016; 9: 157 Doi: <https://doi.org/10.1093/jscr/rjw157>

3. Schneble H-M., Soumare A. Antithrombotic Therapy and Bleeding Risk in a Prospective Cohort Study of Patients With Cerebral Cavernous Malformations. *Stroke*. 2012; 43(12):3196-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.668533.

4. Oliveira J., Rassi-Neto A., Ferraz F.A., Braga F.M. Neurosurgical Management of Cerebellar Cavernous Malformations. *Neurosurg Focus*. 2006; 21(1): 1-5.

5. Bilginer B, Narin F, Hanalioglu S, Oguz K.K., Soylemezoglu F, Akalan N. Cavernous malformations of the central nervous system (CNS) in children: clinico-radiological features and management outcomes of 36 cases. *Childs Nerv Syst* 2014; 30(8):1355-66. doi: 10.1007/s00381-014-2442-3.

6. Jeon J., Kim J., Chung Y.S., Oh S., Ahn J.H., Cho W.S. et al. A risk factor analysis of prospective symptomatic haemorrhage in adult patients with cerebral cavernous malformation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85(12):1366-70. doi: 10.1136/jnnp-2013-306844

7. Chakravarthy H., Lin T.K., Chen Y.L., Wu Y.M., Yeh C.H. Wong HF De novo formation of cerebral cavernous malformation adjacent to existing developmental venous anomaly – an effect of change in venous pressure associated with management of a complex dural arterio-venous fistula. *The Neuroradiology Journal*. 2016; 29(6): 458 - 464. doi: 10.1177/1971400916666558

8. Felbor U., Sure U., Grimm T., Bertalanffy H. Genetics of Cerebral Cavernous Angioma. *Cen Eur Neurosurg* 2006; 67(3): 110-116. doi: 10.1055/s-2006-933537

9. Kaur G., Manganas L. Nimg-10. Early presentation of familial cerebral cavernous malformation (fccm) in an infant - a case report. *Neuro Oncology*. 2016; 18 (S6): 125. doi: <https://doi.org/10.1093/neuonc/now212.522>

[org/10.1093/neuonc/now212.522](https://doi.org/10.1093/neuonc/now212.522)

10. Rebeiz T., Mikati A., Simkhin D., Lee C., Akers A., Awad I. Exceptional Aggressiveness of CCM3 Phenotype. *Stroke*. 2014; 45 (S1): A159.

11. Крылов В.В., Дашьян В.Г., Мурашко А.А., Буров С.А. Геморрагический инсульт задней черепной ямки. *Нейрохирургия*. 2006; 4: 6-12.

12. Готко А.В., Кивелев Ж.В., Сон А.С. Кавернозные мальформации головного и спинного мозга. *Український нейрохірургічний журнал*. 2013; 3: 10-15.

13. Aiba T., Tanaka R., Koike T, Kameyama S, Takeda N, Komata T. Natural history of intracranial cavernous malformations. *J Neurosurg* 1995; 83 (1): 56–9. DOI: 10.3171/jns.1995.83.1.0056

14. Moriarty J., Clatterbuck R., Rigamonti D. The natural history of cavernous malformations. *Neurosurg Clin N Am*. 1999; 10(3): 411–17.

15. Flemming K., Link M., Christianson T.J., Brown R.D. Jr. Prospective hemorrhage risk of intracerebral cavernous malformations. *Neurology*. 2012; 78(9):632-6. doi: 10.1212/WNL.0b013e318248de9b.

16. Gross B., Lin N. The natural history of intracranial cavernous malformations. *Neurosurg Focus*. 2011; 30: E24.

17. Дашьян В.Г., Мурашко А.А., Крылов В.В. Выбор тактики лечения гипертензивных гематом мозжечка: Материалы IV съезда нейрохирургов России. 2006: 258.

18. Matsuda R., Coello A.F., De Benedictis A., Martinoni M., Duffau H. Awake mapping for resection of cavernous angioma and surrounding gliosis in the left dominant hemisphere: surgical technique and functional results. *Journal of Neurosurgery*. 2012; 117(6):1076-81. doi: 10.3171/2012.9.JNS12662.

## REFERENCES

1. Nie Q., Chen Z., Jian F.-Z., Wu H., Ling F. Cavernous Angioma of the Cauda Equina: A Case Report and Systematic Review of the Literature. *Journal of International Medical Research*. 2012; 40 (5): 2001-2008. Doi: <https://doi.org/10.1177/030006051204000542>

2. Kodeeswaran M., Udeshr R., Ramya L., Kumar S. J. Multiple cerebrospinal cavernous angiomas. *Journal of Surgical Case Reports*. 2016; 9: 157 Doi: <https://doi.org/10.1093/jscr/rjw157>

3. Schneble H-M., Soumare A. Antithrombotic Therapy and Bleeding Risk in a Prospective Cohort Study of Patients With Cerebral Cavernous Malformations. *Stroke*. 2012; 43(12):3196-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.668533.

4. Oliveira J., Rassi-Neto A., Ferraz F.A., Braga F.M. Neurosurgical Management of Cerebellar Cavernous Malformations. *Neurosurg Focus*. 2006; 21(1): 1-5.

5. Bilginer B, Narin F, Hanalioglu S, Oguz K.K., Soylemezoglu F., Akalan N. Cavernous malformations of the central nervous system (CNS) in children: clinico-radiological features and management outcomes of 36 cases. *Childs Nerv Syst* 2014; 30(8):1355-66. doi: 10.1007/s00381-014-2442-3.

6. Jeon J., Kim J., Chung Y.S., Oh S., Ahn J.H., Cho W.S. et al. A risk factor analysis of prospective symptomatic haemorrhage in adult patients with cerebral cavernous malformation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85(12):1366-70. doi: 10.1136/jnnp-2013-306844

7. Chakravarthy H., Lin T.K., Chen Y.L., Wu Y.M., Yeh C.H. Wong HF De novo formation of cerebral cavernous malformation adjacent to existing developmental venous anomaly – an effect of change in venous pressure associated with management of a complex dural arterio-venous fistula. *The Neuroradiology Journal*. 2016; 29(6): 458 - 464. doi: 10.1177/1971400916666558

8. Felbor U., Sure U., Grimm T., Bertalanffy H. Genetics of Cerebral Cavernous Angioma. *Cen Eur Neurosurg* 2006; 67(3): 110-116. doi: 10.1055/s-2006-933537

9. Kaur G., Manganas L. Nimg-10. Early presentation of familial cerebral cavernous malformation (fccm) in an infant - a case report. *Neuro Oncology*. 2016; 18 (S6): 125. doi: <https://doi.org/10.1093/neuonc/now212.522>

10. Rebeiz T., Mikati A., Simkhin D., Lee C., Akers A., Awad I. Exceptional Aggressiveness of CCM3 Phenotype. *Stroke*. 2014; 45 (S1): A159.

11. Krylov V.V., Dashyan V.G., Murashko A.A., Burov S.A. Hemorrhagic stroke posterior fossa. *Neurosurgery*. 2006; 4: 6-12. (In Russian)

12. Gotko A.V., Kivelev J.V., Son A.S. Cavernous malformations of the brain and spinal cord. *Ukrainian neurohirurgichnyy magazine*. 2013; 3: 10-15. (In Russian)

13. Aiba T., Tanaka R., Koike T, Kameyama S, Takeda N, Komata T. Natural history of intracranial cavernous malformations. *J Neurosurg* 1995; 83 (1): 56–9. DOI: 10.3171/jns.1995.83.1.0056

14. Moriarty J., Clatterbuck R., Rigamonti D. The natural history of cavernous malformations. *Neurosurg Clin N Am*. 1999; 10(3): 411–17.

15. Flemming K., Link M., Christianson T.J., Brown R.D. Jr. Prospective hemorrhage risk of intracerebral cavernous malformations. *Neurology*. 2012; 78(9):632-6. doi: 10.1212/WNL.0b013e318248de9b.

16. Gross B., Lin N. The natural history of intracranial cavernous malformations. *Neurosurg Focus*. 2011; 30: E24.

17. Dashyan V.G., Murashko A.A., Krylov V.V. The choice of tactics of treatment of hypertensive cerebellar hematomas: Proceedings of the IV Congress of Neurosurgeons of Russia. 2006: 258. (In Russian)

18. Matsuda R., Coello A.F., De Benedictis A., Martinoni M., Duffau H. Awake mapping for resection of cavernous angioma and surrounding gliosis in the left dominant hemisphere: surgical technique and functional results. *Journal of Neurosurgery*. 2012; 117(6):1076-81. doi: 10.3171/2012.9.JNS12662.

**Для цитирования:** А.Н. Казанцев, А.Р. Шабаев, Р.С. Тарасов, А.В. Миронов, Н.К. Фирсов, Е.В. Рубан, Н.Н. Бурков. Случай хирургического лечения кавернозной ангиомы мозжечка. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7 (4S): 151-156. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-151-156

**To cite:** A.N. Kazantsev, A.R. Shabaev, R.S. Tarasov, A.V. Mironov, N.K. Firsov, E.V. Ruban, N.N. Burkov. The case of surgical treatment of cerebellar cavernous angioma. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018; 7 (4S): 151-156. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-151-156

УДК 612.824.3

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-157-162

## ТРОМБОЭКСТРАКЦИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ У ПАЦИЕНТА С ВЫРАЖЕННОЙ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ

А.А. Шилов<sup>1</sup> ✉, В.И. Ганюков<sup>2</sup>, И.В. Молдавская<sup>1</sup>, А.А. Хромов<sup>1</sup>, Е.В. Токмаков<sup>2</sup>, Д.Ю. Наумов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; <sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

### Основные положения

- В настоящее время тромболитическая терапия с тромбоэкстракцией при ишемическом инсульте является стандартом лечения в случае поступления больного в «терапевтическое окно». Однако в ряде случаев наличие сопутствующей патологии может лимитировать данный подход.
- В описанном клиническом случае представлена выбранная лечебная тактика у больного с ишемическим инсультом и наличием туберкулеза легких в фазе распада.

### Резюме

Представлено описание первого опыта тромбоэкстракции при ишемическом инсульте у молодого пациента с выраженной сопутствующей патологией. Пациент 33 лет с давностью развития клиники ОНМК в течение 4 часов. По МСКТ задокументирована окклюзия дистального М1 сегмента левой средней мозговой артерии. Получен удовлетворительный клинический результат тромбоэкстракции при ишемическом инсульте, несмотря на отход от стандарта лечения данной патологии (тромболитическая терапия и тромбоэкстракция). Отказ от проведения тромболитической терапии был связан с наличием туберкулеза легких в фазе распада и высокой вероятностью развития легочного кровотечения. Выполнена успешная тромбоэкстракция из бассейна М1 сегмента левой средней мозговой артерии с финальным кровотоком по левой внутренней сонной артерии на уровне ТICI III. На момент выписки отмечается положительная динамика в неврологическом статусе со степенью инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина в 3 балла.

**Ключевые слова** Тромбоэкстракция • Ишемический инсульт

Поступила в редакцию: 26.10.18; поступила после доработки: 15.11.18; принята к печати: 30.11.18

## CLINICAL CASE OF THROMBUS EXTRACTION IN ISCHEMIC STROKE IN A PATIENT WITH SEVERE CONCOMITANT PATHOLOGY

А.А. Shilov<sup>1</sup> ✉, V.I. Ganyukov<sup>2</sup>, I.V. Moldavskaya<sup>1</sup>, A.A. Chromov<sup>1</sup>, E.V. Tokmakov<sup>2</sup>, D.Yu. Naumov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region "Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary n.a. Academician L.S. Barbarash", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; <sup>2</sup>Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

### Highlights

- Thrombolytic therapy followed by thrombus extraction for ischemic stroke is the standard of care for patients admitted in the therapeutic window. However, the presence of comorbidities can limit the effectiveness of this approach in some cases.
- The clinical case reports the selected management strategy in a patient with ischemic stroke and destructive pulmonary tuberculosis.

### Abstract

The clinical case reports the first experience of thrombus extraction in a young patient with ischemic stroke and severe concomitant pathology. The 33-year old patient was admitted to the hospital with stroke 4 hours after its onset.

Для корреспонденции: Казанцев Антон Николаевич, e-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru, тел. +79236167779; адрес: 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновский бульвар, 6

Corresponding author: Kazantsev Anton N., e-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru, tel. +79236167779; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnoviy blvd.



The occlusion of the distal M1 segment of the left middle cerebral artery was documented with MSCT. A satisfactory clinical result of the thrombus extraction in ischemic stroke was achieved, despite the changed treatment strategy commonly used for from this pathology (thrombolytic therapy and thrombus extraction). The refusal of thrombolytic therapy was associated with the presence of destructive pulmonary tuberculosis and a high risk of pulmonary hemorrhage. Successful thrombus extraction from the M1 segment of the left middle cerebral artery segment with the final blood flow in the left internal carotid artery at the level of TICI III was performed. At discharge the patient demonstrated improved neurological status with the modified Rankin score of 3.

**Keywords** Thromboextraction • Ischemic stroke

*Received: 26.10.18; received in revised form: 15.11.18; accepted: 30.11.18*

**Список сокращений**

ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека	NIHSS	– шкала тяжести инсульта национальных институтов здоровья США
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография	TICI	– шкала восстановления перфузии при ишемическом инсульте
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения		
СМА	– средняя мозговая артерия		

Ишемический инсульт является значимой медицинской и социальной проблемой в связи с его высокой распространенностью, летальностью и инвалидизацией [1,7]. В России смертность от острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) находится на втором месте в общей структуре смертности населения. Через год после перенесенного инсульта в Российской Федерации выживают лишь 50% больных, в то время как по истечении 7 лет умирают чуть менее 80% всех заболевших [2].

В существующих рекомендациях внутривенная тромболитическая терапия является сегодня стандартным способом лечения больных в острейшем периоде ишемического ОНМК при отсутствии противопоказаний [3]. Эндоваскулярная тромбэктомия по рекомендациям 2018 года обладает наивысшим, первым уровнем доказательства среди методов лечения ишемического ОНМК [4]. Наибольшей эффективностью среди различных методов эндоваскулярной тромбэкстракции обладают стенты-ретриверы. [5]. Методика эндоваскулярной тромбэкстракции в кратчайшие сроки позволяет

достичь полной реканализации, поэтому терапевтическое окно данной методики превышает сроки для тромболитической терапии. По последним публикациям, эндоваскулярную тромбэкстракцию при ишемическом ОНМК возможно выполнить и в более поздние сроки (от 6 до 16 часов) [6].

В нашем случае представляется первый опыт тромбэкстракции при ишемическом инсульте у пациента с выраженной сопутствующей патологией.

**Клинический случай**

Пациент 3., 33 лет, поступил с клиникой ишемического ОНМК (кардиоэмболический подтип) в течение 4 часов. Неврологический дефицит по шкале NIHSS составил 13 баллов, правосторонний гемипарез до плечии в руке, 3 балла в ноге, гемигипестезия справа, грубая сенсо-моторная афазия, центральный парез 7 пары черепно-мозговых нервов справа. Исходная степень инвалидизации по Рэнкину 4 балла. По нативной МСКТ ишемических очагов не отмечается, в бассейне левой СМА знак гиперденной артерии (Рис. 1).

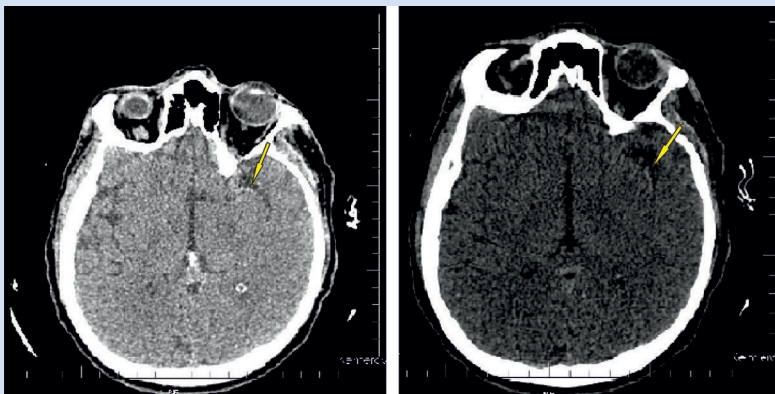


Рисунок 1. Компьютерная томография головного мозга до процедуры. Стрелкой указан участок гиперденной артерии  
Figure 1. Computed tomography of the brain before the procedure. The arrow indicates the area of the hyperdense artery

При введении контраста отмечается зона гипоперфузии в левой СМА с наличием ядра инфаркта в височно-подкорковой области до 1/3 бассейна, остальные 2/3 – зона «пенумбры» (Рис. 2).

Из сопутствующей патологии у больного инфильтративный туберкулез левого легкого в фазе распада, хронический вирусный гепатит «С» и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), псориаз, спленэктомия в анамнезе. Наличие туберкулеза легких указали родственники больного, впоследствии данная информация была подтверждена в противотуберкулезном диспансере. Подозрение на наличие ВИЧ появилось после результатов экспресс-тестов, в областном центре по профилактике и борьбе со СПИД подтвердили, что пациент находится у них на учете.

С учетом высокого риска развития легочного кровотечения системный тромболитизис решено не проводить. Принято решение о проведении тромбэкстракции.

Процедуру тромбэкстракции выполняли в условиях общей анестезии, трансфеморальным доступом справа. При исходной ангиографии подтверждено наличие окклюзии М1 сегмента СМА слева. Выполнена однократно тромбэкстракция стентом-ретривером «Trevo» (Stryker, США) диаметром 4 мм и длиной 20 мм. Получен финальный

кровоток ТICI III по СМА (Рис. 3). Место пункции ушито устройством «ProGlide» (Abbott, США). Через 3 часа после окончания тромбэкстракции пациент был экстубирован. Непосредственно после операции отмечалась положительная динамика, выражающаяся в частичном разрешении сенсо-моторной афазии и исчезновении правосторонней пlegии в правой верхней конечности.

При дальнейшем обследовании у пациента на основании закономерной динамики кардиоспецифических ферментов от момента поступления выставлен диагноз острого инфаркта миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST по передней стенке от момента поступления в стационар. Коронарографию в госпитальный период не проводили в связи с упущенными сроками ОИМ, отсутствием четкой динамики по ЭКГ и высокой вероятностью эмболической природы ОИМ.

При выписке (на 20-е сутки после проведения тромбэкстракции) неврологический дефицит уменьшился до 7 баллов, у больного остались элементы сенсо-моторной афазии, легкий левосторонний гемипарез (4 балла). Пациент в сознании, глотание не нарушено, питание самостоятельное, функции тазовых органов не нарушены. При выписке степень инвалидизации по Рэнкину 3 балла.

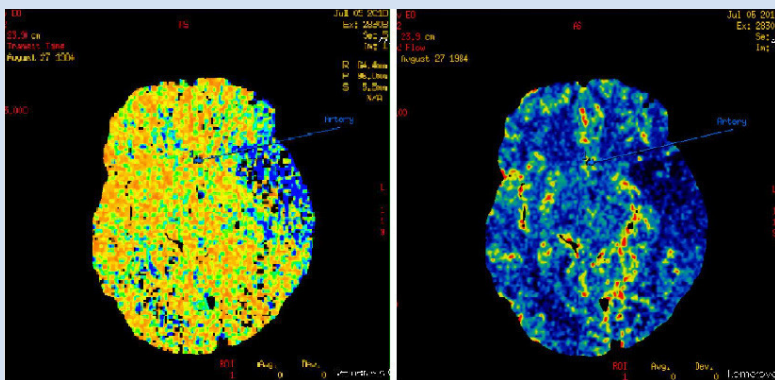


Рисунок 2. Перфузионное КТ-исследование головного мозга (слева синий цвет показывает зону «пенумбры», справа сине-черный цвет – участок некроза)  
Figure 2. Perfusion CT examination of the brain (on the left blue color shows the «penumbra» zone, on the right blue-black color is the area of necrosis)

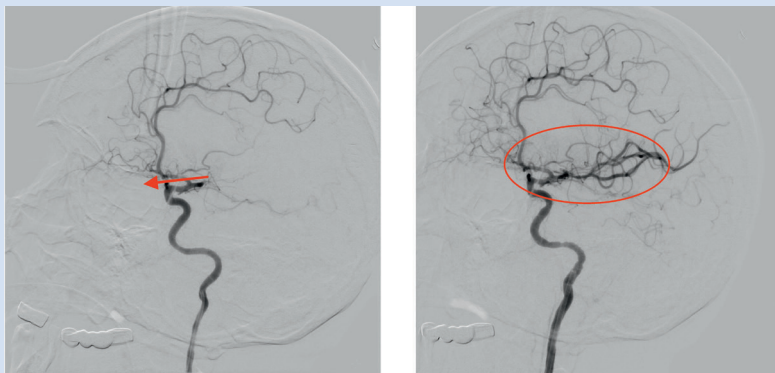


Рисунок 3. Ангиография левой ВСА до и после тромбэкстракции (стрелкой указана окклюзия сегмента М1 левой ВСА, овалом показана восстановленная область кровоснабжения головного мозга после тромбэкстракции)  
Figure 3. Angiography of the left ICA before and after thromboextraction (the arrow indicates the occlusion of the M1 segment of the left ICA, the oval shows the restored blood supply to the brain after thromboextraction)

## Обсуждение

В настоящее время идут споры о преимуществе седативной над общей анестезией при проведении внутрисосудистой тромбэктомии. Плюсами седативной анестезии являются: быстрота проведения, неврологический мониторинг, стабильность гемодинамики. Отрицательными моментами седации являются: движения больного, увеличение продолжительности процедуры тромбэкстракции и соответственно дозы облучения, а также большая вероятность гипоксии и потребности перевода на ИВЛ. Однако немаловажным является и тот факт, что при сравнении результатов тромбэкстракции при седации и общей анестезии по вторичным конечным точкам (0–2 балла по модифицированной шкале Рэнкина через 3 месяца после процедуры тромбэкстракции) лучшие результаты были достигнуты при общей анестезии [12]. По нашему мнению, на начальном этапе освоения методики предпочтительней выполнять процедуру тромбэкстракции при общей анестезии.

Как известно, возможность проведения внутрисосудистой тромбэктомии не должна препятствовать или задерживать проведение внутривенной тромболитической терапии. Однако в нашем случае имелось противопоказание к проведению тромболитической терапии в виде наличия туберкулеза легких в фазе распада и соответственно опасности развития легочного кровотечения. Соответственно, принимая во внимание поступление пациента в период «терапевтического окна» (до 6 часов), согласно рекомендациям была выполнена тромбэкстракция.

Как известно, внутрисосудистая тромбэктомия включает в себя два метода: тромбэкстракцию (с использованием стент-ретриверов) и тромбаспирацию. Последний метод используется с помощью системы «Penumbra» с техникой ADAPT [8]. По результатам проспективного рандомизированного исследования ASTER [9], не получено достоверного различия по эффективности реваскуляризации по шкале TICI (Treatment in Cerebral Ischemia). Результаты более поздних исследований [10,11] свидетельствуют о высокой частоте реканализации и благоприятных клинических исходов при использовании

тромбаспирации системой «Penumbra» (Penumbra, Inc., США), а также об эффективности сочетания методов тромбаспирации и тромбэкстракции. На практике все больше инсультных центров используют оба этих метода механического удаления тромбов из церебральных артерий и нередко их комбинируют. При этом, по предварительным данным 2018 года, частота использования методики тромбаспирации как единственного метода реканализации церебральной артерии увеличилась с 20–25% до 40% в инсультных центрах Москвы и Санкт-Петербурга. Мы также придерживаемся точки зрения, что в арсенале клиники, выполняющей внутрисосудистую тромбэктомию, необходимо иметь возможность выполнять оба этих метода и при необходимости их комбинировать.

## Заключение

Данный клинический случай показывает эффективность методики тромбэкстракции при ишемическом ОНМК несмотря на наличие тяжелой сопутствующей патологии (острый инфаркт миокарда, инфильтративный туберкулез легких в стадии распада, вирусный гепатит «С», ВИЧ, состояние после спленэктомии).

## Конфликт интересов

А.А. Шилов заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.И. Ганюков заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.В. Молдавская заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Хромов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Токмаков заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.Ю. Наумов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Финансирование

Данное исследование выполнено в рамках поискового научного исследования «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири (№ 0546-2017-0001)», источник финансирования – федеральный бюджет.

## Информация об авторах

*Шилов Александр Александрович*, кандидат медицинских наук, заведующий кабинетом рентгенхирургических методов диагностики и лечения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша»; старший научный сотрудник лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

*Ганюков Владимир Иванович*, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией интервенционных методов диагностики и лечения Федерального государственного бюджетного

## Author Information Form

*Shilov Aleksandr A.*, PhD, Head of the Endovascular Surgery and Diagnosis Unit, State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region “Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary n.a. Academician L.S. Barbarash”, Kemerovo, Russian Federation; senior researcher at the Laboratory of Interventional Diagnosis and Treatment, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

*Ganyukov Vladimir I.*, PhD, Head of the Laboratory of Interventional Diagnosis and Treatment, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues



научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению кабинета рентгенхирургических методов диагностики и лечения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация;

*Молдавская Ирина Валерьевна*, кандидат медицинских наук, заведующая отделением неврологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша»; Кемерово, Российская Федерация;

*Хромов Антон Александрович*, заведующий рентгенодиагностическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша»; врач отделения лучевой диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

*Токмаков Евгений Васильевич*, врач анестезиолог-реаниматолог Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; врач анестезиолог-реаниматолог кабинета рентгенхирургических методов диагностики и лечения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация;

*Наумов Данил Юрьевич*, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению кабинета рентгенхирургических методов диагностики и лечения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша»; лаборант-исследователь лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; interventional cardiologist at the Endovascular Surgery and Diagnosis Unit, State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region “Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary n.a. Academician L.S. Barbarash”, Kemerovo, Russian Federation;

*Moldavskaya Irina V.*, PhD, Head of the Department of Neurology, State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region “Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary n.a. Academician L.S. Barbarash”, Kemerovo, Russian Federation;

*Chromov Anton A.*, Head of the Department of Radiology, State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region “Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary n.a. Academician L.S. Barbarash”, radiologist at the Department of Radiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

*Tokmakov Evgeniy V.*, intensivist at the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; intensivist at the Endovascular Surgery and Diagnosis Unit, State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region “Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary n.a. Academician L.S. Barbarash”, Kemerovo, Russian Federation;

*Naumov Danil Yu.*, interventional cardiologist at the Endovascular Surgery and Diagnosis Unit, State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region “Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary n.a. Academician L.S. Barbarash”, Kemerovo, Russian Federation; research assistant at the Laboratory of Interventional Diagnosis and Treatment, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation.

**Вклад авторов в статью**

- ШАА – получение, анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;
- ГВИ – интерпретация данных, написание статьи редактирование, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;
- МИВ – интерпретация данных, написание статьи редактирование, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;
- ХАА – интерпретация данных, написание статьи редактирование, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;
- ТЕВ – интерпретация данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;
- НДЮ – анализ данных, написание статьи; утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

**Authors Contribution Statement**

- ShAA – data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;
- GVI - data interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;
- MIV - data interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;
- ChAA - data interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;
- TEV - data interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.
- NDYu - data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Johnston S.C., Mendis S., Mathers C.D. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *Lancet Neurol* 2009; 8: 4: 345-354. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70023-7.
2. Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009-2010). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013; 113 (5): 4-10.
3. Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P. Jr., Bruno A., Connors J.J., Demerschalk B.M. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Mar;44(3):870-947. doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a
4. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018; 49 (3):e46 – e110. DOI: 10.1161/STR.0000000000000158.
5. Agrawal, A., Golovoy D, Nimjee S, Ferrell A, Smith T, Britz G. Mechanical thrombectomy devices for endovascular management of acute ischemic stroke: Duke stroke center experience. *Asian journal of neurosurgery*. 2012;7(4):166-170. doi: 10.4103/1793-5482.106647.
6. Albers G.W., Marks M.P., Kemp S., Christensen S., Tsai J.P., Ortega-Gutierrez S. et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med* 2018; 378:708-718. doi: 10.1056/NEJMoa1713973.
7. Сумин А.Н., Кухарева И.Н., Трубникова О.А., Коваленко А. В. Стенозы каротидных артерий у больных с ишемическим инсультом: распространенность, выраженность, факторы, ассоциированные с их наличием. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний* 2013; N3:12-17. doi: https://doi.org/10.17802/2306-1278-2013-3-12-17
8. Turk A.S., Spiotta A., Frei D., Mocco J., Baxter B., Fiorella D., Siddiqui A. et al. Initial clinical experience with the ADAPT technique: a direct aspiration first pass technique for stroke thrombectomy. *J Neurointerv Surg*. 2014 Apr 1;6(3):231-7. doi: 10.1136/neurintsurg-2013-010713.
9. Gory B., Lapergue B., Blanc R., Labreuche J., Ben Machaa M., Duhamel A. et al. Contact aspiration versus stent retriever in patients with acute ischemic stroke with M2 occlusion in the ASTER randomized trial. *Stroke*. 2018 Feb;49(2):461-464. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019598
10. Phan K., Maingard J., Kok H.K., Dmytriw A.A., Goyal S., Chandra R., Brooks D.M., Thijs V., Asadi H. Contact Aspiration versus Stent-Retriever Thrombectomy for Distal Middle Cerebral Artery Occlusions in Acute Ischemic Stroke: Meta-Analysis. *Neurointervention*. 2018 Sep;13(2):100-109. doi: 10.5469/neuroint.2018.00997.
11. Qin C., Shang K., Xu S.B., Wang W., Zhang Q., Tian D.S. Efficacy and safety of direct aspiration versus stent-retriever for recanalization in acute cerebral infarction: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Oct;97(41):e12770. doi: 10.1097/MD.00000000000012770/
12. Simonsen C.Z., Yoo A.J., Sørensen L.H., Juul N., Johnsen S.P., Andersen G., Rasmussen M. Effect of General Anesthesia and Conscious Sedation During Endovascular Therapy on Infarct Growth and Clinical Outcomes in Acute Ischemic Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2018 Apr 1;75(4):470-477. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.4474.

## REFERENCES

1. Johnston S.C., Mendis S., Mathers C.D. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *Lancet Neurol* 2009; 8: 4: 345-354. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70023-7.
2. Stakhovskaya L.V., Klichihina O.A., Bogatyreva M.D., Kovalenko V.V. Epidemiology of stroke in the Russian Federation: results of territory's population registry (2009-2010) (2009-2010). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013; 113 (5):4-10. (In Russian).
3. Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P. Jr., Bruno A., Connors J.J., Demerschalk B.M. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Mar;44(3):870-947. doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a
4. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018; 49 (3):e46–e110. DOI: 10.1161/STR.0000000000000158.
5. Agrawal, A., Golovoy D, Nimjee S, Ferrell A, Smith T, Britz G. Mechanical thrombectomy devices for endovascular management of acute ischemic stroke: Duke stroke center experience. *Asian journal of neurosurgery*. 2012;7(4):166-170. doi: 10.4103/1793-5482.106647.
6. Albers G.W., Marks M.P., Kemp S., Christensen S., Tsai J.P., Ortega-Gutierrez S. et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med* 2018; 378:708-718. doi: 10.1056/NEJMoa1713973.
7. Sumin A.N., Kukhareva I.N., Trubnikova O.A., Kovalenko A.V.. Carotid artery stenotic lesions in patients with ischemic stroke: prevalence, severity and associated factors. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2013;(3):12-17. doi: https://doi.org/10.17802/2306-1278-2013-3-12-17 (In Russian)
8. Turk A.S., Spiotta A., Frei D., Mocco J., Baxter B., Fiorella D., Siddiqui A. et al. Initial clinical experience with the ADAPT technique: a direct aspiration first pass technique for stroke thrombectomy. *J Neurointerv Surg*. 2014 Apr 1;6(3):231-7. doi: 10.1136/neurintsurg-2013-010713.
9. Gory B., Lapergue B., Blanc R., Labreuche J., Ben Machaa M., Duhamel A. et al. Contact aspiration versus stent retriever in patients with acute ischemic stroke with M2 occlusion in the ASTER randomized trial. *Stroke*. 2018 Feb;49(2):461-464. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019598
10. Phan K., Maingard J., Kok H.K., Dmytriw A.A., Goyal S., Chandra R., Brooks D.M., Thijs V., Asadi H. Contact Aspiration versus Stent-Retriever Thrombectomy for Distal Middle Cerebral Artery Occlusions in Acute Ischemic Stroke: Meta-Analysis. *Neurointervention*. 2018 Sep;13(2):100-109. doi: 10.5469/neuroint.2018.00997.
11. Qin C., Shang K., Xu S.B., Wang W., Zhang Q., Tian D.S. Efficacy and safety of direct aspiration versus stent-retriever for recanalization in acute cerebral infarction: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Oct;97(41):e12770. doi: 10.1097/MD.00000000000012770/
12. Simonsen C.Z., Yoo A.J., Sørensen L.H., Juul N., Johnsen S.P., Andersen G., Rasmussen M. Effect of General Anesthesia and Conscious Sedation During Endovascular Therapy on Infarct Growth and Clinical Outcomes in Acute Ischemic Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2018 Apr 1;75(4):470-477. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.4474.

**Для цитирования:** А.А. Шилов, В.И. Ганюков, И.В. Молдавская, А.А. Хромов, Е.В. Токмаков, Д.Ю. Наумов. Тромбоэкстракция при ишемическом инсульте у пациента с выраженной сопутствующей патологией. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018; 7 (4S): 157-162. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-157-162

**To cite:** A.A. Shilov, V.I. Ganyukov, I.V. Moldavskaya, A.A. Chromov, E.V. Tokmakov, D.Yu. Naumov. Clinical case of thrombus extraction in ischemic stroke in a patient with severe concomitant pathology. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018; 7 (4S): 157-162. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-157-162

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Редакция научно-практического рецензируемого журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» просит авторов внимательно ознакомиться с нижеследующими инструкциями по подготовке рукописей для публикации.

Правила по подготовке рукописей в журнал «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» составлены с учетом рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах, подготовленных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE), методических рекомендаций по подготовке и оформлению научных статей в журналах, индексируемых в международных наукометрических базах данных, разработанных Ассоциацией научных редакторов и издателей и Министерством образования и науки Российской Федерации. Обращаем внимание авторов, что проведение и описание всех клинических исследований должно соответствовать стандартам CONSORT – (<http://www.consort-statement.org>).

Все рукописи, поступающие в редакцию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний», проходят обязательную проверку в системах антиплагиат (рукописи, представленные на русском языке, проходят проверку в системе Антиплагиат; рукописи, представленные на английском языке, проходят проверку в системе iThenticate).

Журнал «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» принимает к печати следующие рукописи:

1. Оригинальные исследования – рукописи, которые содержат описания оригинальных данных, вносящих приоритетный вклад в накопление научных знаний. Объем статьи – до 20 страниц машинописного текста (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 25 источников литературы. Резюме должно быть структурировано, и содержать 5 параграфов (Цель, Материал и методы, Результаты, Заключение, Ключевые слова), и не превышать 300 слов.

2. Клинические случаи – краткое, информационное сообщение, представляющее сложную диагностическую проблему и объяснение как ее решить или описание редкого клинического случая. Объем текста до 5 страниц машинописного текста (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 10 источников литературы, с неструктурируемым резюме, которое не должно превышать 200 слов.

3. Аналитический обзор – критическое обобщение исследовательской темы. Объем – до 25 страниц машинописного текста (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 50 источников литературы, с неструктурируемым резюме, которое не должно превышать 250 слов.

4. Передовая статья – объем текста до 1500 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 20 источников литературы, с неструктурированным или структурируемым резюме, которое не

должно превышать 250 слов.

5. Письма в редакцию – обсуждение определенной статьи, опубликованной в журнале «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». Объем не более 500 слов, без резюме.

6. Анонс – информационное сообщение о научно-практических конференциях, конгрессах, научно-исследовательских грантах. Объем до 600 слов, без резюме.

### РАЗДЕЛ 1. Сопроводительные документы

1. Сопроводительное письмо должно содержать общую информацию и включать (1) указание, что данная рукопись ранее не была опубликована, (2) рукопись не представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале (в случае если рукопись подана параллельно в другой журнал, редакция имеет полное право отказать в публикации рукописи авторам), (3) раскрытие конфликта интересов всех авторов, (4) информацию о том, что все авторы прочитали и одобрили рукопись, (5) указание об авторе, ответственном за переписку. Письмо должно быть выполнено на официальном бланке учреждения, подписано руководителем учреждения и заверено печатью.

2. Информация о конфликте интересов/финансировании. Документ содержит раскрытие авторами возможных отношений с промышленными и финансовыми организациями, способных привести к конфликту интересов в связи с представленным в рукописи материалом. Желательно перечислить источники финансирования работы. Конфликт интересов должен быть заполнен на каждого автора.

3. Информация о соблюдении этических норм при проведении исследования. Скан справки / выписки из Локального этического комитета учреждения (учреждений), где выполнялось исследование. Скан информированного согласия пациента при подаче случая из клинической практики.

4. Информация о перекрывающихся публикациях (если таковая имеется). При наличии перекрывающихся публикаций, следует указать их количество и названия (желательно приложить сканы ранее опубликованных статей). Также в сопроводительном письме на имя главного редактора журнала, следует кратко указать по какой причине имеются перекрывающиеся публикации (например, крупное многофазовое исследование и т.д.).

### РАЗДЕЛ 2. Электронная подача рукописи

1. Подать статью в журнал может любой из авторов, как правило, это автор, ответственный за переписку. Автору необходимо регистрироваться на сайте, указать полностью свое ФИО. В форме для заполнения при подаче статьи указываются все авторы и вся дополнительная информация (места работы, должности, научные звания, учреждения – для всех авторов).

2. Отдельно готовится файл в Word, который потом отправляется как дополнительный файл. Файл должен содержать: титульный лист рукописи. На титульном листе рукописи в левом верхнем углу указывается индекс универсальной десятичной классификации (УДК).



Далее указывается заглавие публикуемого материала (полное и краткое наименование статьи). В названии не рекомендуется использовать аббревиатуры. Со следующей строки указываются инициалы и фамилии авторов. Инициалы указывают до фамилий и отделяются пробелом. После фамилий и инициалов необходимо указать полное наименование (наименования) учреждения (уч-

реждений), в котором (которых) выполнена работа с указанием ведомства и полного юридического адреса: страны, индекса, города, улицы, номера дома. Если авторы относятся к разным учреждениям, отметьте это цифровыми индексами в верхнем регистре перед учреждением и после фамилии авторов.

Пример для оформления:

УДК 616.1

КЛИНИЧЕСКАЯ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ  
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ,  
САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ОСТЕОПОРОЗА

А.Т. Тепляков<sup>1</sup>, С.Н. Шилов<sup>2</sup>, И.В. Яковлева<sup>2</sup>, А.А. Попова<sup>2</sup>, Е.Н. Березикова<sup>2</sup>,  
Е.В. Гракова<sup>1</sup>, А.В. Молоков<sup>2</sup>, М.Н. Неупокоева<sup>2</sup>, В.В. Кобец<sup>3</sup>,  
К.В. Копьева<sup>1</sup>, О.В. Гармаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт кардиологии», пер. Кооперативный 5, Томск, Российская Федерация, 634009; <sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красный пр., 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091; <sup>3</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница No 1», ул. Залесского, 6, Новосибирск, Российская Федерация, 630047

3. Ниже предоставляется информация об авторах, где указываются: полные ФИО, место работы всех авторов, их должности; полная контактная информация обязательно указывается для одного (или более) автора и включает электронную почту, доступный телефон.

4. Если рукопись написана в соавторстве, то всем членам авторской группы необходимо указать вклад каждого автора в написание рукописи. Авторы должны отвечать всем критериям, рекомендованным Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE), а именно: (1) вносить существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, или получение и анализ данных, или их интерпретацию; (2) принимать активное участие в написании первого варианта статьи или участвовать в переработке ее важного интеллектуального содержания; (3) утвердить окончательную версию для публикации; (4) нести ответственность за все аспекты работы и гарантировать соответствующее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Более подробная информация об авторстве (истинные авторы, гостевые авторы, подарочные авторы, безымянные авторы) и критериях авторства представлены в разделе Авторство и долевое участие (<http://journal.kemcardio.ru/jour/about/editorialPolicies#custom-8>).

### РАЗДЕЛ 3. Оформление аннотации.

#### *Аннотация на русском языке*

Аннотация должна быть информативной (не содержать общих слов), оригинальной, содержательной (т.е. отражать основное содержание статьи и результаты исследований) и компактной (т.е. укладываться в установленные объемы в зависимости от типа рукописи). При написании аннотации необходимо следовать логике описания результатов в статье. В ней необходимо указать, что нового несет в себе научная статья в сравне-

нии с другими, родственными по тематике и целевому назначению. В резюме не следует включать ссылки на литературу и использовать аббревиатуры, кроме общепринятых сокращений и условных обозначений. При первом упоминании сокращения необходимо расшифровать.

Структурированная аннотация должна включать 5 параграфов: цель (не дублирующая заглавие статьи), материалы и методы, результаты, заключение, ключевые слова). Является обязательной для оригинальных исследований (не более 300 слов).

Неструктурированная аннотация является обязательной для клинических случаев (не более 200 слов) и аналитических обзоров (не более 250 слов). Несмотря на отсутствие обязательных структурных элементов, аннотация должна следовать логике статьи и не противоречить представленной информации.

Авторы, направляющие в редакцию журнала переводную статью, могут использовать как структурированную, так и неструктурированную аннотацию, содержащую не более 250 слов.

Ключевые слова (не более 7) составляют семантическое ядро статьи и представляют собой перечень основных понятий и категорий, служащих для описания исследуемой проблемы. Они должны отражать дисциплину (область науки, в рамках которой написана статья), тему, цель и объект исследования.

*Перевод аннотация на английский язык (для рукописей, поданных на русском языке).*

При переводе на английский язык аннотация должна сохранить свою информативность, оригинальность, быть содержательной и компактной, отражать логику описания результатов в статье. При переводе не рекомендуется пропускать словосочетания и предложения. Перевод аннотации должен дублировать текст аннотации на английском языке.

Структурированная аннотация на английском языке

также включает 5 параграфов: **Aim** (Aims – в случае, если в Вашей рукописи заявлено более одной цели), **Methods**, **Results**, **Conclusion**, **Keywords**. Является обязательной для оригинальных исследований (не более 300 слов).

**Неструктурированная аннотация** является обязательной для клинических случаев (не более 200 слов) и аналитических обзоров (не более 250 слов). Несмотря на отсутствие обязательных структурных элементов, перевод аннотация на английский язык должен отражать логику статьи и не противоречить представленной информации.

#### РАЗДЕЛ 4. Оформление основного файла рукописи.

Поскольку основной файл рукописи автоматически отправляется рецензенту для проведения «слепого рецензирования», то он не должен содержать имен авторов и названия учреждений. Файл содержит только следующие разделы:

##### 1. Название статьи.

Название статьи пишется прописными буквами (РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА...), в конце точка не ставится.

##### 2. Краткий заголовок статьи.

Краткий заголовок статьи должен состоять из 3-5 слов и отражать основную идею рукописи.

##### 3. Вклад в предметную область.

Вклад в предметную область должен подчеркивать вклад исследования в предметную область, его новизну и уникальность. Состоит из 2-3 предложений.

##### 4. Резюме с ключевыми словами.

Резюме с ключевыми словами должно содержать только те разделы, которые описаны в Правилах для авторов.

##### 5. Список сокращений.

При составлении списка сокращений к статье, включая текст, таблицы и рисунки, вносятся только те, которые используются автором 3 и более раза. Если сокращения используются только в таблицах и рисунках, а в тексте не используются, их не следует включать в список сокращений, но необходимо дать расшифровку в примечании к таблице или рисунку. К резюме статьи, как к отдельному документу, применимы те же правила, что и к статье (сокращения вносятся при их использовании 3 и более раза). Сокращения в списке сокращений пишутся в алфавитном порядке через запятую, сплошным текстом, с использованием «тире».

##### 6. Текст статьи.

Текст статьи должен быть представлен в формате MS (\*.doc, \*.docx), размер кегля 12, шрифт Times New Roman, межстрочный интервал 1,5, поля обычные, выравнивание по ширине. Страницы нумеруют. Перед подачей рукописи удалите из текста статьи двойные пробелы.

Таблицы размещают в месте упоминания в тексте. В тексте обязательно присутствуют ссылки на все таблицы, обозначаемые как «Табл.» с указанием порядкового номера таблицы, например «Табл. 1». Каждая таблица имеет заголовок: слово «Таблица», порядковый номер, название (без точек). Если таблица единственная в статье, ее не нумеруют, в заголовке не используют слово «Таблица». Название таблицы и номер таблицы выравнивается по левому краю страницы. Для всех сокра-

щений, используемых в таблице, дается расшифровка в примечании. Название таблицы и примечание к ней переводятся на английский язык и размещаются под русскоязычной версией. Содержание таблицы также переводится на английский и дается через / (например, Показатели / Parameters и т.д.).

Иллюстративный материал (черно-белые и цветные фотографии, рисунки, диаграммы, схемы, графики) размещают в тексте статьи в месте упоминания (.jpg, разрешение не менее 300 dpi). Проверьте наличие ссылок в тексте на все иллюстрации, обозначаемые как «Рис.» с указанием порядкового номера, например «Рис. 1». Рисунки не должны повторять материалов таблиц. Каждый рисунок должен иметь подпись, содержащую номер рисунка. Название и примечание к рисунку переводятся на английский язык и размещаются под русскоязычной версией. Единственную в статье иллюстрацию не нумеруют, при ссылке на нее в тексте используют слово «рисунок» (полностью, курсивом). Если иллюстрация состоит из нескольких рисунков, представленных под а, б, в, г, помимо подписи каждого рисунка под буквенным обозначением необходимо привести общий заголовок иллюстрации.

Обращаем внимание авторов на то, что использование таблиц и рисунков из других статей с оформленным цитированием допустимо только при наличии разрешения на репринт. Разрешение на репринт таблиц и рисунков запрашивается не у автора, а у издателя журнала. Просим Вас своевременно позаботиться о разрешении на репринт. В случае отсутствия такого разрешения, рисунки и таблицы будут рассматриваться как плагиат, и редакция журнала будет вынуждена исключить их из рукописи.

При обработке материала используется система единиц СИ. Без точек пишут: ч, мин, мл, см, мм (но мм рт. ст.), с, мг, кг, мкг. С точками: мес., сут., г. (год), рис., табл. Для индексов используют верхние (кг/м<sup>2</sup>) или нижние (CH<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) регистры. Знак мат. действий и соотношений (+, −, ×, /, =, ~) отделяют от символов и чисел:  $p = 0,05$ . Знак ± пишут слитно с цифровыми обозначениями: 27,0±17,18. Знаки >, <, ≤ и ≥ пишут слитно:  $p > 0,05$ . В тексте рекомендуем заменять символы словами: более (>), менее (<), не более (≤), не менее (≥). Знак % пишут слитно с цифровым показателем: 50%; при двух и более цифрах знак % указывают один раз после чисел: от 50 до 70%; на 50 и 70%. Знак № отделяют от числа: № 3. Знак °C отделяют от числа: 13 °C. Обозначения единиц физических величин отделяют от цифр: 13 мм. Названия и символы генов выделяют курсивом: *ген PON1*.

##### 7. Благодарности (если таковые имеются).

Участники, не соответствующие критериям, предъявляемым к авторам, должны быть указаны в разделе «Благодарности».

##### 8. Конфликт интересов.

Авторы раскрывают конфликт интересов, связанный с представленным материалом. Конфликт интересов должен быть раскрыт для каждого конкретного автора. Информация о конфликте интересов публикуется в составе полного текста статьи.

##### 9. Финансирование.

Указывают источник финансирования. Если исследо-

вание выполнено при поддержке гранта (например, РФФИ, РНФ), приводят номер.

#### 10. Список литературы

Список литературы должен быть представлен на русском и английском языках (обратите внимания, что списки должны быть разделены). За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут автор(ы).

Библиографическое описание на русском языке рекомендуется выполнять на основе ГОСТ Р 7.0.5-2008 («Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления»). Англоязычная часть библиографического описания должна соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным стандартам (National Information Standards Organisation — NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) ([http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)).

Библиографические ссылки в тексте указывают номерами в квадратных скобках. Источники располагают

в порядке первого упоминания в тексте. В список литературы не включаются неопубликованные работы. Названия журналов на русском языке в списке литературы не сокращаются. Названия иностранных журналов могут сокращаться в соответствии с вариантом сокращения, принятым конкретным журналом. При наличии у цитируемой статьи цифрового идентификатора (Digital Object Identifier, DOI) указывают в конце ссылки.

Пристатейный список должен соответствовать Российскому индексу цитирования и требованиям международных баз данных. Англоязычный вариант библиографического описания ссылки на русскоязычный источник помещают после русскоязычной ссылки в квадратных скобках. Ссылки на русскоязычные статьи, имеющие название на английском языке приводятся также на английском языке, при этом в конце ссылки указывается (in Russian). Если статья не имеет английского названия, вся ссылка транслитерируется на сайте [www.translit.ru](http://www.translit.ru) (формат BSI).

#### Примеры оформления:

1. Статья из русскоязычного журнала, имеющая англоязычное название:

Кухарчук А.Л. Стволовые клетки и регенеративно-пластическая медицина. Трансплантология. 2004; 7 (3): 76-90 [Kuharchyk 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. (In Russ)]

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. (In Russ)].

7. Диссертация (автореферат диссертации):

Максимова Н.В. Клинико-экономический анализ консервативной тактики лечения пациентов с синдромом диабетической стопы в городе Москве. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М; 2011. [Maksimova N.V. Kliniko-ekonomicheskii analiz konservativnoy taktiki lecheniya patsientov s sindromom diabeticheskoy stopy v gorode Moskve. [dissertation] Moscow; 2011. (In Russ)].

8. Электронный источник.

Кондратьев В.Б. Глобальная фармацевтическая промышленность. Режим доступа: [http://perspektivy.info/rus/ekob/globalnaya\\_farmaceuticheskaya\\_promyshlennost\\_2011-07-18.html](http://perspektivy.info/rus/ekob/globalnaya_farmaceuticheskaya_promyshlennost_2011-07-18.html). (дата обращения 23.06.2013) [Kondrat'ev V.B. Global'naya farmatsevticheskaya promyshlennost' [The global pharmaceutical industry]. Available at: [http://perspektivy.info/rus/ekob/globalnaya\\_farmaceuticheskaya\\_promyshlennost\\_2011-07-18.html](http://perspektivy.info/rus/ekob/globalnaya_farmaceuticheskaya_promyshlennost_2011-07-18.html). (accessed 23.06.2013) (In Russ.)]