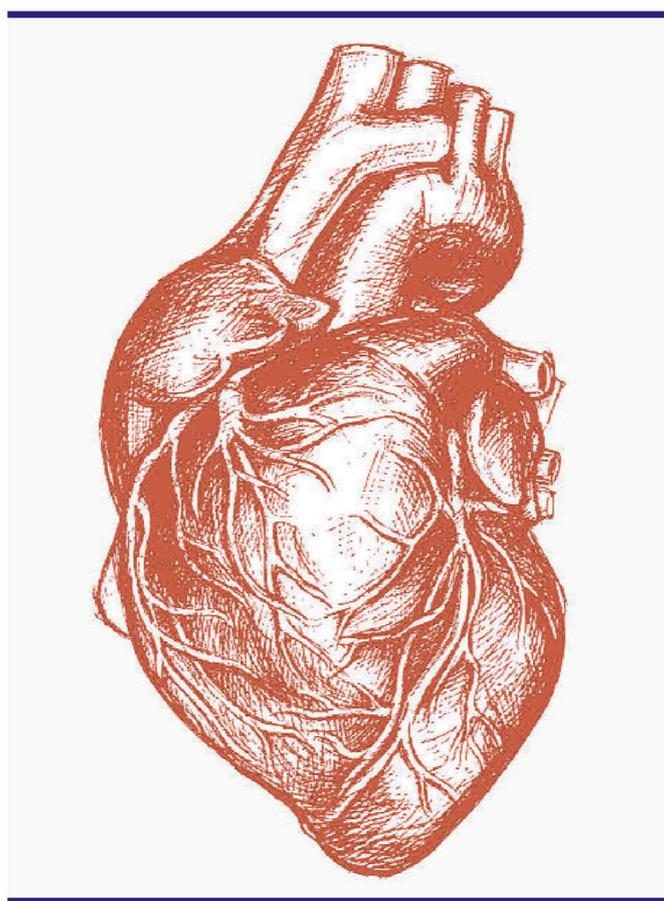




Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний



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 С. А. Макаров (Кемерово, РФ) |
| д-р мед. наук, проф. О. Ю. Александрова (Москва, РФ) | д-р мед. наук С. Е. Мамчур (Кемерово, РФ) |
| академик РАН Л. И. Афганас (Новосибирск, РФ) | д-р мед. наук, проф. Л. Н. Маслов (Томск, РФ) |
| д-р мед. наук, проф. С. А. Бернс (Кемерово, РФ) | академик РАН Ю. П. Никитин (Новосибирск, РФ) |
| чл.-корр. РАН С. А. Бойцов (Москва, РФ) | академик РАН С. В. Попов (Томск, РФ) |
| академик РАН М. И. Воевода (Новосибирск, РФ) | академик РАН В. П. Пузырев (Томск, РФ) |
| д-р мед. наук В. И. Ганюков (Кемерово, РФ) | д-р мед. наук, проф. В. А. Руднов (Екатеринбург, РФ) |
| д-р мед. наук, проф. А. А. Гарганеева (Томск, РФ) | д-р мед. наук, проф. А. Б. Салмина (Красноярск, РФ) |
| д-р мед. наук, проф. А. И. Грицан (Красноярск, РФ) | д-р мед. наук, проф. И. В. Самородская (Москва, РФ) |
| д-р мед. наук О. В. Груздева (Кемерово, РФ) | д-р мед. наук, проф. И. И. Староверов (Москва, РФ) |
| д-р мед. наук, проф. И. М. Давидович (Хабаровск, РФ) | д-р мед. наук А. Н. Сумин (Кемерово, РФ) |
| д-р мед. наук С. В. Иванов (Кемерово, РФ) | д-р мед. наук Р. С. Тарасов (Кемерово, РФ) |
| академик РАН А. М. Караськов (Новосибирск, РФ) | д-р мед. наук, проф. А. Т. Тепляков (Томск, РФ) |
| академик РАН Р. С. Карпов (Томск, РФ) | академик РАН И. Е. Чазова (Москва, РФ) |
| д-р мед. наук В. В. Кашталап (Кемерово, РФ) | д-р мед. наук, проф. А. М. Чернявский (Новосибирск, РФ) |
| д-р мед. наук, проф. М. Ю. Киров (Архангельск, РФ) | д-р мед. наук, проф. Г. А. Чумакова (Барнаул, РФ) |
| д-р мед. наук О. В. Корпачева (Омск, РФ) | д-р мед. наук, проф. С. П. Чумакова (Томск, РФ) |
| д-р мед. наук, проф. Е. Д. Космачева (Краснодар, РФ) | д-р мед. наук, проф. Е. Ю. Шерстобоев (Томск, РФ) |
| д-р биол. наук Ю. А. Кудрявцева (Кемерово, РФ) | д-р мед. наук, проф. В. М. Шипулин (Томск, РФ) |
| чл.-корр. РАН В. В. Ломиворотов (Новосибирск, РФ) | академик РАН Е. В. Шляхто (Санкт-Петербург, РФ) |
| чл.-корр. РАН Ю. Б. Лишманов (Томск, 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)

д-р мед. наук, проф. Г. Виджейрагхаван (Тируванантапурам, Индия)

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, 14.01.04 Внутренние болезни.

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на веб-сайте журнала в разделе архив (<https://www.nii-kpssz.com/jour/issue/archive>), в Научной электронной библиотеке: www.elibrary.ru и Научной электронной библиотеке «CYBERLENINKA» www.cyberleninka.ru. Правила публикации авторских материалов: <https://www.nii-kpssz.com/jour/about/submissions#authorGuidelines>. Информация о подписке: <https://www.nii-kpssz.com/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 (<https://www.nii-kpssz.com/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 Yu. A. Kudryavtseva (Kemerovo, RF) |
| PhD, Prof. O. Yu. Aleksandrova (Moscow, RF) | RAS cor. member Yu. B. Lishmanov (Tomsk, RF) |
| RAS academician L. I. Aftanas (Novosibirsk, RF) | RAS cor. member V.V. Lomivorotov (Novosibirsk, RF) |
| PhD., Prof. S. A. Berns (Kemerovo, RF) | PhD S. A. Makarov (Kemerovo, RF) |
| RAS cor. member S. A. Boytsov (Moscow, RF) | PhD S. E. Mamchur (Kemerovo, RF) |
| RAS academician I. E. Chazova (Moscow, RF) | PhD, Prof. L.N. Maslov (Tomsk, RF) |
| PhD, Prof. A. M. Chernyavsky (Novosibirsk, RF) | RAS academician Yu. P. Nikitin (Novosibirsk, RF) |
| PhD, Prof. G. A. Chumakova (Barnaul, RF) | RAS academician S. V. Popov (Tomsk, RF) |
| PhD, Prof. S.P. Chumakova (Tomsk, RF) | RAS academician V. P. Puzyrev (Tomsk, RF) |
| PhD, Prof. I. M. Davidovich (Khabarovsk, RF) | PhD, Prof. V.A. Rudnov (Yekaterinburg, RF) |
| PhD V. I. Ganyukov (Kemerovo, RF) | PhD, Prof. A.B. Salmina (Krasnoyarsk, RF) |
| PhD, Prof. A. A. Garganeeva (Tomsk, RF) | PhD, Prof. I. V. Samorodskaya (Moscow, RF) |
| PhD, Prof. A.I. Grican (Krasnoyarsk, RF) | PhD, Prof. E.YU. Sherstoboev (Tomsk, RF) |
| PhD O. V. Gruzdeva (Kemerovo, RF) | PhD, Prof. V. M. Shipulin (Tomsk, RF) |
| PhD S. V. Ivanov (Kemerovo, RF) | RAS academician E. V. Shlyakhto (Saint Petersburg, RF) |
| RAS academician A. M. Karaskov (Novosibirsk, RF) | PhD D.L. Shukevich (Kemerovo, RF) |
| RAS academician R. S. Karpov (Tomsk, RF) | PhD, Prof. I. I. Staroverov (Moscow, RF) |
| PhD. V. V. Kashtalap (Kemerovo, RF) | PhD A. N. Sumin (Kemerovo, RF) |
| PhD, Prof. M.Yu. Kirov (Arkhangelsk, RF) | PhD R. S. Tarasov (Kemerovo, RF) |
| PhD O.V. Korpacheva (Omsk, RF) | PhD, Prof. A. T. Teplyakov (Tomsk, RF) |
| PhD., Prof. E. D. Kosmacheva (Krasnodar, 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)
PhD, Prof. G. Vijayaraghavan (Thiruvananthapuram, India)

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, 14.01.04 Internal diseases.

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

For subscription: <https://www.nii-kpssz.com/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 (<https://www.nii-kpssz.com/jour/index>)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ		EDITORIAL	
ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ / PUBLIC HEALTH			
С.А. Макаров, С.А. Максимов, Э.Б. Шаповалова, Д.В. Стряпчев, Г.В. Артамонова	6	S.A. Makarov, S.A. Maksimov, E.B. Shapovalova, D.S. Stryapchev, G.V. Artamonova	
Смертность от болезней системы кровообращения в Кемеровской области и Российской Федерации в 2000-2016 гг.		Mortality from circulatory system diseases in the Kemerovo region and the Russian Federation in 2000–2016	
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES	
КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY			
Р.С. Богачев, Л.В. Михайлова, Е.С. Шитова, В.В. Мордвинцев, В. Анкудович, У.А. Добрынина, А.Ю. Козел, Н.Д. Газатова	12	R.S. Bogachev, L.V. Mikhailova, E.S. Shytova, V.V. Mordvincev, V. Ankudovich, U.A. Dobrynina, A.Y. Kozel, N.D. Gazatova	
Дефицит витамина D у пациентов с острым коронарным синдромом		Vitamin D deficiency in patients with acute coronary syndrome	
Л.Д. Хидирова, Д.А. Яхонтов, С.А. Зенин	21	L.D. Hidirova, D.A. Yakhontov, S.A. Zenin	
Особенности течения фибрилляции предсердий у коморбидных больных в зависимости от проводимой терапии		Atrial fibrillation in comorbid patients depending on the treatment regimen	
И.С. Ковригин, М.М. Петрова, Д.С. Каскаева, И.В. Романова	30	I.S. Kovrigin, M.M. Petrova, D.S. Kaskaeva, I.V. Romanova	
Фармакоэкономический анализ антигипертензивных препаратов, применяемых для оптимизации уровня артериального давления у лиц молодого возраста		Pharmacoeconomic analysis of antihypertensive drugs for optimizing blood pressure in young adults	
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY			
В.И. Стельмашок, О.Л. Полонецкий, О.В. Зотова, Н.П. Стриго, А.О. Зацепин, А.Н. Захаревич, А.А. Борисевич, Е.В. Ковш, И.В. Лазарева	37	V.I. Stelmashok, O.L. Polonetskiy, O.V. Zotova, N.P. Strygo, A.O. Zatsepin, A.N. Zakharevich, A.A. Barysevich, A.V. Koush, I.V. Lazareva	
Эффективность рентгеноэндоваскулярной коррекции внутривентрикулярных рестенозов после успешно выполненной реканализации хронических окклюзионных поражений коронарных артерий		Effectiveness of endovascular treatment of in-stent restenosis after successful chronic total coronary occlusion recanalization	
С.Е. Мамчур, Е.В. Токмаков, О.А. Нагирняк, Е.А. Хоменко, Т.Ю. Чичкова, М.П. Романова, И.Н. Мамчур	49	S.E. Mamchur, E.V. Tokmakov, O.A. Nagirnyak, E.A. Khomenko, T.Yu. Chichkova, M.P. Romanova, I.N. Mamchur	
Влияние пульмональной денервации на механическую функцию правых отделов сердца у больных легочной гипертензией		Influence of pulmonary denervation on the mechanical function of the right heart chambers in patients with pulmonary hypertension	
Р.С. Тарасов, И.Ф. Шабает, К.А. Козырин	58	I.F. Shabaev, R.S. Tarasov, K.A. Kozyrin	
Госпитальные результаты миниинвазивного коронарного шунтирования передней нисходящей артерии на работающем сердце		In-hospital results of minimally invasive off-pump coronary artery bypass grafting	
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY			
Г.В. Лисаченко, А.В. Будаев, С.В. Банних	68	G.V. Lisachenko, A.V. Budaev, S.V. Bannih	
Изменения системной гемодинамики в постреанимационном периоде острого инфаркта миокарда и роль в их развитии гиповолемии и гемореологических нарушений		The role of hypovolemia and hemoreological changes in the pathogenesis of systemic circulation diseases in the postresuscitation period of acute myocardial infarction	
ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ / INTERNAL MEDICINE			
Н.Н. Кушнаренко, М.Ю. Мишко, Т.А. Медведева, Ю.А. Витковский	77	N.N. Kushnarenko, M.Yu. Mishko, T.A. Medvedeva, Yu.A. Vitkovsky	
Полиморфизм гена ABCG2 у больных подагрой в забайкальском крае		ABCG2 gene polymorphism in patients with gout in Zabaikalsky Krai	

ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ / TRANSPLANTOLOGY AND ARTIFICIAL ORGANS

Л.В. Антонова, Е.О. Кривкина, М.А. Резвова, В.В. Севостьянова, А.В. Миронов, Т.В. Глушкова, К.Ю. Клышников, Е.А. Овчаренко, Ю.А. Кудрявцева, Л.С. Барбараш	87	L.V. Antonova, E.O. Krivkina, M.A. Rezvova, V.V. Sevostyanova, A.V. Mironov, T.V. Glushkova, K.Yu. Klyshnikov, E.A. Ovcharenko, Yu.A. Kudryavceva, L.S. Barbarash
Биодеградируемый сосудистый протез с армирующим внешним каркасом		Biodegradable vascular graft reinforced with a biodegradable sheath

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР**REVIEWS****КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY**

Н.Н. Ломидзе, Е.А. Артюхина, В.А. Васковский, М.В. Яшков, В.В. Купцов, А.Ш. Ревিশвили	98	N.N. Lomidze, E.A. Artukhina, V.A. Vaskovskiy, M.V. Yashkov, A.Sh. Revishvili
Возможности и перспективы удаленного мониторинга пациентов с имплантированными устройствами		Opportunities and future perspectives for remote monitoring of patients with implanted devices

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY

А.В. Фролов, К.А. Козырин	107	A.V. Frolov, K.A. Kozirin
Композитное коронарное шунтирование		Composite coronary artery bypass grafting

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ / ANAESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE

Е.В. Григорьев, А.А. Михайлова, Д.Л. Шукевич, Г.П. Плотников, А.С. Радивилко, В.Г. Матвеева	116	E.V. Grigoryev, A.A. Mikhailova, D.L. Shukevich, G.P. Plotnikov, A.S. Radivilko, V.G. Matveeva
Восстановление критических пациентов – системный подход		A comprehensive approach to the management of critically ill patients

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА / RADIODIAGNOSTICS

С.Е. Семенов, И.В. Молдавская, Е.А. Юркевич, М.Г. Шатохина, А.С. Семенов	125	S.E. Semenov, I.V. Moldavskaya, E.A. Yurkevich, M.G. Shatokhina, A.S. Semenov
Диагностика венозного ишемического инсульта. Часть I (клинический полиморфизм). Обзор		Diagnosis of venous ischemic stroke. Part I (clinical polymorphism). A review article

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ**CASE STUDY****КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY**

Д.Ю. Седых, Л.Ю. Чеснокова, В.В. Кашталап, С.В. Кириленко, О.Л. Барбараш	135	D.Yu. Sedykh, L.Yu. Chesnokova, V.V. Kashtalap, S.V. Kirilenko, O.L. Barbarash
Трудности ведения гемодиализ-зависимых пациентов с острым инфарктом миокарда. Клинический пример		Challenges in treating hemodialysis-dependent patients with acute myocardial infarction. A clinical case

ДАЙДЖЕСТ**RESEARCH DIGEST**

А.Н. Сумин	143	A.N. Sumin
Новое в оценке риска и лечении кардиальных осложнений при некардиальных операциях		Updates in the risk assessment and treatment of cardiac complications in noncardiac surgeries

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в формировании номеров на 2019 год.
Свои работы вы можете направить через электронную редакцию журнала
по адресу <https://www.nii-kpssz.com/jour/index>.

Подаваемые рукописи необходимо оформить по правилам редакции журнала
<https://www.nii-kpssz.com/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Тематика и график выхода номеров на 2019 г.:

№3. Педиатрические аспекты болезней системы кровообращения.

Прием статей в данный тематический номер осуществляется до 22 июля 2019 г.
Печатный номер будет опубликован 24 сентября 2019 г.

№4. Неотложная кардиология.

Прием статей в данный тематический номер осуществляется до 21 октября 2019 г.
Печатный номер будет опубликован 17 декабря 2019 г.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ, ДРУЗЬЯ!

Персонификация подходов к диагностике и лечению пациентов является общепринятым трендом развития современной медицины. Действительно, лечить как прежде – “среднего” больного – больше нельзя. Необходимы максимально индивидуализированные программы лечебно-диагностических манипуляций для обеспечения максимально эффективного улучшения прогноза и качества жизни конкретного пациента – не «среднестатистического», а со всеми особенностями генотипа, фенотипа и структуры коморбидности. Именно такое развитие медицины носит название «трансляционного» подхода, когда результаты фундаментальных исследований быстро внедряются в практику врача и включаются в систему здравоохранения непосредственно у «постели пациента» (point of care).

Подобный тренд в той ли иной степени присутствует в каждой статье, опубликованной во втором номере журнала «КПССЗ». Так, профессор Кушнарченко Н.Н. и соавторы показали, что генетическое тестирование на предмет наличие полиморфных вариантов гена *ABCG2* может быть использовано в реальной клинической практике при определении риска развития и тяжести подагры (первичная профилактика) на примере выборки пациентов Забайкальского края.

В статье профессора Семенова С.Е. и соавторов показан персонифицированный подход к выявлению редкой и прогностически тяжелой патологии – венозного инсульта на основе возможностей современной лучевой диагностики и индивидуальных особенностей клинических проявлений заболевания.

В статье профессора М.М. Петровой и И.С. Ковригина описывается персонифицированный подход к оценке эффективности и безопасности антигипертензивной терапии на основе сравнения частоты побочных эффектов. Делается вывод, что даже при выборе общепринятых схем комбинированной терапии, направленной на снижение артериального давления, приоритетным является индивидуальный учет переносимости таковой.

В обзорной статье профессора Е.В. Григорьева и соавторов показана новая парадигма развития медицины критических состояний, основанная также на принципе персонифицированного подхода к ведению пациента с критическим состоянием. Авторы выделяют новый фенотип больного – в «состоянии после реанимации и критического состояния», тяжесть, прогноз и объем лечения которого определяется индивидуально в зависимости от вклада того или иного домена общего гомеостаза, нарушенного конкретным критическим состоянием. Степень вклада доменов



определяется на основании индивидуальных сдвигов иммунохимических реакций и зависит, в том числе от генетических особенностей конкретного больного.

Возможностям оптимального ведения пациентов с нарушениями ритма и имплантированными устройствами на основе персонифицированного дистанционного мониторинга состояния посвящена статья группы авторов из НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского под руководством академика РАН А.Ш. Ревитшвили.

В этой связи примечательно, что современная кардиохирургия также соответствует общему тренду персонификации медицины, улучшающей не только прогноз пациента, но и качество его жизни. Каждому пациенту хирурги готовы уже сейчас предложить индивидуально подобранные методы коронарной реваскуляризации (компонитные кондуиты-шунты, сложные процедуры эндоваскулярной реваскуляризации хронических окклюзий, перспективные для клинического использования модели биодеградируемых ососудистых протезов с армированным внешним каркасом). Такие подходы описаны в статьях А.В. Фролова, Л.В. Антоновой, В.И. Стельмашок и соавторов.

Уважаемые коллеги, мы предлагаем свой, обобщенный в виде статей, взгляд на персонификацию диагностики и лечения, журнал как и прежде, открыт для дискуссии и обсуждению современных трендов медицины.

Главный редактор, академик РАН
Л.С. Барбараш



УДК 614.1

DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-2-6-11

СМЕРТНОСТЬ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ В КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ И РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2000–2016 ГОДАХ

С.А. Макаров¹, С.А. Максимов²✉, Э.Б. Шаповалова², Д.В. Стряпчев², Г.В. Артамонова²

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

Основные положения

• В Кемеровской области в силу сложившихся особенностей регионального здравоохранения и сочетания потребностей в оказании помощи при социальном-значимых заболеваниях в крупном промышленном урбанизированном регионе представлены особенности смертности от болезней системы кровообращения, имеющие тенденцию к увеличению, что в свою очередь требует принятие стратегии корригирующих мероприятий организационного характера.

Цель	Анализ тенденций изменений показателей смертности от болезней системы кровообращения (БСК) в Кемеровской области (КО) с 2000 по 2016 гг., включая ишемическую болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярные болезни (ЦВБ) в сравнении Российской Федерации (РФ).
Материалы и методы	Из официальных источников взяты показатели смертности всего населения, а также в трудоспособном возрасте (мужчины 16–59 лет, женщины 16–54 лет) от БСК, ИБС и ЦВБ за 2000–2016 гг. в общей популяции и в трудоспособном возрасте. Динамика отношений региональных показателей к общероссийским аппроксимировалась линейным трендом.
Результаты	Динамика показателей смертности населения от БСК в КО в 2000–2016 гг. характеризуется снижением, так же, как и в РФ. В то же время анализ отношения показателей смертности в КО по сравнению с РФ свидетельствует об изменении региональных темпов снижения смертности. Как в общей популяции, так и в трудоспособном возрасте темпы снижения смертности от ИБС с годами замедлились, а темпы снижения смертности от ЦВБ увеличились.
Заключение	В КО тенденция изменения смертности от болезней системы кровообращения в целом сопоставима с общероссийской. Отмечаются региональные особенности, обусловленные комплексом факторов, в том числе, возможно, связанные с системой оказания медицинской помощи, сложившейся в регионе. Прослеживаются изменения тенденций динамики смертности от ишемической болезни сердца и цереброваскулярных болезней с 2000 по 2016 гг.
Ключевые слова	Болезни системы кровообращения • Промышленный урбанизированный регион • Показатели смертности

Поступила в редакцию: 14.01.19; поступила после доработки: 24.03.19; принята к печати: 06.04.19

MORTALITY FROM CIRCULATORY SYSTEM DISEASES IN THE KEMEROVO REGION AND THE RUSSIAN FEDERATION IN 2000–2016

S.A. Makarov¹, S.A. Maksimov²✉, E.B. Shapovalova², D.S. Stryapchev², G.V. Artamonova²

¹State 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; ²Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• The article presents the current trend in mortality rate from circulatory system diseases in the Kemerovo

Для корреспонденции: Максимов Сергей Алексеевич, тел. +7 (3842) 64-42-40, e-mail: m1979sa@yandex.ru; адрес: 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Corresponding author: Maksimov Sergey A., phone +7 (3842) 64-42-40, e-mail: m1979sa@yandex.ru; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnoviy Blvd.

region tending to increase due to the regional healthcare system and joint needs in medical care provision for diseases that pose major public health risks in a large industrialized urban region, and requiring the adoption of certain organizational best practices.

Aim	To estimate the trends in mortality from circulatory system diseases, including coronary artery disease and cerebrovascular diseases, in the Kemerovo region in the period from 2000 to 2016 and compare it with the national trends.
Methods	Data on national mortality rates, including those among adults of working age (men 16–59 years, women 16–54 years) from circulatory system diseases, coronary artery disease and cerebrovascular diseases in the period from 2000 to 2016 were obtained through the national statistical reports. A linear trend in the regional mortality rate to the national one has been reported.
Results	Mortality rate from circulatory system diseases in the period from 2000 to 2016 tends to a decrease in the Kemerovo region and the Russian Federation. The comparative analysis of mortality rates in the Kemerovo region and the Russian Federation reported lower regional mortality rates in the general population. Despite lower mortality rates from coronary artery disease in the general population and working population, there are higher mortality rates from cerebrovascular diseases.
Conclusion	The trend in mortality from circulatory system diseases in the Kemerovo region is comparable to that in the Russian Federation. Specific regional features related to the interaction of various factors, including regional healthcare system, have been determined. The trends in mortality from coronary artery disease and cerebrovascular diseases in the period from 2000 to 2016 have been presented.
Keywords	Circulatory system diseases • Urban-industrial region • Mortality

Received: 14.01.19; received in revised form: 24.03.19; accepted: 06.04.19

Список сокращений

БСК – болезни системы кровообращения	РФ – Российская Федерация
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ЦВБ – цереброваскулярные болезни
КО – Кемеровская область	ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
РСЦ – региональный сосудистый центр	

Введение

Начиная с середины прошлого столетия вклад болезней системы кровообращения (БСК) в общую смертность населения является максимальным среди всех классов заболеваний. Исследование Global Burden of Disease показало, что в 2010 г. в мире 29,6 % смертей было связано с БСК [5]. В России ситуация со смертностью от БСК складывается не лучшим образом: уровни смертности гораздо выше аналогичных в развитых странах, низкий средний возраст умерших, негативная структура смертности внутри класса БСК [6]. В то же время нельзя не отметить, что в последние 10–15 лет озабоченность ситуацией состояния здоровья населения и, в первую очередь, сердечно-сосудистого, видоизменяется на реальные шаги по реализации общегосударственных и региональных программ профилактики факторов риска, заболеваемости и смертности. Показатели состояния здоровья в этом случае служат незаменимым индикатором эффективности их реализации.

Тенденции смертности от БСК в Кемеровской

области (КО) оценивались авторами статьи в 2000–2013 гг. в целом для населения [3] и в 2000–2015 гг. – у работающего населения [4]. Целью настоящего исследования стал анализ тенденций темпов убывания смертности от БСК в КО с 2000 по 2016 гг., включая ишемическую болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярные болезни (ЦВБ), в сравнении Российской Федерации (РФ).

Материалы и методы

Из официальных источников [1, 2] взяты показатели смертности всего населения, а также в трудоспособном возрасте (мужчины 16–59 лет, женщины 16–54 лет) от БСК, ИБС и ЦВБ. Показатели смертности всего населения представлены периодом 2000–2016 гг., смертности населения в трудоспособном возрасте – 2002–2016 гг. (на 100 тысяч населения). Вычислялось отношение показателей смертности в КО к показателям в РФ. Динамика отношений КО/РФ аппроксимировалась линейным трендом, для этого использовалась программа Microsoft Excel 2010.

Результаты

Смертность населения от БСК увеличивалась в КО и РФ до 2005 г., с 2006 по 2016 гг. наблюдается устойчивый тренд к ее снижению (Рис. 1). За этот период смертность в КО снизилась на 36,5%, в РФ – на 37,9%. Отношение КО/РФ смертности от БСК увеличивалось до максимального 1,07 в 2005 г., с последующим снижением. Начиная с 2008 года смертность от БСК в КО стала ниже аналогичных общероссийских показателей. С этого периода отношение КО/РФ волнообразно снижается и в 2016 году достигло минимальных значений (0,92) за исследуемый период.

Смертность от ИБС также снижается с 2006 г., как в КО, так и в РФ, при этом в КО показатели значительно ниже, чем в РФ (Рис. 2). Аппроксимация линейным трендом отношения КО/РФ свидетельствует о позитивной для КО нисходящей тенденции, то есть об увеличении «разрыва» между КО и РФ в целом. В то же время анализ динамики отношения КО/РФ свидетельствует о более сложных закономерностях.

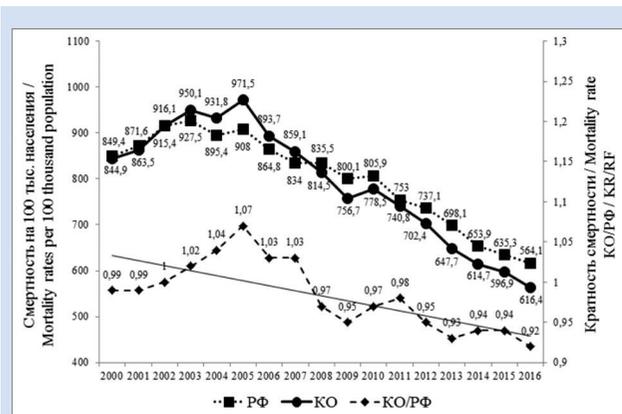


Рисунок 1. Смертность населения от БСК в РФ и КО в 2000–2016 гг.

Примечание: КО – Кемеровская область, РФ – Российская Федерация.

Figure 1. Mortality from circulatory system diseases in the Russian Federation and Kemerovo region in 2000–2016

Note: RF – Russian Federation; KR – Kemerovo region.

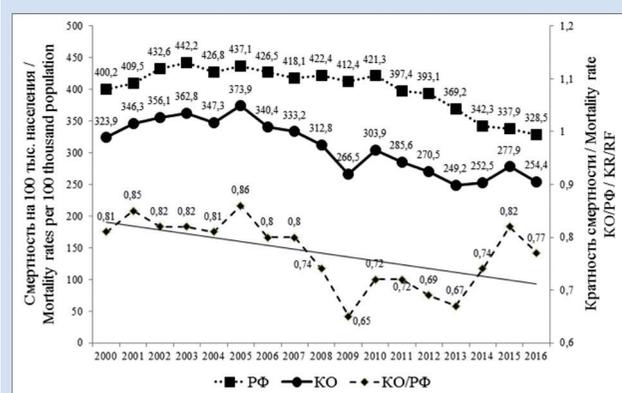


Рисунок 2. Смертность населения от ИБС в РФ и КО в 2000–2016 гг.

Примечание: КО – Кемеровская область, РФ – Российская Федерация.

Figure 2. Mortality from coronary artery disease in the Russian Federation and Kemerovo region in 2000–2016

Note: RF – Russian Federation; KR – Kemerovo region.

Так, с 2000 до 2008 гг. наблюдается слабая динамика более выраженного снижения смертности от ИБС в КО по сравнению с РФ (КО/РФ от 0,81–0,85 до 0,80). В 2008 и 2009 гг. отмечается резкое снижение смертности от ИБС в КО на фоне продолжающейся плавно снижаться смертности в РФ. Отношение КО/РФ снижается соответственно до 0,74 в 2008 и до 0,65 в 2009 гг. и до 2013 г. включительно стабилизируется на уровне 0,67–0,72. С 2014 г. смертность от ИБС в КО незначительно увеличивается на фоне продолжающихся снижения общероссийских показателей. Соответственно отношение КО/РФ увеличивается до максимального в 2015 г. значения 0,82.

Смертность от ЦВБ с 2006 г. снижается в КО и в РФ, при этом в КО показатели, как правило, выше, чем в РФ (Рис. 3). Линейный тренд отношения КО/РФ свидетельствует о нейтральной динамике в целом за 2000–2016 гг. В то же время выделяются два различающихся периода. Отношение КО/РФ увеличивалось с 1,00 в 2001 г. до 1,23 в 2011 г., что свидетельствует о более низких темпах снижения смертности от ЦВБ в КО по сравнению с РФ. С 2012 г. наблюдается позитивная динамика ускорения темпов снижения смертности от ЦВБ в КО, к 2015–2016 гг. показатели смертности сравнялись с общероссийскими (отношение КО/РФ 0,94–1,00).

Смертность населения от БСК в трудоспособном возрасте характеризуется аналогичными с общей популяцией тенденциями снижения показателей в КО и РФ начиная с 2006 г. Однако динамика отношения КО/РФ в трудоспособном возрасте характеризуется рядом особенностей.

По смертности от БСК, несмотря на отсутствие динамики за все исследуемые годы по аппроксимации линейным трендом отношения КО/РФ, отчетливо выделяются три периода (Рис. 4). С 2002 по 2005 гг. КО/РФ увеличивался с 1,05 до 1,16, то есть смертность от БСК в КО увеличивалась более быстрыми темпами, чем в РФ. За период 2006 по 2010 гг. показатели смертности в КО приблизились

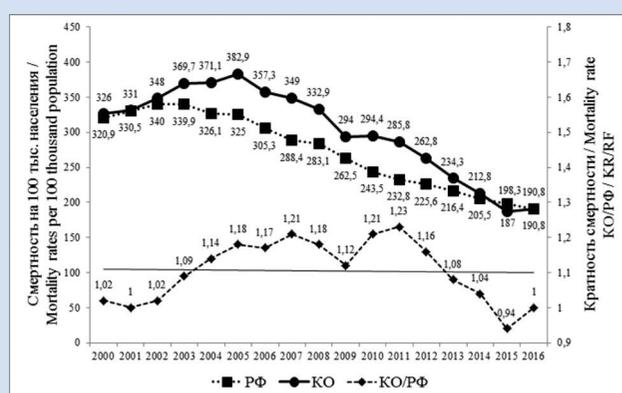


Рисунок 3. Смертность от ЦВБ населения в РФ и КО в 2000–2016 гг.

Примечание: КО – Кемеровская область, РФ – Российская Федерация.

Figure 3. Mortality from cerebrovascular diseases in the Russian Federation and Kemerovo region in 2000–2016.

Note: RF – Russian Federation; KR – Kemerovo region.

к общероссийским, а отношение КО/РФ снизилось до 1,04, что характеризует динамику в КО как позитивную. Однако с 2011 г. темпы снижения смертности от БСК в трудоспособном возрасте вновь стали отставать от общероссийских. В 2015–2016 гг. отношение КО/РФ увеличилось до 1,14–1,15, что приближается к наиболее неблагоприятным годам из исследуемого периода (2005–2007 годы), когда КО/РФ составляло 1,15–1,16.

Показатели смертности от ИБС в трудоспособном возрасте в КО ниже общероссийских за весь период исследования (Рис. 5). Вплоть до 2013 г. региональные темпы снижения с некоторыми колебаниями демонстрируют опережение соответствующих общероссийских темпов, отношение КО/РФ снизилось с 0,8–0,9 до 0,7–0,8. Начиная с 2014 г. отмечается стагнация смертности от ИБС в КО на уровне 68–69 на 100 тыс. населения на фоне продолжающегося снижения в РФ. В итоге в 2016 году общероссийские показатели

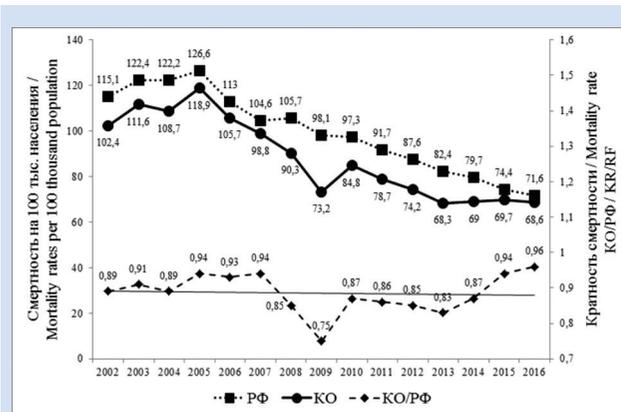


Рисунок 4. Смертность населения от БСК в трудоспособном возрасте в РФ и КО в 2002–2016 гг.

Примечание: КО – Кемеровская область, РФ – Российская Федерация.

Figure 4. Mortality from circulatory system diseases among the working age population in the Russian Federation and Kemerovo region in 2002–2016.

Note: RF – Russian Federation; KR – Kemerovo region.

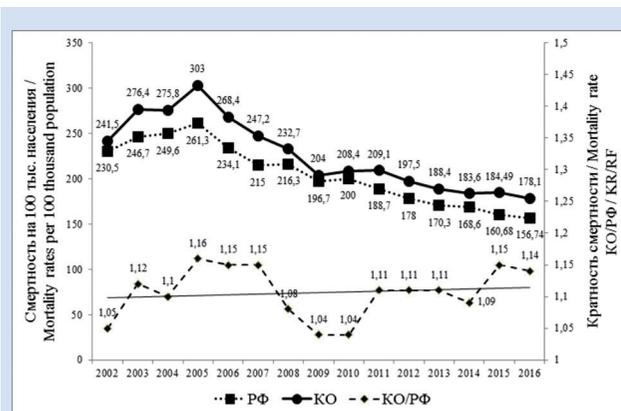


Рисунок 5. Смертность от ИБС населения трудоспособного возраста в РФ и КО в 2002–2016 гг.

Примечание: КО – Кемеровская область, РФ – Российская Федерация.

Figure 5. Mortality from coronary artery disease in the working age population in the Russian Federation and Kemerovo region in 2002–2016.

Note: RF – Russian Federation; KR – Kemerovo region.

смертности от ИБС в трудоспособном возрасте максимально приблизились к региональным значениям (соответственно 71,6 и 68,6 на 100 тыс. населения), а соотношение КО/РФ выросло до максимального за весь исследуемый период – 0,96.

Динамика отношения КО/РФ смертности от ЦВБ в трудоспособном возрасте за 2002–2016 гг. имеет явно выраженный волнообразный характер: 1–2-годовое увеличение сменяется на 1–2-годовое снижение (Рис. 6). В целом за исследуемый период отношение КО/РФ увеличивается, что отражает и линейный тренд. В то же время нельзя не отметить пока еще только наметившуюся с 2014 г. тенденцию к снижению КО/РФ. Так, до 2014 г. пиковые значения верха и низа «волн» последовательно возрастали: верхние значения в 2004–2007–2011 гг. составили соответственно 1,11–1,17–1,25, нижние значения – в 2002–2005–2009–2013 гг. соответственно 1,02–1,07–1,06–1,12. В 2014 г. и в 2016 г. верхнее и нижнее значения последней «волны» ниже показателей предыдущей «волны» – соответственно 1,18 и 1,09. Однако говорить об устойчивости данного тренда при его сохранении можно будет только через несколько лет.

Обсуждение

Ранее выполненное исследование авторов показало, что в период с 2000 по 2013 гг. в КО темпы снижения смертности от ИБС значительно больше, чем темпы снижения аналогичного показателя в целом по России. В регионе сохраняется динамика улучшения показателей смертности от БСК и смертности от ИБС, но темпы снижения смертности от ЦВБ незначительные (особенно по сравнению с РФ) [3]. Следующее исследование авторов показало негативные тенденции смертности от БСК у трудоспособной части населения КО по сравнению с РФ и более низкие темпы снижения смертности от ЦВБ, но положительную динамику (более высокие темпы

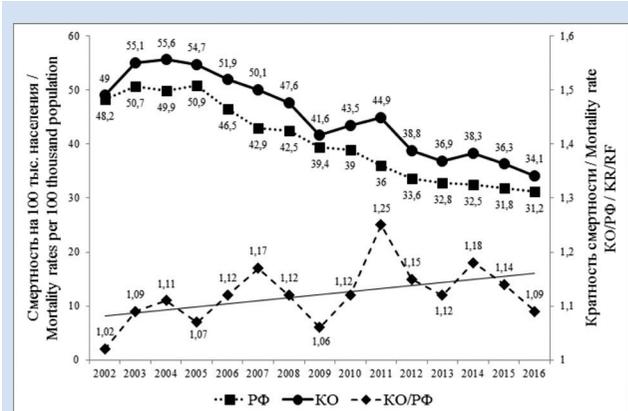


Рисунок 6. Смертность от ЦВБ населения трудоспособного возраста в РФ и КО в 2002–2016 гг.

Примечание: КО – Кемеровская область, РФ – Российская Федерация.

Figure 6. Mortality from cerebrovascular diseases in the working age population in the Russian Federation and Kemerovo region in 2002–2016.

Note: RF – Russian Federation; KR – Kemerovo region.

снижения) смертности от ИБС [4]. Настоящее исследование свидетельствует о том, что за период 2000–2016 гг. как в общей популяции, так и в трудоспособном возрасте темпы снижения смертности от ИБС снизились, а темпы снижения смертности от ЦВБ повысились, что привело к смене мест трендов смертности ИБС и ЦВБ. Именно эти особенности определили гипотезу о возможном влиянии организационных технологий при БСК на общие и частные тенденции смертности от БСК в КО.

Исторически в КО система организации медицинской помощи при острых сосудистых катастрофах развивалась с акцентом на инфаркт миокарда по сравнению острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) [7]. Специализированное кардиологическое учреждение в г. Кемерово – Кузбасский кардиологический центр концентрирует основные ресурсы (койки, кадры, оборудование), что позволяет обеспечивать медицинскую помощь при БСК по принципу замкнутого цикла (в том числе и высокотехнологичную) [4]. В КО с 2011 г. создаются два региональных сосудистых центра (РСЦ). В конце 2011 г. на базе Кузбасского кардиологического центра в рамках Федеральной программы оказания помощи больным с острыми сосудистыми заболеваниями открывается первый региональный сосудистый центр, который оказывает специализированную помощь при остром инфаркте миокарда и при ОНМК. Это стало возможным, поскольку в структуре центра функционируют два отделения, не типичных для подобных кардиологических учреждений – неврологическое и нейрохирургическое. Второй РСЦ был создан в многопрофильной городской клинической больнице №1 в г. Новокузнецк (2014 г.), который расположен от г. Кемерово на расстоянии 200 км. В зоне ответственности двух РСЦ оказалось 90% взрослого населения КО. Одновременно с РСЦ открываются три первичных

сосудистых отделений, на их базе развертываются 359 неврологических и 290 кардиологических коек. Развитие Федеральной программы оказания помощи больным с острыми сосудистыми заболеваниями на территории КО усилило акценты в оказании помощи пациентам с ОНМК. Авторы исследования полагают, что именно этот факт обусловил ускорение темпов снижения смертности от ЦВБ в КО начиная с 2012 г.

Заключение

Динамика смертности населения от БСК в КО в 2000–2016 гг. характеризуется снижением, так же, как и в РФ. Тенденция изменения смертности от БСК, ИБС и ЦВБ характеризуется региональными особенностями. Начиная с 2012 г., как в общей популяции, так и в трудоспособном возрасте высокие темпы снижения смертности от ИБС изменились на низкие, и, наоборот, низкие темпы снижения смертности от ЦВБ меняются на высокие, как результат, тренды смертности по ИБС и ЦВБ поменялись местами. Развитие Федеральной программы оказания помощи больным с острыми сосудистыми заболеваниями в КО обусловило тенденцию ускорения темпов снижения смертности от ЦВБ.

Конфликт интересов

С.А. Макаров заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.А. Максимов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Э.Б. Шаповалова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.В. Стряпчев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Г.В. Артамонова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Макаров Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация;

Максимов Сергей Алексеевич, доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Шаповалова Эвелина Борисовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Стряпчев Дмитрий Сергеевич, ординатор по специальности 31.08.71 – Организация здравоохранения и общественное

Author Information Form

Makarov Sergey A., PhD, Medical Director of the “Kemerovo Regional Clinical Cardiac Dispensary named after Academician L.S. Barbarash”, Kemerovo, Russian Federation;

Maksimov Sergey A., PhD, Associate Professor, leading researcher at the Laboratory of Cardiovascular Disease Epidemiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

Shapovalova Evelina B., PhD, senior researcher at the Laboratory of Cardiovascular Disease Epidemiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

Stryapchev Dmitriy S., resident at the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues

здоровье Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Артамонова Галина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

Artamonova Galina V., PhD, Professor, Deputy Director for Research at the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation.

Вклад авторов в статью

МСА – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

МСА – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

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

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

АГВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Author Contribution Statement

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

MSA – 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;

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

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

AGV – 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федеральная служба государственной статистики. Режим доступа: <http://www.gks.ru> (дата обращения 28.05.2018).
2. Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2011 году: Статистический справочник. М.: Минздрав России, 2013.
3. Артамонова Г.В., Максимов С.А., Черкасс Н.В., Барбараш Л.С. Анализ региональных особенностей смертности от болезней системы кровообращения для оценки эффективности программ здравоохранения. Менеджер здравоохранения. 2013;12:30-38.
4. Артамонова Г.В., Максимов С.А., Табакаев М.В. Тенденции смертности населения трудоспособного возраста от

болезней системы кровообращения в Российской Федерации и Кемеровской области. Здравоохранение Российской Федерации. 2015;59(6):19-24.

5. ВОЗ. Доклад о ситуации в области неинфекционных заболеваний в мире. М.: Стаун Кантри, 2014. 80 с.

6. Вишневецкий А., Андреев Е., Тимонин С. Смертность от болезней системы кровообращения и продолжительность жизни в России. Демографическое обозрение. 2016;1:6-34.

7. Табакаев М.В., Шаповалова Э.Б., Максимов С.А., Артамонова Г.В. Потеря здоровья населения города Кемерово от инфаркта миокарда за 2006-2012 гг. по индексу DALY. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2014;1:21-25.

REFERENCES

1. Federal Service of State Statistics. Available at: <http://www.gks.ru> (accessed 28.05.2018). (In Russ.)
2. Medico-demographic indicators of the Russian Federation in 2011: Statistical handbook. Moscow: Ministry of Health of Russia, 2013 (In Russian)
3. Artamonova G.V., Maksimov S.A., Cherkass N.V., Barbarash L.S. Analysis of regional features of mortality from diseases of the circulatory system to assess the effectiveness of health programs. Manager of Health. 2013;12:30-38. (In Russian)
4. Artamonova G.V., Maksimov S.A., Tabakaev M.V. Tendencies of mortality of the working-age population from diseases of the circulatory system in the Russian Federation and

the Kemerovo Region. Health care of the Russian Federation. 2015;59 (6):19-24. (In Russian)

5. WHO. Report on the situation in the field of noncommunicable diseases in the world. Moscow: Stone Country, 2014. 80 p. (In Russian)

6. Vishnevsky A., Andreev E., Timonin S. Mortality from diseases of the circulatory system and life expectancy in Russia. Demographic Review. 2016;1:6-34. (In Russian)

7. Tabakaev M.V., Shapovalova E.B., Maksimov S.A., Artamonova G.V. Population health losses from myocardial infarction estimated with index DALY in Kemerovo in 2006-2012 years. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2014;1:21-25. (In Russian)

Для цитирования: С.А. Макаров, С.А. Максимов, Э.Б. Шаповалова, Д.В. Стряпчев, Г.В. Артамонова. Смертность от болезней системы кровообращения в Кемеровской области и Российской Федерации в 2000–2016 годах. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (2): 6-11. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-6-11
To cite: S.A. Makarov, S.A. Maksimov, E.B. Shapovalova, D.S. Stryapchev, G.V. Artamonova. Mortality from circulatory system diseases in the Kemerovo region and the Russian Federation in 2000–2016. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2019; 8 (2): 6-11. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-6-11



УДК 616.12+615.356+577.161.2

DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-2-12-20

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

**Р.С. Богачев, Л.В. Михайлова, Е.С. Шитова, В.В. Мордвинцев, В. Анкудович ✉,
У.А. Добрынина, А.Ю. Козел, Н.Д. Газатова**

Медицинский институт Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», ул. А.Невского, 14, Калининград, Российская Федерация, 236016

Основные положения

• Выявлена связь между дефицитом витамина D и течением таких актуальных патологий, как онкологические, сердечно-сосудистые и аутоиммунные заболевания. Результаты нашей работы также указывают на наличие связи особенностей острого коронарного синдрома и уровня витамина D. Особенно актуальным это является в связи с большой распространенностью как недостаточности витамина D, так и острого коронарного синдрома. Большинство исследований в этой области носят наблюдательный или описательный характер, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования по установлению особенностей взаимодействия витамина D и сердечно-сосудистой системы.

Цель	Изучение уровня витамина D у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), а также оценка связи его уровня с особенностями сердечно-сосудистой патологии у данной группы пациентов.
Материалы и методы	Проведено одномоментное наблюдательное исследование, в которое было включено 50 пациентов, поступивших по экстренной помощи в приемное отделение кардиологического корпуса ГБУЗ «ОКБ Калининградской области» с диагнозом «Острый коронарный синдром», из них 35 (70%) мужчин и 15 (30%) женщин. В исследование не включались пациенты с сахарным диабетом, аутоиммунными заболеваниями и злокачественными новообразованиями. Средний возраст пациентов составил 60 (55; 66) лет. Всем пациентам, включенным в исследование, проводился анализ таких факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, как ожирение, курение, низкая физическая активность, употребление алкоголя, наследственная предрасположенность. У всех пациентов оценивался уровень общего холестерина, проводился расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕПІ и тропониновый тест. Протокол эхокардиографического исследования включал расчет индекса массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), коронароангиография проводилась с использованием контрастного препарата «Омнипак». Исследование уровня 25-ОН витамина D в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа (25-ОН vitamin D ELISA).
Результаты	Выявлено, что подавляющее большинство пациентов (98%) с ОКС имеют дефицит витамина D, при этом критически низкий уровень (менее 5 нг/мл) определялся у 3 (6%) пациентов. В подгруппе с дефицитом витамина D (n = 39) чаще встречалась артериальная гипертензия, и с этим, возможно, связана тенденция к более выраженной гипертрофии ЛЖ и дилатации левого предсердия у этой группы больных. При этом систолическая дисфункция ЛЖ и окклюзирующее поражение коронарных артерий статистически значимо чаще встречается у пациентов с более низким уровнем витамина D. Статистической закономерности между уровнем витамина D и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также лабораторными биохимическими показателями выявлено не было.
Заключение	Дефицит витамина D в той или иной степени выраженности выявлен у подавляющего большинства пациентов с ОКС, при этом критически низкий уровень витамина D наблюдался всего у 6% исследуемых.
Ключевые слова	Дефицит витамина D • Острый коронарный синдром • Окклюзирующее поражение коронарных артерий

Поступила в редакцию: 05.02.19; поступила после доработки: 14.03.19; принята к печати: 20.05.19

Для корреспонденции: Анкудович Виталий, e-mail: vitaliyankudovich@gmail.com; адрес: 236016, Россия, г. Калининград, ул. А.Невского, 14

Corresponding author: V. Ankudovich, e-mail: vitaliyankudovich@gmail.com; address: Russian Federation, 236016, Kaliningrad, 14, Nevsky St.

VITAMIN D DEFICIENCY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

R.S. Bogachev, L.V. Mikhailova, E.S. Shytova, V.V. Mordvincev, V. Ankudovich ✉,
U.A. Dobrynina, A.Y. Kozel, N.D. Gazatova

Immanuel Kant Baltic Federal University Institute of Medicine, 14, Nevsky St., Kaliningrad, Russian Federation, 236016

Highlights

• The relationships of vitamin D deficiency with cancer, cardiovascular and autoimmune diseases have been reported. Our findings suggest the presence of the relationship of acute coronary syndrome with vitamin D levels. Therefore, it is relevant due to the high prevalence of both vitamin D deficiency and acute coronary syndrome. Most of the studies focused on this research problem are observational or descriptive. Thus, further researches are required to establish specific interactions between vitamin D and the cardiovascular system.

Aim To assess vitamin D level in patients with acute coronary syndrome and to determine the relationships of vitamin D level with specific patterns of cardiovascular disease in this group of patients.

Methods 50 patients (35 (70%) males and 15 (30%) females) urgently admitted to the emergency cardiology department of Kaliningrad Regional Hospital were enrolled in the cross-sectional observational study. Patients with diabetes mellitus, autoimmune diseases and cancer were excluded from the study. The mean age of patients was 60 (55; 66) years. Cardiovascular risk factors (obesity, smoking, physical activity, alcohol consumption, genetic predisposition) were assessed in all patients. Total serum cholesterol levels, GFR (CKD-EPI) and troponin levels were measured in all participants. Echocardiography included the measurement of the left ventricular mass index. Coronary angiography with omnipaque contrast was performed in all cases. 25-OH vitamin D was measured with enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results The majority of patients with acute coronary syndrome had vitamin D deficiency. 3 (6%) patients had severe vitamin D deficiency. The subgroup of patients with marked vitamin D deficiency (n = 39) more often had elevated blood pressure probably related to the left ventricular hypertrophy and left atrial enlargement. Left ventricular systolic dysfunction and occlusive coronary artery disease were more common in patients with lower vitamin D levels. Statistically significant correlations had not been found between vitamin D levels and cardiovascular risk factors as well as laboratory data.

Conclusion Vitamin D level below normal range was detected in the vast majority of patients with acute coronary syndrome, of them 6 % of patients had critically low vitamin D levels.

Keywords Vitamin D deficiency • Acute coronary syndrome • Coronary artery disease

Received: 05.02.19; received in revised form: 14.03.19; accepted: 20.05.19;

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия	ИБС – ишемическая болезнь сердца
АД – артериальное давление	ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
ОКС – острый коронарный синдром	ЛЖ – левого желудочка

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – одна из самых распространённых причин смерти в мире [1]. На сегодня дефицит витамина D рассматривается как вероятный фактор риска заболеваний, традиционно не связываемых с ним, такими как ИБС и артериальная гипертензия (АГ) [2]. Низкий уровень метаболитов витамина D (25(OH)D и 1,25(OH)2D) ассоциирован с повышением риска сердечно-сосудистых событий [3–9], морфологическим субстратом которых является атеросклеротическая бляшка. На данный момент ведущая роль в атерогенезе от-

водится воспалению. Мигрировавшие в интиму моноциты и другие лейкоциты синтезируют широкий спектр провоспалительных цитокинов, выполняя ключевую роль в прогрессии атеросклероза [10].

Антиатерогенные эффекты витамина D достигаются за счет регуляции иммунологических воспалительных реакций [11]. Витамин D способствует синтезу NO, снижает образование активных форм кислорода; уменьшает экспрессию провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, молекул клеточной адгезии ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1, E-селектина, понижает уровень простагландинов [12].

Известно, что высокое артериальное давление (АД) является фактором риска острого коронарного синдрома (ОКС) [13]. Большие обсервационные исследования и мета-анализы показывают связь низкого уровня 25(ОН)D и высокого АД [14, 15]. Механизм воздействия витамина D на АД реализуется через угнетение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, нефропротективное действие и влияние на функцию стенок сосудов [14–16].

Целью исследования являлось изучение уровня витамина D у пациентов с ОКС, а также оценка связи его уровня с особенностями сердечно-сосудистой патологии у данной группы пациентов.

Материалы и методы

В одномоментное обсервационное исследование включено 50 пациентов – жителей Калининградской области, поступивших в экстренном порядке в приемное отделение кардиологического корпуса ГБУЗ «ОКБ Калининградской области» в августе-ноябре 2017 г., из них 35 (70%) мужчин и 15 (30%) женщин. Средний возраст пациентов составил 60 (55; 66) лет.

Критерием включения в исследование явилось наличие диагноза «Острый коронарный синдром» при поступлении. У всех 50 пациентов был подтвержден диагноз ОКС. Критериями исключения явились сахарный диабет, аутоиммунные заболевания и злокачественные новообразования.

Доля пациентов пожилого возраста (старше 60 лет) составила 48% (24 пациента), среднего возраста (от 45 до 60 лет) – 46% (23 пациента), 6% (3 пациента) были молодого возраста (до 45 лет). ОКС с подъемом сегмента ST был диагностирован у 18 (36%) пациентов. Диагноз ИБС до момента включения в исследование был выставлен 27 (54%) обследованным пациентам. Инфаркт миокарда ранее был диагностирован у 13 (26%) пациентов. Длительность заболевания ИБС в среднем составила 14 месяцев. Впервые возникшие боли за грудиной отметили 23 (46%) пациента. АГ страдало 40 (80%) пациентов, при этом III степень АГ была диагностирована у 31 (62%) пациента.

При опросе пациентов, включенных в исследование, учитывались такие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, как ожирение, курение, низкая физическая активность, употребление алкоголя, наследственная предрасположенность.

У всех пациентов оценивался уровень общего холестерина, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ и проводился тропониновый тест по общепринятым методикам лечебного учреждения. Оценивался тропонин I качественным обычным методом. Эхокардиографическое исследование с расчетом индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) выполнялось на ультразвуковом аппарате Samsung Medison Accuvix XG, фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) рассчитывалась по формуле Teichholz. Расчет ИММЛЖ

проводился с использованием формулы, включающей в себя рост, вес, толщину межжелудочковой перегородки в диастолу, конечно – диастолический размер ЛЖ, толщину задней стенки ЛЖ в диастолу. Селективная коронароангиография проводилась на ангиографе General Electric Innova 3100 IQ с использованием контрастного вещества «Омнипак».

Кровь для исследования уровня 25-ОН витамина D забиралась у всех пациентов не позднее 5 суток с момента поступления. Исследование уровня 25-ОН витамина D в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием фотометра для микропланшетов (Model 680 Microplate Reader Bio Rad Bio-Rad, США) и автоматизированной станции для мойки микропланшетов (Bio-Plex Pro II Microplate Wash Station, США).

Анализ полученных данных проводился с использованием пакета статистических программ StatSoft STATISTICA 7,0. В связи с преобладанием отличного от нормального распределения данных, непрерывные переменные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Me, 25%;75%). Номинальные данные представлены в виде относительных частот объектов исследования (n, %). Достоверность различий непрерывных данных оценивали с помощью парного критерия Mann-Whitney U-test, для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости признака использовался F-критерий Фишера. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05; при $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми.

Дизайн данного исследования одобрен локальным этическим комитетом комиссии по этике ФГАОУ «Балтийский федеральный университет им. И. Канта».

Результаты

У подавляющего числа пациентов с ОКС выявлен дефицит витамина D. При этом выраженный дефицит витамина D (уровень 5–20 нг/мл) выявлен у 36 (72%) пациентов, критически низкий уровень (менее 5 нг/мл) – у 3 (6%) пациентов [17]. Недостаточный уровень витамина D (21–29 нг/мл) определялся у 10 пациентов (20%). Лишь у одного (2%) из всех включенных в исследование пациентов содержание витамина D в сыворотке крови (>30 нг/мл) было достаточным (Табл. 1).

В зависимости от уровня витамина D пациенты были разделены на две подгруппы: с выраженным дефицитом витамина D (группа 1, n = 39) и с недостаточным уровнем витамина D (группа 2, n = 10).

Подгруппы статистически не различались по возрасту, полу, наличию ожирения, курению, употреблению алкоголя, уровню физической активности и отягощенной наследственности (Табл.2).

При анализе данных анамнеза не выявлено статистически значимых различий в частоте стенокардии,

инфаркта миокарда, острых нарушений мозгового кровообращения у обследованных пациентов. В подгруппе с более низким уровнем витамина D чаще встречалась АГ ($p = 0,047$). Имелась тенденция к более частому развитию ОКС с подъемом ST в подгруп-

пе с выраженным дефицитом витамина D (Табл. 3).

Подгруппы 1 и 2 не различались по уровню общего холестерина, расчетной скорости клубочковой фильтрации, и количеству пациентов с положительным тропониновым тестом (Табл. 4).

Таблица 1. Уровень витамина D у пациентов с ОКС
Table 1. Vitamin D levels in patients with acute coronary syndrome

Показатель / Value	Достаточный уровень витамина D (>30 нг/мл) / Sufficient vitamin D level (>30ng/mL)	Недостаточность витамина D (21–29 нг/мл) / Vitamin D insufficiency (21–29 ng/mL)	Дефицит витамина D (5–20 нг/мл) / Vitamin D deficiency (5–20 ng/mL)	Критически низкий уровень витамина D (<5 нг/мл) / Severe vitamin D deficiency (<5 ng/mL)
Уровень витамина D (нг/мл) / Vitamin D level (ng/mL)	1 (2%)	10 (20%)	36 (72%)	3 (6%)

Таблица 2. Факторы риска у пациентов 1 и 2 подгрупп
Table 2. Risk factors in patients from subgroups 1 and 2

Показатель / Parameter	Подгруппа 1 / Subgroup 1 n = 39	Подгруппа 2 / Subgroup 2 n = 10	p
Возраст / Age, Me (25%; 75%)	60 (56; 66)	60 (54; 64)	0,81
Мужчины / Males, n (%)	27 (69)	7 (70)	0,82
Женщины / Females, n (%)	12 (31)	3 (30)	0,82
Ожирение / Obesity, n (%)	7 (18)	2 (20)	0,97
Курение / Smoking, n (%)	12 (31)	2 (20)	0,57
Употребление алкоголя / Alcohol consumption, n (%)	11 (28)	1 (10)	0,51
Занятия физкультурой / Physical activity, n (%)	14 (36)	3 (30)	0,72
Наследственность по ССЗ и АГ / Family history of cardiovascular diseases and arterial hypertension, n (%)	5 (13)	3 (30)	0,48

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

Таблица 3. Сердечно-сосудистая патология у пациентов 1 и 2 подгрупп
Table 3. Cardiovascular diseases in patients from subgroups 1 and 2

Показатель / Parameter	Подгруппа 1 / Subgroup 1 n = 39	Подгруппа 2 / Subgroup 2 n = 10	p
Наличие АГ / Arterial hypertension, n (%)	34 (87)	6 (60)	0,047
Макс. САД, мм рт.ст. / max systolic blood pressure, mm Hg	178 (160; 189)	201 (193; 208)	0,043
Макс. ДАД, мм рт.ст. / max diastolic blood pressure, mm Hg	106 (100; 110)	121 (111; 120)	0,042
Без анамнеза ИБС / No prior CAD, n (%)	17 (44)	6 (60)	0,32
ИМ в анамнезе / Prior myocardial infarction, n (%)	11 (28)	2 (20)	0,62
Наличие стенокардии в анамнезе / Positive history of angina pectoris, n (%)	17 (44)	4 (40)	0,84
ОНМК в анамнезе / Prior stroke, n (%)	5 (13)	1 (10)	0,86
ОКС с подъемом ST / ST-segment elevation acute coronary syndrome, n (%)	16 (44)	2 (20)	0,21

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; САД – систолическое артериальное давление.

Note: CAD – coronary artery disease.

Таблица 4. Лабораторные показатели у пациентов 1 и 2 подгрупп
Table 4. Laboratory findings in patients from subgroups 1 and 2

Показатель / Parameter	Подгруппа 1 / Subgroup 1 n = 39	Подгруппа 2 / Subgroup 2 n = 10	p
Общий ХС, ммоль/л / Total blood cholesterol, mmol/L	5,6 (4,5; 6,4)	5,8 (4,6; 6,2)	0,87
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² / estimated glomerular filtration rate (СКД-EPI), mL/min/1.73m ²	73 (63; 82)	73 (56; 88)	0,96
Тропонин + / Positive troponin test, n (%)	23 (59)	8 (80)	0,23

Примечание: рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ХС – холестерин.

По данным коронароангиографии, в подгруппе с более низким уровнем витамина D статистически значимо чаще встречались пациенты с окклюзирующим поражением коронарных артерий (Табл. 5).

Обсуждение

Недостаточность и дефицит витамина D являются распространенной проблемой [18]. Касательно Российской Федерации имеются только отрывочные данные по уровню витамина D в отдельных областях и у разных групп исследуемых [19–21]. Сложность в интерпретации нехватки витамина D в Российской Федерации осложняется большой географической протяженностью и соответственно разным уровнем инсоляции, что оказывает влияние на синтез витамина D [22].

Питание в общем и витамин D в частности играют роль в развитии и течении сердечно-сосудистых заболеваний [23–25]. В основе многих сердечно-сосудистых заболеваний лежит атеросклероз, что особенно показательно в отношении ИБС, являющейся одной из лидирующих причин смерти на данный момент [26]. В свою очередь, было показано влияние витамина D на развитие и прогрессирование атеросклероза [27–28]. Известно, что на стабильность атеросклеротических бляшек оказывает влияние воспаление, происходящее внутри бляшки, и более выраженный уровень воспаления связывается с дестабилизацией бляшки с последующей тромботической окклюзией сосуда и в случае ее локализации в коронарных сосудах – развитием ОКС [29–30]. Витамин D также влияет на воспаление посредством ограничения интенсивности воспалительной реакции [31]. Возможно этот эффект опосредуется иммуномодулирующим действием витамина D [32].

Принимая во внимание вышеуказанные данные, логичным было бы предположить о влиянии витамина D на возникновение, течение и особенности ОКС. Анализ данных инструментальных исследований выявил статистически значимые различия: в подгруппе

пациентов с более низким уровнем витамина D чаще наблюдалось снижение фракции выброса ЛЖ ниже 55%, и имелась тенденция к уменьшению количества пациентов с сохранной насосной функцией сердца, по данным коронарографии, у них чаще встречалось окклюзирующее поражение коронарных артерий. При этом в подгруппе с более высоким уровнем витамина D было выявлено статистически незначимое увеличение числа пациентов с дилатацией левого предсердия и гипертрофией ЛЖ, что может быть объяснено более частым наличием АГ в этой группе. Полученные нами данные идут в соответствии с имеющейся информацией и указывают на важность витамина D в развитии и течении сердечно-сосудистой патологии. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования для уточнения и характеристики течения сердечно-сосудистых заболеваний в общем и ОКС в частности у пациентов с дефицитом и без дефицита витамина D.

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании выявлено, что подавляющее число пациентов с ОКС имеют дефицит витамина D. Статистической закономерности между уровнем витамина D и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и биохимическими лабораторными показателями выявлено не было. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей [33–36] и требуют дальнейшего изучения для использования уровня витамина D в качестве прогностического фактора неблагоприятного течения ОКС и разработки рекомендаций по коррекции уровня витамина D в качестве профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Ограничения исследования

Малая выборка; отсутствие данных эпидемиологических исследований, характеризующих состояние дефицита среди населения региона по витамину D; отсутствие результатов отдаленного наблюдения

Таблица 5. Данные эхокардиографии и коронароангиографии у пациентов 1 и 2 подгрупп
Table 5. Echocardiography and coronary angiography findings in patients from subgroups 1 and 2

Показатель / Parameter	Подгруппа 1 / Subgroup 1 n = 39	Подгруппа 2 / Subgroup 2 n = 10	p
Дилатация ЛП / Left atrial dilation, n (%)	5 (13)	2 (20)	0,43
ИММЛЖ, г/м ² / Left ventricular mass index, g/m ²	114 (89; 131)	124 (106; 140)	0,25
ГЛЖ / Left ventricular hypertrophy, n (%)	17 (44)	6 (60)	0,47
ФВ / Ejection fraction ≥55%, n (%)	16 (41)	6 (60)	0,24
ФВ / Ejection fraction 45–54%, n (%)	14 (36)	1 (10)	0,041
ФВ / Ejection fraction <45%, n (%)	9 (23)	3 (30)	0,52
Поражение КА со стенозом более 50% / Coronary artery stenoses >50%, n (%)	35 (87)	9 (90)	0,96
Поражение КА со стенозом более 90% / Coronary artery stenoses >90%, n (%)	22 (56)	4 (40)	0,46
Окклюзия КА, % пациентов / % of patients with occluded coronary artery, n (%)	13 (33)	1 (10)	0,049
Многососудистое поражение / Multivessel CAD, n (%)	18 (46)	4 (40)	0,74

Примечание: ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; КА – коронарная артерия; ЛП – левое предсердие; ФВ – фракция выброса.
Note: CAD – coronary artery disease.

за пациентами с ОКС. Все это актуализирует необходимость проведения более крупного наблюдательного исследования с оценкой клинико-прогностической значимости концентрации витамина Д у пациентов с ОКС.

Конфликт интересов

Р.С. Богачев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.В. Михайлова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.С. Шитова заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.В. Мордвинцев заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.

Информация об авторах

Богачев Роберт Стефанович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, Российская Федерация;

Михайлова Лариса Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, Российская Федерация;

Шитова Елена Сергеевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, Российская Федерация;

Мордвинцев Владислав Валерьевич, студент 5-го курса Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, Российская Федерация;

Анкудович Виталий, студент 5-го курса Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, Российская Федерация;

Добрынина Ульяна Андреевна, студентка 5-го курса Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, Российская Федерация;

Козел Анастасия Юрьевна, студентка 5-го курса Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, Российская Федерация;

Газатова Наталья Динисламовна, научный сотрудник базовой лаборатории иммунологии и клеточных биотехнологий Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, Российская Федерация.

Вклад авторов в статью

БРС – вклад в концепцию исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

Анкудович заявляет об отсутствии конфликта интересов. У.А. Добрынина заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Ю. Козел заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.Д. Газатова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке Программы 5–100 «Проект повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров» на базе ФГАОУ «БФУ им. И Канта».

Author Information Form

Bogachev Robert S., PhD, Professor, Chairman of the Department of Therapy at the Immanuel Kant Baltic Federal University Institute of Medicine, Kaliningrad, Russian Federation;

Mikhailova Larisa V., PhD, Assistant Professor at the Department of Therapy, Immanuel Kant Baltic Federal University Institute of Medicine, Kaliningrad, Russian Federation;

Shytova Elena S., PhD, assistant at the Department of Therapy, Immanuel Kant Baltic Federal University Institute of Medicine, Kaliningrad, Russian Federation;

Mordvintsev Vladislav V., a 5-year student at the Immanuel Kant Baltic Federal University Institute of Medicine, Kaliningrad, Russian Federation;

Ankudovich Vitaly, a 5-year student at the Immanuel Kant Baltic Federal University Institute of Medicine, Kaliningrad, Russian Federation;

Dobrynina Uliana A., a 5-year student at the Immanuel Kant Baltic Federal University Institute of Medicine, Kaliningrad, Russian Federation;

Kozel Anastasia Y., a 5-year student at the Immanuel Kant Baltic Federal University Institute of Medicine, Kaliningrad, Russian Federation;

Gazatova Natalya D., researcher at the Basic Laboratory of Immunology and Cell Biotechnology at the at the Immanuel Kant Baltic Federal University Institute of Medicine, Kaliningrad, Russian Federation.

Author Contribution Statement

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

МЛВ – вклад в концепцию исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ШЕС – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

МВВ – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

АВ – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ДВА – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

КАЮ – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ГНД – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

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

ShES – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

MVV – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

AV – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

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

KAYU – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W., Chamberlain A.M., Chang A.R., Cheng S. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137:e67-e492. doi: 10.1161/CIR.0000000000000558.
- Pilz S., Gaksch M., Kienreich K., Grubler M., Verheyen N., Fahrleitner-Pammer A. et al. Effects of Vitamin D on Blood Pressure and Cardiovascular Risk Factors. *Hypertension*. 2015;65:1195-1201. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05319
- Hutchinson M.S., Grimnes G., Joakimsen R.M., Figenschau Y., Jorde R. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with increased all-cause mortality risk in a general population: the Tromsø study. *Eur J Endocrinol* 2010;162:935-42. doi: 10.1530/EJE-09-1041
- Liu L, Chen M, Hankins SR, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration and Mortality From Heart Failure and Cardiovascular Disease, and Premature Mortality from All Cause in United States Adults. *Am J Cardiol*. 2012;110(6): 834-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.05.013.
- de Boer I.H., Levin G., Robinson-Cohen C., Biggs M.L., Hoofnagle A.N., Siscovick D.S., Kestenbaum B. Serum 25-hydroxyvitamin d concentration and risk for major clinical disease events in a community-based population of older adults: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;156:627-34. doi: 10.7326/0003-4819-156-9-20120510-00004.
- Kestenbaum B., Katz R., de Boer I., Hoofnagle A., Samak M.J., Shlipak M.G., Jenny N.S., Siscovick D.S. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1433-41. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.069.
- Melamed M.L., Michos E.D., Post W., Astor B. 25-Hydroxyvitamin d levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med*.2008;168:1629 –1637. doi: 10.1001/archinte.168.15.1629.
- Dobnig H., Pilz S., Scharnagl H., Renner W., Seelhorst U., Wellnitz B., Kinkeldei J., Boehm B.O., Weihrauch G., Maerz W. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008;168:1340-9. doi: 10.1001/archinte.168.12.1340.
- Robinson-Cohen C., Hoofnagle A.N., Ix J.H., Sachs M.C., Tracy R.P., Siscovick D.S., Kestenbaum B.R., de Boer I.H. Racial differences in the association of serum 25-hydroxyvitamin D concentration with coronary heart disease events. *JAMA* 2013;310:179-88. doi: 10.1001/jama.2013.7228.
- Geovanini G.R., Libby P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates. *Clinical Science* (2018) 132 1243–1252. doi: 10.1042/CS20180306.
- Yin, K. Agrawal D. K. Vitamin D and inflammatory diseases *J. Inflamm. Res.* 2014;7:69-87. doi: 10.2147/JIR.S63898
- Kassi E., Adamopoulos C., Basdra E.K., Papavassiliou A.G. Role of vitamin D in atherosclerosis. *Circulation*. 2013;128(23):2517-2531.
- Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R.; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903–13
- Kienreich K., Grubler M., Tomaschitz A., Schmid J., Verheyen N., Rutters F., Dekker J.M., Pilz S. Vitamin D, arterial hypertension & cerebrovascular disease *Indian J Med Res.* 2013;137:669–679
- Kunutsor S.K., Apekey T.A., Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. *Eur J Epidemiol*. 2013;28:205–221. doi: 10.1007/s10654-013-9790-2.
- Li Y.C. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J. Cell. Biochem.* 2003; 88(2), 327–331
- Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов. Москва; 2015.
- Roth D.E., Abrams S.A., Aloia J., Bergeron G., Bourassa M.W., Brown K.H., Calvo M.S., Cashman K.D., Combs G., DeRegil L.M., Jefferds M.E., Jones K.S., Kapner H., Martineau A.R., Neufeld L.M., Schleicher R.L., Thacher T.D., Whiting S.J. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1430(1):44-79. doi: 10.1111/nyas.13968.
- Сафи А.Т., Оразов М.Р., Калинин С.Ю. Уровень витамина D у женщин разных возрастных групп. Исследования и практика в медицине. 2018; 5 (S1):70. doi: 10.17709/2409-2231-2018-5-S1.
- Арутюнян, Т. М., Касьянова, А. Н., & Аксёнов, А. Г. Уровень витамина D и показатели фосфорно-кальциевого обмена у детей раннего возраста, проживающих на юге России. Здоровье и образование в XXI веке. 2015;17(2):78-82.
- Каронова, Т. Л., Гринева, Е. Н., Никитина, И. Л., Цветкова, Е. В., Тодиева, А. М., Беляева, О. Д., Михеева, Е. П., Глоба, П. Ю., Андреева, А. Т., Белецкая, И. С., Омельчук, Н. В., Фулонова, Л. С., & Шляхто, Е. В. Распространенность дефицита витамина d в северо-западном регионе РФ среди жителей г. Санкт-Петербурга и г. Петрозаводска. Остеопороз и остеопатии. 2013;(3):3-7. doi: https://doi.org/10.14341/osteo201333-7.
- Wacker, M., & Holick, M. F. Sunlight and Vitamin D:

A global perspective for health. *Dermato-endocrinology*. 2013;5(1):51–108. doi: 10.4161/derm.24494.

23. Поворознюк В.В., Снежицкий В.А., Янковская Л.В., Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Значение витамина D в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2015;2(50):6-14.

24. Danik, J. S., Manson, J. E. Vitamin d and cardiovascular disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2012;14(4):414–424. doi: 10.1007/s11936-012-0183-8

25. Барбараш Н.А., Кувшинов Д.Ю. Питание и сердечно-сосудистое здоровье. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;(2):87-92. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-2-87-92>

26. Gotlieb A.I. Atherosclerosis and acute coronary syndromes. *Cardiovasc Pathol*. 2005;14(4):181-4. doi: 10.1016/j.carpath.2005.03.007

27. Menezes A.R., Lamb M.C., Lavie C.J., DiNicolantonio J.J. Vitamin D and atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol*. 2014;29(6):571-7. doi: 10.1097/HCO.000000000000108.

28. Wong B.W., Meredith A., Lin D., McManus B.M. The biological role of inflammation in atherosclerosis. *Can J Cardiol*. 2012;28(6):631-41. doi: 10.1016/j.cjca.2012.06.023.

29. Libby, P., Ridker, P. M., Hansson, G. K., & Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in

atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2129-2138. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.009

30. Cannell, J. J., Grant, W. B., & Holick, M. F. Vitamin D and inflammation. *Dermato-endocrinology*. 2015;6(1):e983401. doi: 10.1007/s00467-012-2377-4.

31. Miraglia Del Giudice M, Indolfi C, Strisciuglio C. Vitamin D: Immunomodulatory Aspects. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52(suppl 1):86-88. doi: 10.1097/MCG.0000000000001112.

32. Karur S., Veerappa V., Nanjappa M.C. Study of vitamin D deficiency prevalence in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol Heart Vessel*. 2014;3: 57–59. doi: 10.1016/j.ijchv.2014.03.004

33. Pilz S., März W., Wellnitz B., Seelhorst U., Fahrleitner-Pammer A., Dimai H.P., Boehm B.O., Dobnig H. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3927-3935. doi: 10.1210/jc.2008-0784.

34. Milazzo V., De Metrio M., Cosentino N., Marenzi G., Tremoli E. Vitamin D and acute myocardial infarction. *World J Cardiol*. Jan 26, 2017; 9(1): 14-20. doi: 10.4330/wjc.v9.i1.14

35. Naesgaard Patrycja A., León de la Fuente Ricardo A., Nilsen Stein Tore et al. Suggested Cut-Off Values for Vitamin D as a Risk Marker for Total and Cardiac Death in Patients with Suspected Acute Coronary Syndrome. *Front Cardiovasc Med*. 2016; 3: 4. doi: 10.3389/fcvm.2016.00004

REFERENCES

1. Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W., Chamberlain A.M., Chang A.R., Cheng S. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137:e67-e492. doi: 10.1161/CIR.0000000000000558.

2. Pilz S., Gaksch M., Kienreich K., Grubler M., Verheyen N., Fahrleitner-Pammer A. et al. Effects of Vitamin D on Blood Pressure and Cardiovascular Risk Factors. *Hypertension*. 2015;65:1195-1201. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05319

3. Hutchinson M.S., Grimnes G., Joakimsen R.M., Figenschau Y., Jorde R. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with increased all-cause mortality risk in a general population: the Tromsø study. *Eur J Endocrinol* 2010;162:935-42. doi: 10.1530/EJE-09-1041

4. Liu L, Chen M, Hankins SR, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration and Mortality From Heart Failure and Cardiovascular Disease, and Premature Mortality from All Cause in United States Adults. *Am J Cardiol*. 2012;110(6): 834-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.05.013.

5. de Boer I.H., Levin G., Robinson-Cohen C., Biggs M.L., Hoofnagle A.N., Siscovick D.S., Kestenbaum B. Serum 25-hydroxyvitamin d concentration and risk for major clinical disease events in a community-based population of older adults: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;156:627-34. doi: 10.7326/0003-4819-156-9-201205010-00004.

6. Kestenbaum B., Katz R., de Boer I., Hoofnagle A., Sarnak M.J., Shlipak M.G., Jenny N.S., Siscovick D.S. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1433-41. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.069.

7. Melamed M.L., Michos E.D., Post W., Astor B. 25-Hydroxyvitamin d levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med*. 2008;168:1629–1637. doi: 10.1001/archinte.168.15.1629.

8. Dobnig H., Pilz S., Scharnagl H., Renner W., Seelhorst U., Wellnitz B., Kinkeldei J., Boehm B.O., Weihsrauch G., Maerz W. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008;168:1340-9. doi: 10.1001/archinte.168.12.1340.

9. Robinson-Cohen C., Hoofnagle A.N., Ix J.H., Sachs M.C., Tracy R.P., Siscovick D.S., Kestenbaum B.R., de Boer I.H. Racial differences in the association of serum 25-hydroxyvitamin D concentration with coronary heart disease events. *JAMA* 2013;310:179-88. doi: 10.1001/jama.2013.7228.

10. Geovanini G.R., Libby P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates. *Clinical Science* (2018) 132 1243–1252. doi: 10.1042/CS20180306.

11. Yin, K. Agrawal D. K. Vitamin D and inflammatory diseases *J. Inflamm. Res*. 2014;7:69-87. doi: 10.2147/JIR.S63898

12. Kassi E., Adamopoulos C., Basdra E.K., Papavassiliou A.G. Role of vitamin D in atherosclerosis. *Circulation*. 2013;128(23):2517-2531.

13. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R.; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903–13

14. Kienreich K., Grubler M., Tomaschitz A., Schmid J., Verheyen N., Rutters F., Dekker J.M., Pilz S. Vitamin D, arterial hypertension & cerebrovascular disease *Indian J Med Res*. 2013;137:669–679

15. Kunutsor S.K., Apekey T.A., Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. *Eur J Epidemiol*. 2013;28:205–221. doi: 10.1007/s10654-013-9790-2.

16. Li Y.C. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J. Cell. Biochem*. 2003; 88(2), 327–331

17. Deficit vitamina D u vzroslyh: diagnostika, lechenie i profilaktika. *Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj asociacii endokrinologov*. Moscow; 2015. (In Russian)

18. Roth D.E., Abrams S.A., Aloia J., Bergeron G., Bourassa M.W., Brown K.H., Calvo M.S., Cashman K.D., Combs G., DeRegil L.M., Jefferds M.E., Jones K.S., Kapner H., Martineau A.R., Neufeld L.M., Schleicher R.L., Thacher T.D., Whiting S.J. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1430(1):44-79. doi: 10.1111/nyas.13968.

19. Safi A.T., Orazov M.R., Kalinchenko S.Yu. The level of vitamin D in women of different age groups. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2018;5 (S1):70. doi: 10.17709/2409-2231-2018-5-S1. (In Russian)

20. Arutyunyan T.M.1, Kasyanova A.N.1, Aksenov A.G.1 Vitamin D levels and indicators of calcium and phosphorus metabolism of young children, living in the south of Russia. *Health and Education in the XXI Century*. 2015;17(2):78-82. (In Russian)

21. Karonova T.L., Grinyova E.N., Nikiti M I.L., Tsvetkova E.V., Todieva A.M., Belyaeva O.D., Mikheeva E.P., Globa P. Yu., Andreeva A.T., Beletskaya I.S., Omelchuk N.V., Fulonova L.S., Shlyakhto E.V. The prevalence of vitamin d deficiency in the northwestern region of the russian federation among the residents of St. Petersburg and Petrozavodsk. *Osteoporosis and Bone Diseases* 2013;(3):3-7. (In Russian) doi: <https://doi.org/10.14341/osteo201333-7>

22. Wacker, M., & Holick, M. F. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermato-endocrinology*. 2013;5(1):51–108. doi: 10.4161/derm.24494.

23. Povoroznyuk V.V., Snezhickij V.A., YAnkovskaya L.V., Majlyan E.A., Reznichenko N.A., Majlyan D.E. Znachenie vitamina D v patogeneze serdechno-sosudistykh zaboлевanij. ZHurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2015;2(50):6-14. (In Russian)
24. Danik, J. S., Manson, J. E. Vitamin d and cardiovascular disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2012;14(4):414–424. doi: 10.1007/s11936-012-0183-8
25. Barbarash N.A., Kuvshinov D.Y. NUTRITION AND CARDIOVASCULAR HEALTH. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2017;(2):87-92. (In Russian) <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-2-87-92>
26. Gotlieb A.I. Atherosclerosis and acute coronary syndromes. *Cardiovasc Pathol.* 2005;14(4):181-4. doi: 10.1016/j.carpath.2005.03.007
27. Menezes A.R., Lamb M.C., Lavie C.J., DiNicolantonio J.J. Vitamin D and atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol.* 2014;29(6):571-7. doi: 10.1097/HCO.000000000000108.
28. Wong B.W., Meredith A., Lin D., McManus B.M. The biological role of inflammation in atherosclerosis. *Can J Cardiol.* 2012;28(6):631-41. doi: 10.1016/j.cjca.2012.06.023.
29. Libby, P., Ridker, P. M., Hansson, G. K., & Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(23):2129-2138. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.009
30. Cannell, J. J., Grant, W. B., & Holick, M. F. Vitamin D and inflammation. *Dermato-endocrinology.* 2015;6(1):e983401. doi: 10.1007/s00467-012-2377-4.
31. Miraglia Del Giudice M, Indolfi C, Strisciuglio C. Vitamin D: Immunomodulatory Aspects. *J Clin Gastroenterol.* 2018;52(suppl 1):86-88. doi: 10.1097/MCG.0000000000001112.
32. Karur S., Veerappa V., Nanjappa M.C. Study of vitamin D deficiency prevalence in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol Heart Vessel.* 2014;3: 57–59. doi: 10.1016/j.ijchv.2014.03.004
33. Pilz S., März W., Wellnitz B., Seelhorst U., Fahrleitner-Pammer A., Dimai H.P., Boehm B.O., Dobnig H. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3927-3935. doi: 10.1210/jc.2008-0784.
34. Milazzo V., De Metrio M., Cosentino N., Marenzi G., Tremoli E. Vitamin D and acute myocardial infarction. *World J Cardiol.* Jan 26, 2017; 9(1): 14-20. doi: 10.4330/wjc.v9.i1.14
35. Naesgaard Patrycja A., León de la Fuente Ricardo A., Nilsen Stein Tore et al. Suggested Cut-Off Values for Vitamin D as a Risk Marker for Total and Cardiac Death in Patients with Suspected Acute Coronary Syndrome. *Front Cardiovasc Med.* 2016; 3: 4. doi: 10.3389/fcvm.2016.00004

Для цитирования: Р.С. Богачев, Л.В. Михайлова, Е.С. Шитова, В.В. Мордвинцев, В. Анкудович, У.А. Добрынина, А.Ю. Козел, Н.Д. Газатова. Дефицит витамина D у пациентов с острым коронарным синдромом. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (2): 12-20. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-12-20

To cite: R.S. Bogachev, L.V. Mikhailova, E.S. Shytova, V.V. Mordvincev, V. Ankudovich, U.A. Dobrynina, A.Y. Kozel, N.D. Gazatova. Vitamin D deficiency in patients with acute coronary syndrome. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2019; 8 (2): 12-20. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-12-20

УДК 615.035.4: 616.12–008.313.2

DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-2-21-29

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОСТЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ

Л.Д. Хидирова¹✉, Д.А. Яхонтов¹, С.А. Зенин²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красный просп., 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091; ²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», ул. Залесского, 6, корп. 8, Новосибирск, Российская Федерация, 630047

Основные положения

• Выявлена высокая распространённость экстракардиальной коморбидной патологии у больных ФП в сочетании с АГ. Проведен анализ прогрессирования ФП и развития ХСН в зависимости от проводимой терапии. Подтверждена низкая приверженность к антиаритмической терапии у всех пациентов.

Цель Изучить особенности течения фибрилляции предсердий (ФП) у больных артериальной гипертензией (АГ) и экстракардиальной коморбидной патологией в зависимости от проводимой терапии, а также оценить приверженность к антиаритмической терапии.

Материалы и методы В обсервационном когортном исследовании наблюдалось 207 мужчин 45–65 лет с ФП (пароксизмальная и персистирующая форма) и АГ в сочетании с сахарным диабетом (СД) (n = 40), абдоминальным ожирением (АО) (n = 64) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) (n = 47). Группу сравнения составили 56 больных с ФП и АГ, без экстракардиальных заболеваний. В работе оценивались клинические, антропометрические показатели, тест для оценки приверженности Мориски-Грина, результаты инструментальной диагностики: электрокардиография (ЭКГ); холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМ ЭКГ), суточное мониторирование артериального давления (СМАД) – системы суточного мониторирования SCHILLER (Шиллер, Швейцария), Эхокардиография – в М и 2D режимах на аппарате Vivid 7 (General Electric, USA). Все статистические расчёты проводили в программе Rstudio (version 0.99.879, RStudio, Inc., MA, USA).

Результаты Среди больных с ФП и АГ было выявлено 66% с сопутствующей экстракардиальной коморбидной патологией, из них с СД 20% больных; ХОБЛ выявлена у 22% пациентов, а АО отмечалось у 44% пациентов. По частоте электроимпульсной терапии (ЭИТ) и медикаментозной терапии (МТ) клинические группы были сопоставимы. Доказано, что пациенты, которым была проведена МТ, госпитализировались по поводу повторных приступов ФП достоверно чаще (p < 0,001) по сравнению с группой пациентов, которым проводилась ЭИТ. Приверженность к антиаритмической терапии низкая у всей когорты обследованных, а при сравнительном анализе между клиническими группами не было выявлено достоверных различий.

Заключение Ранняя диагностика факторов прогрессирования ФП, назначение дополнительной терапии для вторичной профилактики аритмии и выбор правильной стратегии ее лечения могут замедлить прогрессирование аритмии и развитие хронической сердечной недостаточности, что улучшает не только клинический статус пациентов, но и их прогноз.

Ключевые слова Фибрилляция предсердий • Сахарный диабет • Ожирение • ХОБЛ

Поступила в редакцию: 29.01.19; поступила после доработки: 12.02.19; принята к печати: 27.03.19

ATRIAL FIBRILLATION IN COMORBID PATIENTS DEPENDING ON THE TREATMENT REGIMEN

L.D. Khidirova¹✉, D.A. Yakhontov¹, S.A. Zenin²

Для корреспонденции: Хидирова Людмила Даудовна, e-mail: h_ludmila73@mail.ru, тел.: +79231129218; адрес: 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Corresponding author: Khidirova Lyudmila D., e-mail: h_ludmila73@mail.ru, phone +79231129218; address: Russian Federation, 630091, Novosibirsk, 52, Krasnyj Ave.

¹Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 52, Krasnyj Ave., Novosibirsk, Russian Federation, 630091; ²Novosibirsk Regional Cardologic Clinical Dispensary, 6, Bldg. 8, Zalessskogo St., Novosibirsk, Russian Federation, 630047

Highlights

- Patients with AF and arterial hypertension have a higher prevalence of extracardiac comorbidities. We analyzed the progression of AF and the development of CHF depending on the administered therapy. All patients demonstrated low adherence to antiarrhythmic therapy.

Aim

To study the clinical course of atrial fibrillation in patients with arterial hypertension and extracardiac comorbid pathology depending on the administered therapy.

Methods

207 men aged 45–65 years with atrial fibrillation (paroxysmal and persistent) and arterial hypertension in combination with diabetes mellitus (n = 40), abdominal obesity (n = 64) and chronic obstructive pulmonary disease (n = 47) were recruited to a observational cohort study. 56 patients with atrial fibrillation and arterial hypertension but without any extracardiac diseases were included in the comparison group. Clinical and anthropometric parameters were assessed in all patients. Adherence to therapy was estimated with the Morisky-Green test. All patients underwent ECG; electrocardiographic holter monitoring, 24-hour blood pressure monitoring with the Daily Monitoring Systems SCHILLER (Schiller, Switzerland), 2D and M-mode echocardiography using a Vivid 7 device (General Electric, USA). The statistical analysis was performed in the Rstudio software (version 0.99.879, RStudio, Inc., MA, USA).

Results

66% of patients with atrial fibrillation and arterial hypertension had concomitant extracardiac comorbid pathology, of them 20% of had diabetes mellitus, 22% with chronic obstructive pulmonary disease, and 24% with abdominal obesity. The clinical groups were comparable in electro impulse and drug therapy. Patients who received medical treatment were frequently admitted to hospitals for atrial fibrillation recurrence (p<0.001), compared with those who underwent electro impulse therapy. Adherence to antiarrhythmic therapy was low in the entire cohort of patients. There were no significant differences found between the clinical groups.

Conclusion

Early diagnosis of the factors contributing to the progression of AF, the prescription of additional therapy for the secondary prevention of arrhythmia and the choice of its optimal treatment strategy may slow the progression of arrhythmia and the development of CHF, which will improve not only the clinical status of patients, but also their prognosis.

Keywords

Atrial fibrillation • Arterial hypertension • Diabetes mellitus • Obesity • COPD

Received: 29.01.19; received in revised form: 12.02.19; accepted: принята к печати: 27.03.19

Список сокращений

АГ	– артериальная гипертония	ФП	– фибрилляция предсердий
АО	– абдоминальное ожирение	ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ИБС	– ишемическая болезнь сердца	ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
МТ	– медикаментозная терапия	ЭИТ	– электроимпульсная терапия
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система	ЭКГ	– электрокардиография
СД	сахарный диабет		

Введение

В последние годы распространенность фибрилляции предсердий (ФП) неуклонно увеличивается [1], истинная причина роста частоты ФП не может быть объяснена только лишь увеличением продолжительности жизни людей, более частым поражением клапанов сердца или ростом распространенности инфаркта миокарда [2]. Известно, что в Европе выявлено около 6 млн больных ФП. Кроме этого, по данным ВОЗ, на фоне старения населе-

ния ожидается удвоение числа больных в ближайшие 50 лет. ФП увеличивает риск инсульта в 5 раз и обуславливает возникновение каждого пятого инсульта. Кардиоэмболия у больных с ФП часто заканчивается смертью и, если сравнивать с инсультом другой природы, она чаще рецидивирует и приводит к выраженной инвалидизации. [3].

Согласно данным ESC/ESO 2017 г., отмечается увеличение риска осложнений у больных с ФП, особенно в сочетании с АГ. Ежегодно госпитализируются

до 30–40%, установлено 20–30% случаев ишемического инсульта и увеличение случаев дисфункции левого желудочка до 20–30% [4].

ФП развивается на фоне массы коморбидных состояний, что патогенетически способствует прогрессированию ФП, изолированно снижать качество жизни пациентов, увеличивая шансы развития осложнений и внезапной сердечной смерти. Любые структурные заболевания сердечно-сосудистой системы, такие как артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), могут способствовать медленной, но неуклонно прогрессирующей структурной перестройке желудочков и предсердий. Этот процесс происходит в связи с пролиферацией и заменой фибробластов на миофибробласты, а также усиленным отложением соединительной ткани и фиброзом [5]. По мере накопления знаний о патогенезе ФП и, в первую очередь, о вкладе сопутствующих заболеваний в течение этого процесса, становится сомнительным существование первичной или идиопатической ФП [6]. Так, в недавнем масштабном исследовании, участниками которого стали 3978 пациентов с ФП (Euro Heart Survey), частота идиопатического или первичного типа данной патологии наблюдалась всего лишь у 3% из указанного выше числа лиц, принимавших участие в исследовании [7].

Данные о том, что любая аритмия в целом имеет тенденцию к прогрессии, не новы, но в связи с ростом числа ФП в популяции и предположениями о том, что при наличии коморбидной патологии число новых случаев диагностирования будет только нарастать, подобные факты привлекли внимание исследователей к этой проблеме [8]. За последние годы накопилось достаточно научных трудов, которые дают нам указания на ассоциацию ФП с легочной патологией, в частности с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [9]. Доказано, что сахарный диабет (СД) и/или АГ ассоциированы с развитием ФП [10]. Ожирение является одним из самых частых коморбидных заболеваний при АГ и лидирующим фактором риска развития ГБ, которое ведет к структурным и функциональным изменениям миокарда [11].

Рациональная диагностика и выявление предикторов прогрессирования ФП для проведения вторичной профилактики аритмии могут повлиять на процессы прогрессирования этой формы аритмии и развитие ХСН, а это позволит улучшить не только клинический статус пациентов, но и их прогноз.

Цель. Изучить особенности течения ФП у больных АГ и сопутствующей экстракардиальной коморбидной патологией, влияющие на прогрессирование ФП и ХСН в зависимости от проводимой терапии, а также оценить приверженность к антиаритмической терапии.

Материалы и методы

В наблюдательном когортном исследовании наблюдалось 207 пациентов 45–65 лет с ФП (пароксиз-

мальная и персистирующая формы – Рекомендации Российского кардиологического общества в сотрудничестве с Всероссийским научным обществом специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (РКО/ВНОА/АССХ, 2017) и АГ (Европейское общество по артериальной гипертензии (ЕОАГ) и Европейское общество кардиологов (ЕОК) 2013) в сочетании с экстракардиальными коморбидными заболеваниями: СД (Европейское общество кардиологов (ESC) в сотрудничестве с европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD), 2017; СД (n = 40), АО (Американская Ассоциация Клинических Эндокринологов (ААСЕ) и Американская Коллегия Эндокринологов (АСЕ), 2014; АО (n = 64) и ХОБЛ (ERS, 2017; ХОБЛ (n = 47). Группу сравнения составили 56 больных ФП и АГ без сопутствующей экстракардиальной патологии.

Критерии исключения в исследование:

- ишемическая болезнь сердца – ИБС (документально подтвержденная нагрузочной пробой и коронароангиографией);
- симптоматическая АГ (ESH/ESC, 2018);
- онкологические заболевания;
- хронические заболевания в стадии обострения;
- острые инфекционные заболевания;
- психические заболевания.

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие, утвержденное локальным этическим комитетом ФГБОУ ВП НГМУ (Протокол №147 от 18 мая 2017 г). В ходе исследования проводилась проспективная оценка состояния больных в течение года, для оценки влияния сопутствующей патологии на прогрессирование ФП, под термином «прогрессирование ФП» понимают процесс неуклонного развития пароксизмальной формы ФП в направлении хронической формы [9] и развития ХСН. Из исследования были исключены пациенты с клинически тяжелой стадией сопутствующей экстракардиальной патологии, патологией клапанов сердца, системными, онкологическими, острыми и хроническими воспалительными заболеваниями, ИБС, хронической болезнью почек (ХБП) выше 3 стадии (хроническая болезнь почек), патологией печени с нарушением функции, инсультами. В работе оценивались клинические, антропометрические, результаты инструментальной диагностики: ЭКГ; системы суточного мониторирования АД и ЭКГ (SCHILLER, Швейцария). Трансторакальная ЭхоКГ выполнялась в соответствии с рекомендациями Американской Ассоциации Эхокардиографии (ASE) в M и 2D режимах на аппарате Vivid 7 (General Electric, USA). Больным проводилось стандартное общеклиническое обследование; биохимический анализ крови, а также определение концентрации натрийуретического пептида (NT-proBNP) с использованием набора реагентов «NT-proBNP – ИФА – Бест» и галектина-3 методом иммуноферментного анализа (ИФА) – Bender

MedSystems GmbH, (Австрия) как маркеров фиброза и ремоделирования миокарда.

Приверженность к терапии оценивалась с помощью специализированного опросника Морики-Грина, который валидизирован и рекомендован к широкому применению. Пациент должен самостоятельно ответить на вопросы, выбирая один ответ из двух вариантов ответов. Каждый ответ оценивается в 1 балл. При обработке подсчитывается суммарный балл. Приверженным к терапии считается пациент, ответивший «нет» на все 4 вопроса.

Для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использовался непарный U-критерий Манна-Уитни и производился расчет смещения распределений с построением 95% доверительного интервала для смещения. Оценка динамики повторных госпитализаций проводилась с использованием кривых Каплан-Мейера, логранк-тест. Оценка статистических гипотез – при критическом уровне значимости $p = 0,05$. Все статистические расчёты проводились в программе Rstudio (version 0.99.879, RStudio, Inc., MA, USA).

Результаты

Пароксизмальная форма ФП встречалась достоверно чаще в группах с АО – $39,1\% \pm 7,1$ ($p < 0,0001$), чем в группе сравнения. Персистирующая форма ФП отмечалась достоверно чаще в группах с ХОБЛ – $52,0\% \pm 10,0$ ($p < 0,05$) и СД – $59,2\% \pm 4,9$ ($p < 0,034$), чем в группе сравнения. Среди больных с ФП и АГ было выявлено 66% пациентов с сопутствующей экстракардиальной коморбидной патологией. Вы-

явлено 20% больных СД; 22% пациентов с ХОБЛ и 24% пациентов с АО (Рис. 1).

Выявлено, что у больных с ХОБЛ были достоверно выше, чем в группе сравнения, уровни сывороточного калия K^+ – $4,3 \pm$ ммоль/л, мочевой кислоты – $344 \pm$ и галектина-3 – $36,02 \pm$ нг/мл. В группе больных с СД выявлено статистически значимое увеличение по отношению к группе сравнения: ОХС – $5,02 \pm$ ммоль/л, ЛПНП $2,42 \pm$ ммоль/л, ТГ – $3 \pm$ ммоль/л, K^+ – $5,4 \pm$ ммоль/л, мочевой кислоты – $239,7 \pm$ и галектина-3 – $14,05 \pm$ нг/мл. В группе пациентов с СД были достоверно выше уровни K^+ – $4,5 \pm$ ммоль/л и галектина-3 – $59,3 \pm$ нг/мл. Группа больных с АО имела достоверно повышенные уровни ТГ – $3,4 \pm$ ммоль/л, K^+ – $4,3 \pm$ ммоль/л; мочевой кислоты – $360,2 \pm$ ммоль/л, NTproBNP – $97,95 \pm$ пг/мл, галектина-3 – $17,33 \pm$ нг/мл (Табл. 1).

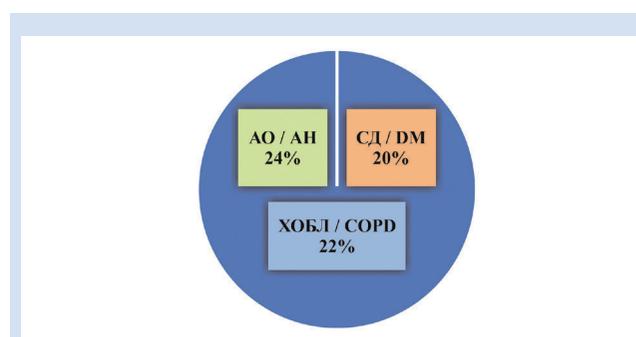


Рисунок 1. ФП в сочетании с АГ и коморбидной патологией
Примечание: АО – абдоминальное ожирение; СД – сахарный диабет; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.
Figure 1. AF in combination with hypertension and comorbid pathology

Note: AO – abdominal obesity; DM – diabetes mellitus; COPD – chronic obstructive pulmonary disease.

Таблица 1. Биохимические показатели больных ФП и АГ в сочетании с различной экстракардиальной патологией
Table 1. Biochemical indices of patients with AF and AH in combination with various extracardiac pathologies

Переменные / Variables	АГ + ФП без сопутствующих заболеваний / AH + AF without concomitant diseases n = 56	АГ + ФП + ХОБЛ / AH + AF + COPD n = 47	АГ + ФП + СД / AH + AF + DM n = 40	АГ + ФП + АО / AH + AF + AO n = 64
	МЕДиана [ИКИ] / median [IQR]	МЕДиана [ИКИ] / median [IQR]	МЕДиана [ИКИ] / median [IQR]	МЕДиана [ИКИ] / median [IQR]
ОХС / Total cholesterol	5.02 [4.16; 6.04]	4.79 [3.85; 5.44]	5.02 [3.89; 6.66]	4.79 [3.8; 5.44]*
ЛПНП / LDL	2.42 [2.13; 3.02]	2.57 [1.49; 3.11]	2.42 [1.49; 3.11]	3.05 [2.57; 3.47]*
ТГ / TG	1.4 [1.04; 1.85]	1.4 [1.08; 1.93]	3 [1.05; 1.93]	3.44 [1.48; 4.35]*
ЛПВП / HDL	1.4 [1.22; 1.72]	1.48 [1.33; 1.68]	1.48 [1.33; 1.7]	1.42 [1.3; 1.68]
Калий / K+	4 [3.8; 4.2]	4.3 [4.1; 4.43]*	5,4 [4.1; 4.43]*	4.3 [4.1; 4.43]*
СРБ / CRP	5.4 [4.3; 6.7]	5.2 [4.45; 6.2]	5.5 [4.65; 6.45]	5.75 [4.77; 6.8]
Фибриноген / fibrinogen	5.3 [4.3; 6.8]	4.7 [3.55; 6.35]	4.7 [3.4; 5.85]	4.7 [3.68; 5.8]
Мочевая кислота / uric acid	239.7 [143.4; 348.4]	344 [216.5; 434]*	239,7 [143.5; 413.5]	360.2 [211; 436.25]*
NTproBNP	97.99 [33.5; 135.2]	97.2 [43.55; 132.2]	89.02 [40.92; 137.34]	97.95 [53.44; 132.2]
Галектин-3 / galectin-3	14.05 [7.06; 14.76]	36.02 [13.03; 65.31]*	59.3 [12.7; 97.73]*	17.33 [12.95; 52.91]*

Примечание: * $p < 0,05$ Достоверность различия по отношению к группе сравнения; АГ – артериальная гипертензия; АО – абдоминальное ожирение; ИКИ – ИнтерКвантильный Интервал; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; МЕДиана – среднее значение ненормально распределенных показателей; ОХС – общий холестерин; СД – сахарный диабет; СРБ – с-реактивный белок; ТГ – триглицериды; ФП – фибрилляция предсердий; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Note: * $p < 0,05$ significant differences between the comparison group. AH - arterial hypertension; AF – atrial fibrillation; AO – abdominal obesity; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; CRP – C-reactive protein; DM – diabetes mellitus; HDL – high density lipoprotein; IQR – interquartile range; LDL – low density lipoprotein; median – The average value of abnormally distributed indicators; NTproBNP – N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; TG – triglycerides.

При оценке гемодинамических показателей было выявлено достоверное повышение индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) в группах больных с СД – $143,0 \pm \text{г/м}^2$ и АО – $148,0 \pm \text{г/м}^2$, и достоверное понижение в группе больных с ХОБЛ – $100,0 \pm \text{г/м}^2$. Размер левого предсердия (ЛП) и конечно-диастолический размер (КДР) хоть и были повышены относительно референсных значений, но достоверность в отношении этих показателей не была достигнута (Табл. 2).

Частота повторных госпитализаций в течение года у больных, получавших электроимпульсную терапию (ЭИТ) и медикаментозную терапию (МТ), достоверно не различались. При этом отсутствие достоверных различий было свойственно всем группам пациентов независимо от характера коморбидной патологии.

В данном случае не следует думать, что наличие коморбидной патологии не влияет на прогрессирование ФП. У всех пациентов проводился эффективный контроль АД, сахара крови, а также бронхообструктивного синдрома.

Данная выборка пациентов (ЭИТ и МТ) проводилась среди пациентов, поступавших в аритмологическое отделение по поводу рецидива ФП либо персистирующего ее течения. Возможность восстановления синусового ритма проводится с учетом данных транс торакальной и чреспищеводной эхокардиографии, пациенты наблюдались в течении года (каждые 3 месяца, согласно протоколу). Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от проведенной терапии: ЭИТ (76,43%) и МТ (23,57%). Доказано, что у пациентов, которым была проведена МТ-динамика частоты повтор-

ных госпитализаций составляет 25% против 47% согласно кривой Каплан-Мейера, соответственно госпитализировались они по поводу повторных приступов ФП достоверно чаще ($p < 0,001$), по сравнению с группой пациентов, которым проводилась ЭИТ (Рис. 2).

В настоящем исследовании проведен анализ приверженности к антиаритмической терапии по специализированному опроснику Мориски-Грина. Согласно результатам валидизированного теста, приверженными лечению (0 баллов) были только 37% из 308 опрошенных пациентов, недостаточно приверженными (1 балл) – 15,2% больных, не привержены лечению (2 и более) – 47,8% (Табл. 3).

Средний балл по 4-балльной шкале составил $1,9 \pm 1,1$, что свидетельствует о низкой приверженности

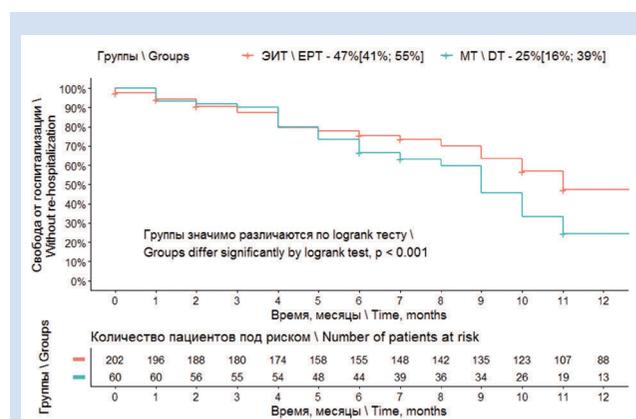


Рисунок 2. Кривая Каплан-Мейера динамики повторных госпитализаций в группах ЭИТ и МТ

Примечание: МТ – медикаментозная терапия; ЭИТ – электроимпульсная терапия.

Figure 2. Kaplan-Meier curve of the repeat hospitalizations in the groups who received electro impulse therapy and medical therapy
Note: EPT – electro impulse therapy; MT – medical therapy.

Таблица 2. Гемодинамические показатели больных ФП и АГ в сочетании с различной экстракардиальной патологией
Table 2. Hemodynamic parameters of patients AF and AG in combination with various pathologies extracardiac

Переменные / Variables	АГ + ФП без сопутствующих заболеваний / AH + AF without concomitant diseases n = 56	АГ + ФП + ХОБЛ / АН + АФ + COPD n = 47	АГ + ФП + СД / АН + АФ + DM n = 40	АГ + ФП + АО / АН + АФ + АО n = 64
	МЕДиана [ИКИ] / median [IQR]	МЕДиана [ИКИ] / median [IQR]	МЕДиана [ИКИ] / median [IQR]	МЕДиана [ИКИ] / median [IQR]
САД мм рт.ст / SBP mmHg	154 [145; 165]	154 [144.5; 165]	146 [139; 163.5]	146 [140; 164]
ДАД мм рт.ст / DBP mmHg	83 [78; 88]	80 [74; 81]	90 [70; 96.5]	82 [78; 88]
ЧСС уд в мин / Heart rate bpm	75 [67; 78]	73 [64; 77]	73 [67; 77]	69 [67; 77]
ЛП см / LA cm	4.6 [4.4; 5]	4.7 [4.6; 5.1]	4.6 [4.15; 5.2]	4.5 [4.3; 5]
КДР см / EDD cm	5.8 [5.3; 6.2]	5.8 [5.55; 6.35]	5.9 [5.8; 6.6]	5.78 [5.5; 6.4]
ФВ % / EF%	60 [55; 65]	57 [53.5; 62]	59 [54; 64.5]	60 [58; 65]
ИММЛЖ г/м ² / LVMI g/m ²	123 [105; 157]	100 [95; 108.5]*	143 [106.5; 151]*	148 [107; 152]*

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различия по отношению к группе сравнения; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЛП – левое предсердие; КДР – конечно-диастолический размер; ФВ – фракция выброса; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка. ФП – фибрилляция предсердий; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; АО – абдоминальное ожирение; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; МЕДиана – среднее значение ненормально распределенных показателей; ИКИ – ИнтерКвантильный Интервал; ЧСС – частота сердечных сокращений; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Note: * – $p < 0.05$ significant differences in relation to the comparison group; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; LA – left atrium; EDD – end-diastolic dimension; EF – ejection fraction; LVMI – left ventricular myocardial mass index. AF – atrial fibrillation; DM – diabetes mellitus; AO – abdominal obesity; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; median – the average value of abnormally distributed indicators; IQR – interquartile range; AH – arterial hypertension.

лечению. Пациенты чаще отмечали, что относились невнимательно к часам приема препаратов и что пропускали прием, если себя чувствовали плохо.

Кроме этого, проводилась оценка приверженности к проводимой антиаритмической терапии по всем 4 представленным клиническим группам, где неприверженными лечению считали пациентов, набравших 4 балла, приверженными лечению – 2 и менее баллов (Табл. 4).

Таким образом, приверженность к антиаритмической терапии была зафиксирована достоверно ниже у всех включенных в исследование пациентов, а при сравнительном анализе между клиническими группами не было выявлено достоверных различий.

Обсуждение

Несмотря на то, что ФП наиболее часто встречается у лиц с различными проявлениями ИБС, все чаще она диагностируется и у больных АГ, не страдающих ИБС. Увеличивающееся внимание к этой стороне осложнений АГ определяется ее значением не только для формирования уровня смертности, но и влиянием на качество жизни [12]. В настоящем исследовании среди больных с ФП и АГ было выявлено 66% с сопутствующей экстракардиальной коморбидной патологией. Эксперты говорят о том, что ФП следует рассматривать как ассоциированное и патогенетическое проявление гипертонической болезни [13]. Мы проводили суточное мониторирование артериального давления для оценки эффективности антигипертензивной терапии. Целевых уровней АД достигли через 3 месяца 61,7% пациентов, через 12 месяцев – 92,9%. Многие органические заболевания сердца могут запустить медленный, но прогрессирующий процесс ремоделирования желудочков и предсердий. Пролиферация и дифференцировка фибробластов в миофибробласты в предсердиях, накопление соединительной ткани и фиброз являются отличительной чертой этого процесса. В данном исследовании это подтверждено увеличением маркеров ремоделирования и фиброза – галектина-3 и натрийуретического пептида во всех клинических группах. Несмотря на то, что средний уровень NT-proBNP укладывается в референсный интервал, в группах пациентов были обнаружены наивысшие значения данного показателя, а у 19,1% из них он превышал

референсные значения. Уровень галектина-3 в сыворотке крови у больных АГ с ФП в сочетании с коморбидными заболеваниями был повышен.

Проводилось наблюдение за больными с ФП в сочетании с АГ, СД, АО и ХОБЛ в течение года для оценки частоты повторных госпитализаций по поводу прогрессирования ФП. Доказано, что пациенты, которым была проведена МТ, госпитализировались по поводу повторных приступов ФП достоверно чаще по сравнению с группой пациентов, которым проводилась ЭИТ, начиная с 5 месяца наблюдения.

ФП повышает риск развития мозгового инсульта в пять раз и увеличивает связанную с ним смертность в два раза, а также приводит к усугублению течения ХСН и повышению частоты госпитализаций [14]. При сочетании четырех диагнозов сердечно-сосудистой патологии (ФП, АГ, ИБС и ХСН) риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений выше, чем при каждом из них в отдельности. В представленном исследовании не было выявлено ни одного случая смерти. Ишемический инсульт случился у трех пациентов с СД [15].

Так как ХСН – это конечный этап сердечно-сосудистого континуума, и прогноз жизни больных с ХСН зависит от скорости ее прогрессирования, частота пароксизмов ФП и длительность сохранения синусового ритма между приступами являются важными составляющими для больного с ФП.

Говоря о приверженности к лечению, мы обнаружили, что она не зависит от сопутствующих заболеваний. Отсюда нет необходимости в дополнительной

Таблица 4. Сопоставление данных по приверженности в клинических группах

Table 4. Comparison of the adherence between the clinical groups

Группы / Groups ФП+ / AF+	Приверженные / Adhered	Не приверженные / Non-adhered
АГ / AH	25,47% [34%; 60%]	74,53% [34%; 82%]*
СД / DM	11,21% [12%; 33%]	88,79% [57%; 93%]*
АО / AO	48,84% [80%; 96%]	51,16% [39%; 66%]*
ХОБЛ / COPD	31,48% [45%; 71%]	68,52% [42%; 80%]*

Примечание: * – статистически значимо различающиеся показатели; ФП – фибрилляция предсердий; АГ – артериальная гипертония; СД – сахарный диабет; АО – абдоминальное ожирение; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.
Note: * – statistically significantly different indicators; AF – atrial fibrillation; AH – arterial hypertension; DM – Diabetes mellitus; AO – abdominal obesity; COPD – chronic obstructive pulmonary disease.

Таблица 3. Результаты опроса по тесту Мориски-Грина всех пациентов

Table 3. The results of the Morisky-Green test

Вопросы / Questions	Да / Yes	Нет / Not
Забывали ли Вы когда-нибудь принимать лекарства? / Have you ever forgotten to take medicine?	84 (40,57%)	123 (59,42%)
Относитесь ли Вы невнимательно к часам приема лекарств? / Do you carelessly about the hours of taking the medicine?	112 (54,10%)	95 (45,89%)
Пропускаете ли Вы прием лекарств, если чувствуете себя хорошо? / Do you skip medication if you feel good?	39 (18,35%)	168 (81,15%)
Если Вы чувствуете себя плохо после приема препаратов, пропускаете ли Вы следующий прием? / If you feel bad after taking the drugs, do you miss the next one?	107 (51,9%)	100 (48,30%)

работе по повышению приверженности в отдельных группах пациентов, а надо говорить об этом в целом, поскольку общая приверженность остается низкой. Взаимоотношения врача и больного, основанные на доверии, уважении и взаимопонимании, несомненно, способствуют повышению удовлетворенности пациента, приверженности к лечению и улучшению состояния его здоровья.

Заключение

ФП отмечается с высокой частотой у больных артериальной гипертензией и сопутствующей экстракардиальной патологией, в том числе при наличии сахарного диабета, абдоминального ожирения и хронической обструктивной болезни легких. У пациентов с большей длительностью АГ продолжительность синусового ритма на фоне ЭИТ была

достоверно меньше, чем у больных на фоне МТ. Приверженность к антиаритмической терапии была низкой у всей когорты обследованных, при сравнительном анализе между клиническими группами достоверных различий в приверженности не было выявлено.

Конфликт интересов

Л.Д. Хидирова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.А. Яхонтов заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.А. Зенин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Хидирова Людмила Даудовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1250-8798

Яхонтов Давыд Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4735-5178

Зенин Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», Новосибирск, Российская Федерация.

Вклад авторов в статью

ХЛД – вклад в концепцию исследования, получение и анализ данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ЯДА – вклад в концепцию исследования, получение и анализ данных, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ЗСА – вклад в концепцию исследования, получение и анализ данных, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Author Information Form

Khidirova Lyudmila D., PhD, Associate Professor at the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1250-8798

Yakhontov Davyd A., PhD, Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4735-5178

Zenin Sergey A., PhD, Head of the Department of Surgical Treatment of Complicated Cardiac Arrhythmias and Pacing, Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary, Novosibirsk, Russian Federation.

Author Contribution Statement

KhLD – contribution to the concept of the study, data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

YaDA – contribution to the concept of the study, data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

ZSA – contribution to the concept of the study, data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чазов Е.И., Голицына С.П. Руководство по нарушениям ритма сердца. М: ГЭОТАР-Медиа, 2010 p232-99
2. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Российский кардиологический журнал. 2017;7(147):7–86

doi: 10.15829/1560-4071-2017-7-7-86

3. Proietti M., Laroche C., Nieuwlaat R., Crijns H-J.G.M., Maggioni A.P.5 Lane D.A., Boriani G., Lip G.Y.H.; EORP-AF General Pilot Registry; Euro Heart Survey on AF Investigators.

Increased burden of comorbidities and risk of cardiovascular death in atrial fibrillation patients in Europe over ten years: A comparison between EORP-AF pilot and EHS-AF registries. *Eur J Intern Med.* 2018 doi:10.1016/j.ijcard.2018.05.016.

4. Apostolakis S., Sullivan R.M., Olshansky B., Lip G.Y. Left ventricular geometry and outcomes in patients with atrial fibrillation: the AFFIRM Trial. *Int J Cardiol.* 2014;170(3):303-8. doi:10.1016/j.ijcard.2013.11.002.

5. Барбараш О.Л., Усольцева Е.Н. Лечение сердечной недостаточности под контролем концентрации натрийуретических пептидов. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2014;(1):67-74. doi:10.17802/2306-1278-2014-1-67-74

6. Weijts B., Pisters R., Nieuwlaat R., Breithardt G., Le Heuzey J.Y., Vardas P.E., Limantoro I., Schotten U., Lip G.Y., Crijns H.J. Idiopathic atrial fibrillation revisited in a large longitudinal clinical cohort *Europace.* 2012;14(2):184-90. doi:10.1093/europace/eur379.

7. Ogawa H., An Y., Ikeda S., Aono Y., Doi K., Ishii M., Iguchi M., Masunaga N., Esato M., Tsuji H., Wada H., Hasegawa K., Abe M., Lip G.Y.H., Akao M.; Fushimi AF Registry Investigators. Progression From Paroxysmal to Sustained Atrial Fibrillation Is Associated With Increased Adverse Events. *Stroke.* October 2018;49(10): 2301-2308. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021396.

8. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R., Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360:1903-13.

9. 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;173(2):149-156. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.1561M

10. Малыш Е. Ю., Дробышева Е. С., Чернов А. В. Хроническая обструктивная болезнь легких и поражение сердечно-сосудистой системы. Молодой ученый. 2014;5:145-148.

11. Katritsis, D. G., Boriani, G., Cosio, F. G., Hindricks, G., Jais, P., Josephson, M. E., Keegan R., Kim Y.H., Knight B.P., Kuck K.H., Lane D.A., Lip G.Y.H., Malmberg H., Oral H., Pappone C., Themistoclakis S., Wood K.A., Blomström-Lundqvist C. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on the management of supraventricular arrhythmias,

endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECE). *European Heart Journal,* 39(16), 1442-1445. doi:10.1093/eurheartj/ehw455

12. Pokushalov E., Romanov A., Corbucci G., Artyomenko S., Turov A., Shirokova N., Karaskov A. Use of an implantable monitor to detect arrhythmia recurrences and select patients for early repeat catheter ablation for atrial fibrillation: a pilot study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4(6):823-31. doi:10.1161/CIRCEP.111.964809.

13. Castiglioni P., Lazzeroni D., Coruzzi P., Faini A. Corrigendum to: Multifractal-Multiscale Analysis of Cardiovascular Signals: A DFA-Based Characterization of Blood Pressure and Heart-Rate Complexity by Gender. *Complexity.* 2018; 2018: 4801924. doi:10.1155/2018/5426860

14. Schnabel R.B., Yin X., Gona P., Larson M.G., Beiser A.S., McManus D.D., Newton-Cheh C., Lubitz S.A., Magnani J.W., Ellinor P.T., Seshadri S., Wolf P.A., Vasan R.S., Benjamin E.J., Levy D. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet.* Jul 11; 386(9989):154-62. doi:10.1016%2FS0140-6736(14)61774-8.

15. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace,* 2017;9(6):335-379. doi: 10.1093/europace/eum120

16. Le Heuzey, J. Y., De Ferrari, G. M., Radzik, D., Santini, M., Zhu, J., & Davy, J. M. (2010). A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: The dionysos study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010 Jun 1;21(6):597-605. doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.01764.x.

REFERENCES

1. Chasov E.I., Golycyna S.P. Guide to Cardiac Arrhythmias. Moscow: Geotar-Media, 2010 p232-99 (in Russian)

2. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;7(147):7-86 (in Russian) doi: 10.15829/1560-4071-2017-7-86

3. Proietti M., Laroche C., Nieuwlaat R., Crijns H.-J.G.M., Maggioni A.P. Lane D.A., Boriani G., Lip G.Y.H.; EORP-AF General Pilot Registry; Euro Heart Survey on AF Investigators. Increased burden of comorbidities and risk of cardiovascular death in atrial fibrillation patients in Europe over ten years: A comparison between EORP-AF pilot and EHS-AF registries. *Eur J Intern Med.* 2018 doi:10.1016/j.ijcard.2018.05.016.

4. Apostolakis S., Sullivan R.M., Olshansky B., Lip G.Y. Left ventricular geometry and outcomes in patients with atrial fibrillation: the AFFIRM Trial. *Int J Cardiol.* 2014;170(3):303-8. doi:10.1016/j.ijcard.2013.11.002.

5. Barbarash O.L., Usoltseva E.N. Heart failure treatment under control of natriuretic peptides concentration. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2014;(1):67-74. (in Russian) doi:10.17802/2306-1278-2014-1-67-74

6. Weijts B., Pisters R., Nieuwlaat R., Breithardt G., Le Heuzey J.Y., Vardas P.E., Limantoro I., Schotten U., Lip G.Y., Crijns H.J. Idiopathic atrial fibrillation revisited in a large longitudinal clinical cohort *Europace.* 2012;14(2):184-90. doi:10.1093/europace/eur379.

7. Ogawa H., An Y., Ikeda S., Aono Y., Doi K., Ishii

M., Iguchi M., Masunaga N., Esato M., Tsuji H., Wada H., Hasegawa K., Abe M., Lip G.Y.H., Akao M.; Fushimi AF Registry Investigators. Progression From Paroxysmal to Sustained Atrial Fibrillation Is Associated With Increased Adverse Events. *Stroke.* October 2018;49(10): 2301-2308. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021396.

8. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R., Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360:1903-13.

9. 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;173(2):149-156. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.1561M

10. Malysh E.Yu., Drobysheva Ye.S., Chernov A.V. Chronic obstructive lung disease and damage to the cardiovascular system. *Young Scientist.* 2014;5:145-148. (in Russian)

11. Katritsis, D. G., Boriani, G., Cosio, F. G., Hindricks, G., Jais, P., Josephson, M. E., Keegan R., Kim Y.H., Knight B.P., Kuck K.H., Lane D.A., Lip G.Y.H., Malmberg H., Oral H., Pappone C., Themistoclakis S., Wood K.A., Blomström-Lundqvist C. European Heart Rhythm Association (EHRA)

consensus document on the management of supraventricular arrhythmias, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECE). *European Heart Journal*, 39(16), 1442-1445. doi:10.1093/eurheartj/ehw455

12. Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G., Artyomenko S., Turov A., Shirokova N., Karaskov A. Use of an implantable monitor to detect arrhythmia recurrences and select patients for early repeat catheter ablation for atrial fibrillation: a pilot study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(6):823-31. doi:10.1161/CIRCEP.111.964809.

13. Castiglioni P., Lazzeroni D., Coruzzi P., Faini A. Corrigendum to: Multifractal-Multiscale Analysis of Cardiovascular Signals: A DFA-Based Characterization of Blood Pressure and Heart-Rate Complexity by Gender. *Complexity*. 2018; 2018: 4801924. doi:10.1155/2018/5426860

14. Schnabel R.B., Yin X., Gona P., Larson M.G., Beiser A.S., McManus D.D., Newton-Cheh C., Lubitz S.A, Magnani J.W., Ellinor P.T., Seshadri S., Wolf P.A., Vasan R.S., Benjamin E.J., Levy D. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. Jul 11; 386(9989):154-62. doi:10

.1016%2FS0140-6736(14)61774-8.

15. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace*, 2017;9(6):335-379. doi: 10.1093/europace/eum120

16. Le Heuzey, J. Y., De Ferrari, G. M., Radzik, D., Santini, M., Zhu, J., & Davy, J. M. (2010). A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: The dionysos study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010 Jun 1;21(6):597-605. doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.01764.x.

Для цитирования: Л.Д. Хидирова, Д.А. Яхонтов, С.А. Зенин. Особенности течения фибрилляции предсердий у пациентов с коморбидностью в зависимости от проводимой терапии. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019; 8 (2): 21-29. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-21-29

To cite: L.D. Khidirova, D.A. Yakhontov, S.A. Zenin. Atrial fibrillation in comorbid patients depending on the treatment regiment. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019; 8 (2): 21-29. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-21-29



УДК 616.12+615.356+577.161.2

DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-2-30-36

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

И.С. Ковригин, М.М. Петрова, Д.С. Каскаева ✉, И.В. Романова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Партизана Железняка, 1, Красноярск, 660021

Основные положения

- Проведен фармакоэкономический анализ трех антигипертензивных препаратов, которые традиционно используются для коррекции артериальной гипертензии у лиц молодого возраста, представлены побочные эффекты и алгоритм выбора с позиции эффективности и безопасности.

Цель	Оценить фармакоэкономическую эффективность трех антигипертензивных препаратов, используемых для оптимизации уровня артериального давления у лиц молодого возраста.
Материалы и методы	В исследование включены 250 пациентов, которые были разделены на три группы: пациентам первой группы (n = 131) проводили монотерапию ингибитором ангиотензинпревращающегося фермента Рамиприлом, пациентам из второй и третьей групп назначали комбинированную терапию (n = 119) препаратами Периндоприл+Амлодипин и Рамиприл+Амлодипин.
Результаты	В группе пациентов, принимающих Рамиприл, средняя суточная доза составила 10 мг; в группе пациентов, принимающих Эгипрес – 5/10 мг/сут; в группе пациентов, принимающих Периндоприл+Амлодипин – 5/5 мг/сут. При дозе, оптимально снижающей артериальное давление, стоимость лечения препаратом Рамиприл осталась прежней, в то время как стоимость лечения препаратом Периндоприл+Амлодипин снизилась до 37400,00, а Рамиприл+Амлодипин – до 45218,00 руб. в год. Сравнительная оценка частоты побочных эффектов препаратов у 4,76% больных, принимающих данные лекарственные средства, наблюдались нежелательные эффекты в виде кашля, головокружения, резкого снижения уровня артериального давления, аллергического дерматита, тошноты. Наименьшее количество побочных эффектов наблюдалось у пациентов, принимающих Периндоприл+Амлодипин, а наибольшее – у больных, принимающих Рамиприл (3,5% и 6,5% соответственно).
Заключение	В ходе сравнения трех групп препаратов не получено достоверного различия препаратов по антигипертензивному эффекту, однако при лечении препаратом Периндоприл+Амлодипин было зарегистрировано наименьшее количество побочных эффектов, большинство из которых были кратковременными и от слабой до умеренной степени выраженности.
Ключевые слова	Фармакоэкономика • Артериальная гипертензия • Молодой возраст

Поступила в редакцию: 23.02.19; поступила после доработки: 30.04.19; принята к печати: 20.05.19

PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF ANTIHYPERTENSIVE DRUGS FOR OPTIMIZING BLOOD PRESSURE IN YOUNG ADULTS

I.S. Kovrigin, M.M. Petrova, D.S. Kaskaeva ✉, I.V. Romanova

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F.Voino-Yasenetsky, 1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022

Highlights

- Pharmacoeconomic analysis of three antihypertensive drugs, routinely used for treating arterial hypertension in young adults has been performed. The side effects and hypertension treatment algorithm are presented from the standpoint of efficacy and safety.

Для корреспонденции: Каскаева Дарья Сергеевна, e-mail: dashakas.ru@mail.ru, тел.: +79135396446; адрес: 660021, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Corresponding author: Kaskaeva Darya S., e-mail: dashakas.ru@mail.ru, phone: +79135396446; address: Russian Federation, 660021, Krasnoyarsk, 1, Partizana Zheleznyaka St.

Aim	To evaluate the pharmacoeconomic analysis of three antihypertensive drugs routinely used to optimize blood pressure in young adults.
Methods	250 patients were recruited to the study and subdivided into three groups: Group 1 patients (n = 131) received monotherapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril; Group 2 and 3 patients (n = 119) received combination therapy with perindopril + amlodipine and ramipril + amlodipine.
Results	The group of patients receiving ramipril had the average daily dose of 10 mg, patients taking egipres received 5/10 mg daily, and patients receiving prestans took 5/5 mg daily. Thus, the cost of treatment with ramipril at the dose optimally reducing blood pressure remained the same, while the cost of treatment with prestans decreased up to 37400.00 RUB, and egipres up to 45218.00 RUB. 4.76% of patients who received these antihypertensive medicines experienced side effects, namely cough, dizziness, a sharp decrease in blood pressure, allergic dermatitis, nausea. The least rate of side effects occurred in patients who received perindopril, whereas the highest was recorded in the group of patients receiving ramipril (3.5% vs. 6.5%, respectively).
Conclusion	No significant differences found in the antihypertensive effects between three groups of drugs (ramipril, prestans, egipres). All three medicines included in this study effectively reduced blood pressure. However, prestans was associated with the least rate of side effects. Most side effects were short-term and of mild to moderate severity.
Keywords	Pharmacoeconomic analysis • Blood pressure • Arterial hypertension • Young age

Received: 23.02.19; received in revised form: 30.04.19; accepted: 20.05.19

Список сокращений

АД – артериальное давление	МНН – международное непатентованное наименование
АПФ – ангиотензинпревращающийся фермент	

Введение

В последние годы вырос интерес к проблемам экономической оценки эффективности лечения различных заболеваний у лиц молодого возраста, что обусловлено появлением альтернативных методов терапии, большого количества новых дорогостоящих медицинских технологий, лекарственных препаратов, повышением стоимости медицинских услуг, а также относительной ограниченностью денежных средств, выделяемых на здравоохранение. При ведении пациентов с артериальной гипертензией сразу необходимо использовать те классы препаратов, которые доказали свою высокую эффективность, безопасность и приверженность на протяжении всего сердечно-сосудистого континуума [1].

Материалы и методы

Работа выполнена на кафедре поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КрасГМУ). Клиническое обследование больных проводилось на базе отделения общей врачебной практики КрасГМУ. Обязательным и необходимым условием включения па-

циентов в исследование было получение письменного информированного согласия на участие и проведение исследования, подтвержденное положительным решением этического комитета ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. От каждого пациента было получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании, проведение дополнительных методов диагностики и лечения в соответствии со статьей 32 «Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» (в ред. Федерального закона от 01.12.2004 № 151-ФЗ).

Всего 250 пациентов были разделены на три группы. Первая группа (n = 131) принимала монотерапию ингибитором ангиотензинпревращающегося фермента (АПФ) Хартиллом (МНН рамиприл), вторая и третья группа принимала комбинированную терапию (n = 119) препаратами Престанс (МНН Периндоприл+Амлодипин) и Эгипрес (МНН Рамиприл+Амлодипин).

Критерии включения пациентов в исследование:

- лица с эссенциальной артериальной гипертензией с низким и средним сердечно-сосудистым риском в возрасте от 19 до 44 лет;
- наличие информированного согласия.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- отказ от участия в исследовании;

- участие пациента в других клинических исследованиях;
- симптоматическая артериальная гипертензия;
- сопутствующие заболевания внутренних органов в стадии обострения или декомпенсации;
- непереносимость и противопоказания к приему ингибитора АПФ, антагонистов кальция.

Результаты

Фармакоэкономика – направление экономики здравоохранения, анализирующее стоимость (затраты) и последствия (результаты) применения лекарственных средств. Фармакотерапия сегодня является наиболее динамично развивающимся сектором не только общественного здравоохранения, но и экономики в целом, потребляющим все более и более средств [5, 7, 9].

Цель формулярной системы заключается не просто в сокращении затрат на закупку лекарственных препаратов, но сокращении объемов совокупных затрат, необходимых для лечения определённого заболевания, т.е. оптимизация лечения в сочетании с контролем над лекарственными расходами.

Способами для достижения этой цели являются: оценка качества фармакотерапии (эффективности и безопасности) и эффективно-затратное лекарственное обеспечение. В обоих случаях проведение фармакоэкономического анализа оптимизирует конечный результат.

В отношении к лекарственным средствам клинико-экономический анализ получил название «фармакоэкономический анализ». Это методология сравнительной оценки качества двух и более методов лекарственного лечения на основе комплексного взаимосвязанного учёта результатов медицинского вмешательства и затрат на его выполнение. Фармакоэкономический анализ может проводиться в рамках проспективного или ретроспективного исследования, а также путём моделирования. В настоящее время фармакоэкономика становится все более важным элементом управления качеством и эффективностью медицинской помощи, ее стандартизацией.

Данная работа посвящена исследованию разных схем применения антигипертензивных препаратов у лиц молодого возраста с артериальной гипертензией низкого и среднего сердечно-сосудистого риска.

I. Рамиприл (Хартил)

II. Периндоприл+Амлодипин (Престанс)

III. Рамиприл+Амлодипин (Эгипрес)

При сравнении полученных данных на российском и международном уровне использовалась так называемая Определенная Дневная Доза, предложенная Центром статистики и методологии при ВОЗ по исследованию лекарственных препаратов [1]. Эта единица измерения позволяет проводить сравнение исследований независимо от ценовых различий и форм выпуска, не отражая рекомендуемую или фактически используемую дозу. Одна эквивалентная доза равна 1 таблетке используемого лекарства. Стоимость использованных препаратов рассчитывалась, исходя из их средней оптовой стоимости на

российском рынке. Данные взяты из Государственного реестра цен на лекарственные средства (декабрь 2016 г.) и из прайс-листов фирмы «Фармация».

Наиболее простым является проведение ABC/VEN анализа.

ABC анализ представляет собой метод распределения (ранжирования) лекарственных препаратов по трём группам в соответствии с их годовым потреблением (стоимость единицы отпуска умноженная на годовое использование).

1-й класс А – 10–20% препаратов, на которые расходуется 70–80% от финансирования на лекарственные средства.

2-й класс В – 10–20% препаратов, на которые расходуется 15% от лекарственного бюджета.

3-й класс С – 60–80% препаратов, на которые в сумме расходуется не более 5% финансирования на лекарственные средства.

VEN анализ или метод оценки эффективности использования лекарственных средств проводится параллельно с ABC анализом и позволяет установить приоритеты отбора лекарственных препаратов для закупок и формирования Формуляра в соответствии с классификацией их на жизненно-важные (Vital), необходимые (Essential), второстепенные (Non-essential).

- Жизненно-важные (Vital) – лекарственные препараты, важные для спасения жизни, имеющие опасный для жизни синдром отмены, постоянно необходимые для поддержания жизни (инсулины, стероиды, бета-блокаторы и т.п.).

- Необходимые (Essential) – лекарственные препараты, эффективные при лечении менее опасных, но серьёзных заболеваний.

- Второстепенные (Non-essential) – лекарственные препараты для лечения лёгких заболеваний, лекарства сомнительной эффективности, дорогостоящие лекарства, используемые с симптоматическими показаниями.

Этап 1. Составление таблицы используемых препаратов.

Анализ материалов cost-of-illness («стоимость болезни») cost-minimization analysis («минимизация затрат») свидетельствует, что наиболее дорогое лечение в исследовании было при назначении препарата Престанс, а дешёвое – Рамиприл. Показатель разницы затрат составил 7501 рубль.

Следующим этапом являлась оценка средней суточной дозы препарата (в мг/сут), при которой происходило достоверное снижение уровня артериального давления (АД) в каждой группе больных (Рис. 1).

Таким образом, в группе пациентов, принимающих Рамиприл, средняя суточная доза составила 10 мг; в группе пациентов, принимающих Эгипрес 5/10 мг/сут; в группе пациентов, принимающих Престанс 5/5 мг/сут.

Далее нами был проведен сравнительный анализ оценочной стоимости лечения пациентов трех групп за 6 месяцев при средней дозе используемых гипотензивных препаратов (Табл. 2).

Из представленной таблицы следует, что стоимость лечения при максимальной дозе препаратов за 6 месяцев составила: Престанс – 57390,00 руб., Эгипрес – 50976,00 руб., Рамиприл – 12384,00 руб.

Однако при дозе оптимально снижающей артериальное давление, стоимость лечения препаратом Рамиприл осталась прежней, в то время как стоимость лечения препаратом Престанс снизилась до 37400,00, а Эгипрес – до 45218,00 руб.

Далее нами был проведен анализ «стоимость-эффективность», который объединяет информацию как об оценочной стоимости антигипертензивного препарата, так и об его эффективности.

Анализ позволяет проводить сравнительную оценку соотношения материальных затрат и полученного эффекта (результата) при двух и более пре-

паратов, эффективность которых различна, а результаты измеряются в одних и тех же единицах (Рис. 2).

Из представленных рисунков видно, что все три группы не различались по антигипертензивному эффекту, хотя наиболее выраженный эффект через месяц был отмечен в II и III группах соответственно, а через 6 месяцев – наиболее выраженный эффект был во всех трех группах.

В Табл. 3, отражающей соотношение затраты/эффективность, показано, что все три препарата оказывали сравнимый антигипертензивный эффект, при этом стоимость снижения АД на 1 мм рт.ст. была самой наименьшей у препарата Рамиприл, а самой высокой – при лечении препаратом Эгипрес.

Кроме того, при анализе соотношения стоимость/эффективность была проведена оценка динамики

Таблица 1. Используемые препараты для проведения ABC/VEN анализа
Table 1. Antihypertensive medicines used in the ABC-VEN matrix analysis

Наименование препарата, форма выпуска, производитель / Drug name, product form, manufacturer	Цена за упаковку, руб. / price per packaging, RUB	Израсходовано в 2017 г. упаковок на 1 пациента / Spent in 2017	Общая стоимость, руб. / Overall cost, RUB
Рамиприл (табл. 10 мг №30) фирмы Egis / Ramipril (tablet 10 mg No. 30), Egis	172,00	12	2064,00
Периндоприл+Амлодипин (табл. 5 мг + 10 мг №30) (табл. 10 мг + 10 мг №30) фирмы Servier / Perindopril+Amlodipine (tablet 5 mg + 10 mg №30) (tablet 10 mg + 10 mg No. 30), Servier	718 / 877	6 / 6	4303,00+5262,00=9565
Рамиприл+Амлодипин (табл. 5 мг + 10 мг №30) (табл. 10 мг + 10 мг №30) фирмы Egis / Ramiprili+Amlodipine (tablet 5 mg + 10 mg №30) (tablet 10 mg + 10 mg No. 30), Egis	647 / 769	6 / 6	3882,00+4614,00=8496

Таблица 2. Сравнительный анализ оценочной стоимости лечения
Table 2. Comparative analysis of the estimated treatment cost

Название препарата / Name	Стоимость лечения за 6 месяцев при максимальной дозе препарата (руб) / The cost per the course of treatment (6 months) with the maximum dosage (RUB)	Стоимость лечения за 6 месяцев при дозе, оптимально снижающей АД (руб) / The cost per the course of treatment (6 months) with the optimal dose reducing BP (RUB)
Рамиприл / Ramipril	12384,00	12384,00
Престанс / Prestans	57390,00	37400,00
Эгипрес / Egiress	50976,00	45218,00

Примечание: АД – артериальное давление.
Note: BP – blood pressure.

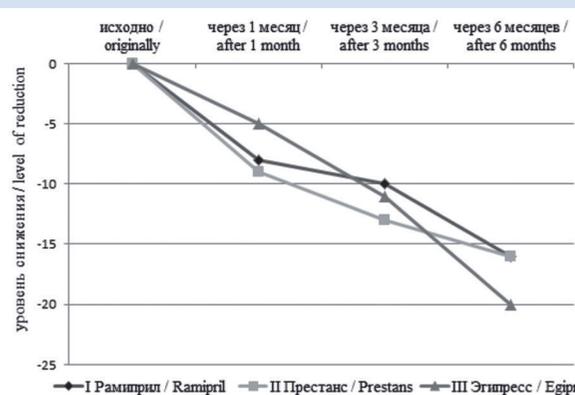


Рисунок 1. Снижение уровня систолического АД на фоне различных ингибиторов АПФ

Figure 1. Effects of ACE inhibitors on the reduction of systolic blood pressure

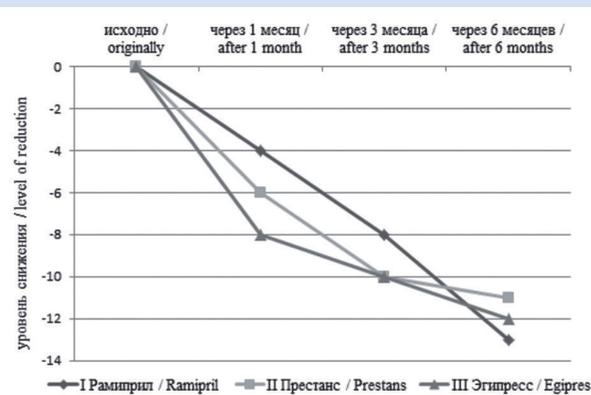


Рисунок 2. Снижение уровня диастолического АД на фоне различных ингибиторов АПФ

Figure 2. Effects of ACE inhibitors on the reduction of systolic blood pressure

индекса массы миокарда левого желудочка г/м^2 за 6 месяцев гипотензивной терапии (Табл. 4).

Из данной таблицы видно, что препарат Престанс в наибольшей степени оказывал влияние на снижение индекса массы миокарда левого желудочка, при этом стоимость снижения у него была 929,54.

Согласно протоколу исследования изучение эффективности лекарственного препарата в обязательном порядке проводится параллельно изучению его побочных эффектов.

Оценка частоты побочных эффектов исследуемых препаратов

Всего отмечено 135 случаев побочных эффектов. Частота встречаемости побочных эффектов

исследуемых препаратов отражена в Табл. 5.

Сравнительная оценка частоты побочных эффектов препаратов показала, что у 4,76% больных, принимающих данные лекарственные средства, наблюдались нежелательные эффекты в виде кашля, головокружения, резкого снижения уровня артериального давления, аллергического дерматита, тошноты. Однако ни один из пациентов из трех групп не прекратил назначенного лечения в связи с тем, что указанные побочные эффекты были незначительно выраженными и кратковременными. Наименьшее количество побочных эффектов наблюдалось у пациентов, принимающих Престанс, а наибольшее – у больных, принимающих Рамиприл.

В России зарегистрировано большое число лекарственных препаратов, в том числе дженериков,

Таблица 3. «Затраты-эффективность» (CEA)
Table 3. "Cost-effectiveness" (CEA)

Наименование группы лекарственных препаратов, производитель / Name, manufacturer	Δ САД мм рт.ст. (Ef) / Δ SBP mm Hg (Ef)	Стоимость эффекта у одного пациента (DC) / cost of effect per one patient (DC)	CEA (DC / Ef)
Рамиприл / Ramipril	-16	2064,00	129,00
Престанс / Prestans	-20	9565,00	478,00
Эгипрес / Egipres	-16	8496,00	531,00

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; CEA – соотношение «затраты/эффективность».
Note: SBP – systolic blood pressure, CEA – cost-effectiveness analysis; DC – direct cost; Ef – application efficiency.

Таблица 4. «Затраты-эффективность» (CEA)
Table 4. "Cost-effectiveness" (CEA)

Наименование лекарственного препарата, производитель / Name and manufacturer	Δ ИММЛЖ г/м^2 (Ef) / LV mass index г/м^2 (Ef)	Стоимость эффекта у одного пациента (DC) / Value of the effect per one patient (DC)	CEA (DC / Ef)
Рамиприл / Ramipril	-3,08	2064,00	670,12
Престанс / Prestans	-10,29	9565,00	929,54
Эгипрес / Egipres	-5,81	8496,00	1462,30

Примечание: ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; CEA – соотношение «затраты/эффективность»; DC – прямые затраты; Ef – эффективность применения.
Note: LV – left ventricle, CEA – cost-effectiveness analysis; DC – direct cost; Ef – application efficiency.

Таблица 5. Частота встречаемости побочных эффектов исследуемых препаратов
Table 5. The rate of side effects of the studied drugs

Побочные эффекты / Side	Рамиприл / Ramipril n = 131	Престанс / Prestans n = 46	Эгипрес / Egipres n = 73	Общая группа / General group n = 250	p (Рамиприл / Престанс) / (Ramipril / perstans)	p (Рамиприл / Эгипрес) / (ramipril / egipres)
Кашель / Cough	18 (13,7%)	2 (4,3%)	10 (13,6%)	30 (31,6%)	p<0,001	p>0,05
Артериальная гипотония / Arterial hypotension	3 (2,2%)	2 (4,3%)	4 (5,4%)	9 (11,9%)	p<0,05	p<0,05
Головокружение / Vertigo	6 (4,5%)	3 (6,5%)	2 (2,7%)	11 (13,7%)	p<0,05	p<0,05
Сонливость / Drowsiness	10 (7,6%)	3 (6,5%)	8 (10,9%)	21 (25%)	p>0,05	p<0,05
Шум в ушах / Tinnitus	6 (4,5%)	2 (4,3%)	4 (5,4%)	12 (14,2%)	p>0,05	p>0,05
Сердцебиение / Heartbeat	3 (2,2%)	2 (4,3%)	3 (4,1%)	8 (10,6%)	p<0,05	p<0,05
Тошнота / Nausea	2 (1,5%)	2 (4,3%)	(2,7%)	6 (8,5%)	p<0,05	p>0,05
Диспепсия / Dyspepsia	10 (7,6%)	2 (4,3%)	10 (13,6%)	22 (25,5%)	p<0,05	p<0,05
Гипокалиемия / Hypokalemia	2 (1,5%)	0	4 (5,4%)	6 (6,9%)	p<0,05	p<0,05
Сухость во рту / Dry mouth	2 (1,5%)	0	4 (5,4%)	6 (6,9%)	p<0,05	p<0,05
Отеки / Swelling	2 (1,5%)	2 (4,3%)	2 (2,7%)	6 (8,5%)	p<0,05	p>0,05
Всего / Total	64 (4,3%)	18 (3,5%)	53 (6,5%)	135 (14,3%)		

использующихся для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Это затрудняет работу врача. В обычной клинической практике антигипертензивные препараты назначаются эмпирически, при этом зачастую основными критериями являются два пути назначения с учетом их стоимости: либо рекомендуются дешевые лекарственные средства, либо, напротив, чрезвычайно дорогие. Ни тот, ни другой путь не является оптимальным, так как дешевым может оказаться препарат, не отвечающий мировым стандартам, а дорогой препарат, несмотря на хорошую эффективность и безопасность, может не иметь клинических преимуществ. Вследствие этого выбор препарата должен быть обоснованным в каждой клинической группе больных, что заставляет врача искать «золотую середину», используя различные препараты. Условием объективного поиска оптимального медикаментозного препарата являются данные фармакоэкономического анализа применения лекарственных средств [1, 3, 5].

Обсуждение

Проведено сравнительное изучение трех групп препаратов: Рамиприл, Престанс, Эгипрес, относящихся к наиболее распространенному классу антигипертензивных препаратов, применяемому в качестве гипотензивной терапии. По антигипертензивному эффекту исследуемые препараты существенно не отличались и одинаково эффективно снижали уровень артериального давления. Однако при лечении препаратом Престанс было зарегистрировано

наименьшее количество побочных эффектов, большинство из которых были кратковременными, слабой или умеренной степени выраженности. Из литературы хорошо известно, что наличие побочных эффектов ухудшает приверженность больных к лечению, ведет к увеличению количества визитов пациента для смены и подбора терапии другими препаратами. Все это, в конечном итоге, не может не отразиться на общей стоимости лечения для данного конкретного пациента [7, 10].

Заключение

Таким образом, использование фармакоэкономического анализа позволяет соотнести клинический результат с реальными финансовыми затратами, помогает найти пути оптимизации, а нередко – и пути уменьшения затрат при той же эффективности терапии, позволяет более рационально перераспределить ресурсы с точки зрения соотношения.

Конфликт интересов

И.С. Ковригин заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.М. Петрова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.С. Каскаева заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.В. Романова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Ковригин Игорь Сергеевич, аспирант кафедры поликлинической терапии и семейной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация;

Петрова Марина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация;

Каскаева Дарья Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация;

Романова Ирина Валерьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация.

Author Information Form

Kovrigin Igor S., PhD student at the Department of Outpatient Care and Family Medicine, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F.Voino-Yasenyetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Petrova Marina M., PhD, Professor, Chairperson of the Department of Outpatient Care and Family Medicine, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F.Voino-Yasenyetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Kaskaeva Darya S., PhD, Associate Professor at the Department of Outpatient Care and Family Medicine, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F.Voino-Yasenyetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Romanova Irina V., PhD, Associate Professor at the Department of Outpatient Care and Family Medicine, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F.Voino-Yasenyetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Вклад авторов в статью

КИГ – вклад в дизайн исследования, получение, интерпретация и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ПММ – вклад в дизайн исследования, получение, интерпретация и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

КДС – вклад в дизайн исследования, получение, интерпретация и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

РИВ – вклад в дизайн исследования, получение, интерпретация и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Author Contribution Statement

KIS – contribution to the design of the study, data collection, interpretation and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

PMM – contribution to the design of the study, data collection, interpretation and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

KDS – contribution to the design of the study, data collection, interpretation and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

RIV – contribution to the design of the study, data collection, interpretation and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверин Е.Е., Никитин А.Э., Созыкин А.В. Место рамиприла в современных рекомендациях по ведению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Медицинский совет. 2018; 21:34-41. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-34-41>
2. Абдуллаев Э.И., Комина Г.Н., Дергунов А.В., Дергунов А.А., Парфенов Ю.А., Белов В.Г., Прахт Т.С. Предрасположенность к развитию артериальной гипертензии у мужчин молодого возраста. Фундаментальные исследования. 2014; 10-3: 463-466.
3. Андреева Г.Ф., Оганов Р.Г. Изучение качества жизни у больных гипертонической болезнью. Терапевтический архив. 2002; 1: 8-16.
4. Артериальная гипертензия: руководство для врачей. ред. Р.Г. Оганов. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 192 с.
5. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 4: 4-14. Doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>
6. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь – основная причина, определяющая сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность в стране. Терапевтический архив. 2003; 9: 31-36.

7. Каскаева Д.С., Ковригин И.С., Петрова М.М., Зорина Е.В., Теппер Е.А., Данилова Л.К., Крылова Е.Ю. Оптимизация лечения больных с артериальной гипертензией в крупном промышленном городе (на примере города Красноярск). Уральский медицинский журнал. 2016; 136(3):137-143.
8. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Моисеев В. С. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 864 с.
9. Кобалава Ж.Д., Старостина Е.Г., Котовская Ю.В., Виллевалде С.В., Баранова Е.И., Богачев Р.С. и др. Приверженность пациентов антигипертензивной терапии и препятствие к ее улучшению. Результаты российской научно-практической программы АРГУС-2. Терапевтический архив. 2008; 3: 76-82.
10. Ковригин И.С., Каскаева Д.С. Оценка комплаентности у молодых пациентов АГ через 6 месяцев динамического наблюдения на фоне приема АГТ. Новая наука: от идеи к результату. 2016; 66 (2-2): 9-12.
11. Бритов А.Н., Поздняков Ю.М., Волкова Э.Г., Драпкина О.М., Еганян Р.А., Кисляк О.М. и др. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (6 прил. 2): 2-64.

REFERENCES

1. Averin E.E., Nikitin A.E., Nikitin I.G., Sozykin A.V. The place of ramipril in modern guidelines for the management of patients with cardiovascular diseases. Medical Council. 2018; 21:34-41. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-34-41> (In Russian)
2. Abdullaev E.I., Komina G.N., Dergunov A.V., Dergunov A.A., Parfenov Y.A., Belov V.G., Prakht T.S. Predisposition to the development of hypertension of young men. Fundamental Research. 2014; 10-3: 463-466. (In Russian)
3. Andreeva G.F., Oganov R.G. Izuchenie kachestva zhizni u bol'nyh gipertonicheskoy bolezn'yu. Terapevticheskij arhiv. 2002; 1: 8-16. (In Russian)
4. Arterial'naya gipertoniya: rukovodstvo dlya vrachej. red. R.G. Oganov. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 192 p. (In Russian)
5. Boytsov S.A., Balanova Yu. A., Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., Gatagonova T.M. et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(4):4-14. Doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14> (In Russian)
6. Gogin E.E. Hypertensive disease is the main cause of cardiovascular morbidity and mortality in Russia. Therapeutic

- archive. 2003; 9: 31-36. (In Russian)
7. Kaskaeva D.S., Kovrigin I.S., Petrova M.M., Zorina E.V., Tepper E.A., Danilova L.K., Krylova E.Y. Optimization of patients with arterial hypertension in railway workers on the example of large industrial city. Ural'skij medicinskij zhurnal. 2016; 136(3):137-143. (In Russian)
8. Kobalava Zh. D., Kotovskaya Yu. V., Moiseev V. S. Arterial'naya gipertoniya. Klyuchi k diagnostike i lecheniyu. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 864 p. (In Russian)
9. Kobalava Zh. D., Starostina E.G., Kotovskaya Yu.V., Villevalde S.V., Baranova E.I., Bogachev R.S. et al. Antihypertensive treatment compliance and obstacles to its improvement. Results of Russian program ARGUS-2. Therapeutic archive. 2008; 3: 76-82. (In Russian)
10. Kovrigin I.S., Kaskaeva D.S. Ocenka komplaentnosti u molodyh pacientov AG cherez 6 mesyacev dinamicheskogo nablyudeniya na fone prieme AGT. Novaya nauka: ot idei k rezul'tatu. 2016; 66 (2-2): 9-12. (In Russian)
11. Britov A.N., Pozdnyakov YU.M., Volkova E.G., Drapkina O.M., Eganyan R.A., Kislyak O.M. i dr. Nacional'nye rekomendacii po kardiovaskulyarnoj profilaktike. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2011; 10 (6 pril. 2): 2-64. (In Russian)

Для цитирования: И.С. Ковригин, М.М. Петрова, Д.С. Каскаева, И.В. Романова. Фармакоэкономический анализ антигипертензивных препаратов, применяемых для оптимизации уровня артериального давления у лиц молодого возраста. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019; 8 (2): 30-36. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-30-36

To cite: I.S. Kovrigin, M.M. Petrova, D.S. Kaskaeva, I.V. Romanova. *Pharmacoeconomic analysis of antihypertensive drugs for optimizing blood pressure in young adults. Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019; 8 (2): 30-36. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-30-36

УДК 616.132.2-007.271-036.12-089.193:616-073.75\085.849

DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-2-37-48

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕНТГЕНОЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ КОРРЕКЦИИ ВНУТРИСТЕНТОВЫХ РЕСТЕНОЗОВ ПОСЛЕ УСПЕШНО ВЫПОЛНЕННОЙ РЕКАНАЛИЗАЦИИ ХРОНИЧЕСКИХ ТОТАЛЬНЫХ ОККЛЮЗИЙ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

В.И. Стельмашок , О.Л. Полонецкий, О.В. Зотова, Н.П. Стриго, А.О. Зацепин, А.Н. Захаревич, А.А. Борисевич, Е.В. Ковш, И.В. Лазарева

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», ул. Розы Люксембург, 110б, Минск, Республика Беларусь, 220036

Основные положения

• Настоящая работа посвящена изучению эффективности и безопасности рентгеноэндоваскулярной коррекции внутривенных рестенозов, возникших после успешно выполненной реканализации хронических окклюзий коронарных артерий. Полученные результаты позволят оптимизировать качество оказания медицинской помощи данной группе пациентов

Цель	Оценить эффективность рентгеноэндоваскулярной коррекции внутривенных рестенозов после успешно выполненной реканализации хронических тотальных окклюзий коронарных артерий (ХТО).
Материалы и методы	В исследование включено 117 пациентов, которым была успешно выполнена реканализация ХТО коронарных артерий в 2009–2012 годах. Через $6,1 \pm 0,9$ месяцев пациенты приглашались для планового обследования, включавшего проведение коронарографии, внутрисосудистого ультразвукового исследования и оптической когерентной томографии. В случаях выявления внутривенных рестенозов в зонах реканализированных ХТО и последующей их коррекции рентгеноэндоваскулярными способами повторно через $6,6 \pm 0,8$ месяцев проводились диагностические рентгеноэндоваскулярные обследования. Оценивалось состояние сосудистого просвета в местах выполненного вмешательства.
Результаты	Развитие внутривенного рестенозирования было выявлено у 18,8% лиц. 95,5% пациентов с верифицированным рестенозированием было выполнено повторное чрескожное вмешательство в данной зоне. Коррекция вышеописанных поражений в 76,2% случаев выполнялась методом эндоваскулярной баллонной дилатации катетерами баллонными высокого давления, в 4,8% использовались баллоны с лекарственным покрытием, выделяющим паклитаксел, в 14,2% выполнена имплантация стентов с лекарственным покрытием, в 4,8% – голометаллического стента. После проведенных чрескожных коронарных вмешательств отмечалось достоверное увеличение минимального диаметра сосудистого просвета (с $0,8 \pm 0,5$ мм до $2,2 \pm 0,3$ мм, $p < 0,01$) и снижение степени сужения сосудистого просвета (с $67,9 \pm 18,3\%$ до $19,7 \pm 8,8\%$, $p < 0,01$). Через $6,6 \pm 0,8$ месяцев после выполненной коррекции внутривенных рестенозов не было выявлено летальных исходов, эпизодов острого инфаркта миокарда, острого нарушения кровообращения, случаев тромбоза в зонах проводимых вмешательств. Повторное рестенозирование было отмечено в 52,8% случаев, в том числе у 56,3% лиц, которым выполнялась эндоваскулярная баллонная дилатация катетерами баллонными высокого давления, и 33,3% пациентов после имплантации стентов с лекарственным покрытием. Минимальный диаметр сосудистого просвета уменьшился с $2,2 \pm 0,3$ мм до $1,6 \pm 0,5$ мм ($p < 0,01$), степень стенозирования сосудистого просвета увеличилась с $19,7 \pm 8,8$ мм ² до $41,5 \pm 17,3$ мм ² ($p < 0,01$).
Заключение	Коррекция внутривенных рестенозов в зонах успешно реканализированных ХТО коронарных артерий с помощью используемых методов была эффективной у 47,2% лиц. Для снижения рецидива рестенозирования перспективным выглядит использование стентов с лекарственным покрытием и баллонов с лекарственным покрытием.
Ключевые слова	Хронические окклюзии • Коронарные артерии • Рестенозы • Лечение • Результаты

Поступила в редакцию: 29.01.19; поступила после доработки: 12.02.19; принята к печати: 27.03.19

Для корреспонденции: Стельмашок Валерий Иванович, e-mail: stelval@yandex.by; адрес: 220036, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Розы Люксембург, 110б

Corresponding author: Stelmashok Valery I., e-mail: stelval@yandex.by; address: Belarus, Minsk, 220036, 110b, R. Luxemburg St.

EFFECTIVENESS OF ENDOVASCULAR TREATMENT OF IN-STENT RESTENOSIS AFTER SUCCESSFUL CHRONIC TOTAL CORONARY OCCLUSION RECANALIZATION

V.I. Stelmashok , O.L. Polonetskiy, O.V. Zotova, N.P. Strygo, A.O. Zatsepin, A.N. Zakharevich, A.A. Barysevich, A.V. Koush, I.V. Lazareva

National Scientific and Practical Centre "Cardiology", 110b, R. Luxemburg St., Minsk, Belarus, 220036

Highlights

- The study reports the efficacy and safety of endovascular treatment of the in-stent restenoses occurred after the successful chronic total coronary occlusion recanalization. The obtained results allow optimizing the quality of medical care provided to this group of patients.

Aim

To assess the effectiveness of endovascular treatment of in-stent restenosis after successful chronic total coronary occlusion (CTO) recanalization.

Methods

117 patients who underwent successful CTO recanalization in the period from 2009 to 2012 were included in the study. All patients were referred to the elective examination including coronary angiography, intravascular ultrasound and optical coherence tomography within 6.1±0.9 months after the successful recanalization. If in-stent restenosis after CTO recanalization was confirmed and further endovascular treatment was performed, patients underwent repeat endovascular examination after 6.6±0.8 months. Coronary artery lumen was evaluated at the sites of the performed intervention.

Results

18.8% of patients had in-stent restenosis, of them 95.5% underwent percutaneous coronary intervention. 76.2% of patients underwent high-pressure balloon predilatation, 4.8% of patients received paclitaxel-eluting balloons, 14.2% of patients – drug-eluting stents (DES), and 4.8% of patients - bare-metal stents. A significant increase of minimum lumen diameter after the percutaneous coronary intervention (from 0.8±0.5 mm to 2.2±0.3 mm, $p<0.01$) and a decrease of coronary artery lumen stenosis (from 67.9±18.3% to 19.7±8.8%, $p<0.01$) had been determined. There were no cases of death, acute myocardial infarction, acute strokes and target lesion thrombosis 6.6±0.8 months after the in-stent restenosis treatment. 52.8% of cases had repeat restenosis, including 56.3% of those who underwent high-pressure balloon predilatation and 33.3% of patients after DES implantation. The minimum lumen diameter decreased from 2.2±0.3 mm to 1.6±0.5 mm ($p<0.01$), and the degree of lumen stenosis increased from 19.7±8.8 mm² to 41.5±17.3 mm² ($p<0.01$).

Conclusion

In-stent restenosis treatment after the successful CTO recanalization by the endovascular methods was effective in 47.2% of cases. DES and drug coated balloons can potentially reduce the rate of repeat restenosis.

Keywords

Chronic occlusions • Coronary arteries • Restenosis • Treatment • Results

Received: 29.01.19; received in revised form: 12.02.19; accepted: принята к печати: 27.03.19

Список сокращений

ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование
ПКА – правая коронарная артерия
ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь

ЭБД – эндоваскулярная баллонная дилатация
ХТО – хронические тотальные окклюзии
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Введение

Хронические тотальные окклюзии (ХТО) коронарных артерий являются часто выявляемым типом поражения коронарного русла у лиц, страдающих ишемической болезнью сердца [1]. Успешное восстановление антеградного кровотока рентгеноэндоваскулярными методами в зоне ХТО позволяет улучшить качество жизни у данных пациентов [2–3]; в ряде случаев также возможно положительное влияние на прогноз у обозначенной группы лиц [4]. Следует отметить, что современные рентгеноэндоваскулярные технологии позволяют эф-

фективно выполнять коррекцию хронических окклюзионных поражений коронарных артерий с минимальным риском развития возможных осложнений [5–6].

Наряду с оптимизацией способов рентгеноэндоваскулярного восстановления кровотока в зоне ХТО приоритетным остается обеспечение сохранности полученных положительных результатов как в среднесрочном, так и в отдаленном периодах после успешно проведенного лечения. Минимизация риска развития внутривенного рестенозирования, а также предотвращение развития тромбоза в зоне

выполненного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) являются важными задачами современной интервенционной кардиологии.

Внутристентовое рестенозирование – наиболее частая причина нарушения проходимости коронарной артерии в среднесрочном периоде после успешно выполненного рентгеноэндоваскулярного вмешательства. Данный негативный исход значительно чаще регистрируется после выполнения реканализации ХТО, чем после рентгеноэндоваскулярной коррекции других типов поражений коронарного русла [7].

Для лечения внутристентовых рестенозов были предложены различные интервенционные способы, из которых одними из первых в клинической практике были апробированы: эндоваскулярная баллонная дилатация (ЭБД), выполняемая при помощи различных типов баллонных катетеров (семикомплаенсных, не-комплаенсных, режущих и др.), атеректомия (прямая и ротационная), брахитерапия, а также повторная имплантация голометаллических стентов в зоне рестенозирования. Несколько позже появившиеся изделия (стенты с лекарственным покрытием, баллоны с лекарственным покрытием) продемонстрировали более высокий лечебный эффект по сравнению с изолированной ЭБД [8]. Однако сравнительная эффективность стентов с лекарственным покрытием и баллонов с лекарственным покрытием нуждается в дальнейшем изучении ввиду некоторой противоречивости данных, полученных независимыми авторскими коллективами [8–9].

Несмотря на актуальность проблемы внутристентового рестенозирования, в доступных нам литературных источниках [10–11] содержится ограниченная и несколько противоречивая информация о частоте его развития после реканализации ХТО и о факторах, предрасполагающих к возникновению данного исхода. Важно также отметить, что в мировой литературе приведены крайне фрагментированные и разрозненные данные об эффективности и безопасности использования рентгеноэндоваскулярных технологий для лечения внутристентовых рестенозов в зонах ранее успешно реканализированных хронических окклюзионных поражений коронарных артерий.

Таким образом, принимая во внимание вышеизложенные факты, нам представлялось актуальным проведение дальнейших исследований в обозначенном направлении.

Цель исследования: оценить эффективность рентгеноэндоваскулярной коррекции внутристентовых рестенозов после успешно выполненной реканализации хронических тотальных окклюзий коронарных артерий.

Материал и методы

Настоящее проспективное, нерандомизированное исследование выполнялось в рамках темы НИР (номер гос.регистрации 20112779) на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (г. Минск). Перед включением в исследование все паци-

енты подписывали информированное согласие.

117 пациентов, которым была успешно была выполнена реканализация ХТО антеградным доступом в 2009–2012 гг. с последующей имплантацией в данной зоне стентов с лекарственным покрытием (Taxus® Express 2 (n = 18); Endeavor® Resolute (n = 20); Xience V®/Xience Prime® LL (n = 20); Nobori® (n = 20); Intrepid™ (n = 21); Prolim® (n = 18)), через 6,1±0,9 месяцев после выполненного ЧКВ приглашались для планового обследования в условиях стационара, в ходе которого проводилась коронарография. В случаях развития клиники острого коронарного синдрома данная процедура выполнялась по экстренным показаниям.

Верификация внутристентового рестенозирования осуществлялась на основании данных ангиографического исследования; в ряде случаев дополнительно выполнялась внутрисосудистая визуализация (внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) и оптическая когерентная томография). Ангиографическим критерием рестенозирования являлась степень сужения сосудистого просвета в зоне выполненного стентирования более 50%, определяемая методом расчета по диаметру [12]. Если значения площади просвета, измеряемые в зоне стентирования в ходе выполнения ВСУЗИ и/или оптической когерентной томографии, не превышали 4 мм², данные изменения также трактовались как рестенозические. В случае выявления внутристентового рестенозирования дополнительно оценивалась его рентгенморфология согласно классификации, предложенной R. Mehran с соавт. [13].

При принятии решения о выборе способа коррекции внутристентового рестенозирования (ЧКВ либо коронарное шунтирование) учитывался клинический статус пациента (потребность в выполнении других кардиохирургических вмешательств, коморбидный статус и т.д.), характер поражения коронарных артерий (оценка по шкале SYNTAX), а также доступность данного поражения для рентгеноэндоваскулярных способов лечения. В тех случаях, когда была избрана рентгеноэндоваскулярная тактика лечения, вид интервенционного вмешательства (ЭБД, либо ЭБД в сочетании со стентированием) определялся исключительно исходя из рентгенморфологических особенностей внутристентового рестеноза.

Через 6,6±0,8 месяцев после проведения коррекции внутристентовых рестенозов пациентам выполнялась коронарография, в ходе которой повторно оценивалось состояние сосудистого просвета в местах выполненной коррекции рестенозических поражений.

Полученные в ходе ангиографических исследований данные количественно анализировались на рабочей станции Advantage Workstation 4.3 (General Electric, США) при помощи специализированного программного пакета расчета сосудистых параметров (версия 1.2). Определялся минимальный диаметр сосудистого просвета в зоне реканализированного хронического окклюзионного поражения, проводился расчет показателя, характеризующего уменьшение диаметра

сосудистого просвета (late lumen loss) [14], методом расчета по диаметру оценивалась площадь сосудистого просвета в зоне имплантированных стентов.

Статистический анализ полученных данных был выполнен при помощи компьютерного пакета программ STATISTICA (StatSoft Inc., США, версия 6.5). При анализе количественных признаков первоначально выполнялась проверка гипотезы о соответствии распределения анализируемых данных нормальному закону методом построения и визуальной оценки графиков на нормальной вероятностной бумаге, либо по критериям согласия Колмогорова-Смирнова. Для подтверждения гипотезы о наличии различий между двумя независимыми выборками использовался двухвыборочный тест Стьюдента. В том случае, если количество сравниваемых групп превышало 2, первоначально выполнялся тест Крускала-Уоллиса; при отклонении нулевой гипотезы изучаемые группы сопоставлялись между собой методом множественных сравнений с использованием непараметрического критерия Данна.

Оценка достоверности различий между двумя связанными выборками, содержащими нормально распределенные переменные, проводилась при помощи парного теста Стьюдента, либо теста Вилкоксона в случае несоответствия распределения нормальному закону.

На первом этапе статистической обработки качественных признаков изучаемые данные объединялись в таблицу сопряженности (кросстабуляции) размером 2×2 , после чего рассчитывался двухсторонний вариант точного критерия Фишера. При необходимости выполнения множественных сравнений первоначально проводился расчет критерия χ^2 , после чего выполнялись множественные сравнения по методу Беньямини-Хохберга [15], нулевая гипотеза отклонялась при p (q -значении) $\leq 0,05$.

Нормально распределяющиеся количественные показатели представлены как среднее арифметическое \pm стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Непараметрические количественные величины представлены как медиана, верхняя граница первого квартиля выборки, верхняя граница третьего квартиля выборки ($Me(Q1;Q3)$). При описании качественных величин приведены их абсолютные значения, а также указаны доли в процентах (n (%)).

Результаты

Развитие внутривенного рестенозирования в зоне ранее успешно реканализированного хронического окклюзионного поражения было выявлено у 18,8% обследуемых лиц ($n = 22$). Ниже в Табл. 1 приведены основные клинико-анамнестические характеристики пациентов, у которых отмечалось развитие

Таблица 1. Характеристика включенных в исследование пациентов
Table 1. Characteristics of patients included in the study

	Развитие рестеноза / development of restenosis (n = 22)	Отсутствие рестеноза / absence of restenosis (n = 95)
Мужской пол / Male, n (%)	18 (81,8)	81 (85,3)
Возраст (лет) / Age (years), $M \pm \sigma$	57,4 \pm 8,3	56,3 \pm 8,9
Сахарный диабет / Diabetes, n (%)	4 (18,2)	18 (18,9)
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n (%)	19 (86,4)	84 (88,4)
Инфаркт миокарда в анамнезе / Myocardial infarction in history, n (%)	17 (77,3)	67 (70,5)
Выполнение контрольных обследований по экстренным показаниям / Performing emergency checkups, n (%)	1 (4,5)	1 (1,1)
Наличие клиники стенокардии на момент обследования / Presence of angina at the moment of examination, n (%)	13 (59,1)**	25 (26,3)
Протяженность стентирования зоны ХТО / Extent of stenting of the zone of CTO, мм/mm, $M \pm \sigma$	31,6 \pm 8,2	32,8 \pm 10,6
Количество стентов, имплантированных внахлест в зоне ХТО (штук) / Number of stents implanted overlapped in the zone of CTO, $M \pm \sigma$	1,7 \pm 0,6	1,7 \pm 0,6
Контроль аппозиционирования имплантированных в зоне ХТО стентов методом ВСУЗИ / Control of the positioning of stents implanted in the CTO zone by IVUS, n (%)	22 (100)	95 (100)
Одновременное стентирование зоны ХТО и неокклюзионных поражений одного и того же сосуда в виде непрерывной конструкции / One-time stenting of the CTO zone and non-occlusive lesions of the same vessel in the form of a continuous structure, n (%)	12 (54,5)	38 (40,0)
Протяженность участка одновременно выполненного непрерывного стентирования одного и того же сосуда (включающего зону ХТО) / The length of the section of simultaneously performed continuous stenting of the same vessel (including the CTO zone), мм/mm, $M \pm \sigma$	58,7 \pm 22,5	57,1 \pm 19,0
Количество имплантированных внахлест стентов в участке одновременно выполненного непрерывного стентирования одного и того же сосуда (включающего зону ХТО) / The number of implanted overlapping stents in the area of simultaneously performed continuous stenting of the same vessel (including CTO zone), штук / number, $M \pm \sigma$	3,4 \pm 1,0	3,3 \pm 0,9

Примечание: ** – $p < 0,01$ при сравнении с пациентами без рестенозирования; ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование; ХТО – хронические тотальные окклюзии.

Note: ** – $p < 0.01$ in comparable with patients without restenosis; CTO – chronic total occlusion; IVUS – intravascular ultrasound.

рестенозов, а также лиц, у которых данный негативный исход зарегистрирован не был.

Как видно из Табл. 1, обе группы пациентов были в целом сопоставимы по основным клинико-анамнестическим характеристикам. Вместе с тем лица, у которых было верифицировано внутривенное рестенозирование, достоверно чаще отмечали присутствие клиники стенокардии (59,1% vs 26,3%, $p = 0,005$). Протяженность исходно выполненного стентирования, а также количество имплантированных коронарных стентов достоверно не различались между указанными группами пациентов.

В Табл. 2 суммированы рентгеноанатомические и рентгеноморфологические особенности выявленных внутривенных рестенозов.

Из Табл. 2 следует, что характерной являлась тенденция к более частому развитию внутривен-

ного рестенозирования после выполнения ЧКВ в бассейне правой коронарной артерии (ПКА) (в 25,6% случаев), реже всего данный патологический процесс регистрировался после реканализации ХТО передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) (в 11,3% случаев). Наиболее часто встречаемым рентгеноморфологическим типом являлось рестенозирование типа IC (40,9% от общего количества). В целом же наблюдалось развитие фокальных поражений, удельный вес диффузных рестенозов (типов II–IV) составил 40,9% ($n = 9$).

В настоящем исследовании было установлено, что тип имплантируемого коронарного стента оказывал влияние на частоту развития внутривенных рестенозов. В частности, достоверно чаще (в 52,4% случаев) данный негативный исход регистрировался после имплантации выделяющих трапидил стентов

Таблица 2. Рентгеноанатомические и рентгеноморфологические особенности верифицированных внутривенных рестенозов
Table 2. X-ray anatomical and X-ray morphological features of verified in-stent restenosis

Локализация внутривенных рестенозов / In-stent restenosis localization:	
– ПМЖВ / LAD, n (%)	6 (11,3)
– ОВ / Cx, n (%)	5 (23,8)
– ПКА / RCA, n (%)	11 (25,6)
Структура внутривенного рестенозирования по классификации Mehran / Structure of in-stent restenosis according to Mehran classification:	
– IA, n (%)	0 (0)
– IB, n (%)	4 (18,2)
– IC, n (%)	9 (40,9)
– II, n (%)	6 (27,3)
– III, n (%)	0 (0)
– IV, n (%)	3 (13,6)
Частота развития рестенозирования после имплантации различных стентов с лекарственным покрытием (приведены n и % от общего числа лиц после имплантации каждого типа стента) / The frequency of restenosis after implantation of various drug-eluting stents (n and % of the total number of persons after each type of stent implantation are given):	
– Taxus® Express 2, n (%)	2 (11,1) *
– Endeavor® Resolute, n (%)	0 (0) ^‡
– Xience V®/Xience Prime® LL, n (%)	1 (5,0) □#
– Nobori®, n (%)	1 (5,0) §◇
– Intrepide™, n (%)	11 (52,4) *^□§
– Prolim®, n (%)	7 (38,9) ‡#◇
Уменьшение диаметра сосудистого просвета (late lumen loss) / Reducing the diameter of the vascular lumen:	
– у всех обследуемых лиц / all examined patients (n = 117), мм/мм (Me(Q1;Q3))	0,40 (0,00;1,20)
– у лиц с верифицированным внутривенным рестенозом / in individuals with verified in-stent restenosis (n = 22), мм/мм (Me(Q1;Q3))	1,90 (1,50;2,40)
Уменьшение диаметра сосудистого просвета (late lumen loss) после имплантации различных стентов с лекарственным покрытием / Reducing the diameter of the vascular lumen (late lumen loss) after implantation of various drug-eluting stents:	
– Taxus® Express 2, мм/мм (Me(Q1;Q3))	0,20 (-0,10;0,60) **
– Endeavor® Resolute, мм/мм (Me(Q1;Q3))	0,25 (-0,20;0,45) ^^‡‡
– Xience V®/Xience Prime® LL, мм/мм (Me(Q1;Q3))	0,35 (0,10;0,70) □
– Nobori®, мм/мм (Me(Q1;Q3))	0,05 (-0,25;0,55) §§◇◇
– Intrepide™, мм/мм (Me(Q1;Q3))	1,70 (1,00;2,30) **^^□§§
– Prolim®, мм/мм (Me(Q1;Q3))	1,25 (0,50;1,60) ‡‡◇◇

Примечание: * – $p < 0,05$ между Taxus® Express 2 и Intrepide™, ^ – $p < 0,05$ между Endeavor® Resolute и Intrepide™, □ – $p < 0,05$ между Xience V®/Xience Prime® LL и Intrepide™, § – $p < 0,05$ между Nobori® и Intrepide™, ‡ – $p < 0,05$ между Endeavor® Resolute и Prolim®, # – $p < 0,05$ между Xience V®/Xience Prime® LL и Prolim®, ◇ – $p < 0,05$ между Nobori® и Prolim®, ** – $p < 0,01$ между Taxus® Express 2 и Intrepide™, ^^ – $p < 0,01$ между Endeavor® Resolute и Intrepide™, §§ – $p < 0,01$ между Nobori® и Intrepide™, ‡‡ – $p < 0,01$ между Endeavor® Resolute и Prolim®, ◇◇ – $p < 0,01$ между Nobori® и Prolim®; ПКА – правая коронарная артерия; ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь; ОВ – огибающая ветвь.

Note: * – $p < 0,05$ between Taxus® Express 2 and Intrepide™, ^ – $p < 0,05$ between Endeavor® Resolute and Intrepide™, □ – $p < 0,05$ between Xience V®/Xience Prime® LL and Intrepide™, § – $p < 0,05$ between Nobori® and Intrepide™, ‡ – $p < 0,05$ between Endeavor® Resolute and Prolim®, # – $p < 0,05$ between Xience V®/Xience Prime® LL and Prolim®, ◇ – $p < 0,05$ between Nobori® and Prolim®, ** – $p < 0,01$ between Taxus® Express 2 and Intrepide™, ^^ – $p < 0,01$ between Endeavor® Resolute and Intrepide™, §§ – $p < 0,01$ between Nobori® and Intrepide™, ‡‡ – $p < 0,01$ between Endeavor® Resolute and Prolim®, ◇◇ – $p < 0,01$ between Nobori® and Prolim®; Cx – circumflex artery; LAD – left anterior descending artery; RCA – right coronary artery.

Intrepid™ ($p < 0,05$ в сравнении со стентами Taxus® Express 2, Endeavor® Resolute, Xience V®/Xience Prime® LL, Nobori®) и сиролимус выделяющих стентов Prolim® (в 38,9% случаев, $p < 0,05$ в сравнении со стентами Endeavor® Resolute, Xience V®/Xience Prime® LL, Nobori®). Степень уменьшения диаметра сосудистого просвета (late lumen loss) также была достоверно более высокой у лиц, которым выполнялась имплантация стентов Intrepid™ ($p < 0,01$ в сравнении со стентами Taxus® Express 2, Endeavor® Resolute, Nobori®, $p < 0,05$ в сравнении со стентами Xience V®/Xience Prime® LL) и Prolim® ($p < 0,01$ в сравнении со стентами Endeavor® Resolute и Nobori®).

Из числа лиц, у которых было выявлено развитие внутривенного рестенозирования в зоне успешно реканализированной ХТО, 21 пациенту (95,5% от общего количества) было выполнено повторное ЧКВ в данной зоне. При этом в 76,2% случаев выполнялась изолированная ЭБД катетерами баллонными коронарными высокого давления, в 4,8% – ЭБД баллонами с лекарственным покрытием, выделяющим паклитаксел, в 14,2% случаев в качестве способа коррекции было выполнено ЭБД с последующим стентированием стентом с лекарственным покрытием, одному пациенту (4,8% от общего количества) выполнялось ЭБД с последующим стентированием голометаллическим стентом. Ниже в Табл. 3 приведены технические аспекты выполняемых ЧКВ в зонах внутривенных рестенозов.

Непосредственно после выполнения рентгеноэндоваскулярной коррекции внутривенных рестенозов наблюдалось достоверное увеличение минималь-

ного диаметра сосудистого просвета (с $0,8 \pm 0,5$ мм до $2,2 \pm 0,3$ мм, $p < 0,01$), а также снижение степени сужения сосудистого просвета (с $67,9 \pm 18,3\%$ до $19,7 \pm 8,8\%$, $p < 0,01$), что свидетельствует об удовлетворительном результате выполненного вмешательства [16].

Через $6,6 \pm 0,8$ месяцев после успешно выполненной коррекции внутривенных рестенозов рентгеноэндоваскулярными методами не было выявлено летальных исходов, эпизодов острого инфаркта миокарда и острого нарушения кровообращения у данных пациентов ($n = 21$). Потребность в выполнении повторной реваскуляризации в зоне целевого поражения отмечалась у 11 пациентов (52,8%), что было обусловлено развитием повторного рестенозирования в вышеотмеченных зонах. Случаев тромбоза после выполненной коррекции внутривенных рестенозов в нашем исследовании выявлено не было.

Оценка локализации повторных рестенозов показала рецидив данных поражений у 40% лиц ($n = 2$) после проведения ЧКВ в бассейне ПМЖВ, у 60% ($n = 3$) – в бассейне огибающей ветви и у 54,5% ($n = 6$) после повторного вмешательства в бассейне ПКА ($p > 0,05$ при сравнении между различными коронарными артериями). Удельный вес диффузных поражений в структуре повторных рестенозов составил 36,4% ($n = 4$) и достоверно не отличался от аналогичных значений до выполнения ЧКВ ($p > 0,05$); вместе с тем среди повторных рестенозов следует отметить отсутствие поражений типа IV (реокклюзий). Что же касается эффективности различных типов выполняемых ЧКВ, следует отметить развитие повторного рестенозирования у 56,3% лиц ($n = 9$) после проведения ЭБД

Таблица 3. Технические аспекты чрескожных коронарных вмешательств, выполненных в зонах внутривенного рестенозирования ($n = 21$)

Table 3. Technical aspects of percutaneous coronary interventions performed in the in-stent restenosis zones ($n = 21$)

Выполнение ЭБД в зоне рестенозирования / Angioplasty in the zone of restenosis, n (%)	21 (100)
Средний диаметр баллонного катетера для выполнения преддилатации / The average diameter of the balloon catheter to perform predilatation, мм/мм ($M \pm \sigma$)	$3,1 \pm 0,4$
Среднее давление при проведении преддилатации, атмосфер / Mean pressure during predilation, atmospheres ($M \pm \sigma$)	$18,6 \pm 4,7$
Выполнение стентирования в зоне рестенозирования / Perform stenting in the restenosis area:	
- голометаллическими стентами/bare metal stents, n (%)	1 (4,8)
- стентами с лекарственным покрытием/drug eluting stents, n (%)	3 (14,2)
Среднее количество имплантированных коронарных стентов в зоне рестенозирования / The average number of implanted coronary stents in the restenosis zone:	
- голометаллических/bare metal stents, n	1
- стентов с лекарственным покрытием/drug eluting stents, n	$1,0 \pm 0,0$
Средний диаметр имплантированных коронарных стентов в зоне рестенозирования / The average diameter of the implanted coronary stents in the zone of restenosis:	
- голометаллических/bare metal stents, мм/мм	3,5
- стентов с лекарственным покрытием, drug eluting stents, мм/мм ($M \pm \sigma$)	$3,3 \pm 0,4$
Среднее давление имплантации коронарных стентов в зоне рестенозирования / The average pressure of implantation of coronary stents in the zone of restenosis:	
- голометаллических, атмосфер/ bare metal stents, atmospheres	16
- стентов с лекарственным покрытием, атмосфер/ drug eluting stents, atmospheres ($M \pm \sigma$)	$14,7 \pm 3,1$
Выполнение постдилатации имплантированных в зоне рестенозирования коронарных стентов / Post-dilatation of implanted coronary stents in the zone of restenosis:	
- голометаллических, bare metal stents n (%)	1 (100)
- стентов с лекарственным покрытием, drug eluting stents n (%)	2 (66,7)

Примечание: ЭБД – эндоваскулярная баллонная дилатация.

катетерами баллонными коронарными высокого давления, у 1 пациента (33,3% от общего числа) после имплантации стентов с лекарственным покрытием; единственная имплантация голометаллического стента завершилась развитием повторного рестенозирования в данной зоне.

Выполненная нами оценка минимального диаметра сосудистого просвета свидетельствует об уменьшении данного показателя через $6,6 \pm 0,8$ месяцев после коррекции рестенозирования (с $2,2 \pm 0,3$ мм до $1,6 \pm 0,5$ мм, $p < 0,01$), а также о росте степени стенозирования сосудистого просвета (с $19,7 \pm 8,8$ мм² до $41,5 \pm 17,3$ мм², $p < 0,01$). Уменьшение диаметра сосудистого просвета, определяемое в данные временные сроки, составило $0,60$ ($0,10; 1,00$) мм.

Сопоставление значений минимального диаметра сосудистого просвета и площади сосудистого просвета через $6,6 \pm 0,8$ месяцев после рентгеноэндоваскулярной коррекции внутривентрикулярных рестенозов с аналогичными показателями, измеряемыми исходно (до рентгеноэндоваскулярной коррекции рестеноза), свидетельствуют о достоверном повышении минимального диаметра сосудистого просвета ($1,6 \pm 0,5$ мм против $0,8 \pm 0,5$ мм, $p < 0,01$) и снижении степени стенозирования сосудистого просвета ($41,5 \pm 17,3$ мм² против $67,9 \pm 18,3$ мм², $p < 0,01$) после повторно выполненного ЧКВ. Уменьшение диаметра сосудистого просвета, оцениваемое в аналогичные временные сроки, также достоверно ниже было через $6,6 \pm 0,8$ месяцев после коррекции внутривентрикулярных рестенозов ($0,60$ ($0,10; 1,00$) мм против $1,90$ ($1,50; 2,40$) мм, $p < 0,01$).

Обсуждение

Внутривентрикулярное рестенозирование является наиболее часто регистрируемым негативным исходом в среднесрочном периоде после успешно выполненной реканализации ХТО и встречается в 10,7–20% случаев после имплантации стентов с лекарственным покрытием [17–18]. Тем не менее, аспекты эффективности и безопасности коррекции вышеотмеченных рестенозических поражений недостаточно освещены в мировой литературе.

Современные международные рекомендации [19–20] регламентируют только общие принципы лечения внутривентрикулярных рестенозов. В экспертном документе, изданном ACCF/AHA/SCAI (American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association/Society for Cardiovascular Angiography and Interventions) [19], для коррекции рестенозирования в зоне имплантированных стентов с лекарственным покрытием рекомендовано применение ЭБД, имплантация голометаллических стентов, либо стентов с лекарственным покрытием, выделяющим либо аналогичное, либо альтернативное антипролиферативное лекарственное средство (класс IIb, уровень доказательности C). Сравнительно

недавно подготовленные рекомендации Европейского общества кардиологов [20] для решения аналогичных задач предписывают использование стентов с лекарственным покрытием или баллонов с лекарственным покрытием (класс I, уровень доказательности A). В то же время в обоих экспертных документах [19–20] не содержится детальной информации, а также каких-либо специфических рекомендаций по лечению внутривентрикулярных рестенозов, возникших после успешно выполненной реканализации ХТО коронарных артерий.

В последних публикациях, посвященных вопросам рестенозирования в местах реканализированных хронических окклюзионных поражений [21–23], авторами освещалась лишь проблематика развития повторных реокклюзий, а также изучалась эффективность их последующей коррекции рентгеноэндоваскулярными способами.

Как следует из работ [17–18], развитие реокклюзий в зоне стентирования после успешно выполненной реканализации ХТО коронарных артерий отмечается в 3,0–7,5% случаев. В нашем исследовании данный негативный исход был зарегистрирован у 3-х лиц (2,6% от общего количества), что было ниже, чем в работах [17–18]. В целом в структуре рестенозов, зарегистрированных нами после успешно выполненной реканализации хронических окклюзионных поражений коронарного русла, на долю окклюдующих поражений приходилось 13,6%.

Можно полагать, что отмеченные различия между полученными нами результатами и литературными данными [17–18] объясняются рядом факторов. С одной стороны – достаточно редко выполняемой нами процедурой реканализации окклюзионных поражений с использованием субинтимальных способов, предрасполагающих к развитию повторных реокклюзий [17]. С другой стороны, в нашей работе во всех случаях контроль эффективности аппозиционирования стентов, помимо ангиографического исследования, осуществлялся методом ВСУЗИ, что также могло оптимизировать среднесрочные результаты выполненного рентгеноэндоваскулярного лечения [23–24].

Что же касается результатов рентгеноэндоваскулярного лечения внутривентрикулярных рестенозов, возникающих в зоне успешно реканализированных ХТО коронарных артерий, доступные нам литературные источники располагают в основном сведениями об эффективности и безопасности лечения повторных реокклюзий. Различными исследовательскими группами данная задача решалась путем использования как стандартных интервенционных технологий [22–23], так и применения специфических изделий, в том числе CrossBoss, FRONTRUNNER® XP, катетеров Stingray™ и проводников Venture™ [24–27].

В работе, выполненной Azzalini L. et al. [22], через 471 дней (интерквартильный диапазон 354–872 дней)

после успешной рентгеноэндоваскулярной коррекции повторных реокклюзий отмечалось развитие летальных исходов у 4,2% пролеченных лиц, случаи инфаркта миокарда регистрировались у 3,1% пациентов, тогда как потребность в выполнении повторной реваскуляризации целевого поражения наблюдалась в 16,7% случаев. Схожие результаты были получены de la Torre Hernandez J. et al. [23]: частота “больших” кардиоваскулярных исходов (смерть, инфаркт миокарда, потребность в повторной реваскуляризации) в течение 20-месячного периода наблюдения составляла 3%. Потребность в проведении повторной реваскуляризации целевого поражения по причине повторного рестеноза была отмечена у 15% лиц, из числа которых в 40% случаев рестенозы являлись окклюдующими по своей рентгенморфологии.

В настоящем исследовании через $6,6 \pm 0,8$ месяцев после успешно выполненной рентгеноэндоваскулярной коррекции внутривенных рестенозов не отмечалось летальных исходов, случаев развития острого инфаркта миокарда и повторных реокклюзий, тогда как потребность в выполнении повторной реваскуляризации в зоне целевого поражения была существенно выше, чем в работах [22–23], и составила 52,8%.

Возможным объяснением данного результата может являться различие в подходах к коррекции внутривенных рестенозов. Так, de la Torre Hernandez J. et al. [23] в качестве основного способа лечения повторных реокклюзий в 87% случаев выполняли имплантацию стентов с лекарственным покрытием, в 2% – голометаллических стентов, тогда как только у 10% пролеченных лиц проводилась процедура эндоваскулярной баллонной дилатации. В нашей работе основным способом лечения внутривенных рестенозов (в 76,2% случаев) являлась ЭБД, что было обусловлено значительной лимитацией альтернативных лечебных технологий (стенты с лекарственным покрытием, баллоны с лекарственным покрытием) в годы выполнения исследования. Как следует из результатов других независимых публикаций [28–29], частота повторного рестенозирования в случаях использования ЭБД либо имплантации голометаллических стентов в среднем составляет 34–54%; схожие данные были получены и в нашем исследовании.

Вместе с тем, несмотря на достаточно большую частоту рецидива рестенозирования, через $6,6 \pm 0,8$ месяцев после коррекции внутривенных рестенозов в целом наблюдались достоверно более высокие показатели минимального диаметра сосудистого просвета, меньшая степень уменьшения диаметра сосудистого просвета и степень стенозирования по сравнению с аналогичными данными, оцениваемыми до коррекции рестеноза. Вышеотмеченные изменения позволяют полагать о пози-

тивном эффекте, достигнутом после выполненного рентгеноэндоваскулярного вмешательства.

Таким образом, проведение рентгеноэндоваскулярной коррекции внутривенных рестенозов в зоне успешно реканализированных ХТО коронарных артерий позволило оптимизировать проходимость сосудистого русла в зоне целевого поражения, а также не ассоциировалось с развитием таких “больших” сердечно-сосудистых исходов, как смерть и острый инфаркт миокарда. В то же время представляется необходимым оптимизировать рентгеноэндоваскулярные технологии лечения внутривенного рестенозирования, в связи с чем перспективным выглядит использование стентов с лекарственным покрытием и баллонов с лекарственным покрытием.

Ограничения исследования

Рентгеноэндоваскулярная коррекция рестенозических поражений выполнялась в соответствии с принципами и подходами, описанными в актуальных на период включения пациентов в исследование международных рекомендациях (2010–2013 гг.). В соответствии с этим наиболее часто нами использовалась изолированная ЭБД катетерами баллонными коронарными высокого давления. Данная лечебная технология в настоящее время уже не рассматривается в качестве оптимального способа лечения внутривенных рестенозов [20], однако все еще нередко применяется в клинической практике. В издаваемых до 2014 г. международных рекомендациях отсутствовали сведения о предпочтительности выбора какой-либо интервенционной технологии для коррекции рестенозических поражений, что объясняет факт недостаточно частого (только в 19% случаев) использования в нашей работе стентов с лекарственным покрытием и баллонов с лекарственным покрытием, признанных в последних рекомендациях ESC 2018 г. предпочтительными способами лечения данного типа поражений коронарных артерий [20].

Заключение

В среднесрочном периоде после успешно проведенной реканализации ХТО развитие внутривенного рестенозирования наиболее часто отмечалось после имплантации малоизученных стентов с лекарственным покрытием (Intrepide™ и Prolim®); использование хорошо изученных современных изделий (Endeavor® Resolute, Xience V®/Xience Prime® LL, Nobori®) ассоциировалось с достоверным снижением частоты рестенозов.

Непосредственно после выполнения рентгеноэндоваскулярной коррекции внутривенных рестенозов в зоне успешно реканализированных ХТО коронарных артерий отмечалось достоверное увеличение минимального диаметра сосудистого просвета

(с $0,8 \pm 0,5$ мм до $2,2 \pm 0,3$ мм, $p < 0,01$), а также снижение степени сужения сосудистого просвета (с $67,9 \pm 18,3\%$ до $19,7 \pm 8,8\%$, $p < 0,01$).

Через $6,6 \pm 0,8$ месяцев после успешно выполненной коррекции внутривенного рестенозирования наблюдалось уменьшение минимального диаметра сосудистого просвета (с $2,2 \pm 0,3$ мм до $1,6 \pm 0,5$ мм, $p < 0,01$), а также рост степени стенозирования сосудистого просвета (с $19,7 \pm 8,8$ мм² до $41,5 \pm 17,3$ мм², $p < 0,01$); рецидив рестенозов был отмечен в 52,8% случаев.

С целью снижения рецидива рестенозирования после успешно выполненного рентгеноэндоваскулярного вмешательства в качестве лечебных технологий перспективным выглядит использование стентов с лекарственным покрытием и баллонов с лекарственным покрытием.

Информация об авторах

Стельмашок Валерий Иванович, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией неотложной и интервенционной кардиологии Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь;

Полонецкий Олег Леонидович, кандидат медицинских наук, заведующий рентгеноперационной Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь;

Зотова Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории неотложной и интервенционной кардиологии Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь;

Стриго Николай Петрович, врач-рентгеноэндоваскулярный хирург рентгеноперационной Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь;

Зацепин Андрей Олегович, врач-рентгеноэндоваскулярный хирург рентгеноперационной Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь;

Захаревич Андрей Николаевич, врач-рентгеноэндоваскулярный хирург рентгеноперационной Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь;

Борисевич Алексей Александрович, врач-рентгеноэндоваскулярный хирург рентгеноперационной Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь;

Ковш Елена Васильевна, кандидат медицинских наук, заведующая кардиологическим отделением №1 Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь;

Лазарева Ирина Валентиновна, кандидат медицинских наук, заведующая кардиологическим отделением №2 Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь.

Вклад авторов в статью

СВИ – вклад в дизайн исследования, интерпретация данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ПОЛ – вклад в дизайн исследования, написание статьи,

Конфликт интересов

В.И. Стельмашок заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Л. Полонецкий заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.В. Зотова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.П. Стриго заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.О. Зацепин заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Захаревич заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Борисевич заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Ковш заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.В. Лазарева заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Author Information Form

Stelmashok Valery I., PhD, Associate Professor, Head of the Laboratory of Emergency and Interventional Cardiology, National Scientific and Practical Centre “Cardiology”, Minsk, Belarus;

Polonetskiy Oleg L., PhD, Head of the Catheterization Laboratory Department, National Scientific and Practical Centre “Cardiology”, Minsk, Belarus;

Zotova Olga V., PhD, senior researcher at the Laboratory of Emergency and Interventional Cardiology, National Scientific and Practical Centre “Cardiology”, Minsk, Belarus;

Strygo Nikolai P., interventional cardiologist at the Catheterization Laboratory Department, National Scientific and Practical Centre “Cardiology”, Minsk, Belarus;

Zatsepin Andrey O., interventional cardiologist at the Catheterization Laboratory Department, National Scientific and Practical Centre “Cardiology”, Minsk, Belarus;

Zakharevich Andrei N., interventional cardiologist at the Catheterization Laboratory Department, National Scientific and Practical Centre “Cardiology”, Minsk, Belarus;

Borisevich Aleksey A., interventional cardiologist at the Catheterization Laboratory Department, National Scientific and Practical Centre “Cardiology”, Minsk, Belarus;

Kovsh Elena V., PhD, Head of the Cardiology Department No. 1, National Scientific and Practical Centre “Cardiology”, Minsk, Belarus;

Lazareva Irina V., PhD, Head of the Cardiology Department No. 2, National Scientific and Practical Centre “Cardiology”, Minsk, Belarus.

Author Contribution Statement

SVI – contribution to the design of the study, data interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

POL – contribution to the design of the study, manuscript writing,

утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ЗОВ – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

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

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

ЗАН – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

БАА – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

КЕВ – получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ЛИВ – получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

approval of the final version, fully responsible for the content;

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- DiMario C., Werner G., Sianos G., Galassi A., Büttner J., Dudek D., Chevalier B., Lefevre T., Schofer J., Koolen J., Sievert H., Reimers B., Fajadet J., Colombo A., Gershlick A., Serruys P., Reifart N. European perspective in the recanalization of Chronic Total Occlusions (CTO): consensus document from the EuroCTO Club. *EuroIntervention*. 2007;3(1):30-43.
- Werner G., Martin-Yuste V., Hildick-Smith D., Boudou N., Sianos G., Gelev V., Rumoroso J.R., Erglis A., Christiansen E.H., Escaned J., di Mario C., Hovasse T., Teruel L., Bufe A., Lauer B., Bogaerts K., Goicolea J., Spratt J.C., Gershlick A.H., Galassi A.R., Louvard Y. A randomized multicentre trial to compare revascularization with optimal medical therapy for the treatment of chronic total coronary occlusions. *Eur Heart J*. 2018;39(26):2484-2493. doi: 10.1093/eurheartj/ehy220.
- Wijeyesundera H.C., Norris C., Fefer P., Galbraith P.D., Knudtson M.L., Wolff R., Wright G.A., Strauss B.H., Ko D.T. Relationship between initial treatment strategy and quality of life in patients with coronary chronic total occlusions. *EuroIntervention*. 2014;9(10):1165-1172. doi: 10.4244/EIJV9I10A197.
- Sirnes P., Myreng Y., Molstad P., Bonarjee V., Golf S. Improvement in left ventricular ejection fraction and wall motion after successful recanalization of chronic coronary occlusions. *Eur Heart J*. 1998;19(2):273-281.
- Sianos G., Konstantinidis N., Di Mario C., Karvounis H. Theory and practical based approach to chronic total occlusions. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2016;16(33). Available at: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12872-016-0209-3> (Accessed 9 Feb 2016). doi: 10.1186/s12872-016-0209-3.
- Стельмашок В.И. Риск развития кардиальных осложнений при реканализации хронических тотальных окклюзий коронарных артерий антеградным доступом. *Кардиология в Беларуси*. 2017;4(9):747-758.
- Nikolsky E., Gruberg L., Rosenblatt E., Grenadier E., Boulos M., Bernstein Z., Huber A., Gitman R., Bar-Deroma R., Markiewicz W., Beyar R. Chronic total occlusion due to diffuse in-stent restenosis: is brachytherapy the solution? *Int J Cardiovasc Intervent*. 2004;6(1):33-38.
- Byrne R., Neumann F., Mehilli J., Piniack S., Wolff B., Tiroch K., Schulz S., Fusaro M., Ott I., Ibrahim T., Hausleiter J., Valina C., Pache J., Laugwitz K., Massberg S., Kastrati A.; ISAR-DESIRE 3 Investigators. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): A randomised, open-label trial. *Lancet*. 2013;381(9865):461-467. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61964-3.
- Alfonso F., Perez-Vizcayno M., Cardenas A., Garcia Del Blanco B., Seidelberger B., Iniguez A., Gomez-Recio M., Masotti M., Velazquez M., Sanchis J., Garcia-Touchard A., Zueco J., Bethencourt A., Melgares R., Cequier A., Dominguez A., Mainar V., Lopez-Minguez J., Moreu J., Marti V., Moreno R., Jimenez-Quevedo P., Gonzalo N., Fernandez C., Macaya C.; RIBS V Study Investigators, under the auspices of the Working Group on Interventional Cardiology of the Spanish Society of Cardiology. A randomized comparison of drug-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with bare-metal stent-in-stent restenosis: The RIBS V Clinical Trial (Restenosis Intra-stent of Bare Metal Stents: Paclitaxel-eluting balloon vs. everolimus-eluting stent). *JACC*. 2014;63(14):1378-1386. doi: 10.1016/j.jacc.2013.12.006.
- Isaaz K., Mayaud N., Gerbay A., Sabry M., Richard L., Cerisier A., Lamaud M., Khamis H., Abd-Alaziz A., Da Costa A. Long-Term Clinical Outcome and Routine Angiographic Follow-up After Successful Recanalization of Complex Coronary True Chronic Total Occlusion With a Long Stent Length: A Single-Center Experience. *J Invasive Cardiol*. 2013;25(7):323-329.
- Azzalini L., Dautov R., Brilakis E., Ojeda S., Benincasa S., Bellini B., Karatasakis A., Chavarria J., Rangan B., Pan M., Carlino M., Colombo A., Rinfret S. Impact of crossing strategy on mid-term outcomes following percutaneous revascularisation of coronary chronic total occlusions. *EuroIntervention*. 2017;13(8):978-985. doi: 10.4244/EIJ-D-16-01010.
- Werner G., Krack A., Schwarz G., Prochnau D., Betge S., Figulla H. Prevention of lesion recurrence in chronic total coronary occlusions by paclitaxel-eluting stents. *JACC*. 2004;44(12):2301-2306. doi: 10.1016/j.jacc.2004.09.040
- Mehran R., Dangas G., Abizaid A., Mintz G., Lansky A., Satler L., Pichard A., Kent K., Stone G., Leon M. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation*. 1999;100(18):1872-1878.
- Mauri L., Orav J., Candia S., Cutlip D.E., Kuntz R.E. Robustness of late lumen loss in discriminating drug-eluting stents across variable observational and randomized trials. *Circulation*. 2005;112(18):2833-2839. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.570093
- Benjamini Y., Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing.

Journal of the Royal Statistical Society. 1995;57(1):289-300.

16. Watanabe H., Morimoto T., Shiomi H., Natsuaki M., Kawai K., Kozuma K., Igarashi K., Kadota K., Tanabe K., Morino Y., Hibi K., Akasaka T., Abe M., Suwa S., Muramatsu T., Kobayashi M., Dai K., Nakao K., Tarutani Y., Fujii K., Kimura T. Impact of angiographic residual stenosis on clinical outcomes after new-generation drug-eluting stents implantation: insight from a pooled analysis of the RESET and NEXT Trials. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(13). pii:e008718. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6064905/> (Accessed 30 Jun 2018). doi: 10.1161/JAHA.118.008718.

17. Valenti R., Vergara R., Migliorini A., Parodi G., Carrabba N., Cerisano G., Dovellini E., Antoniucci D. Predictors of reocclusion after successful drug-eluting stent-supported percutaneous coronary intervention of chronic total occlusion. *JACC.* 2013;61(5):545-550. doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.036.

18. Colmenarez H., Escaned J., Fernandez C., Lobo L., Cano S., del Angel J.G., Alfonso F., Jimenez P., Bañuelos C., Gonzalo N., García E., Hernández R., Macaya C. Efficacy and Safety of Drug-Eluting Stents in Chronic Total Coronary Occlusion Recanalization. *JACC.* 2010;55(17):1854-1866. doi:10.1016/j.jacc.2009.12.038.

19. Levine G.N., Bates E.R., Blankenship J.C., Bailey S.R., Bittl J.A., Cercek B., Chambers C.E., Ellis S.G., Guyton R.A., Hollenberg S.M., Khot U.N., Lange R.A., Mauri L., Mehran R., Moussa I.D., Mukherjee D., Nallamothu B.K., Ting H.H. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation.* 2011. 124(23):e574-651. doi: 10.1161/CIR.0b013e31823ba622.

20. Sousa-Uva M., Neumann F., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A., Benedetto U., Byrne R., Collet J., Falk V., Head S., Juni P., Kastrati A., Koller A., Kristensen S., Niebauer J., Richter D., Seferovic P., Sibbing D., Stefanini G., Windecker S., Yadav R., Zembala M.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019. 55(1):4-90. doi: 10.1093/ejcts/ezy289.

21. Alame A., Karpaliotis D., Alaswad K., Jaffer F., Yeh R., Wyman R.M., Patel M., Bahadorani J., Lombardi W., Grantham J.A., Kandzari D., Lembo N., Moses J., Kirtane A., Toma C., Doing A., Choi J., Uretsky B., Karacsonyi J., Resendes E., Nguyen-Trong P.-K., Martinez-Parachini J.R., Karatasakis A., Danek B.A., Rangan B., Thompson C., Banerjee S., Brilakis E. Outcomes of Percutaneous Coronary Intervention in Chronic Total Occlusions Caused by In-Stent Restenosis: Insights from a U.S. Multicenter Registry. *JACC.*

2016;68(18, Suppl. B):B123-B124. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.431

22. Azzalini L., Dautov R., Ojeda S., Benincasa S., Bellini B., Giannini F., Chavarría J., Pan M., Carlino M., Colombo A., Rinfret S. Procedural and Long-Term Outcomes of Percutaneous Coronary Intervention for In-Stent Chronic Total Occlusion. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(9):892-902. doi: 10.1016/j.jcin.2017.01.047.

23. de la Torre Hernandez J.M., Rumoroso J., Subinas A., Gonzalo N., Ojeda S., Pan M., Martín Yuste V., Suárez A., Hernández F., Teruel L., Moreu J., Cubero J.M., Cascón J.D., Vinhas H., Lozano Í., Martín Moreiras J., Pérez de Prado A., Goicolea J., Escaned J. Percutaneous intervention in chronic total coronary occlusions caused by in-stent restenosis: procedural results and long-term clinical outcomes in the TORO (Spanish registry of chronic Total occlusion secondary to an occlusive in-stent Restenosis) multicentre registry. *EuroIntervention.* 2017;13(2):e219-e226. doi: 10.4244/EIJ-D-16-00764.

24. Elgendy I.Y., Mahmoud A.N., Elgendy A.Y., Bavry A.A. Outcomes with intravascular ultrasound-guided stent implantation: a meta-analysis of randomized trials in the era of drug-eluting stents. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(4):e003700. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.003700.

25. Yang Y., Mehran R., Dangas G., Reyes A., Qin J., Stone G.W., Leon M.B. Successful use of the frontrunner catheter in the treatment of in-stent coronary chronic total occlusions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004;63(4):462-468. doi: 10.1002/ccd.20222

26. Brilakis E., Lombardi W., Banerjee S. Use of the Stingray guidewire and the Venture catheter for crossing flush coronary chronic total occlusions due to in-stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;76(3):391-394. doi: 10.1002/ccd.22480.

27. Wilson W., Walsh S., Hanratty C., Strange J. A novel approach to the management of occlusive in-stent restenosis (ISR). *EuroIntervention.* 2014;9(11):1285-1293. doi: 10.4244/EIJV9I11A218.

28. Alfonso F., Pérez-Vizcayno M., Dutary J., Zueco J., Cequier A., García-Touchard A., Martí V., Lozano I., Angel J., Hernández J.M., López-Minguez J.R., Melgares R., Moreno R., Seidelberger B., Fernández C., Hernandez R. Implantation of a drug-eluting stent with a different drug (switch strategy) in patients with drug-eluting stent restenosis. Results from a prospective multicenter study (RIBS III [Restenosis Intra-Stent: Balloon Angioplasty Versus Drug-Eluting Stent]). *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(7):728-737. doi: 10.1016/j.jcin.2012.03.017.

29. Eltchaninoff H., Koning R., Tron C., Gupta V., Cribier A. Balloon angioplasty for the treatment of coronary in-stent restenosis: immediate results and 6-month angiographic recurrent restenosis rate. *JACC.* 1998;32(4):980-984.

REFERENCES

1. DiMario C., Werner G., Sianos G., Galassi A., Büttner J., Dudek D., Chevalier B., Lefevre T., Schofer J., Koolen J., Sievert H., Reimers B., Fajadet J., Colombo A., Gershlick A., Serruys P., Reifart N. European perspective in the recanalization of Chronic Total Occlusions (CTO): consensus document from the EuroCTO Club. *EuroIntervention.* 2007;3(1):30-43.

2. Werner G., Martin-Yuste V., Hildick-Smith D., Boudou N., Sianos G., Gelev V., Rumoroso J.R., Erglis A., Christiansen E.H., Escaned J., di Mario C., Hovasse T., Teruel L., Bufé A., Lauer B., Bogaerts K., Goicolea J., Spratt J.C., Gershlick A.H., Galassi A.R., Louvard Y. A randomized multicentre trial to compare revascularization with optimal medical therapy for the treatment of chronic total coronary occlusions. *Eur Heart J.* 2018;39(26):2484-2493. doi: 10.1093/eurheartj/ehy220.

3. Wijeyesundera H.C., Norris C., Fefer P., Galbraith P.D., Knudtson M.L., Wolff R., Wright G.A., Strauss B.H., Ko D.T. Relationship between initial treatment strategy and quality of life in patients with coronary chronic total occlusions. *EuroIntervention.* 2014;9(10):1165-1172. doi: 10.4244/EIJV9I10A197.

4. Sirnes P., Myreng Y., Molstad P., Bonarjee V., Golf S. Improvement in left ventricular ejection fraction and wall motion after successful recanalization of chronic coronary occlusions. *Eur Heart J.* 1998;19(2):273-281.

5. Sianos G., Konstantinidis N., Di Mario C., Karvounis H.

Theory and practical based approach to chronic total occlusions. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2016;16(33). Available at: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12872-016-0209-3> (Accessed 9 Feb 2016). doi: 10.1186/s12872-016-0209-3.

6. Stelmashok V.I. Risk razvitiya kardialnikh oslozhnenii pri rekanalizatsii khronicheskikh totalnikh okkluzii koronarnikh arterii antegradnim dostupom. *Cardiologiya v Belarusi.* 2017;4(9):747-758. (In Russian)

7. Nikolsky E., Gruberg L., Rosenblatt E., Grenadier E., Boulos M., Bernstein Z., Huber A., Gitman R., Bar-Deroma R., Markiewicz W., Beyar R. Chronic total occlusion due to diffuse in-stent restenosis: is brachytherapy the solution? *Int J Cardiovasc Intervent.* 2004;6(1):33-38.

8. Byrne R., Neumann F., Mehilli J., Piniack S., Wolff B., Tiroch K., Schulz S., Fusaro M., Ott I., Ibrahim T., Hausleiter J., Valina C., Pache J., Laugwitz K., Massberg S., Kastrati A.; ISAR-DESIRE 3 Investigators. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): A randomised, open-label trial. *Lancet.* 2013;381(9865):461-467. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61964-3.

9. Alfonso F., Perez-Vizcayno M., Cardenas A., Garcia Del Blanco B., Seidelberger B., Iniguez A., Gomez-Recio M., Masotti M.,

Velazquez M., Sanchis J., Garcia-Touchard A., Zueco J., Bethencourt A., Melgares R., Cequier A., Dominguez A., Mainar V., Lopez-Minguez J., Moreu J., Marti V., Moreno R., Jimenez-Quevedo P., Gonzalo N., Fernandez C., Macaya C.; RIBS V Study Investigators, under the auspices of the Working Group on Interventional Cardiology of the Spanish Society of Cardiology. A randomized comparison of drug-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with bare-metal stent-in-stent restenosis: The RIBS V Clinical Trial (Restenosis Intra-stent of Bare Metal Stents: Paclitaxel-eluting balloon vs. everolimus-eluting stent). *JACC*. 2014;63(14):1378-1386. doi: 10.1016/j.jacc.2013.12.006.

10. Isaaz K., Mayaud N., Gerbay A., Sabry M., Richard L., Cerisier A., Lamaud M., Khamis H., Abd-Alaziz A., Da Costa A. Long-Term Clinical Outcome and Routine Angiographic Follow-up After Successful Recanalization of Complex Coronary True Chronic Total Occlusion With a Long Stent Length: A Single-Center Experience. *J Invasive Cardiol*. 2013;25(7):323-329.

11. Azzalini L., Dautov R., Brilakis E., Ojeda S., Benincasa S., Bellini B., Karatasakis A., Chavarria J., Rangan B., Pan M., Carlino M., Colombo A., Rinfret S. Impact of crossing strategy on mid-term outcomes following percutaneous revascularisation of coronary chronic total occlusions. *EuroIntervention*. 2017;13(8):978-985. doi: 10.4244/EIJ-D-16-01010.

12. Werner G., Krack A., Schwarz G., Prochnau D., Betge S., Figulla H. Prevention of lesion recurrence in chronic total coronary occlusions by paclitaxel-eluting stents. *JACC*. 2004;44(12):2301-2306. doi: 10.1016/j.jacc.2004.09.040

13. Mehran R., Dangas G., Abizaid A., Mintz G., Lansky A., Satler L., Pichard A., Kent K., Stone G., Leon M. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation*. 1999;100(18):1872-1878.

14. Mauri L., Orav J., Candia S., Cutlip D.E., Kuntz R.E. Robustness of late lumen loss in discriminating drug-eluting stents across variable observational and randomized trials. *Circulation*. 2005;112(18):2833-2839. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA105.570093

15. Benjamini Y., Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society*. 1995;57(1):289-300.

16. Watanabe H., Morimoto T., Shiomi H., Natsuaki M., Kawai K., Kozuma K., Igarashi K., Kadota K., Tanabe K., Morino Y., Hibi K., Akasaka T., Abe M., Suwa S., Muramatsu T., Kobayashi M., Dai K., Nakao K., Tarutani Y., Fujii K., Kimura T. Impact of angiographic residual stenosis on clinical outcomes after new-generation drug-eluting stents implantation: insight from a pooled analysis of the RESET and NEXT Trials. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(13). pii:e008718. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6064905/> (Accessed 30 Jun 2018). doi: 10.1161/JAHA.118.008718.

17. Valenti R., Vergara R., Migliorini A., Parodi G., Carrabba N., Cerisano G., Dovellini E., Antonucci D. Predictors of reocclusion after successful drug-eluting stent-supported percutaneous coronary intervention of chronic total occlusion. *JACC*. 2013;61(5):545-550. doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.036.

18. Colmenarez H., Escaned J., Fernandez C., Lobo L., Cano S., del Angel J.G., Alfonso F., Jimenez P., Bañuelos C., Gonzalo N., Garcia E., Hernandez R., Macaya C. Efficacy and Safety of Drug-Eluting Stents in Chronic Total Coronary Occlusion Recanalization. *JACC*. 2010;55(17):1854-1866. doi:10.1016/j.jacc.2009.12.038.

19. Levine G.N., Bates E.R., Blankenship J.C., Bailey S.R., Bittl J.A., Cercek B., Chambers C.E., Ellis S.G., Guyton R.A., Hollenberg S.M., Khot U.N., Lange R.A., Mauri L., Mehran R., Moussa I.D., Mukherjee D., Nallamothu B.K., Ting H.H. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on

Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011. 124(23):e574-651. doi: 10.1161/CIR.0b013e31823ba622.

20. Sousa-Uva M., Neumann F., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A., Benedetto U., Byrne R., Collet J., Falk V., Head S., Juni P., Kastrati A., Koller A., Kristensen S., Niebauer J., Richter D., Seferovic P., Sibbing D., Stefanini G., Windecker S., Yadav R., Zembala M.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019. 55(1):4-90. doi: 10.1093/ejcts/ezy289.

21. Alame A., Karpaliotis D., Alaswad K., Jaffer F., Yeh R., Wyman R.M., Patel M., Bahadorani J., Lombardi W., Grantham J.A., Kandzari D., Lembo N., Moses J., Kirtane A., Toma C., Doing A., Choi J., Uretsky B., Karacsonyi J., Resendes E., Nguyen-Trong P.-K., Martinez-Parachini J.R., Karatasakis A., Danek B.A., Rangan B., Thompson C., Banerjee S., Brilakis E. Outcomes of Percutaneous Coronary Intervention in Chronic Total Occlusions Caused by In-Stent Restenosis: Insights from a U.S. Multicenter Registry. *JACC*. 2016;68(18, Suppl. B):B123-B124. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.431

22. Azzalini L., Dautov R., Ojeda S., Benincasa S., Bellini B., Giannini F., Chavarria J., Pan M., Carlino M., Colombo A., Rinfret S. Procedural and Long-Term Outcomes of Percutaneous Coronary Intervention for In-Stent Chronic Total Occlusion. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(9):892-902. doi: 10.1016/j.jcin.2017.01.047.

23. de la Torre Hernandez JM., Rumoroso J., Subinas A., Gonzalo N., Ojeda S., Pan M., Martin Yuste V., Suárez A., Hernández F., Teruel L., Moreu J., Cubero J.M., Cascón J.D., Vinhas H., Lozano Í., Martín Moreiras J., Pérez de Prado A., Goicolea J., Escaned J. Percutaneous intervention in chronic total coronary occlusions caused by in-stent restenosis: procedural results and long-term clinical outcomes in the TORO (Spanish registry of chronic Total occlusion secondary to an occlusive in-stent RestenOsis) multicentre registry. *EuroIntervention*. 2017;13(2):e219-e226. doi: 10.4244/EIJ-D-16-00764.

24. Elgendy I.Y., Mahmoud A.N., Elgendy A.Y., Bavry A.A. Outcomes with intravascular ultrasound-guided stent implantation: a meta-analysis of randomized trials in the era of drug-eluting stents. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(4):e003700. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.003700.

25. Yang Y., Mehran R., Dangas G., Reyes A., Qin J., Stone G.W., Leon M.B. Successful use of the frontrunner catheter in the treatment of in-stent coronary chronic total occlusions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004;63(4):462-468. doi: 10.1002/ccd.20222

26. Brilakis E., Lombardi W., Banerjee S. Use of the Stingray guidewire and the Venture catheter for crossing flush coronary chronic total occlusions due to in-stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;76(3):391-394. doi: 10.1002/ccd.22480.

27. Wilson W., Walsh S., Hanratty C., Strange J. A novel approach to the management of occlusive in-stent restenosis (ISR). *EuroIntervention*. 2014;9(11):1285-1293. doi: 10.4244/EIJV9I11A218.

28. Alfonso F., Pérez-Vizcayno M., Dutary J., Zueco J., Cequier A., García-Touchard A., Martí V., Lozano I., Angel J., Hernández J.M., López-Minguez J.R., Melgares R., Moreno R., Seidelberger B., Fernández C., Hernandez R. Implantation of a drug-eluting stent with a different drug (switch strategy) in patients with drug-eluting stent restenosis. Results from a prospective multicenter study (RIBS III [Restenosis Intra-Stent: Balloon Angioplasty Versus Drug-Eluting Stent]). *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(7):728-737. doi: 10.1016/j.jcin.2012.03.017.

29. Eltchaninoff H., Koning R., Tron C., Gupta V., Cribier A. Balloon angioplasty for the treatment of coronary in-stent restenosis: immediate results and 6-month angiographic recurrent restenosis rate. *JACC*. 1998;32(4):980-984.

Для цитирования: В.И. Стельмашок, О.Л. Полонецкий, О.В. Зотова, Н.П. Стриго, А.О. Зацепин, А.Н. Захаревич, А.А. Борисевич, Е.В. Ковш, И.В. Лазарева. Эффективность рентгеноэндоваскулярной коррекции внутривенных рестенозов после успешно выполненной реканализации хронических тотальных окклюзий коронарных артерий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (2): 37-48. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-37-48

To cite: V.I. Stelmashok, O.L. Polonetskiy, O.V. Zotova, N.P. Strygo, A.O. Zatsepin, A.N. Zakharevich, A.A. Barysevich, A.V. Koush, I.V. Lazareva. Effectiveness of endovascular treatment of in-stent restenosis after successful chronic total coronary occlusion recanalization. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019; 8 (2): 37-48. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-37-48

УДК 612.171.6:612.176.2:612.176.4
DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-2-49-57

ВЛИЯНИЕ ПУЛЬМОНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ НА МЕХАНИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ ПРАВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

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

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

Основные положения

• В проспективном слепом плацебо-контролируемом исследовании продемонстрировано влияние радиочастотной абляции 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.

Цель Изучение механической функции правых отделов сердца после пульмональной денервации в сравнении с ложной процедурой по данным катетеризации правых отделов сердца и эхокардиографии.

Материалы и методы В исследование было включено 12 пациентов с различными клиническими формами легочной гипертензии, которые были рандомизированы на две группы. В группе I (6 пациентов) выполнялась пульмональная денервация, в группе II (6 пациентов) – ложная процедура. Все пациенты соответствовали III функциональному классу. Скрининг пациентов осуществлялся на основании данных эхокардиографии, окончательное решение принималось после проведения катетеризации правых отделов сердца (КПОС). После включения пациентов в исследование КПОС выполнялась трижды: непосредственно перед выполнением процедуры, тотчас после ее выполнения и через 12 месяцев после ее выполнения. Эхокардиография с регистрацией показателей, характеризующих функциональное состояние правых отделов сердца, выполнялась четыре раза: за сутки до выполнения процедуры, тотчас после ее выполнения, на пятые сутки и через 12 месяцев после ее выполнения.

Результаты Осложнений во время процедуры и в течение последующего 12-месячного наблюдения не зарегистрировано. При оценке результатов процедур по данным КПОС во второй и третьей контрольных точках по всем измеренным показателям отсутствовали статистически значимые различия при сравнениях между группами в любой из контрольных точек. Такое же заключение следует из анализа эхокардиографических показателей.

Заключение Денервация легочной артерии в сроки 12 месяцев после процедуры не приводит к статистически значимым различиям в показателях, характеризующих механическую функцию правых отделов сердца.

Ключевые слова Легочная гипертензия • Радиочастотная абляция • Пульмональная денервация • Правый желудочек

Поступила в редакцию: 10.04.19; поступила после доработки: 12.05.19; принята к печати: 29.05.19

INFLUENCE OF PULMONARY DENERVATION ON THE MECHANICAL FUNCTION OF THE RIGHT HEART CHAMBERS IN PATIENTS WITH PULMONARY HYPERTENSION

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

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

Для корреспонденции: Мамчур Сергей Евгеньевич, e-mail: sergei_mamchur@mail.ru, тел.: +79132985516; адрес: 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновский бульвар 6

Corresponding author: Mamchur Sergei E., e-mail: sergei_mamchur@mail.ru, phone +79132985516; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnoviy blvd.

Highlights

• A prospective, blind, placebo-controlled study demonstrated the effect of pulmonary artery ganglionic plexi radiofrequency ablation using non-fluoroscopic navigation on the right heart catheterization parameters and the echocardiographic parameters of the right heart function. The results indicate the absence of statistically significant differences in the main studied parameters between the groups who either underwent pulmonary denervation or sham procedure.

Aim	To estimate mechanical function of the right heart chambers after the pulmonary denervation in comparison with the sham procedure using right heart catheterization (RHC) and echocardiography.
Methods	Twelve patients with different clinical types of pulmonary hypertension were included in the study. All patients were randomized into two groups: Group I patients (n = 6) underwent the pulmonary denervation, Group II patients (n = 6) had sham procedure. All the patients had functional class 3 pulmonary hypertension. The patient screening was performed using echocardiography findings, and the final decision was made after RHC. After including in the study the RHC was done three times: before the procedure, immediately after it, and on the 12th months of the follow-up. Echocardiographic measurement of the right heart parameters was performed four times: a day before the procedure, immediately after it, on the 5th day and on the 12th months of the follow-up.
Results	No complications during the procedure and the follow-up were registered. There were no statistically significant differences in any of the RHC parameters between groups at the second and the third control points. The same findings were determined after echocardiographic analysis.
Conclusion	Pulmonary denervation does not have statistically significant effect on the mechanical function of the right heart chambers within the 12-months follow-up.
Keywords	Pulmonary hypertension • Radiofrequency ablation • Pulmonary denervation • Right ventricle

Received: 10.04.19; received in revised form: 12.05.19; accepted: 29.05.19

Список сокращений

ЛГ	– легочная гипертензия	КПОС	– катетеризация правых отделов сердца
ЛА	– легочная артерия	ДЛА	– давление в легочной артерии
ЛС	– легочный ствол	ПЖ	– правый желудочек
PDN	– пульмональная денервация	РЧ	– радиочастотный
SHAM	– ложная процедура		

Введение

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

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.

В последние годы большое внимание привлека-

ют работы по денервации легочных артерий (ЛА) для лечения ЛГ. В основе метода лежит концепция о гиперактивации симпатической нервной системы как одном из основных механизмов повышения резистентности сосудов малого круга кровообращения и вследствие этого прогрессирования ЛГ [2, 3]. Нанесение радиочастотных (РЧ) аппликаций в зоне бифуркации легочного ствола (ЛС), где афферентные окончания локализуются циркулярно и максимально близко к просвету сосуда [4], позволяет прервать цепь рефлекса.

В 2013 г. Chen S. et al. [5] 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 [6]. Продемонстрирована высокая эффективность и безопасность данного метода, а представленное снижение уровня

давления в легочной артерии (ДЛА) сохранялось на протяжении всего периода наблюдения, который составлял 12 месяцев.

Таким образом, применение метода денервации ЛА требует дальнейшего изучения и является перспективным как в качестве самостоятельного метода лечения, так и в дополнение к консервативной и/или хирургической тактике в ведении пациентов с ЛГ.

Цель исследования – изучение механической функции правых отделов сердца после РЧ денервации ЛА в сравнении с ложной процедурой по данным катетеризации правых отделов сердца и эхокардиографии.

Материал и методы

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол №10 от 24.06.2016 г.), и одобрено Ученым советом НИИ КПССЗ (протокол

№9 от 16.09.2016 г.). Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие.

В исследование было включено 12 пациентов с различными клиническими формами ЛГ, которые были рандомизированно распределены на две группы. В группе I (6 пациентов) выполнялась пульмональная денервация (PDN), в группе II (6 пациентов) – ложная (SHAM) процедура. Клиническая характеристика пациентов представлена в Табл. 1.

Как следует из таблицы, пациенты обеих групп были сопоставимы между собой по исходным демографическим данным и результатам катетеризации правых отделов сердца (КПОС).

Все пациенты соответствовали III функциональному классу. Скрининговый отбор пациентов осуществлялся на основании данных эхокардиографии, окончательное решение принималось после

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов в первой контрольной точке (до процедуры)
Table 1. Clinical characteristics of the study population at the first control point (before the procedure)

Показатель / Parameter	Все пациенты / All patients			Группа I (PAD) / Group I (PAD)			Группа II (SHAM) / Group II (SHAM)			P
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	
Возраст, лет / Age (years)	61,0	54,0	64,5	64,0	51,0	66,0	59,5	57,0	61,0	0,262
Пол, м / ж / Gender (m / f)	6 / 6			3 / 3			3 / 3			–
Первичная ЛГ / Primary PH	2			1			1			–
Посттромбоэмболическая ЛГ / Thromboembolic PH	4			2			2			–
ЛГ на фоне дисфункции левых отделов сердца / PH due to left heart disease	6			3			3			–
ДЛЖ систолическое, мм рт. ст. / Systolic LVP (mm Hg)	126,0	118,5	141,5	127,5	118,0	147,0	123,0	119,0	140,0	0,749
ДЛЖ диастолическое, мм рт. ст. / Diastolic LVP (mm Hg)	8,0	7,0	13,0	5,0	4,0	6,0	5,5	5,0	8,0	0,575
ДЛЖ среднее, мм рт. ст. / Mean LVP (mm Hg)	12,0	7,5	14,5	13,0	12,0	14,0	13,0	10,0	15,0	0,873
ДЛА систолическое, мм рт. ст. / Systolic PAP (mm Hg)	58,0	52,0	65,5	56,0	50,0	77,0	56,5	52,0	61,0	0,810
ДЛА среднее, мм рт. ст. / Mean PAP (mm Hg)	19,0	16,5	21,0	18,0	16,0	22,0	19,5	19,0	21,0	0,689
ДЛА диастолическое, мм рт. ст. / Diastolic PAP (mm Hg)	10,0	7,0	12,5	9,0	8,0	11,0	9,5	7,0	12,0	0,936
ДПЖ систолическое, мм рт. ст. / Systolic RVP (mm Hg)	64,0	59,0	75,0	62,5	57,0	68,0	68,5	55,0	80,0	0,471
ДПЖ среднее, мм рт. ст. / Mean RVP (mm Hg)	34,0	28,0	36,0	34,5	28,0	37,0	28,0	27,0	34,0	0,230
ДПЖ диастолическое, мм рт. ст. / Diastolic RVP (mm Hg)	9,0	6,0	10,0	10,0	5,0	11,0	8,5	7,0	9,0	0,337
ДЗЛА, мм рт. ст. / PCWP (mm Hg)	10,0	9,0	13,0	12,5	9,0	14,0	9,0	9,0	10,0	0,078
ЛСС, ед. Вуда /PVR (Wood units)	4,5	3,7	4,8	3,9	3,4	4,5	4,7	3,7	4,8	0,230
Отношение ДЛА систолического к АД систолическому, % / systolic PAP to systolic AP ratio (%)	45%	38%	55%	47%	33%	57%	42%	39%	52%	0,873

Примечание: ЛГ – легочная гипертензия; ДЛЖ – давление в левом желудочке; ДЛА – давление в легочной артерии; ДПЖ – давление в правом желудочке; ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; АД – артериальное давление.

Note: PAD – pulmonary artery denervation; SHAM – sham procedure; AP – arterial pressure; PAP – pulmonary artery pressure; PCWP – pulmonary capillary wedge pressure; PH – pulmonary hypertension; RVP – right ventricle pressure; PVR – pulmonary vascular resistance; LVP – left ventricular pressure.

проведения катетеризации правых отделов сердца. 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.

После включения пациентов в исследование КПОС выполнялась трижды: непосредственно перед выполнением процедуры, тотчас после ее выполнения и через 12 месяцев после ее выполнения. Эхокардиография с регистрацией показателей, характеризующих функциональное состояние правых отделов сердца, выполнялась четыре раза: за сутки до выполнения процедуры, тотчас после ее выполнения, на пятые сутки и через 6 месяцев после ее выполнения.

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 χ^2 , Манна-Уитни, а также при помощи рангового дисперсионного анализа.

Описание метода РЧ денервации ЛА. Процедура выполнялась под внутривенной анестезией пропофолом, фентанилом и мидазоламом. Интраоперационная гипокоагуляция поддерживалась непрерывной инфузией нефракционированного гепарина до достижения активированного времени свертывания 250–300 секунд.

Сосудистый доступ к правым отделам сердца

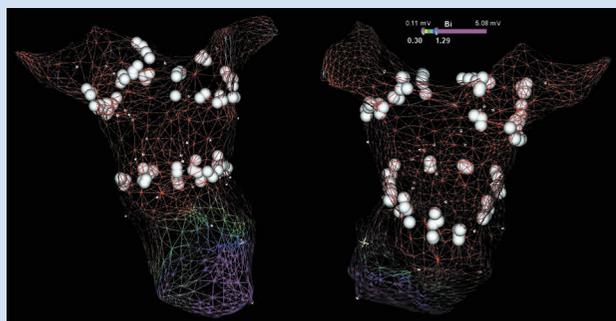


Рисунок 1. Дизайн пульмональной денервации в прямой и верхне-нижней (сетчатое изображение) проекциях

Примечание: Абляционные повреждения (белые точки) проводятся в трех циркулярных областях: на 2 мм дистальнее устья левой ЛА, на 2 мм проксимальнее бифуркации ЛА и на 2 мм дистальнее устья правой ЛА

Figure 1. The design of the pulmonary denervation in the anteroposterior and superior-inferior (mesh mode) views

Note: The lesions (white dots) are made in three circular areas: 2 mm distal to the left and right pulmonary artery ostia, and 2 mm proximal to pulmonary trunk bifurcation

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.

Далее выполнялась абляция 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 и на 2 мм дистальнее устья правой ЛА [7] (Рис. 1).

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

Результаты

Осложнений во время процедуры и в течение последующего 6-месячного наблюдения не зарегистрировано. Результаты процедур по данным КПОС во второй и третьей контрольных точках продемонстрированы в Табл. 2. Как следует из таблиц, по всем измеренным показателям отсутствовали статистически значимые различия как при внутригрупповых сравнениях, так и при сравнениях между группами в любой из контрольных точек. Такое же заключение следует из анализа эхокардиографических показателей, представленного в Табл. 3. Несмотря на статистическую значимость некоторых внутригрупповых изменений, межгрупповые различия тем не менее отсутствовали во всех трех контрольных точках.

Таблица 2. Результаты процедур по данным КПОС в третьей контрольной точке (через 12 месяцев после процедуры)
Table 2. Procedural results using RHC at the third control point (12 months of the follow-up)

Показатель / Parameter	Группа I (PAD) / Group I (PAD)			Группа II (SHAM) / Group II (SHAM)			P
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	
ДЛЖ систолическое, мм рт. ст. / Systolic LVP (mm Hg)	128,5	117,0	134,0	125,0	117,0	136,0	0,936
ДЛЖ среднее, мм рт. ст. / Mean LVP (mm Hg)	16,0	11,0	18,0	16,0	12,0	18,0	0,873
ДЛЖ диастолическое, мм рт. ст. / Diastolic LVP (mm Hg)	6,0	6,0	6,0	5,5	5,0	11,0	0,749
ДЛА систолическое, мм рт. ст. / Systolic PAP (mm Hg)	64,5	56,0	75,0	62,0	50,0	77,0	0,936
ДЛА среднее, мм рт. ст. / Mean PAP (mm Hg)	19,0	16,0	21,0	20,0	15,0	24,0	0,689
ДЛА диастолическое, мм рт. ст. / Diastolic PAP (mm Hg)	11,5	9,0	12,0	10,5	8,0	14,0	0,749
ДПЖ систолическое, мм рт. ст. / Systolic RVP (mm Hg)	64,0	57,0	78,0	61,5	55,0	72,0	0,631
ДПЖ среднее, мм рт. ст. / Mean RVP (mm Hg)	31,5	28,0	36,0	30,5	27,0	35,0	0,631
ДПЖ диастолическое, мм рт. ст. / Diastolic RVP (mm Hg)	8,0	7,0	11,0	11,0	9,0	13,0	0,150
ДЗЛА, мм рт. ст. / PCWP (mm Hg)	11,5	10,0	12,0	11,0	9,0	12,0	0,575
ЛСС, ед. Вуда /PVR (Wood units)	3,8	3,4	3,9	3,7	3,6	4,8	0,936
Отношение ДЛА систолического к АД систолическому, % / Systolic PAP to systolic AP ratio (%)	51%	46%	61%	49%	41%	56%	81%

Примечание: Все межгрупповые различия статистически незначимы ($P > 0,05$). ДЛЖ – давление в левом желудочке; ДЛА – давление в легочной артерии; ДПЖ – давление в правом желудочке; ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; АД – артериальное давление.

Note: All differences between groups are statistically insignificant ($P > 0.05$). PAD – pulmonary artery denervation; SHAM – sham procedure; AP – arterial pressure; PAP – pulmonary artery pressure; PCWP – pulmonary capillary wedge pressure; RVP – right ventricle pressure; PVR – pulmonary vascular resistance; LVP – left ventricular pressure.

Таблица 3. Результаты процедур по данным эхокардиографии в первой (до процедуры) и третьей контрольных точках (через 12 месяцев после процедуры)

Table 3. Procedural results using echocardiography at the first (before the procedure) and the third control point (12 months of the follow-up)

Показатель / Parameter	До процедуры / Before the procedure						12 месяцев после процедуры / 12 months of the follow-up						Рвнутригр. (PAD) / P in group (PAD)	Рвнутригр. (SHAM) / P in group (SHAM)
	Группа I (PAD) / Group I (PAD)			Группа II (SHAM) / Group II (SHAM)			Группа I (PAD) / Group I (PAD)			Группа II (SHAM) / Group II (SHAM)				
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
КДР ЛЖ / LV EDD	6,1	6,0	6,5	6,1	5,7	6,3	6,0	5,5	6,4	6,0	5,4	6,0	0,958	0,340
КСР ЛЖ / LV ESD	3,8	3,8	4,0	4,8	4,4	5,1	4,4	3,8	5,3	3,8	3,7	4,4	0,707	0,069
КДО ЛЖ / LV EDV	209,0	156,0	209,0	167,5	134,5	177,5	180,0	160,0	199,0	154,0	142,5	180,0	0,532	0,814
КСО ЛЖ / LV ESV	102,0	92,0	117,0	77,5	63,5	94,0	87,0	66,0	91,0	76,5	66,0	87,5	0,060	0,290
ФВ ЛЖ / LV EF	44,0	35,0	56,0	52,5	43,5	57,0	56,0	49,0	59,0	53,5	45,0	61,0	0,265	0,416
УО ЛЖ / LV SV	92,0	55,0	117,0	73,0	67,5	92,0	94,0	89,0	112,0	81,5	66,5	99,0	0,334	0,494
ПЗР ЛП / LAD	4,7	4,7	4,8	4,9	4,8	5,0	4,8	4,4	4,9	4,4	4,4	4,5	0,134	0,126
ШЛЖ / LVW	6,3	6,1	6,5	6,3	6,3	6,4	6,5	6,5	6,5	6,4	6,3	6,5	0,373	0,099
ИЭЛЖ / LVEI	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	0,682	0,023
Ширина ПП / RAW	4,3	3,9	4,6	4,4	4,1	4,8	4,6	4,3	4,6	4,4	4,3	4,5	0,758	0,575
Длина ПП / RAL	4,9	4,4	5,0	5,4	4,8	6,0	5,0	5,0	5,1	5,1	5,0	5,4	0,147	0,374
Vmax ПП / RA Vmax	114,0	80,0	115,0	94,0	64,0	116,5	104,0	102,0	122,0	68,0	62,5	69,0	0,241	0,039
КСП ПП / RA ESA	29,0	22,0	32,0	29,5	24,0	31,0	27,0	27,0	31,0	26,0	19,1	32,5	0,167	0,758
ПЗР ПЖ / RVD	2,2	1,8	2,7	2,6	2,4	2,8	2,7	2,0	2,7	2,1	1,9	2,5	0,169	0,484
ПДПЖ в базальной части / Basal RVTD	3,5	3,3	3,8	4,1	3,7	4,6	3,8	3,5	3,8	3,7	3,6	4,0	0,764	0,536
ПДПЖ в средней части / Medial RVTD	2,7	2,7	3,4	3,0	2,8	3,0	3,4	3,3	3,4	3,0	2,7	3,3	0,537	0,075
Продольный ДПЖ / RVLD	6,2	5,3	6,7	6,0	5,9	6,2	6,7	6,6	6,7	6,6	6,1	6,8	0,392	0,069
D ВОПЖ / RVOT D	2,7	2,3	2,8	3,0	2,4	3,3	2,8	2,8	2,8	2,8	2,7	2,8	0,516	0,473
ПСПЖ / RVAW	0,5	0,4	0,5	0,5	0,4	0,5	0,5	0,4	0,5	0,4	0,4	0,5	0,308	0,318
ФВ ПЖ / RV EF	48,0	44,0	50,0	48,5	42,5	52,0	44,0	43,0	44,0	46,0	44,5	53,0	0,241	0,543
ФУ ПЖ / RV SF	22,0	20,0	28,0	22,5	21,0	25,5	26,0	24,0	28,0	24,0	21,5	27,5	0,562	0,520
ИФМ ПЖ / MFI	0,5	0,4	0,8	0,5	0,4	0,8	0,9	0,3	0,9	0,4	0,3	0,6	0,615	0,352
TAPSE	2,0	1,8	2,1	1,9	1,7	2,0	1,7	1,6	1,9	1,8	1,7	2,0	0,122	0,016
Среднее ДЛА / Mean PAP	38,0	32,0	44,0	38,5	37,0	40,5	32,0	26,0	32,0	24,5	24,0	30,0	0,141	0,003
VTI S	9,0	6,0	11,0	10,0	8,0	10,0	6,0	6,0	6,0	8,5	6,0	10,5	0,308	0,775
VTI D	17,0	15,0	18,0	16,0	14,5	18,0	13,0	13,0	17,0	14,0	13,0	19,5	0,058	0,785

Среднее ДЛП / Mean LAP	13,0	10,0	20,0	17,0	14,5	21,0	12,0	8,0	19,0	11,5	8,5	14,0	0,230	0,022
СДЛА / PASP	52,0	41,0	58,0	50,0	48,0	51,5	48,0	21,0	58,0	38,0	29,0	45,0	0,709	0,009
ДДЛА / PADP	26,0	22,0	26,0	21,5	19,5	23,0	18,0	17,0	24,0	17,0	16,0	18,5	0,427	0,212
D НПВ / IVC D	2,1	1,9	2,3	2,2	2,1	2,4	2,1	1,8	2,1	2,1	1,8	2,1	0,709	0,733
D НПВ на вдохе / IVC D on inspiration	1,1	1,1	1,5	1,6	1,4	1,8	1,5	0,9	1,5	1,5	0,9	1,5	0,040	0,914
ДПП / RAP	10,0	5,0	15,0	10,0	7,5	12,5	10,0	10,0	15,0	10,0	10,0	12,5	0,230	0,743
TR	1,0	1,0	2,0	1,0	0,5	1,0	2,0	1,0	2,0	1,0	1,0	2,0	0,801	0,285
E ТК / TV E	0,4	0,3	0,5	0,5	0,4	0,5	0,3	0,3	0,4	0,6	0,4	0,9	0,207	0,225
A ТК / TV A	0,6	0,5	0,7	0,9	0,5	1,0	0,7	0,6	0,7	0,6	0,5	0,7	0,801	0,020
DT E ТК / TV DT E	167,0	166,0	183,0	184,0	160,5	188,0	170,0	159,0	172,0	162,0	160,5	174,5	0,978	0,119
E/A ТК / TV E/A	0,6	0,5	1,2	0,6	0,5	0,7	0,5	0,5	0,7	1,3	0,5	1,8	0,299	0,002
ВИР ПЖ / RV IVRT	104,0	80,0	106,0	89,0	86,0	97,5	99,0	77,0	103,0	82,5	77,0	87,0	0,167	0,060
Em ТК / TV Em	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,861	0,0004
Am ТК / TV Am	0,5	0,1	1,1	0,6	0,4	1,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	6,6	0,096	0,003
Em/Am ТК / TV Em/Am	0,2	0,1	0,6	0,2	0,1	0,2	0,6	0,6	0,9	0,7	0,6	0,9	0,596	0,001
E/Em ТК / TV E/Em	3,7	3,7	6,8	4,5	3,7	5,3	3,7	3,7	4,0	5,6	3,7	8,3	0,245	0,980
Пик S / Peak S	1,2	1,0	1,4	1,5	0,9	1,5	1,0	0,9	1,2	1,4	1,0	1,5	0,118	0,486
Пик D / Peak D	1,1	1,0	1,1	1,4	1,1	1,6	1,6	1,3	1,7	1,3	1,0	1,4	0,142	0,251
S/D	1,1	0,9	1,4	0,9	0,7	1,2	0,6	0,6	0,9	1,0	0,8	1,3	0,577	0,189

Примечание: Все межгрупповые различия статистически незначимы ($P > 0,05$). КДР – конечный диастолический размер; ЛЖ – левый желудочек; КСР – конечный систолический размер; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ФВ – фракция выброса; УО – ударный объем; ПЗР ЛП – переднезадний размер левого предсердия; ШЛЖ – ширина левого желудочка; ИЭЛЖ – индекс эксцентричности левого желудочка; ПП – правое предсердие; Vmax – максимальный объем; КСП – конечная систолическая площадь; ПЖ – правый желудочек; ПДПЖ – поперечный диаметр правого желудочка; ДПЖ – диаметр правого желудочка; D ВОПЖ – диаметр выводного отдела правого желудочка; ПСПЖ – передняя стенка правого желудочка; ФУ – фракция укорочения; ИФМ – индекс функции миокарда; TAPSE – амплитуда движения фиброзного кольца трикуспидального клапана; ДЛА – давление в легочной артерии; VTI S – интеграл линейной скорости кровотока в легочных венах во время систолы желудочков; VTI D – интеграл линейной скорости кровотока в легочных венах во время пассивного наполнения желудочков; ДЛП – давление в левом предсердии; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ДДЛА – диастолическое давление в легочной артерии; D НПВ – диаметр нижней полой вены; ДПП – давление в правом предсердии; TR – степень трикуспидальной регургитации; E ТК – пиковая скорость кровотока через трехстворчатый клапан во время пассивного наполнения желудочков; A ТК – пиковая скорость кровотока через трехстворчатый клапан во время систолы предсердий; DT E ТК – скорость полуспада волны E транстрикуспидального кровотока; E/A ТК – отношение пиков E и A кровотока через трехстворчатый клапан; ВИР – время изоволюмического расслабления; Em ТК – пиковая скорость движения фиброзного кольца трикуспидального клапана в период систолы правого предсердия; Am ТК – пиковая скорость движения фиброзного кольца трикуспидального клапана в период систолы левого предсердия; E/Em ТК – отношение пиков E и Em фиброзного кольца трикуспидального клапана; Пик S – пиковая скорость кровотока в левой верхней легочной вене в период систолы левого желудочка; Пик D – пиковая скорость кровотока в правой верхней легочной вене в период пассивного наполнения левого желудочка; S/D – отношение пиков S и D кровотока в правой верхней легочной вене.

Note: LV – left ventricular; EDD – end-diastolic diameter; ESD – end-systolic diameter; EDV – end-diastolic volume; ESV – end-systolic volume; EF – ejection fraction; SV – stroke volume; LAD – left atrial diameter; LVW – left ventricular width; LVEI – left ventricular eccentric index; RAW – right atrial width; RAL – right atrial length; RA – right atrial; Vmax – maximal volume; ESA – end-systolic area; RVD – right ventricular diameter; RVT D – right ventricular transverse diameter; RVL D – right ventricular longitudinal dimension; RVOT D – right ventricular outflow tract diameter; RVAW – right ventricular anterior wall; RV – right ventricular; SF – shortening fraction; MFI – myocardial function index; TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion; PAP – pulmonary artery pressure; PAD – pulmonary artery denervation; VTI S – pulmonary vein velocity time integral during ventricular systole; VTI D – pulmonary vein velocity time integral during ventricular passive filling; LAP – left atrial pressure; PASP – pulmonary artery systolic pressure; PADP – pulmonary artery diastolic pressure; IVC D – inferior vena cava diameter; RAP – right atrial pressure; TR – tricuspid regurgitation grade; TV E – tricuspid valvular flow peak velocity during ventricular passive filling; TV A – tricuspid valve flow peak velocity during atrial contraction; TV DT E – tricuspid valvular peak E deceleration time; TV – tricuspid valvular; IVRT – isovolumic relaxation time; TV Em – tricuspid valvular fibrous annulus peak velocity during ventricular passive filling; TV Am – tricuspid valvular fibrous annulus peak velocity during atrial contraction; Peak S – pulmonary vein peak velocity during ventricular systole; Peak D – pulmonary vein peak velocity during ventricular passive filling.

Обсуждение

В настоящем исследовании оценено влияние PDN не только на показатели КПОС, но и предпринята попытка комплексной оценки ее влияния на показатели механической функции правых отделов сердца. Таким образом, в группе денервации в сравнении с группой контроля отмечена тенденция к улучшению ряда инструментальных показателей, характеризующих тяжесть ЛГ. Из того, что в группе SHAM внутргрупповые различия указывают на ухудшение диастолической функции ПЖ в процессе постпроцедурального наблюдения, а в группе

PDN эти различия статистически незначимы, можно было бы сделать вывод о том, что денервация замедляет прогрессирование диастолической дисфункции ПЖ. Однако межгрупповые различия статистически незначимы во всех контрольных точках. Не исключено, что это было связано с малым размером выборки.

Кроме того, в исследованной выборке половина пациентов была представлена больными ЛГ на фоне дисфункции левых отделов сердца. Не исключено, что даже в случае положительного влияния PDN на резистентность сосудов малого круга кровообращения

высокое давление в левых отделах, которое, естественно, не изменилось после процедуры, не позволило добиться снижения давления в правых. Однако эту точку зрения не поддерживают результаты работы Osorio J. et al. [8], продемонстрировавших, что по мере прогрессирования ЛГ на фоне дисфункции левых отделов сердца развивается реактивный компонент (вазоспазм), вследствие чего происходит резкий диспропорциональный рост ДЛА, в результате чего растет легочное сосудистое сопротивление и присоединяется прекапиллярный компонент. В основе этого процесса лежит рефлекс, реализуемый с барорецепторов адвентиции области ствола и бифуркации ЛА [9].

Тем не менее, в настоящее время основным подходом для коррекции ЛГ на фоне дисфункции левых отделов сердца является контроль именно патологического процесса, лежащего в основе самой миокардиальной дисфункции [2, 10]. Рандомизированные клинические исследования по применению специфических препаратов в этой группе ЛГ (FIRST, REACH-1, ENABLE) продемонстрировали низкую эффективность, подобную эффекту от PDN в настоящем исследовании.

Поэтому для доказательства эффективности и безопасности методики требуются дальнейшие исследования на более крупных группах пациентов,

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;

Токмаков Евгений Васильевич, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Нагирняк Ольга Алексеевна, кандидат медицинских наук, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Хоменко Егор Александрович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 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;

Романова Мария Петровна, младший научный сотрудник

а также учет клинической группы ЛГ при оценке результатов.

Заключение

Денервация легочной артерии в сроки 12 месяцев после процедуры не приводит к статистически значимым различиям в показателях, характеризующих механическую функцию правых отделов сердца между группами денервации и ложной процедуры.

Конфликт интересов

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

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;

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;

Khomenko Yegor A., PhD, senior researcher at the Laboratory of Cardiac Arrhythmia and Pacing, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 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;

Romanova Maria P., research assistant at the Laboratory

лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиографии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 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.

of Cardiac Arrhythmia and Pacing, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, 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

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

TEB – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

HOA – анализ и интерпретация данных, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

XEA – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ChTYu – анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

RMP – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

MIN – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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.

2. Galiè 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.

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, 9: 56-64.

4. Rothman A.M., Arnold N.D., Chang W., Watson O, Swift A.J., Condliffe R., Elliot C.A., Kiely D.G., Suvarna 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.

5. 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.

6. 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.

7. Мамчур С.Е., Токмаков Е.В., Нагирняк О.А., Хоменко Е.А., Чичкова Т.Ю., Бохан Н.С., Романова М.П., Мамчур И.Н. Радиочастотная абляция ганглионарных сплетений легочных артерий с использованием нефлюороскопической навигации для лечения легочной гипертензии: пилотное исследование. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018; 4S: 36-46. DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-36-46

8. Osorio J, Russek M. Reflex changes on the pulmonary and systemic pressures elicited by stimulation of baroreceptors in the pulmonary artery. *Circ Res* 1962; 10: 664-7.

9. Мамчур С.Е., Бердников С.В., Мамчур И.Н., Хоменко Е.А., Бохан Н.С., Щербинина Д.А. Зависимость между нагрузкой на левое предсердие и его сократимостью у человека in vivo. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*, 2014; 1: 47-51)

10. Soto F.J., Hanania N.A. Selective phosphodiesterase-4 inhibitors in chronic obstructive lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11(2): 129-34

REFERENCES

1. 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.

2. Galiè 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.

3. Chazova I.E., Arkhipova O.A., Valieva Z.S., Nakonechnikov S.N., Martynyuk T.V. Pulmonary hypertension in Russia: The first results of the national register. *Terapevticheskii arkhiv* 2014; 9: 56-64 (In Russ)

4. Rothman A.M., Arnold N.D., Chang W., Watson O, Swift A.J., Condliffe R., Elliot C.A., Kiely D.G., Suvarna 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.

5. 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.

6. 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.

7. 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-36-46 (In Russ)

8. Osorio J, Russek M. Reflex changes on the pulmonary and systemic pressures elicited by stimulation of baroreceptors in the pulmonary artery. *Circ Res* 1962; 10: 664-7.

9. Mamchur S.E., Berdnikov S.V., Mamchur I.N., Khomenko E.A., Bokhan N.S., Scherbinina D.A. Relationship between human left atrial load and contractility in vivo. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases* 2014; 1: 47-51

10. Soto F.J., Hanania N.A. Selective phosphodiesterase-4 inhibitors in chronic obstructive lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11(2): 129-34

Для цитирования: С.Е. Мамчур, Е.В. Токмаков, О.А. Нагирняк, Е.А. Хоменко, Т.Ю. Чичкова, М.П. Романова, И.Н. Мамчур. Влияние пульмональной денервации на механическую функцию правых отделов сердца у больных легочной гипертензией. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019; 8 (2): 49-57. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-49-57

To cite: S.E. Mamchur, E.V. Tokmakov, O.A. Nagirnyak, E.A. Khomenko, T.Y. Chichkova, M.P. Romanova, I.N. Mamchur. Influence of pulmonary denervation on the mechanical function of the right heart chambers in patients with pulmonary hypertension. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019; 8 (2): 49-57. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-49-57



УДК 616.132.2-089:616.132.2-089

DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-2-58-67

ГОСПИТАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МИНИИНВАЗИВНОГО КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ ПЕРЕДНЕЙ НИСХОДЯЩЕЙ АРТЕРИИ НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ

И.Ф. Шабаетв ✉, Р.С. Тарасов, К.А. Козырин

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

Основные положения

• Технология MIDCAB доказала свою эффективность и безопасность, тем самым она должна стать еще одной хирургической опцией, необходимой для успешной реваскуляризации миокарда в условиях современного кардиологического центра. А применение новых методов дооперационной визуализации топографии целевой артерии увеличили долю успешных операций и расширили показания для проведения данной операции у пациентов с ожирением или нетипичной конституцией.

Цель

Оценить госпитальные результаты коронарного шунтирования (КШ) передней нисходящей артерии (ПНА) из минидоступа на «работающем сердце» (миниинвазивное off-pump КШ ПНА).

Материалы и методы

В одноцентровое проспективное исследование включено 146 пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и гемодинамически значимым поражением ПНА. Конечными точками исследования на протяжении госпитального периода были такие неблагоприятные кардиоваскулярные события, как смерть, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) / транзиторная ишемическая атака (ТИА), кровотечения, связанные с КШ, повторная незапланированная реваскуляризация миокарда. Полнота проведенной реваскуляризации оценивалась при помощи подсчета остаточного (резидуального) SYNTAX Score. Также учитывался объем периоперационной кровопотери и длительность пребывания пациентов в отделении реанимации и клинике. Регистрировались раневые осложнения, нарушения ритма и проводимости, осложнения со стороны дыхательной системы.

Результаты

Средний возраст пациентов составил $60 \pm 8,9$ (36–82) лет. Средний показатель хирургического риска по шкале EuroScore II в исследуемой выборке – $1,61 \pm 1,66\%$, тогда как выраженность коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX – $11,7 \pm 9,5$ (5–25,5) баллов. После шунтирования резидуальный SYNTAX составил $1,8 \pm 2,1$ (0–12,5). Подавляющее большинство пациентов имели однососудистое поражение коронарного русла ($n = 108$, 73,9%). Более чем у половины пациентов отмечен постинфарктный кардиосклероз. Сахарный диабет диагностирован у 17,8% больных. Ожирением I–II степени страдали 19% больных. Среднее значение фракции выброса левого желудочка в общей выборке пациентов соответствовало значению $61,3 \pm 7,5\%$ (37–74%). При осуществлении хирургического доступа в восьми случаях (5,5%) потребовалась конверсия боковой миниторакотомии в стернотомию и шунтирование ПНА на работающем сердце. Средний объем интраоперационной кровопотери составил $293,4 \pm 117,9$ мл. Неполная целесообразная реваскуляризация миокарда была достигнута в 24,7% случаев. В структуре неблагоприятных кардиоваскулярных событий не зарегистрировано случаев госпитальной летальности. Встречаемость таких осложнений, как инфаркт миокарда, ОНМК/ТИА и повторная незапланированная реваскуляризация миокарда, находилась в допустимом диапазоне значений – 0,7%, 0% и 2,7% соответственно. В 6,1% ($n = 9$) случаях послеоперационный период осложнился развитием раневого осложнения в виде диастаза кожи и подкожно-жировой клетчатки. Среднее время пребывания пациентов в отделении реанимации составило $1 \pm 0,2$ суток. Абсолютное большинство пациентов ($n = 108$) выписались из отделения кардиохирургии в срок $10 \pm 1,2$ суток.

Заключение

В госпитальном периоде наблюдения стратегия реваскуляризации off-pump КШ ПНА из минидоступа продемонстрировала удовлетворительные результаты,

Для корреспонденции: Шабаетв Ильмир Фанильевич, e-mail ilshabaev@mail.ru, тел.: +79234985225; адрес: 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Corresponding author: Shabaev Ilmir F., e-mail ilshabaev@mail.ru, phone: +79234985225; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnoviy Blvd.

что выражалось в незначительном количестве кардиоваскулярных осложнений и объеме периоперационной кровопотери, отсутствием глубокой раневой инфекции, коротким госпитальным периодом.

Ключевые слова

Коронарное шунтирование на работающем сердце • Минимально инвазивное коронарное шунтирование • MIDCAB

Поступила в редакцию: 05.02.19; поступила после доработки: 14.03.19; принята к печати: 20.05.19

IN-HOSPITAL RESULTS OF MINIMALLY INVASIVE OFF-PUMP CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

I.F. Shabaev ✉, R.S. Tarasov, K.A. Kozyrin

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

Highlights

• MIDCAB has proven its effectiveness and safety. Thereby, it may be another surgical option required for successful myocardial revascularization in the Cardiac Surgery Centers of Excellence. The use of advanced methods of preoperative visualization of the target artery topography has increased the proportion of successful procedures and expanded the indications for MIDCAB in patients with obesity or constitutional alterations.

Aim

To evaluate the in-hospital results of minimally invasive direct coronary artery bypass grafting (MIDCAB) of the left anterior descending artery (LAD) on the beating heart.

Methods

146 patients with stable coronary artery disease and hemodynamically significant LAD lesions were included in a single-center prospective study. The study endpoints included death, myocardial infarction (MI), stroke, bleedings associated with the CABG, repeated non-elective myocardial revascularization during the in-hospital period. The completeness of the performed revascularization was assessed by estimating the residual SYNTAX score. Additionally, the volume of perioperative blood loss and patients' ICU and in-hospital length of stay were recorded. Wound complications, heart rhythm and conduction disturbances, respiratory complications were assessed.

Results

The mean patient age was 60 ± 8.9 (36–82) years. The mean EuroScore II was $1.61 \pm 1.66\%$. The SYNTAX score was 11.7 ± 9.5 (5–25.5) scores. After MIDCAB, the residual SYNTAX was 1.8 ± 2.1 (0–12.5). The majority of patients had single-vessel disease ($n = 108$; 73.9%). More than half of the patients had postinfarction atherosclerosis (PICS). 17.8% of patients had diabetes mellitus. 19% of patients were present with class 1–2 obesity. The mean left ventricular ejection fraction (LVEF) in the total sample was $61.3 \pm 7.5\%$ (37–74%). Eight patients (5.5%) required the conversion of lateral minitracotomy to sternotomy followed by the LAD grafting on the beating heart. The mean volume of intraoperative blood loss was 293.4 ± 117.9 mL. Reasonable incomplete myocardial revascularization was achieved in 24.7% of cases. There were no cases of in-hospital deaths in the study cohort. The incidence of MI, stroke and repeated non-elective myocardial revascularization was within the acceptable range of 0.7%, 0% and 2.7%, respectively. 6.1% of patients ($n = 9$) had wound complications (deep incisional surgical site infection). The mean length of stay in the intensive care unit was 1 ± 0.2 days. The absolute majority of patients ($n = 108$) were discharged from the Department of Cardiac Surgery in the period of 10 ± 1.2 days.

Conclusion

Off-pump MIDCAB demonstrated good results, low rate of cardiovascular complications and low volume of perioperative blood loss, lack of deep wound infection and shorter hospital length of stay.

Keywords

Minimally invasive coronary artery bypass surgery • MIDCAB

Received: 05.02.19; received in revised form: 14.03.19; accepted: 20.05.19;

Список сокращений

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИК – искусственное кровообращение

ИМ	– инфаркт миокарда	ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
КШ	– коронарное шунтирование	ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЛВГА	– левая внутренняя грудная артерия	ФВ	– фракция выброса
ЛЖ	– левый желудочек	ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство
МФА	– мультифокальный атеросклероз	MIDCAB	– коронарное шунтирование из минидоступа на работающем сердце
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения	Off-pump КШ	– коронарное шунтирование без искусственного кровообращения
ПНА	– передняя нисходящая артерия		
ТИА	– транзиторная ишемическая атака		

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущей причиной снижения трудоспособности и смертности населения во всем мире. В России более половины смертей обусловлены болезнями системы кровообращения, и прежде всего ИБС, которая является причиной смерти более половины умерших от болезней системы кровообращения. Реваскуляризация миокарда улучшает качество жизни и отдаленные результаты у пациентов с ИБС, что подтверждено многочисленными исследованиями и является причиной ее широкого распространения в качестве приоритетной стратегии лечения [1].

Существуют различные виды лечения пациентов с выраженным коронарным атеросклерозом, которые применяют в зависимости от клинических проявлений ИБС, степени поражения венечных артерий и сопутствующей патологии. К ним относятся такие, как оптимальная медикаментозная терапия, включающая назначение статинов, дезагрегантов и β -адреноблокаторов, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием, коронарное шунтирование (КШ), выполняемое как в условиях искусственного кровообращения (ИК), так и на «работающем сердце» (off-pump КШ) и шунтирование передней межжелудочковой артерии левой внутренней грудной артерией (ЛВГА) из миниинвазивного доступа, гибридные операции, сочетающие преимущества КШ и ЧКВ [2–10].

Важнейшее преимущество ЧКВ состоит в его малой инвазивности и быстрой реабилитации пациентов. Ограничениями данного метода являются сложность в достижении полной реваскуляризации миокарда при тяжелом коронарном атеросклерозе, сложной анатомии и относительно высокая частота повторных вмешательств, связанных с рестенозом в стенке. КШ с использованием в качестве кондукта ЛВГА на переднюю нисходящую артерию (ПНА) является «золотым стандартом» реваскуляризации миокарда, обеспечивающим выживаемость больных в отдаленном периоде наблюдения, однако данный метод сопряжен с высокой травматичностью, длительной реабилитацией и риском периоперационных осложнений (инфекционных, геморрагических, неврологических, а также полиорганной дисфункцией на фоне системного воспалительного ответа). Концепция реваскуляризации миокарда при помощи шунта ЛВГА на ПНА из минидоступа основана на преимуществах КШ, обеспечивающих длительное функционирование шунта к ПНА и

ЧКВ с его малой инвазивностью, без манипуляций на аорте, на «работающем сердце», что позволяет снизить риск хирургических осложнений [6, 7, 11–17].

В силу отсутствия достаточной доказательной базы современные рекомендации по реваскуляризации миокарда у пациентов со стабильной ИБС не содержат однозначных заключений в отношении таких технологий реваскуляризации миокарда, как MIDCAB и гибридная реваскуляризация. В значительной степени это обусловлено недостаточным объемом знаний, связанных с результатами исследований по данной проблеме [18].

Целью настоящего исследования стала оценка госпитальных результатов КШ ПНА off-pump из миниинвазивного доступа (MID CAB ПНА).

Материал и методы

В одноцентровое проспективное исследование в период с 2011-го по декабрь 2017 г. включено 146 пациентов со стабильной ИБС и гемодинамически значимым поражением ПНА, имеющих показания к выполнению операции КШ, предоставившие добровольное информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включались пациенты со значимым стенозом ствола левой коронарной артерии и пациенты, которым проводилась сочетанная операция по резекции аневризмы левого желудочка (ЛЖ) и/или протезирование/пластика клапанов сердца, ожирение III ст., выраженный спаечный процесс ОГК, неудобная скелетотопия сердца по данным МСКТ.

Стратегия реваскуляризации определялась мультидисциплинарной командой (сердечно-сосудистый хирург, специалист по рентгеноэндоваскулярному лечению, кардиолог, анестезиолог) на основании комплекса клинико-инструментальных данных.

Основными критериями для выбора данной стратегии реваскуляризации являлись следующие: изолированное значимое ($\geq 70\%$) стенотическое поражение ПНА в зоне п/3-с/3, пригодной для шунтирования ЛВГА с невозможностью или нецелесообразностью рентгеноэндоваскулярной коррекции; и/или выраженный кальциноз восходящей аорты, представляющий высокий риск осложнений при подключении ИК; и/или многососудистое поражение с выбором изолированного шунтирования ПНА в качестве методики целесообразной неполной реваскуляризации.

На протяжении госпитального периода оценивались такие неблагоприятные кардиоваскулярные события,

как смерть, инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) / транзиторная ишемическая атака (ТИА), кровотечения, связанные с КШ, повторная незапланированная реваскуляризация миокарда. Учитывались интраоперационные осложнения, использование интракоронарного шунта. Кроме этого, проводился анализ таких показателей, как полнота реваскуляризации (резидуальный SYNTAX SCORE), объем периперационной кровопотери, длительность пребывания в отделении реанимации и клинике, раневые осложнения, нарушения ритма и проводимости, осложнения со стороны дыхательной системы.

Оценка данных проводилась с использованием прогностических шкал EuroScore II (выраженность сопутствующей патологии, тяжесть клинического статуса и риск хирургических осложнений) (<http://www.euroscore.org/calc>), SYNTAX (выраженность коронарного атеросклероза) (<http://www.moik.ru/files/syntax>). Степень геморрагических осложнений оценивалась при помощи шкалы BARC (Bleeding Academic Research Consortium) (<http://www.tctmd.com/show.aspx?id=106496>).

При оценке клинического статуса регистрировали исходные показатели функционального класса стенокардии и хронической сердечной недостаточности (ХСН), сократительной способности левого желудочка (фракция выброса (ФВ)). Учитывали со-

путствующую патологию (ОНМК/ТИА в анамнезе, постинфарктный кардиосклероз, мультифокальный атеросклероз (МФА) с поражением периферических артерий, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма, сахарный диабет, ожирение, проявления почечной недостаточности.

Результаты исследований обработаны при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows 13.0 (StatSoftInc., США).

В исследование включены пациенты со стабильной формой ИБС и гемодинамически значимым поражением коронарных артерий, имеющие показания к выполнению операции КШ, предоставившие добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Стратегия реваскуляризации определялась мультидисциплинарной командой (сердечно-сосудистый хирург, специалист по рентгеноэндоваскулярному лечению, кардиолог, анестезиолог) на основании комплекса клинико-инструментальных данных.

Результаты

В Табл. 1 представлена клинико-демографическая характеристика общей выборки пациентов. Преобладали пациенты мужского пола, средний возраст составил $60,1 \pm 7,1$, большая часть пациентов 51,9% страдали стенокардией напряжения I–II ФК.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика общей группы пациентов
Table 1. Clinical and demographic characteristics of the study cohort

Пациенты / Patients (n = 146)	N	%
<i>Клинико-демографические показатели / Clinical and demographic data</i>		
Возраст / Age	60,1±9,0 (36–82)	
Мужской пол / Male	113	77,3
Стенокардия напряжения 1–2 ФК / Stable angina class 1–2	106	72,4
Стенокардия напряжения 3–4 ФК / Stable angina class 3–4	26	17,8
Безболевая ишемия миокарда / Painless myocardial ischemia	9	6,2
Впервые возникшая стенокардия / First-time angina pectoris	5	2,7
Постинфарктный кардиосклероз / Postinfarction cardiosclerosis	95	65
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	26	17,8
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	142	97,2
ХОБЛ/бронхиальная астма / Bronchial asthma/COPD	12	8,2
ХБП I–III ст. / chronic renal disease grades I–III	13	8,9
Мультифокальный атеросклероз с поражением двух и более артериальных бассейнов / Polyvascular disease	62	42,2
Фракция выброса левого желудочка / Left ventricular ejection fraction		61,3±7,5 (37–74)
Ожирение I–II ст. / obesity class 1–2	28	19
ЦАС без показаний к оперативному вмешательству / Cerebral arteriosclerosis without indications for surgery	52	35,3
ОНМК/ТИА в прошлом / Prior stroke	11	7,5
Исходный ХИГМ I–II ст. / Chronic brain grades I–II at baseline	39	26,7
Исходный ХИГМ III ст. / Chronic brain ischemia grade III at baseline	6	4,1
ХСН I–II / CHF class I–II	118	80,7
ХСН III / CHF class III	28	19,3

Примечание: ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ФК – функциональный класс; ХБП – хроническая болезнь почек; ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЦАС – церебральный атеросклероз.
Note: CHF – chronic heart failure; COPD – chronic obstructive pulmonary disease.

Чуть меньше половины пациентов имели МФА с поражением двух и более артериальных бассейнов, 17,8% страдали сахарным диабетом, примерно столько же, 19% пациентов, – ожирением. 12 пациентов (8,2%) имели патологию дыхательной системы в виде бронхиальной астмы или ХОБЛ. Более одной трети имели атеросклеротическое поражение сонных артерий без показаний к оперативному вмешательству и почти – 30,8% хроническую ишемию головного мозга. Больше половины пациентов имели постинфарктный кардиосклероз. Среднее значение ФВ в общей выборке пациентов соответствовало $61,3 \pm 7,5\%$.

Табл. 2 демонстрирует стратегии реваскуляризации, исходную ангиографическую и периоперационную характеристику общей когорты пациентов. Подавляющее большинство больных имели изолированное поражение ПНА и левый или сбалансированный тип коронарного кровотока. Средний показатель SYNTAX, характеризующий выраженность коронарного поражения, соответствовал группе низкого риска $11,8 \pm 9,5$, что было обусловлено доминированием пациентов с однососудистым поражением. В 8 случаях (5,5%) потребовалась конверсия MIDCAB в стернотомию и шунтирование ПНА на «работающем сердце». Средний объем периоперационной кровопотери не превышал $293,4 \pm 117,9$ мл, при этом около 5% пациентов имели клинически значимые геморрагические осложнения, требующие гемотрансфузии и/или специальных хирургических вмешательств, что по шкале BARC соответствовало >2 степени. В результате оперативного лечения около 75% пациентов получили полную реваскуляризацию миокарда, тогда как оставшиеся больные – целесообразную неполную, и

резидуальный SYNTAX составил $2,05 \pm 2,4$. В большинстве случаев (84,2%) в процессе формирования анастомоза использовался интракоронарный шунт.

В Табл. 3 показаны госпитальные исходы и структура неблагоприятных кардиоваскулярных событий в общей выборке пациентов. Не зарегистрировано случаев госпитальной летальности. Встречаемость таких осложнений, как ИМ, ОНМК/ТИА и повторная незапланированная реваскуляризация миокарда находилась в допустимом диапазоне значений. Зарегистрировано 15 случаев (10,3%) нарушения ритма в виде ФП/ТП с успешной медикаментозной кардиоверсией. Почти 5% имели гидроперикард без признаков сдавления сердца и 3,2% имели осложнение со стороны дыхательной системы в виде гидроторакса с показаниями к пункции, пневмонии застойного генеза, пневмоторакс. Также у 6,1% пациентов в послеоперационном периоде развилось раневое осложнение в виде диастаза кожи и подкожно-жировой клетчатки асептического генеза с положительным эффектом на проводимое лечение. Длительность нахождения в отделении реанимации составила $1 \pm 0,2$ суток. 108 пациентов выписались из клиники в срок до $10 \pm 1,2$ суток.

Обсуждение

КШ с использованием ЛВГА в качестве шунта на ПНА остается «золотым стандартом» реваскуляризации миокарда для пациентов с множественным коронарным атеросклерозом. Это обусловлено длительным функционированием данного кондуита, обеспечивающего кровоснабжение большого объема миокарда, что влияет на выживаемость пациентов в отдаленном периоде наблюдения. В то же время

Таблица 2. Ангиографическая, периоперационная характеристика пациентов
Table 2. Angiographic and perioperative characteristics of the study population

Пациенты / Patients (n = 146)	N	%
<i>Хирургические стратегии / Surgical strategies</i>		
MID CAB	138	94,4
Конверсия в стернотомию / Conversion to sternotomy	8	5,5
<i>Клинико-ангиографическая характеристика/ Clinical and angiographic characteristics</i>		
Однососудистое поражение КА / Single-vessel coronary artery disease	110	75,2
Многососудистое поражение КА / multivessel coronary artery disease	36	24,7
Левый и сбалансированный тип коронарного кровотока / Left and balanced type of coronary circulation	116	79,4
SYNTAX	$11,8 \pm 9,5$ (5–25,5)	
EuroScore II	$1,61 \pm 1,66$	
<i>Периоперационная характеристика / Perioperative characteristic</i>		
Кровопотеря общая, мл / Total blood loss, ml	$293,4 \pm 117,9$ (100–700)	
Выраженность кровопотери по шкале BARC 0–2 степени / The severity of blood loss according to the BARC scale 0–2 grade	139	95,2
Выраженность кровопотери по шкале BARC >2 степени / The severity of blood loss according to the BARC scale >2 grade	7	4,7
Интракоронарный шунт использовался / Intracoronary shunt	123	84,2%
Неполная целесообразная реваскуляризация / Reasonable incomplete revascularization	36	24,7
Резидуальный SYNTAX / residual SYNTAX	$2,05 \pm 2,4$ (0–12,5)	

Примечание: КА – коронарная артерия; MID CAB – КШ передней нисходящей артерии из минидоступа на работающем сердце.

глобальные тенденции современной сердечно-сосудистой хирургии связаны с развитием техник малоинвазивной хирургии, способствующих минимизации травматичности операций, снижению риска инфекционных и геморрагических осложнений, отказу от ИК и быстрой реабилитации пациентов [11–18].

На протяжении последних лет широкое распространение получили такие стратегии реваскуляризации миокарда, как MID CAB. Эта опция сочетает в себе преимущества КШ с ЛВГА в качестве шунта на ПНА и ЧКВ с его малой инвазивностью. Ограничением широкого применения данной стратегии являются качественные факторы (техническая сложность операции и опыт хирурга), а также организационные аспекты, включающие в себя необходимость тщательного отбора пациентов в рамках мультидисциплинарного консилиума [9, 10, 17].

Полная коронарная реваскуляризация должна быть признана целесообразной, если она обеспечивает благоприятный результат в виде увеличения продолжительности жизни и/или положительного влияния на симптомы, функциональный статус и качество жизни, а вероятность его достижения превышает возможные отрицательные последствия операции. При определенных клинических ситуациях (диффузное поражение дистального коронарного русла, малый диаметр или кальциноз целевой артерии, отсутствие жизнеспособного миокарда) вынужденно выполняется неполная реваскуляризация миокарда (ограничиваясь лишь шунтированием ЛВГА-ПНА), влияние которой на отдаленную выживаемость остается малоизученным [19].

Настоящее исследование ставило целью оценить госпитальные результаты реваскуляризации миокарда из миниинвазивного доступа (MID CAB) в сплошной выборке пациентов в рамках одноцентрового регистра.

Полученные данные показали, что при отборе пациентов для выполнения КШ на «работающем сердце» выбираются не только больные, имеющие монопораже-

ние ПНА, но и пациенты с многососудистым коронарным атеросклерозом, для которых неполная реваскуляризация признается целесообразной. Эта категория пациентов характеризуется высокой частотой инфарктов в анамнезе при сохранной ФВ ЛЖ, высоким процентом сопутствующего МФА и нередко кальцинозом аорты. Кроме этого, для данной выборки пациентов характерно ожирение, СД, поражение сонных артерий с хронической ишемией головного мозга и предшествующими ОНМК. Следует отметить, что преобладают пациенты с умеренно выраженной клиникой стенокардии и клиникой умеренной ХСН. Вышеперечисленные предпочтения мультидисциплинарной команды отражают не только опыт нашего центра, но и соответствуют общим принципам отбора пациентов для реваскуляризации миокарда, нашедшими отражение в современных международных рекомендациях [18].

Полученные на протяжении госпитального периода результаты показали в общей выборке пациентов отсутствие госпитальной летальности и ОНМК. В то же время литературные данные демонстрируют частоту летальных исходов и ОНМК в аналогичной выборке пациентов при КШ из стернотомии в условиях ИК на уровне 3,2% и 5,1% и сопоставимость при КШ на работающем сердце через стернотомию соответственно [24, 26]. Это свидетельствует об эффективности и безопасности малоинвазивного КШ. Полученные данные демонстрируют высокую безопасность техники MID CAB в отношении госпитальной выживаемости пациентов и развития ОНМК в сравнении с операциями КШ, подразумевающих технику с манипуляциями на восходящей аорте.

ИМ и повторная незапланированная реваскуляризация миокарда отмечены в 0,7% и 2,7% случаев соответственно. Их причиной явилась дисфункция дистального анастомоза (ЛВГА на ПНА), подтвержденная данными ЭКГ с признаками течения Q-образующего ИМ, повышением кардиоспецифических маркеров, снижением ФВ ЛЖ с 65% до 38%, по поводу чего проведена

Таблица 3. Неблагоприятные события в госпитальном периоде наблюдения
Table 3. Adverse events in the in-hospital period

Пациенты / Patients (n = 146)	N	%
Смерть / Death	0	0
Инфаркт миокарда / Myocardial infarction	1	0,7
ОНМК/ТИА / Stroke	0	0
Повторная незапланированная реваскуляризация / Repeated non-elective myocardial revascularization	4	2,7
Нарушение ритма и проводимости / Heart rhythm and conduction disturbances	15	10,3
Раневые осложнения / Wound complications	9	6,1
Гидроперикард / Hydropericardium	7	4,8
Осложнения дыхательной системы (пневмоторакс) / Pneumothorax	1	0,6
Осложнения дыхательной системы (пневмония) / Pneumonia	3	2
Осложнения дыхательной системы (гидроторакс) / Hydrothorax	1	0,6
Длительность пребывания в реанимации, суток / Length of stay in the intensive care unit, days	1±0,2(1–13)	
Длительность пребывания в отделении, суток / Length of stay in the department, days	10±1,2	

Примечание: ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака.

экстренная коронарошунтография, выявлена дисфункция маммарокоронарного шунта к ПНА. Выполнена ангиопластика со стентированием нативной ПНА. В результате данное осложнение не привело к летальному исходу. В динамике на фоне лечения ФВ ЛЖ возросла до 49%, по данным ЭКГ отмечено закономерное течение Q-образующего переднего распространенного ИМ без признаков сердечной недостаточности. Согласно данным ряда исследований, встречаемость ИМ при выполнении операций КШ из стернотомии в условиях ИК составляет от 1,9% до 3%, а при КШ на работающем сердце через стернотомию в пределах 2% [24–26]. Таким образом, методика MIDCAB показывает заметное снижение частоты послеоперационных осложнений в виде нефатального ИМ.

В проведенном исследовании гидроперикард фиксировался в 4,8% случаев, не вызывал признаков сдавления сердца. Нарушения ритма и проводимости проявились в виде ФП/ТП и составили 10,3% соответственно, что не превышает аналогичных показателей в ведущих российских и зарубежных центрах [24]. Следует отметить относительно невысокую частоту осложнений со стороны дыхательной системы в виде гидроторакса с показаниями к пункции, пневмонии застойного генеза, пневмоторакса (суммарно 3,4%), что не превышает допустимых пределов по данным литературы [11–18, 20–25]. То же можно сказать о частоте раневых осложнений, которые не превысили целевых показателей около 6% для поверхностных раневых проблем против 8% (4% для поверхностной и 2% – для глубокой инфекции) для КШ через стернотомию на работающем сердце и 8% (4% для поверхностной и 4% – для глубокой инфекции) в условиях ИК [20–23, 26]. Глубокой раневой инфекции не регистрировалось.

Средние сроки пребывания пациентов в реанимации не превысили одних суток, отмечена возмож-

ность быстрого восстановления больных после миниторакотомии с выпиской большинства пациентов в сроки $10 \pm 1,2$ суток, тогда как для стернотомического доступа сроки пребывания в клинике составили около 13–14 дней, что свидетельствует о значительном потенциале миниинвазивной техники операции MIDCAB без стернотомии на «работающем сердце» для процесса реабилитации. Следует отметить, что применение технологии реваскуляризации MIDCAB сопровождалось малым объемом кровопотери. Частота значимых геморрагических осложнений, ассоциированных с операцией КШ (BARC >2 степени), была 4,7%, находясь в приемлемом диапазоне значений.

В 8 случаях (5,5%) при начале операции через левостороннюю миниторакотомию пришлось в дальнейшем дополнить её срединной стернотомией. Дважды причиной этого становилось наличие выраженного спаечного процесса в левой плевральной полости и невозможности в связи с этим выделения ВГА на всём протяжении. В двух случаях имела место травма ВГА, что было связано с процессом обучения хирургов. В четырех случаях ПНА была расположена неоптимально для визуализации, и по техническим причинам формирование анастомоза из минидоступа не представлялось возможным.

С целью оптимизации техники операции с 2016 г. в нашем центре применяются два взаимодополняемых метода, позволяющих значительно увеличить долю успешных операций и расширить показания для проведения данной операции у пациентов с ожирением или нетипичной конституцией. Первый метод заключается в том, что перед операцией проводится МСКТ органов грудной клетки с 3D реконструкцией, для проведения скелетотопии сердца и ПНА, что позволяет сделать прицельный доступ в конкретном межреберье на предполагаемое место анастомоза (Рис. 1).

Второй метод заключается в том, что на операционном столе проводят торакоскопическую визуализацию ПНА до проведения торакотомии, при которой вскрывается полость перикарда, оценивается топография ПНА и выбирается место анастомоза к ПНА (Рис. 2).

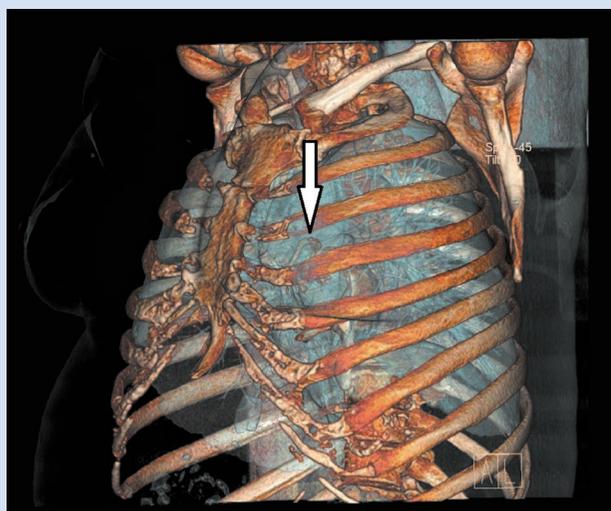


Рисунок 1. МСКТ окружности грудной клетки с 3D реконструкцией. Стрелка указывает на расположение ПНА и примерной уровень торакотомии
Figure 1. MSCT of the chest circumference with 3D reconstruction. The arrow indicates the location of the LAD and the approximate level of thoracotomy

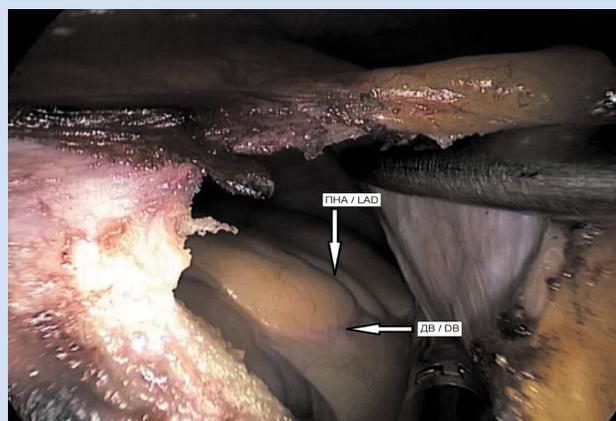


Рисунок 2. Скопическим методом визуализируется ПНА и ДВ
Примечание: ДВ – диагональная ветвь передней нисходящей артерии; ПНА – передняя нисходящая артерия.
Figure 2. Thoracoscopic visualized LAD and diagonal arteries
Note: DB – diagonal branches; LAD – left anterior descending artery.

Таким образом, миниторакотомия производится прицельно в пятом, четвертом или даже в третьем межреберье над местом предполагаемого анастомоза.

На представленной иллюстрации (Рис. 3) указан доступ в четвертом межреберье.

Следует отметить, для минимизации травмы ВГА при ее выделении в нашем центре используется торакоскопическая видеоассистенция. После наложения анастомоза к ПНА для оценки качества обязательно проводится флоуметрия шунта, что позволяет исключить осложнения еще на интраоперационном этапе.



Рисунок 3. Торакотомный рубец в проекции четвертого межреберья

Figure 3. Thoracotomy scar in the projection of the fourth intercostal space

Информация об авторах

Шабаяев Ильмир Фанильевич, сердечно-сосудистый хирург, аспирант по специальности сердечно-сосудистая хирургия Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Тарасов Роман Сергеевич, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, заведующий отделением кардиохирургии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Козырин Кирилл Александрович, кандидат медицинских наук, сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

Вклад авторов в статью

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

ТРС – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ККА – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Заключение

Таким образом, полученные в настоящем исследовании данные продемонстрировали удовлетворительные и многообещающие результаты хирургического лечения пациентов с монопоражением ПНА и многососудистым коронарным атеросклерозом, что делает их неотъемлемой частью хирургических опций, необходимых для успешной реваскуляризации миокарда в условиях современного кардиологического центра. Анализ отдаленных результатов исследования, наряду с увеличением исследуемой когорты пациентов, будет способствовать пополнению наших знаний о преимуществах и недостатках данной стратегии реваскуляризации.

Ограничения исследования

Основные ограничения исследования – короткий период наблюдения (госпитальный).

Конфликт интересов

Шабаяев И.Ф. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Тарасов Р.С. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Козырин К.А. заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Author Information Form

Shabaev Ilmir F., MD, PhD student, cardiovascular surgeon at the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

Tarasov Roman S., MD, PhD, Head of the Laboratory of Reconstructive Surgery for Multivessel and Polyvascular Disease, Head of the Department of Cardiac Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

Kozyrin Kirill A., MD, PhD, cardiovascular surgeon at the Cardiac Surgery Department, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation.

Author Contribution Statement

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jeremias A., Kaul S., Rosengart T.K., Gruberg L., Brown D.L. The impact of revascularization on mortality in patients with nonacute coronary artery disease. *Am. J. Med.* 2009, 122, 152–161. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.07.027.
2. Hoffman S.N., TenBrook J.A., Wolf M.P., Pauker S.G., Salem D.N., Wong J.B. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one- to eight-year outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1293-1304
3. Ferguson T.B. Jr., Hammill B.G., Peterson E.D., DeLong E.R., Grover F.L. A decade of change -- risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures, 1990-1999: a report from the STS National Database Committee and the Duke Clinical Research Institute. *Ann Thorac Surg* 2002;73:480-489
4. Cleveland J.C. Jr., Shroyer A.L., Chen A.Y., Peterson E., Grover F.L. Off-pump coronary artery bypass grafting decreases risk-adjusted mortality and morbidity. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1282-1288.
5. Ricotta J.J., Wall L.P., Blackstone E. The influence of concurrent carotid endarterectomy on coronary bypass: a case-controlled study. *J Vasc Surg* 2005; 41: 397 – 401. doi: 10.1016/j.jvs.2004.11.035
6. Chang W.I., Kim K.B., Kim J.H., Ham B.M., Kim Y.L. Hemodynamic changes during posterior vessel off-pump coronary artery bypass: comparison between deep pericardial sutures and vacuum-assisted apical suction device. *Ann Thorac Surg* 2004;78:2057-2062. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.05.059
7. Mack M.J., Pfister A., Bachand D., Emery R., Magee M.J., Connolly M., Subramanian V. Comparison of coronary bypass surgery with and without cardiopulmonary bypass in patients with multivessel disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004, 127: 167-173. doi: 10.1016/j.jtcvs.2003.08.032
8. Repposini A., Moriggia S., Cianci V., Parodi O., Sganzerla P., Baldrighi G., Bortone F., Arena V. The LAST operation is safe and effective: MIDCABG clinical and angiographic evaluation. *Ann Thorac Surg* 2000;70:74–78.
9. Kon N.Z., Brown N.E., Tran R., Joshi A., Reicher B., Grant M.C., Kallam S., Burris N., Connerney I., Zimrin D., Poston R.S. Simultaneous hybrid coronary revascularization reduces postoperative morbidity compared with results from conventional off-pump coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:367-375. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.09.025.
10. Murphy G.J., Bryan A.J., Angelini G.D. Hybrid Coronary Revascularization in the Era of Drug-Eluting Stents. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1861—1867. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.07.024
11. Sellke F.W., DiMaio J.M., Caplan L.R., Ferguson T.B., Gardner T.J., Hiratzka L.F., Isselbacher E.M., Lytle B.W., Mack M.J., Murkin J.M., Robbins R.C.; the American Heart Association Comparing on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting: numerous studies but few conclusions: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia in collaboration with the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation.* 2005;111:2858-2864. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.165030
12. Parolari A., Alamanni F., Cannata A., Naliato M., Bonati L., Rubini P., Veglia F., Tremoli E., Biglioli P. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass: Meta-analysis of currently available randomized trials. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:37-40.
13. Ascione R., Ghosh A., Reeves B.C., Arnold J., Potts M., Shah A., Angelini G.D. Retinal and cerebral microembolization during coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *Circulation.* 2005;112:3833-3838. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.557462
14. Murkin J.M., Boyd W.D., Ganapathy S., Adams S.J., Peterson R.C. Beating heart surgery: why expect less central nervous system morbidity?. *Ann Thorac Surg.* 1999;68:1498-1501.
15. Shroyer A.L., Grover F.L., Hattler B., Collins J.F., McDonald G.O., Kozora E., Lucke J.C., Baltz J.H., Novitzky D.; Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass Study Group On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Eng J Med.* 2009;361:1827-1837. doi: 10.1056/NEJMoa0902905.
16. Lamy A., Devereaux P.J., Prabhakaran D., Taggart D.P., Hu S., Paolasso E., Straka Z., Piegas L.S. et al; CORONARY Investigators Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 year. *N Eng J Med.* 2013;368:1179-1188. doi: 10.1056/NEJMoa1301228.
17. Ганюков В.И., Тарасов П.С., Шилов А.А., Кочергин Н.А., Барбараш Л.С. Мини -инвазивная гибридная реваскуляризация миокарда при многососудистом поражении коронарного русла. Современное состояние вопроса. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2016;(2):46-50. DOI:10.17802/2306-1278-2016-2-46-50.
18. Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J.P., Cremer J., Falk V., Filippatos G. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2014; 35: 2541-2619. doi: 10.1093/eurheartj/ehu278.
19. Patel M.R., Dehmer G.J., Hirshfeld J.W., Smith P.K., Spertus J.A.; American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force; Society for Cardiovascular Angiography and Intervention et al. ACC/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization: a report by the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, and the American Society of Nuclear Cardiology Endorsed by the American Society of Echocardiography, the Heart Failure Society of America, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53:530-553. doi: 10.1016/j.jacc.2008.10.005.
20. Шумаков Д.В., Кузьмина И.М., Киладзе Е.С., Шевченко О. Отдаленные результаты реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2006; 8 (1): 20–24.
21. Руденко В.Г., Багманова З.А., Закирова А.Н., Николаева И.Е., Шмелёва Г.А., Яруллина А.Р., Фёдорова Е.А. Нарушения ритма сердца после аортокоронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца. *Терапевт.* 2017; 5-6: 61-65.
22. Акчурин П.С., Ширяев А.А., Дземешкевич С.Л., Королев С.В., Сапельников О.В., Османов М.Р., Дибирова З.Г., Лагтышов П.С., Гришин И.Р., Бугров Р. К Оценка факторов госпитальной летальности у больных ишемической болезнью сердца с высоким операционным риском. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2005; 2: 14–20.
23. Бокерия Л.А., Мерзляков В.Ю., Ключников И.В., Скопин А.И., Феодоридис Д.П., Асланиди И.П., Шурупова И.В., Мамаев Х.К. Результаты миниинвазивной реваскуляризации миокарда у больных с ишемической дисфункцией левого желудочка. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2009; 4: 10–19.
24. Керен М.А., Сигаев И.Ю., Ярбеков Р.Р., Мерзляков В.Ю., Казарян А.В., Назаров А.А., Мелликулов А.А., Морчадзе Б.Д. Результаты аортокоронарного шунтирования у больных с многососудистым поражением коронарных артерий и сахарным диабетом. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2015. Т. 57. № 2. С. 16-21.
25. Чернявский А. М., Несмачный А. С., Рузमतов Т. М., Бобошко А. В., Николаев Д. А., Бобошко В. А., Эфендиев В. У., Подсосникова Т. Н. Хирургическое лечение ишемической болезни сердца у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка на работающем сердце в условиях искусственного кровообращения: непосредственные результаты. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2015; 19 (1): 51–58. doi: http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2015-1-51-58.
26. Зеньков А.А., Выхристенко К.С., Лойко Н.Г., Чуешов В.А., Щелкун А.В., Островский Ю.П. Непосредственные результаты проспективного рандомизированного исследования MICSREVS. *Кардиология в Беларуси.* 2017; 6: 1128-1140.

REFERENCES

1. Jeremias A., Kaul S., Rosengart T.K., Gruberg L., Brown D.L. The impact of revascularization on mortality in patients with nonacute coronary artery disease. *Am. J. Med.* 2009, 122, 152–161. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.07.027.
2. Hoffman S.N., TenBrook J.A., Wolf M.P., Pauker S.G., Salem D.N., Wong J.B. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one- to eight-year outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1293-1304
3. Ferguson T.B. Jr., Hammill B.G., Peterson E.D., DeLong E.R., Grover F.L. A decade of change - risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures, 1990-1999: a report

from the STS National Database Committee and the Duke Clinical Research Institute. *Ann Thorac Surg* 2002;73:480-489

4. Cleveland J.C. Jr., Shroyer A.L., Chen A.Y., Peterson E., Grover F.L. Off-pump coronary artery bypass grafting decreases risk-adjusted mortality and morbidity. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1282-1288.

5. Ricotta J.J., Wall L.P., Blackstone E. The influence of concurrent carotid endarterectomy on coronary bypass: a case-controlled study. *J Vasc Surg* 2005; 41: 397 – 401. doi: 10.1016/j.jvs.2004.11.035

6. Chang W.I., Kim K.B., Kim J.H., Ham B.M., Kim Y.L. Hemodynamic changes during posterior vessel off-pump coronary artery bypass: comparison between deep pericardial sutures and vacuum-assisted apical suction device. *Ann Thorac Surg* 2004;78:2057-2062. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.05.059

7. Mack M.J., Pfister A., Bachand D., Emery R., Magee M.J., Connolly M., Subramanian V. Comparison of coronary bypass surgery with and without cardiopulmonary bypass in patients with multivessel disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004, 127: 167-173. doi: 10.1016/j.jtcvs.2003.08.032

8. Repossini A., Moriggia S., Cianci V., Parodi O., Sganzerla P., Baldrighi G., Bortone F., Arena V. The LAST operation is safe and effective: MIDCABG clinical and angiographic evaluation. *Ann Thorac Surg* 2000;70:74–78.

9. Kon N.Z., Brown N.E., Tran R., Joshi A., Reicher B., Grant M.C., Kallam S., Burris N., Connerney I., Zimrin D., Poston R.S. Simultaneous hybrid coronary revascularization reduces postoperative morbidity compared with results from conventional off-pump coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:367–375. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.09.025.

10. Murphy G.J., Bryan A.J., Angelini G.D. Hybrid Coronary Revascularization in the Era of Drug-Eluting Stents. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1861—1867. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.07.024

11. Sellke F.W., DiMaio J.M., Caplan L.R., Ferguson T.B., Gardner T.J., Hiratzka L.F., Isselbacher E.M., Lytle B.W., Mack M.J., Murkin J.M., Robbins R.C.; the American Heart Association Comparing on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting: numerous studies but few conclusions: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia in collaboration with the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation.* 2005;111:2858-2864. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.165030

12. Parolari A., Alamanni F., Cannata A., Naliato M., Bonati L., Rubini P., Veglia F., Tremoli E., Biglioli P. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass: Meta-analysis of currently available randomized trials. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:37-40.

13. Ascione R., Ghosh A., Reeves B.C., Arnold J., Potts M., Shah A., Angelini G.D. Retinal and cerebral microembolization during coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *Circulation.* 2005;112:3833-3838. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.557462

14. Murkin J.M., Boyd W.D., Ganapathy S., Adams S.J., Peterson R.C. Beating heart surgery: why expect less central nervous system morbidity?. *Ann Thorac Surg.* 1999;68:1498-1501.

15. Shroyer A.L., Grover F.L., Hattler B., Collins J.F., McDonald G.O., Kozora E., Lucke J.C., Baltz J.H., Novitzky D.; Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass Study Group On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Eng J Med.* 2009;361:1827-1837. doi: 10.1056/NEJMoa0902905.

16. Lamy A., Devereaux P.J., Prabhakaran D., Taggart D.P., Hu S., Paolasso E., Straka Z., Piegas L.S. et al; CORONARY

Investigators Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 year. *N Eng J Med.* 2013;368:1179-1188. doi: 10.1056/NEJMoa1301228.

17. Ganyukov V.I., Tarasov R.S., Shilov A.A., Kochergin N.A., Barbarash L.S. Hybrid minimally invasive myocardial revascularization in multivessel coronary disease . Current status of the issue. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2016;(2):46-50. (In Russian) DOI:10.17802/2306-1278-2016-2-46-50

18. Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J.P., Cremer J., Falk V., Filippatos G. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2014; 35: 2541-2619. doi: 10.1093/eurheartj/ehu278.

19. Patel M.R., Dehmer G.J., Hirshfeld J.W., Smith P.K., Spertus J.A.; American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force; Society for Cardiovascular Angiography and Intervention et al. ACC/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization: a report by the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, and the American Society of Nuclear Cardiology Endorsed by the American Society of Echocardiography, the Heart Failure Society of America, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53:530-553. doi: 10.1016/j.jacc.2008.10.005.

20. Shumakov D.V., Kusmina I.M., Kiladze E.S., Chevchenko A.O. A comparison of outcomes in coronary artery disease patients treated with coronary artery bypass graft surgery and medical therapy. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2006; 8 (1): 20–24. (In Russian)

21. Rudenko V.G., Bagmanova Z.A., Zakirova A.N., Nikolaeva I.E., Shmelyova G.A., Yarullina A.R., Fyodorova E.A. Cardiac rhythm disorders after aortocoronary bypass in ischemic heart disease patients. *Terapevt.* 2017; 5-6: 61-65. (In Russian)

22. Akchurin R.S., Shiryaev A.A., Dzemishkevich S.L., Korolev S.V., Sapelnikov O.V., Osmanov M.R., Dibirova Z.G., Latypov R.S., Grishin I.R., Bugrov R.K. Assessment of hospital death factors in patients with coronary heart disease at a high surgical risk. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2005; 2: 14–20. (In Russian)

23. Bokeriya L.A., Merzlyakov V.YU., Klyuchnikov I.V., Skopin A.I., Feodoridis D.P., Aslanidi I.P., SHurupova I.V., Mamaev H.K. Rezul'taty miniinvazivnoj revaskulyarizatsii miokarda u bol'nyh s ishemiceskoy disfunkciej levogo zheludochka. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya hirurgiya.* 2009; 4: 10–19 (In Russian)

24. Keren M.A., Sigaev I.Yu., Yarbekov R.R., Merzlyakov V.Yu., Kazaryan A.V., Nazarov A.A., Melikulov A.A., Morchadze B.D. Coronary artery bypass grafting in diabetic patients with multivessel disease. *Grudnaya i Serdechno- Sosudistaya Khirurgiya.* 2015; 2: 16–21. (In Russian)

25. Cherniavsky A.M., Nesmachny A.S., Boboshko A.V., Nikolaev D.A., Boboshko V.A., Efendiyev V.U., Podnosnikova T.N., Ruzmatov T.M. Surgical on-pump beating-heart treatment of ischemic patients with low LVEF: immediate results. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2015; 19 (1): 51–58. doi: http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2015-1-51-58. (In Russian)

26. Ziankou A., Vykhrystsenka K., Laiko M., Chuyashou V., Shelkun A., Ostrovsky Yu. Hospital Results of a Prospective Randomized Trial MICSREVS. *Cardiology in Belarus.* 2017; 6: 1128-1140. (In Russian)

Для цитирования: И.Ф. Шабаев, Р.С. Тарасов, К.А. Козырин. Госпитальные результаты минимально инвазивного коронарного шунтирования передней нисходящей артерии на работающем сердце. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (2): 58-67. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-58-67

To cite: I.F. Shabaev, R.S. Tarasov, K.A. Kozyrin. In-hospital results of minimally invasive off-pump coronary artery bypass grafting. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2019; 8 (2): 58-67. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-58-67



УДК 616-092:[616.127-005.8+616.15-008.1]

DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-2-68-76

РОЛЬ ГИПОВОЛЕМИИ И ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ НАРУШЕНИЙ СИСТЕМНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В ПОСТРЕАНИМАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Г.В. Лисаченко ✉, А.В. Будаев, С.В. Банных

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ворошилова, 22а, Кемерово, Российская Федерация, 650029

Основные положения

- Установлено, что у собак в раннем постреанимационном периоде после инфаркта миокарда развивались фазные расстройства системной гемодинамики, объема и динамической вязкости циркулирующей крови. В первые минуты после оживления увеличение показателей системной гемоперфузии происходило в условиях значительного повышения ОЦК и его составляющих. Развитие последующей гипоперфузии было обусловлено депрессией сократительной функции сердца, нарушениями ритма, гиповолемией, увеличением вязкости крови и эритроцитов.

Цель

Установление роли нарушений объема и реологических свойств крови в патогенезе постреанимационных гемодинамических расстройств у собак, перенесших клиническую смерть, вызванную острым инфарктом миокарда.

Материалы и методы

В опытах на 152 собаках под нембуталовым наркозом изучали изменения системной гемодинамики, объема и динамической вязкости циркулирующей крови после 5-минутной клинической смерти, вызванной инфарктом миокарда.

Результаты

Установлено, что у собак в раннем постреанимационном периоде после инфаркта миокарда развивались фазные изменения системной гемодинамики, объема и динамической вязкости циркулирующей крови с начальным увеличением показателей, последующим снижением и нормализацией. Развитие постреанимационной системной гиперперфузии (1–3 мин.) происходило в условиях значительного повышения объема циркулирующей крови (ОЦК) и его составляющих. Последующее снижение объемной перфузии (на 5–30 мин.) обусловлено депрессией сократительной функции сердца. Дальнейшее прогрессирование (1–9 ч.) гипоперфузионного синдрома в значительной степени обусловлено гиповолемией, увеличением динамической вязкости крови и вязкоэластических свойств эритроцитов. На 4–5 ч. после оживления в развитии недостаточности кровообращения определенный вклад вносят нарушения ритма (политопные желудочковые экстрасистолы). Последующее восстановление гемодинамики связано с нормализацией объема циркулирующей плазмы и гемореологических свойств крови.

Заключение

В восстановительном периоде после клинической смерти, вызванной острым инфарктом миокарда, формировались стадийные расстройства системного кровообращения, совпадающие с изменениями объема и динамической вязкости циркулирующей крови. Сразу после оживления увеличение гемодинамических показателей происходило в условиях значительного повышения ОЦК за счет одновременного повышения плазменного и глобулярного компонентов. Первоначальное (на 5–30 мин.) снижение сердечного выброса вызвано угнетением сократимости миокарда. В течение последующих 1–9 ч. постреанимационного периода прогрессивное снижение объемной перфузии имеет тесную прямую линейную зависимость с дефицитом ОЦК и его плазменной составляющей. На 4–5 ч. восстановительного периода в развитии недостаточности кровообращения вносили нарушения ритма. Таким образом, гиповолемия и сопряженный с ней гипервязкостный синдром вносят существенный вклад в развитие недостаточности системного кровообращения с 1 по 9 ч. восстановительного периода после клинической смерти на фоне инфаркта миокарда.

Для корреспонденции: Будаев Алексей Владимирович, e-mail: budaev-1965@mail.ru, тел.: +7(3842)73-27-44, +79609068862; адрес: 650029, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

Corresponding author: Budaev Aleksey V., e-mail: budaev-1965@mail.ru, phones: +7(3842)73-27-44, +79609068862; address: Russian Federation, 650029, Kemerovo, 22a, St. Voroshilov

Ключевые слова Инфаркт миокарда • Постреанимационная гемодинамика • Гиповолемия • Вязкости крови

Поступила в редакцию: 26.03.19; поступила после доработки: 29.04.19; принята к печати: 15.05.19

THE ROLE OF HYPOVOLEMIA AND HEMOREOLOGICAL CHANGES IN THE PATHOGENESIS OF SYSTEMIC CIRCULATION DISEASES IN THE POSTRESUSCITATION PERIOD OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

G.V. Lisachenko ✉, A.V. Budaev, S.V. Bannih

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, Russian Federation, 650029

Highlights

- In the early postresuscitation period following myocardial infarction phased disorders of systemic hemodynamics, alterations in the volume and dynamic viscosity of the circulating blood have been reported. Immediately after the revival, elevated hemoperfusion parameters were accompanied by the increased blood flow and its components. The development of hypoperfusion was mainly caused by the depressed contractile function, heart rhythm disturbances, hypovolemia, increased blood and red blood cell viscosity.

Aim	To determine the role of volume imbalance and alterations in the rheological properties of blood in the pathogenesis of postresuscitation hemocirculatory disorders in dogs after clinical death due to acute myocardial infarction.
Methods	Changes in systemic hemodynamics, volume and dynamic viscosity of circulating blood within a 5-minute period after clinical death due to myocardial infarction were evaluated in a dog model. 152 dogs received pentobarbital anesthesia.
Results	In the early postresuscitation period after myocardial infarction dogs developed phase changes in systemic hemodynamics, volume and dynamic viscosity of circulating blood with an increase in the target indicators, followed by their decrease and final normalization as compared to the baseline. The development of postresuscitation systemic hyperperfusion (1–3 min) was associated with significantly increased blood volume and its components. The subsequently decreased perfusion volume (5–30 min) was caused by depressed contractile function of the heart. The further progression (1–9 hours) of the hypoperfusion syndrome was mainly attributed to hypovolemia, increased dynamic viscosity of the blood and the viscoelastic properties of the red blood cells. The contribution of heart rhythm disturbances (polytopic ventricular extrasystoles) to the development of circulatory failure 4–5 hours after the successful resuscitation was determined. The subsequent hemodynamic improvements were associated with the normalization of the circulating plasma volume and hemorheological properties of the blood.
Conclusion	Staged disorders of the systemic circulation formed in the recovery period after clinical death following acute myocardial infarction. They were accompanied by the alterations in the volume and dynamic viscosity of the circulating blood. Immediately after the revival, elevated values of the hemodynamic parameters were attributed to the increased blood flow as well as to the increased in plasma and globular components. The initial (5–30 min) decrease in the cardiac output was caused by impaired myocardial contractility. After a recovery period of 1–9 hours, a progressive decrease in the perfusion volume demonstrated a direct linear relationship with a deficit of blood flow and its plasma component. Heart rhythm disturbances contributed to the development of insufficient blood circulation in the 4–5-hour recovery period. Thus, hypovolemia and the hyperviscous syndrome associated with it significantly contributed to the development of insufficient systemic circulation within the 1–9-hour recovery period after clinical death provoked by myocardial infarction.
Keywords	Myocardial infarction • Postresuscitation hemodynamics • Hypovolemia • Blood viscosity

Received: 26.03.19; received in revised form: 29.04.19; accepted: 15.05.19

Список сокращений

АД – среднее артериальное давление	СВ – сердечный выброс
ОПС – общее периферическое сопротивление	СО – систолический объем
ОЦК – объем циркулирующей крови	ЦВД – центральное венозное давление
ОЦП – объем циркулирующей плазмы	ЧСС – частота сердечных сокращений
ОЦЭ – объем циркулирующих эритроцитов	

Введение

В России острый инфаркт миокарда является наиболее частой причиной развития терминальных состояний [1, 2], при выведении из которых сохраняется существенный разрыв между начальными и конечными результатами реанимации [3–5]. Во многом конечный результат реанимации зависит от характера восстановления системной гемодинамики в самые ранние сроки после выведения из терминального состояния [6–9]. Важным, но малоизученным звеном патогенеза в постреанимационных расстройствах системной гемодинамики являются нарушения объема и динамической вязкости циркулирующей крови. В связи с этим представляется актуальным уточнить роль объема и гемореологии циркулирующей крови в развитии постреанимационной недостаточности кровообращения.

Целью настоящего исследования явилось установление роли нарушений объема и реологических свойств крови в патогенезе постреанимационных гемоциркуляторных расстройств у собак, перенесших клиническую смерть, вызванную острым инфарктом миокарда.

Материал и методы

Исследование выполнено на беспородных собаках обоего пола ($n = 152$). При обращении с животными соблюдали: требованиями приказов № 1179 МЗ СССР от 10.10.1983, № 267 МЗ РФ от 19.06.2003, «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных», принципы Европейской конвенции (Страсбург, 1986), Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными (1996) и международные правила (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals – публикация US National Institutes of Health: NIH Publication No 85–23, ред. 1996). Работа была одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России. Животных наркотизировали внутрибрюшинным введением 5%-го раствора нембутала из расчета 40 мг/кг. С целью предупреждения свертывания крови в вену вводили гепарин из расчета 500 ед/кг массы животного.

Исследование выполнено на модели острого коронарогенного инфаркта миокарда, на фоне которого вызывали 5-минутную клиническую смерть фибрилляторной остановкой сердца с помощью пропускания электрического тока (30–50 В 1–3

сек.). Эксперименты проводили в 2 этапа. На первом, под нембуталовым наркозом, выделяли переднюю нисходящую венечную артерию в области средней трети и подводили под нее лигатуру, концы которой выводили под кожу. Спустя 7–10 дней проводили второй этап. У наркотизированных животных извлекали из-под кожи и затягивали лигатуру под контролем ЭКГ, что приводило к пережатию коронарной артерии. Через 1 ч. после затягивания лигатуры – время, достаточное для формирования очага некроза в бассейне лигированной артерии, вызывали фибрилляторную остановку сердца.

В ходе опыта оценивали характер восстановления жизненных функций организма по общепринятым тестам. В исходном состоянии, в течение первых 24 ч. постреанимационного периода, у животных определяли объем циркулирующей крови (ОЦК, мл/кг), его составляющих (плазменный, эритроцитарный объем), вязкость крови и параметры системной гемодинамики.

ОЦК и его составляющие определяли методом разведения индикаторов. Определение начинали с забора контрольной пробы венозной крови (1,5 мл). Затем внутривенно вводили индикатор плазменного или глобулярного объема. По истечении времени его эквilibрации брали пробу крови (0,6–2,0 мл). Ее использовали для определения количества индикатора и показателя венозного гематокрита. Показатель гематокрита (л/л) определяли на гематокритной центрифуге при 3000 об/мин в течение 15 мин. Время распределения индикатора равнялось 5 мин. После оживления, в первые минуты возобновления гемоциркуляции, время смешивания индикатора сокращалось до 2 мин. Это было связано с увеличением числа кругооборотов крови и, соответственно, индикатора в условиях гиперперфузии, которая имеет место в первые минуты после оживления [6–9].

Для прямого определения объема циркулирующей плазмы (ОЦП, мл/кг) использовали фибриноген- I^{125} . Определение ОЦП проведено у 16 собак в постреанимационном периоде острого инфаркта миокарда. В контрольной группе ($n = 6$) определение производили в условиях наркоза и фиксации в сроки, соответствующие опытным. Радиоактивность индикатора определяли в 1 мл контрольной и опытной плазмы, а также стандартного раствора, приготовленного из рабочего объема препарата в разведении 1:100. Радиоактивность образцов

подсчитывали в колодезном счетчике на установке «Гамма».

Для прямого определения объема циркулирующих эритроцитов (ОЦЭ, мл/кг) использовали меченные Cr^{51} аутоэритроциты. Определение ОЦЭ проведено у 12 (предварительно спленэктомированных) собак в постреанимационном периоде острого инфаркта миокарда. В контрольной группе предварительно спленэктомированных (на первом этапе) собак ($n = 6$) определение производили в условиях наркоза и фиксации в сроки, соответствующие опытным. Метку эритроцитов производили по рекомендациям Международного комитета по стандартизации гематологических методик [10]. Определенный объем взвеси эритроцитов оставляли для приготовления стандарта. Гомогенизированную взвесь меченных эритроцитов (1–3 мл), содержащих 0,2–0,4 Мбк, вводили в бедренную вену с неоднократным промыванием шприца кровью животного. Через 5 или 2 мин. после введения забирали образец крови из вены. После центрифугирования и трехкратного (до сравнения радиоактивности промывной жидкости с фоном) отмывания эритроцитов стерильным физраствором определяли радиоактивность 1 мл эритроцитарной массы, взятой длинной иглой со дна центрифужной пробирки.

ОЦК рассчитывали на основе ОЦП, ОЦЭ и показателя гематокрита венозной крови.

Для оценки гемореологических свойств исследовали динамическую вязкость цельной венозной крови, плазмы и отмытых эритроцитов. Определение проведено у 10 собак в постреанимационном периоде острого инфаркта миокарда. В контрольной группе собак ($n = 7$) определение производили в условиях наркоза и фиксации в сроки, соответствующие опытным. Вязкость крови определяли на капиллярном рамочном вискозиметре, с диаметром рабочей части 736 мкм и длиной 9,9 см. Все определения проводили при постоянной температуре $37 \pm 0,3$ °C, которую поддерживали путем двойного термостатирования. Для определения величины вязкости гепаринизированную кровь 0,5 мл перемещали по рабочему капилляру в обоих направлениях и отмечали время прохождения мениском крови расстояния 4,0 см. Расчет вязкости крови производили по формуле: $\eta = K \times P \times t$

где: η – динамическая вязкость крови, мПа с;

K – константа капилляра, равная в данном случае $4,74 \times 10^{-2}$;

P – прилагаемое давление в мм водн. ст.;

t – время перемещения мениска крови на расстояние в 4 см в секунду.

Вязкость цельной крови определяли при напряжениях сдвига $\gamma = 150$ с⁻¹, $\gamma = 100$ с⁻¹, $\gamma = 50$ с⁻¹, $\gamma = 30$ с⁻¹. Вязкость плазмы и эритроцитарной массы определяли при напряжениях сдвига $\gamma = 100$ с⁻¹.

Для оценки системного кровообращения опре-

деляли комплекс показателей: сердечный выброс (СВ), систолический объем сердца (СО), частоту сердечных сокращений (ЧСС), среднее артериальное давление (АД), центральное венозное давление (ЦВД), общее периферическое сопротивление (ОПС). Определение проведено у 73 собак в постреанимационном периоде острого инфаркта миокарда. В контрольной группе собак ($n = 22$) определение производили в условиях наркоза и фиксации в сроки, соответствующие опытным. СВ (мл/кг/мин) определяли методом термодилуции [11]. Мониторинг АД (мм рт.ст.), ЧСС (уд/мин) и ЦВД (мм вод.ст.) выполняли с помощью «Мингографа-34». Рассчитывали СО ($CO = СВ/ЧСС$, мл/кг) и ОПС:

$$ОПС = \frac{АД \times 1332 \times 60}{МОК} = \frac{(дин \times с \times см^5)}{кПа \times с \times л^1}$$

Статистическая обработка материалов и расчеты проведены с использованием пакета компьютерных программ Statistica-6,0 [12]. Для количественных признаков вычисляли групповые показатели суммарной статистики – среднюю арифметическую величину (M) и величину стандартного отклонения (m). В случае нормального распределения признака использовали t -критерий Стьюдента. При отсутствии нормального распределения использовали непараметрические критерии Манна-Уитни и Вилкоксона. Для межгруппового сравнения качественных показателей использовали критерий χ^2 . Достоверными считались различия при $p \leq 0,05$. Связь между показателями объемной перфузии с величиной ОЦК и его плазменной частью определяли с помощью корреляционно-регрессивного анализа.

Результаты

Данные о изменениях объема и реологических свойствах циркулирующей крови в постреанимационном периоде клинической смерти, вызванной инфарктом миокарда, представлены в Табл. 1. Полученные результаты свидетельствуют, что в постреанимационном периоде инфаркта миокарда изменения объема и реологических свойств циркулирующей крови носили фазный характер.

Установлено, что в первые минуты после возобновления сердечных сокращений ОЦК увеличивался за счет одновременного повышения плазменного и глобулярного компонентов. При этом развитие постреанимационной гиперволемии в большей степени происходило за счет увеличения глобулярного объема.

Спустя 1 ч. после оживления ОЦК снижался за счет одновременного уменьшения глобулярного и плазменного объемов. При этом снижение ОЦК в большей степени происходило за счет плазменного объема. Эта тенденция сохранялась и при последующем неуклонном снижении ОЦК на протяжении

3–6 ч. постреанимационного периода, для которого характерно максимальное уменьшение внутрисосудистых объемов. Более выраженное снижение ОЦП, чем ОЦЭ, приводило к развитию гемоконцентрации. Плазмотоперя, развивающаяся в этот период, приводила к гемоконцентрации, что неизбежно отразилась на реологических свойствах (Табл. 1) увеличением показателей динамической вязкости крови. Ее повышение происходило как в зоне больших, так и малых скоростей сдвига, причем в последней – в большей степени. Максимальное возрастание динамической вязкости крови отмечалось на 6 ч. после оживления, к этому часу она увеличивалась в зоне больших скоростей сдвига на 21–28%, а малых – на 40%. Нарушения гемореологических свойств являлось результатом совокупного влияния

гемоконцентрации и повышения вязкоэластических свойств эритроцитов. Об этом свидетельствовали параллельное повышение показателя гематокрита и вязкости отмытых эритроцитов, совпадающих по времени с ухудшением гемореологических свойств.

В дальнейшем с 6 ч. по 9 ч. намечалась тенденция к восстановлению ОЦК за счет возрастания ОЦП, в то время как ОЦЭ оставался без изменения. Через сутки после оживления ОЦП возвращался к исходному уровню, а глобулярный был достоверно ($p \leq 0,05$) ниже. Гемоконцентрация, характерная для 3–6 ч. постреанимационного периода, сменялась к 9–24 ч. гемодилюцией. В этот период намечалась тенденция к некоторой нормализации гемореологических показателей, а спустя сутки динамическая вязкость крови

Таблица 1. Объемные и гемореологические показатели циркулирующей крови в постреанимационном периоде инфаркта миокарда (M±m)

Table 1. Volumetric and hemorheological properties of the circulating blood in the postresuscitation period of myocardial infarction (M±m)

Показатели / Indicators	Серия / Series	Исходные значения / Baseline values	Постреанимационный период / Postresuscitation period					
			1–3 мин. / minute	1 ч. / hour	3 ч. / hour	6 ч. / hour	9 ч. / hour	24 ч. / hour
Объем циркулирующей плазмы, мл/кг / Circulating plasma volume of, ml/kg	О	42,8±3,4	51,1±4,8*	33,4±1,8*	27,3±1,4*	29,4±1,9*	39,1±1,6*	41,8±1,7
	К	42,8±1,8	–	–	39,7±2,7	–	40,7±1,7	39,9±2,7
Объем циркулирующих эритроцитов, мл/кг / Circulating red blood cells volume, ml/kg	О	30,3±1,6	50,2±2,2*	24,2±0,98*	21,5±0,56*	21,3±0,57*	21,0±0,90*	21,6±1,7*
	К	34,8±2,8	–	–	36,4±3,1	–	38,8±4,7	29,4±3,8
Объем циркулирующей крови, мл/кг / Blood volume, ml/kg	О	74,3±5,1	101,9±8,3*	57,6±1,9*	48,8±1,1*	50,7±1,8*	60,1±1,6*	63,4±1,6*
	К	77,6±4,3	–	–	76,1±4,8	–	76,9±6,1	71,6±6,1
Показатель гематокрита, л/л / Hematocrit, l/l	О	0,41±0,02	0,50±0,01*	0,42±0,02	0,44±0,01*	0,42±0,02	0,35±0,02*	0,30±0,02*
	К	0,44±0,01	–	–	0,47±0,01	–	0,45±0,02	0,41±0,02
Вязкость крови, мПа с при $\gamma = 150 \text{ c}^{-1}$ / Blood viscosity, mPa-s at $\gamma = 150 \text{ s}^{-1}$	О	4,2±0,1	–	–	5,2±0,2*	5,1±0,3*	5,0±0,3*	3,6±0,3
	К	4,3±0,2	–	–	4,7±0,3	4,6±0,4	4,5±0,4	3,8±0,4
Вязкость крови, мПа с при $\gamma = 100 \text{ c}^{-1}$ / Blood viscosity, mPa-s at $\gamma = 100 \text{ s}^{-1}$	О	4,6±0,1	–	–	5,9±0,3*	5,9±0,4*	5,7±0,4*	3,9±0,4
	К	4,8±0,2	–	–	5,2±0,3	5,0±0,4	5,0±0,4	4,1±0,4
Вязкость крови, мПа с при $\gamma = 50 \text{ c}^{-1}$ / Blood viscosity, mPa-s at $\gamma = 50 \text{ s}^{-1}$	О	5,7±0,2	–	–	7,3±0,2*	7,6±0,2*	7,3±0,3*	4,8±0,3*
	К	5,9±0,3	–	–	6,3±0,3	6,2±0,3	6,1±0,4	5,1±0,4
Вязкость крови, мПа с при $\gamma = 30 \text{ c}^{-1}$ / Blood viscosity, mPa-s at $\gamma = 30 \text{ s}^{-1}$	О	7,5±0,1	–	–	9,9±0,2*	10,5±0,3*	9,7±0,4*	6,4±0,4*
	К	7,8±0,3	–	–	8,3±0,4	8,2±0,3	8,2±0,4	6,8±0,5
Вязкость плазмы, мПа с при $\gamma = 100 \text{ c}^{-1}$ / Plasma viscosity, mPa-s at $\gamma = 100 \text{ s}^{-1}$	О	1,7±0,1	–	–	1,7±0,1	1,8±0,1	1,8±0,1	1,7±0,1
	К	1,6±0,1	–	–	1,7±0,1	1,6±0,1	1,6±0,1	1,6±0,1
Вязкость эритроцитарной массы, мПа с при $\gamma = 100 \text{ c}^{-1}$ / Red cell mass viscosity, mPa-s at $\gamma = 100 \text{ s}^{-1}$	О	112,5±6,8	–	–	138,6±5,2*	155,7±3,6*	152,3±3,6*	115,4±5,8
	К	115,3±5,7	–	–	118,4±6,1	119,4±5,1	117,3±5,8	116,8±5,9

Примечание: О – собаки, перенесшие смерть в условиях инфаркта миокарда ($n = 38$); К – контрольная серия (фиксация, $n = 19$); * – $P < 0,05$ в сравнении с исходными данными; γ – напряжение сдвига.

Note: O – dogs had death following myocardial infarction ($n = 38$); K – control series (fixation, $n = 19$); * – $P < 0.05$ compared with the baseline data; γ – shear stress.

Таблица 2. Показатели системной гемодинамики в постреанимационном периоде инфаркта миокарда (M±m)
Table 2. Systemic hemodynamic parameters in the postresuscitation period following myocardial infarction (M±m)

Показатели/ Indicators	Исходные значения / Baseline values	Постреанимационный период (минуты, часы) / Post-resuscitation period (minutes, hours)											
		1 мин. / min.	3 мин. / min.	5 мин. / min.	10 мин. / min.	15 мин. / min.	30 мин. / min.	1 ч. / hour	2 ч. / hour	3 ч. / hour	6 ч. / hour	9 ч. / hour	24 ч. / hour
CO, мл/кг/мин. / CO ml/kg/min	166,0±4,0	141,0±5,3*	188,0±7,1*	162,0±8,1	138,0±4,7*	134,0±4,9*	125,0±4,1*	110,0±3,6*	100,0±3,1*	99,0±3,4*	93,0±3,2*	93,0±4,0*	124,0±4,0*
CO, мл/кг / SV	122,0±4,0	—	—	—	—	—	—	—	—	110,0±5,2*	105,0±5,7*	101,0±4,5*	116,0±7,0*
CO, мл/кг / SV	1,02±0,02	0,84±0,03*	1,40±0,07*	1,07±0,06	0,92±0,04*	0,82±0,03*	0,78±0,03*	0,70±0,02*	0,63±0,02*	0,59±0,02*	0,52±0,02*	0,55±0,02*	0,80±0,03*
ЧСС, уд/мин / HR, bpm	163,0±3,7	168,0±3,9	134,0±4,7*	151,0±4,1*	150,0±3,7*	163,0±3,6	160,0±3,5	158,0±3,4	159,0±3,8	167,0±3,6	179,0±3,7*	169,0±3,5	157,0±4,2
АД, кПа / AP, kPa	147,0±7,7	—	—	—	—	—	—	—	165,0±6,2	145,0±8,1	146,0±10,8	162,0±10,1	155,0±8,6
АД, кПа / AP, kPa	18,4±0,37	17,2±0,37	18,2±0,72	12,3±0,60*	11,1±0,43*	11,3±0,36*	12,2±0,34*	14,4±0,35*	15,3±0,36*	16,0±0,37*	15,0±0,43*	14,5±0,43*	13,7±0,35*
ОПС, кПа×с/л / TPR, kPa×s×l ⁻¹	820,0±40,0	968,0±56,0*	672,0±36,0*	561,0±28,0*	596,0±30,0*	679,0±53,0*	732,0±40,0	992,0±52,0*	1200,0±70,0*	1253,0±68,0*	1270,0±70,0*	1250,0±73,0*	732,0±48,0
ПВД, кПа / CVP, kPa	840,0±80,0	—	—	—	—	—	—	—	840,0±90,0	850,0±80,0	916,0±100,0	958,0±100,0	689,0±80,0
ПВД, кПа / CVP, kPa	0,38±0,01	0,38±0,01	1,12±0,04*	0,96±0,04*	0,81±0,04*	0,66±0,04*	0,58±0,03*	0,36±0,02	0,33±0,02*	0,28±0,01*	0,25±0,01*	0,24±0,02*	0,44±0,02
ПВД, кПа / CVP, kPa	0,39±0,03	—	—	—	—	—	—	—	0,37±0,03	0,34±0,02	0,34±0,02	0,34±0,03	0,37±0,04

Примечание: O – клиническая смерть в условиях инфаркта миокарда (n = 73); K – контрольная серия (фиксация, n = 22); * – P < 0,05 в сравнении с исходными данными; ** – P < 0,05 в сравнении с контрольной серией; СВ – сердечный выброс; CO – систолический объем; ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – среднее артериальное давление; ОПС – общее периферическое сопротивление; ЦВД – центральное венозное давление; АД – частота сердечных сокращений; АД – среднее артериальное давление; ОПС – общее периферическое сопротивление; SV – систолический объем; HR – частота сердечных сокращений; TPR – total peripheral resistance; CVP – central venous pressure.

при всех режимах движения понижалась. Уменьшение показателя гематокрита и нормализация вязкоэластических свойств эритроцитов спустя сутки (24 ч.) после оживления приводили к снижению динамической вязкости крови при всех режимах движения.

В контрольных сериях у животных в условиях фиксации изменения показателей объема и реологических свойств циркулирующей крови были незначительны (Табл. 1). Некоторое увеличение динамической вязкости крови происходило вследствие гемоконцентрации, однако эти изменения были недостоверные в сравнении с исходом.

Таким образом, в постреанимационном периоде острого инфаркта миокарда возникают фазные изменения объема циркулирующей крови. В первые минуты после возобновления сердечной деятельности ОЦК увеличивался за счет ОЦП и ОЦЭ, причем последнего в большей степени. На протяжении последующих 6 ч. постреанимационного периода внутрисосудистый объем снижался в результате уменьшения его глобулярного и плазменного компонентов, последнего – в большей степени. Развитие гемоконцентрации и нарушение вязкоэластических свойств эритроцитов вызывало нарушения гемореологических свойств, что выражалось в увеличении динамической вязкости крови как в зоне больших, так и, особенно, малых скоростей сдвига. В интервале 6–9 ч. намечалась тенденция к восстановлению ОЦК, за счет ОЦП. Спустя сутки (24 ч.) плазменный объем достигал исходного уровня. При этом ОЦК оставался ниже первоначальных значений вследствие снижения глобулярного объема.

У собак, перенесших клиническую смерть, вызванную острым инфарктом миокарда, в постреанимационном периоде изменения объема и гемореологии циркулирующей крови сопровождались фазными изменениями системной гемодинамики. Они характеризовались кратковременным первоначальным повышением, последующим снижением и постепенной нормализацией показателей системной гемодинамики (Табл. 2).

При этом сразу после возобновления сердечных сокращений развивалась системная гиперперфузия, которая выражалась увеличением СВ. Его возрастание происходило за счет CO. Более выраженный прирост CO (на 37,2±6,0%), нежели СВ (на 13,2±6,0%), обусловлен достоверным (p ≤ 0,05) уменьшением ЧСС. АД в первые минуты после оживления достигало исходного уровня. После непродолжительной гиперперфузии (несколько минут) развивалась системная гипоперфузия – СВ падал ниже исходного уровня. Падение СВ в условиях постгипоксического снижения сосудистого тонуса привело к уменьшению АД. В последующем на протяжении 9 ч. показатели объемной перфузии продолжали постепенно снижаться. При этом на 5–30 мин. при сниженном ОПС происходило быстрое падение СВ и CO на фоне значительного повышения ЦВД, ОЦК и его составляющих.

В течение последующего 1–9 ч. постренимационного периода, прогрессировало медленное снижение СВ. В этот период гипоперфузия развивалась в условиях постепенного снижения ЦВД, ОЦК и его составляющих. Причем снижение ОЦК в большей степени происходило за счет ОЦП, чем ОЦЭ, что приводило к развитию гемоконцентрации, увеличению динамической вязкости крови и сопровождалось повышением вязкоэластических свойств эритроцитов. Эти изменения отразились увеличением ОПС.

Установлено, что минимальные величины СВ и СО, регистрируемые через 3–9 ч. постренимационного периода, совпадают с выраженным дефицитом ОЦК. Об этом свидетельствует тесная корреляционная зависимость между показателями объемной перфузии с величиной ОЦК и его плазменной составляющей. Результаты корреляционно-регрессивного анализа показали, что спустя 3 ч. после оживления между СО, с одной стороны, и ОЦК и ОЦП, с другой, выявляется тесная прямая линейная зависимость (коэффициент корреляции составляет 0,92 и 0,96 соответственно). Эта закономерность сохраняется и через 9 ч. после оживления. Необходимо отметить, что спустя 4–5 ч. после оживления возникали значительные нарушения ритма (политопные желудочковые экстрасистолы), которые несомненно усугубляли расстройство системной гемодинамики. К 6–9 ч. после оживления показатели СВ и СО снижались до минимальных значений, составляя 50% от исходного.

К концу 1 сут. (24 ч.) после оживления происходила относительная нормализация показателей системной гемодинамики. Отмечалось увеличение СВ и СО по сравнению с 9 ч. постренимационного периода, однако они оставались достоверно ниже исходного уровня. Наблюдалось снижение ОПС и повышение ЦВД как по сравнению с 9 ч., так и с исходным уровнем. При этом ОЦК оставался ниже первоначальных значений вследствие снижения глобулярного объема.

Обсуждение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что у собак, перенесших 5-мин. клиническую смерть на фоне острого коронарного инфаркта миокарда, в патогенезе постренимационных расстройств гемодинамики существенную роль играют нарушения объема и динамической вязкости циркулирующей крови. Однако их роль на разных этапах постренимационного периода неоднозначна.

Развитие гиперперфузионной фазы обусловлено, с одной стороны, увеличением венозного возврата вследствие возрастания ОЦК за счет плазменного и глобулярного и перераспределения крови во время клинической смерти, а с другой – повышением сократительной активности миокарда [9] в результате возросших регуляторных воздействий (как гетеро- так и гомеометрических). В развитии последующего гипоперфузионного синдрома отчетливо выделяются два

этапа. На начальном этапе – развитие гипоперфузии обусловлено депрессией сократительной функции миокарда и снижением функционального резерва миокарда [9]. В наибольшей степени это выражено с 5 по 30 мин. постренимационного периода и возникает на фоне сниженного гидравлического сопротивления сосудов и значительного повышения ЦВД, ОЦК и его составляющих. Все это позволяет связать падение сердечного выброса в течение этого периода с нарушениями сократительной функции миокарда и обозначить как кардиальную фазу в постренимационных расстройствах кровообращения [9].

На втором этапе развития гипоперфузии (1–9 ч.) существенное значение приобретают экстракардиальные расстройства, важнейшим из которых является нарушение гидро-ионного равновесия в тканях [8]. Развитие гидро-ионных сдвигов в организме определяет перемещение и задержку воды в интерстиции и внутриклеточном секторе, приводя к уменьшению ОЦК. Более выраженное снижение плазменной части, чем глобулярной, вызывает развитие гемоконцентрации, приводящей к формированию гипервязкостного синдрома. Гиповолемия в сочетании с гемореологическими нарушениями ведет к нарушению венозного возврата, диастолического наполнения желудочков и снижению СВ. Наиболее выраженный дефицит ОЦК возникает с 3 по 9 ч. постренимационного периода, в это же время определяются минимальные значения СВ и СО. Таким образом, в раннем постренимационном периоде острого инфаркта миокарда в результате нарушений транскапиллярного обмена развиваются гиповолемия и сопряженный с ней гипервязкостный синдром, что в совокупности приводит к уменьшению венозного возврата и падению сердечного выброса. Следует отметить, что в этот временной период определенный вклад в развитие недостаточности кровообращения вносит и повреждение миокарда, проявляющееся снижением сократительной функции [8], а также нарушением ритма в виде политопных желудочковых экстрасистол.

В последующем (9–24 ч.) начинается длительный период постепенного восстановления гемодинамики. В первую очередь это связано с нормализацией распределения воды по секторам – жидкость перемещается по направлению клетка-интерстиций-сосуды [8]. В результате начинает восстанавливаться ОЦП, но его полной нормализации препятствует задержка воды в интерстиции. Однако даже неполное восстановление внутрисосудистого объема в сочетании с нормализацией гемореологических свойств способствует увеличению показателей объемной перфузии через сутки после оживления по сравнению с 9 ч. постренимационного периода. При этом нарушения ритма и сократительной функции сердца сохраняются [9]. Все это позволяет утверждать, что спустя сутки после оживления полному восстановлению гемодинамики препятствуют, прежде всего, кардиальные факторы, такие как нарушения ритма и сократительной функции сердца.

Заключение

Таким образом, в постреанимационном периоде острого инфаркта миокарда происходили фазные расстройства системной гемодинамики, объема и динамической вязкости циркулирующей крови. Они характеризовались кратковременным первоначальным повышением, последующим угнетением и постепенным восстановлением показателей системной гемодинамики, внутрисосудистого объема и гемореологических свойств крови. При этом развитие первоначальной системной постреанимационной гиперперфузии происходило в условиях значительного повышения ОЦК и его составляющих. Последующее развитие постреанимационного гипоперфузионного синдрома определяли как кардиальные факторы [9], так и нарушения объема и динамической вязкости циркулирующей крови. Причем на первом этапе формирование недостаточности кровообращения (5–30 мин.) определялось, прежде всего, депрессией сократительной функции сердца [8].

На втором этапе развитие гипоперфузии (1–9 ч.) обусловлено, прежде всего, уменьшением внутрисосудистого объема и ухудшением гемореологических свойств крови. В этот период гипоперфузия развивалась в результате снижения ОЦК и его составляющих. Причем в большей степени снижение ОЦК происходило за счет ОЦП, что приводило к развитию гемоконцентрации, увеличению динамической вязкости крови и повышению вязкоэластических свойств эритроцитов. Следует отметить, что на 4–5 ч. после оживления существенный вклад в формирование недостаточности кровообращения вносили также нарушения ритма (политопные желудочковые

экстрасистолы). Период последующего (9–24 ч.) восстановления гемодинамики в первую очередь связан с нормализацией распределения воды по секторам [8] и восполнением дефицита ОЦП. В сочетании с нормализацией гемореологических свойств это способствует увеличению показателей объемной перфузии.

Таким образом, полученные данные могут быть использованы при разработке коррегирующей терапии постреанимационных нарушений кровообращения при остром инфаркте миокарда. Необходимо учитывать этапную значимость патогенетических факторов, определяющих фазный характер расстройств гемодинамики. Так, первоначальное снижение сердечного выброса (3–60 мин.) обусловлено депрессией сократительной функции миокарда [9]. Дальнейшее прогрессирование гипоперфузионного синдрома обусловлено гидроионными нарушениями [8], ведущими в конечном итоге, к формированию гиповолемии с гемоконцентрацией и развитием гипервязкостного синдрома. В этот период существенный вклад в развитие недостаточности кровообращения вносят также нарушения ритма.

Конфликт интересов

Г.В. Лисаченко заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Будаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.В. Банних заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Лисаченко Геннадий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация;

Будаев Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация;

Банних Светлана Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация.

Author Information Form

Lisachenko Gennady V., PhD, Professor, Chairman of the Department of Pathological Physiology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation.

Budaev Alexey V., PhD, Professor at the Department of Pathological Physiology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation.

Bannih Svetlana V., PhD, Associate Professor of the of the Department of Pathological Physiology, Federal State Budget 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

ЛГВ – вклад в концепцию исследования, анализ данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

Author Contribution Statement

LGV – contribution to the concept of the study, data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

BAV – вклад в концепцию исследования, интерпретация данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;
BCB – вклад в концепцию исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

BAV – contribution to the concept of the study, data interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

BSV – contribution to the concept of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Гудкова Р.Г., Ватолин В.М. Хирургическое лечение болезней системы кровообращения в Российской Федерации (2010-2014 гг). Вестник Росздравнадзора. 2016; 1: 63-69.
2. Комаров Р.Н., Чернявский С.В. Одномоментные операции с применением искусственного кровообращения. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2018; 11 (6): 75-78. doi: 10.17116/kardio20181106175
3. Арутюнова Г.П. Кардиореабилитация. М.: Медпресс информ; 2013.
4. Востриков В.А., Горбунов Б.Б., Гусев А.Н. Компьютерное моделирование воздействия первых фаз дефибрилляционных импульсов биполярной формы на мембрану кардиомиоцита. Общая реаниматология, 2014; X(1): 25-32.
5. Мороз Г.Б., Фоминский Е.В., Шилова А.Н., Караськов А.М., Корнилов И.А., Пустоветова М.Г., Ломиворотов В.В. Влияние целенаправленной терапии различными инфузионными средами на содержание внесосудистой воды легких у кардиохирургических больных. Общая реаниматология, 2015; XI(3): 54-64. doi: 10.15360/1813-9779-2015-3-54-64
6. Этенко А.И., Будаев А.В., Евтушенко А.Я. Косвенные критерии выраженности церебральной гиперперфузии в раннем постреанимационном периоде. Медицина в Кузбассе, 2013; XII(3): 48-55.
7. Будаев А. В., Макшанова Г.П., Лисаченко Г.В., Банных

С.В., Иванова Н.А., Шалякин Л.А. Постреанимационная недостаточность кровообращения и состояние эритронов после клинической смерти, вызванной сдавлением грудной клетки. Политравма, 2015; 4: 37-45.

8. Лисаченко Г.В., Будаев А.В., Макшанова Г.П., Иванова Н.А. Водно-электролитные нарушения в постреанимационном периоде острого инфаркта миокарда и их значение в расстройствах системной гемодинамики. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний, 2016; 3: 81-90. doi: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2016-3-81-89>.

9. Лисаченко Г.В., Будаев А.В., Банных С.В. Сократительная функция сердца у собак, перенесших клиническую смерть на фоне острого инфаркта миокарда и интактного сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний, 2018; 7 (2): 121-128. doi: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-2-121-128>

10. Малов Г.А. Соотношение между гематокритом всего тела и гематокритом венных сосудов у больных с приобретенными пороками сердца. Медицинская радиология. 1979; 1: 20-23.

11. Боровских Л.Г., Евтушенко А.Я., Мотин Г.Т. К техническому оснащению метода терморазведения. Физиологический журнал СССР. 1970; 11: 1648-1650.

12. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. М.: ГЭОТАР Медиа; 2013.

REFERENCES

1. Bokeria L.A., Stupakov I.N., Gudkova R.G., Vatolin V.M. Surgical treatment of circulatory system diseases in the Russian Federation (2010-2014). Bulletin Of Roszdravnadzor. 2016. 1. 63-69. (In Russian).
2. Komarov R.N., Chernyavsky S.V. Simultaneous surgical procedures under cardiopulmonary bypass. Russian journal of cardiology and cardiovascular surgery. 2018. 11(6): 75-78. (In Russian) doi: 10.17116/kardio20181106175
3. Arutyunov G.P. Kardioreabilitaciya. Moscow: Medpress inform, 2013. (In Russian).
4. Vostrikov V.A., Gorbunov B.B., Gusev A.N. Computer Simulation of Cardiomyocyte Membrane Exposure to First-Phase Bipolar Defibrillation Impulses. Obschaya reanimatologiya, 2014; X(1): 25-32. (In Russian).
5. Moroz G., Fominsky E.V., Shilova A.N., Karaskov A.M., Komilov I.A., Pustovetova M.G., Lomivorotov V.V. Impact of Goal-Oriented Therapy with Different Infusion Media on Pulmonary Extravascular Water Levels in Cardiac Surgery Patients. Obschaya reanimatologiya, 2015; XI(3): 54-64. (In Russian). doi: 10.15360/1813-9779-2015-3-54-64
6. Etenko A.I., Budaev A.V., Evtushenko A.Ya. Indirect criteria of cerebral hyperperfusion intensity in early postresuscitation period. Medicine in Kuzbass, 2013; XII(3): 48-55. (In Russian).
7. Budaev A.V., Makshanova G.P. Lisachenko G.V. Bannih

S.V., Ivanova N.A., Shalyakin L.A. Restoration of the vital activity, system, cerebral hemodynamics and the state of erythron in the postresuscitation period of clinical death, caused by the compression of the chest. Polytrauma, 2015; 4: 37-45. (In Russian).

8. Lisachenko G.V., Budaev A.V., Makshanova G.P., Ivanova N.A. Water-electrolyte disturbances postresuscitation acute myocardial infarction and their value in disorders of systemic hemodynamics. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2016; 3: 81-90. (In Russian). doi: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2016-3-81-89>

9. Lisachenko G.V., Budaev A.V., Bannih S.V. Reducing function of the heart in dogs carried out clinical death on the background of the acute infarction myocardial and intact heart. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018; 7 (2): 121-128. (In Russian). doi: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-2-121-128>

10. Malov G.A. The ratio between the hematocrit of the whole body and the hematocrit of the venous vessels in patients with acquired heart defects. Medical radiology. 1979; 1: 20-23. (In Russian).

11. Borovskih L.G., Evtushenko A.Ya., Motin G.T. K tehničeskomu osnfscheniyu metoda termorazvedeniya. Fiziologičeskij zhurnal SSSR. 1970; 11: 1648-1650. (In Russian).

12. Truhacheva N.V. Matematicheskaya statistika v mediko-biologičeskijh issledovaniyah s primeneniem paketa Statistica. Moscow: GEOTAR Media; 2013. (In Russ)].

Для цитирования: Г.В. Лисаченко, А.В. Будаев, С.В. Банных. Роль гиповолемии и гемореологических изменений в патогенезе нарушений системного кровообращения в постреанимационном периоде острого инфаркта миокарда. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (2): 68-76. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-68-76

To cite: G.V. Lisachenko, A.V. Budaev, S.V. Bannih. The role of hypovolemia and hemoreological changes in the pathogenesis of systemic circulation diseases in the postresuscitation period of acute myocardial infarction. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2019; 8 (2): 68-76. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-68-76

УДК 612.171.6:612.176.2:612.176.4

DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-2-77-86

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ABCG2 У БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ

Н.Н. Кушнарченко ✉, М.Ю. Мишко, Т.А. Медведева, Ю.А. Витковский

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
Читинская государственная медицинская академия, ул. Горького, 39а, Чита, Россия, 672090

Основные положения

- Данное исследование выявило ассоциацию полиморфизма ABCG2 C421A (rs2231142, Q141K) с риском развития подагры. Установлено, что у носителей мутантного аллеля А гена ABCG2 C421A подагра имеет более тяжелое течение.

Цель Изучить распределение частот аллелей и генотипов локуса C421A (rs2231142, Q141K) гена ABCG2 у больных подагрой и оценить их ассоциацию с риском развития заболевания.

Материалы и методы Обследовано 80 пациентов (69 мужчин и 11 женщин) с подагрой (средний возраст 54,8±12,4 лет). Диагноз подагры выставлен согласно классификационным критериям ACR/EULAR, 2015. Материалом для исследования являлась ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной периферической крови. Все пациенты были генотипированы для выявления полиморфизма локуса C421A (rs2231142, Q141K) гена ABCG2. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 10,0.

Результаты Полученные результаты исследования полиморфизма C421A (rs2231142, Q141K) гена ABCG2 продемонстрировали высокую частоту встречаемости мутантного аллеля А ($\chi^2 = 5,58$, $p = 0,018$, OR = 3,5, CI95% = 1,16–10,52) и генотипа C/A ($\chi^2 = 5,03$, $p = 0,024$, OR = 3,5, CI95% = 1,11–10,98) среди больных подагрой по сравнению с группой контроля. Данный факт указывает на значимость локуса rs2231142 гена ABCG2 в развитии подагры и позволяет рассматривать носительство минорного (А) аллеля и генотипа C/A как молекулярно-генетический фактор развития заболевания. Носительство же аллеля дикого типа (С) и генотипа C/C оказывает протективный характер, снижая риск развития заболевания в 3,5 раза.

Заключение ABCG2 C421A (rs2231142, Q141K) ассоциирован с высоким риском развития подагры в популяции жителей Забайкальского края. Полиморфизм гена ABCG2 может рассматриваться как генетический предиктор более высокого риска развития подагры.

Ключевые слова Подагра • Мочевая кислота • Генетический полиморфизм • ABCG2

Поступила в редакцию: 24.01.19; поступила после доработки: 13.04.19; принята к печати: 21.05.19

ABCG2 GENE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH GOUT IN ZABAİKALSKY KRAI

N.N. Kushnarenko ✉, M.Yu. Mishko, T.A. Medvedeva, Yu.A. Vitkovsky

Chita State Medical Academy, 39a, Gorkogo St., Chita, Russian Federation, 672090

Highlights

- The association of ABCG2 gene polymorphism with the risk of the gout development has been determined. The carriers of the minor (A) allele demonstrated a complicated course of gout.

Aim To study the frequency distribution of alleles and genotypes of the C421A locus (rs2231142, Q141K) of the ABCG2 gene in patients with gout and to evaluate their association with the risk of the disease development.

Для корреспонденции: Мишко Марина Юрьевна, e-mail: pochta@chitgma.ru, тел.: +7(3022)35-43-24; адрес: 672090, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а

Corresponding author: Misko Marina Yu., e-mail: pochta@chitgma.ru, pochta: +7(3022)35-43-24; address: Russian Federation, 672090, Chita, Gorky Street, 39a

Methods

80 patients (69 men and 11 women) with gout (mean age 54.8±12.4 years) were examined. Gout was diagnosed according to the ACR/EULAR classification criteria, 2015. The material for the study was DNA isolated from leukocytes of the whole peripheral blood. All patients were genotyped to detect polymorphism of the C421A locus (rs2231142, Q141K) of the *ABCG2* gene. Statistical data processing was performed using Statistica 10.0 statistical software package.

Results

The results of the study of the C421A polymorphism (rs2231142, Q141K) of the *ABCG2* gene demonstrated a high frequency of mutant A ($\chi^2 = 5.58$, $p = 0.018$, OR = 3.5, CI95% = 1.16–10.52) genotypes C/A ($\chi^2 = 5.03$, $p = 0.024$, OR = 3.5, CI95% = 1.11–10.98) among patients with gout compared with the control group. This fact indicates the significance of the *ABCG2* gene rs2231142 locus in the development of gout and allows us to consider the carriage of the minor (A) allele and the C/A genotype as a molecular genetic factor in the development of the disease. The carriage of the wild-type allele (C) and the C/C genotype has a protective character, reducing the risk of developing the disease by 3.5 times.

Conclusion

ABCG2 C421A (rs2231142, Q141K) is associated with a high risk of developing gout among population of Zabaikalsky Krai. *ABCG2* gene polymorphism can be considered as a genetic predictor of a higher risk of developing gout.

Keywords

Gout • Uric acid • Genetic polymorphism • ABCG2

Received: 24.01.19; received in revised form: 13.04.19; accepted: 21.05.19

Список сокращений

ВАШ – визуально-аналоговая шкала	CI – 95%-ный доверительный интервал
ГУ – гиперурикемия	OR – (confidence interval)
МК – мочевая кислота	отношение шансов, χ^2 – χ^2 -тест

Введение

Первое упоминание о подагре принадлежит Гиппократу, который характеризовал данный недуг как «нога в капкане» (от греческих слов *rous* – нога и *agra* – захват, охота). В своих знаменитых трактатах он выявил взаимосвязь между привычкой «чрезмерно есть», описал влияние сезонных и наследственных факторов на развитие подагры: «Евнух никогда не болеет подагрой и никогда не лысеет... У мужчины не бывает подагры до половой зрелости... У женщин не бывает подагры до менопаузы» [1].

В процессе филогенеза приматов произошла спонтанная мутация гена уриказы и конечным катаболитом пуринов стала мочевая кислота (МК). При этом нефроны почек продолжали реабсорбировать МК в проксимальных канальцах, возвращая ураты через базолатеральную мембрану в тубулоинтерстициальное пространство и далее в межклеточную среду и плазму крови, формируя ретенционную гиперурикемию (ГУ) [2].

Распространенность и заболеваемость подагрой в мире продолжает расти, причем не только в странах с высоким социально-экономическим уровнем жизни, но и в регионах, в которых подагра считалась достаточно редким заболеванием [3, 4]. В странах Европы подагра встречается у 0,9%–2,5% населения, в США – у 4%, а ГУ выявляется у 20% населения. Низкая частота заболеваемости пода-

грой в Российской Федерации (0,3%), вероятно, связана с низкой диагностикой заболевания [5, 6]. В связи с этим изучение особенностей этиологии и клинко-патогенетических закономерностей заболевания и в настоящее время является предметом многочисленных научных изысканий современной медицины.

Подагра – системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением, у лиц с ГУ, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [7–9]. В этой связи особую актуальность приобретает изучение роли генетических факторов в понимании патогенеза ГУ и подагры. В литературе представлены доказательства влияния генетических аспектов в регуляции синтеза и экскреции МК в эксперименте и клинике [10, 11]. В полногеномном ассоциативном исследовании, 2015 (GWASs – genome-wide association study) были определены 6 уратных транспортеров, которые влияют на уровень МК сыворотки крови, регулируя процессы реабсорбции и экскреции уратов [10, 12]. Одним из наиболее изученных является ген *ABCG2* АТФ-связывающего кассетного транспортера, локализованный в локусе MIM138900 на 4q22 хромосоме, кодирующий белок, ответственный за резистентность к раку молочной железы (Breast Cancer Resistance Protein – BCRP). BCRP одновременно является

транспортером уратов и различных дериватов пуринов, ксенобиотиков, порфиринов, предупреждая их аккумуляцию в эритроцитах, а также, по данным ряда исследователей, ассоциирован с транспортом аллопуринола и ответом на него [13, 14].

Секвенирование гена выявило более 80 различных локусов, наиболее изученными из которых являются 3 – rs2231142 (Q141K), rs72552713 (Q126X) и rs2231137 (V12M) [12–14]. В настоящее время SNP rs2231142 (Q141K) и rs72552713 (Q126X) гена *ABCG2* определены как клинические биомаркеры риска развития ГУ и подагры, в то время как уменьшение частоты минорного аллеля варианта rs2231137 (V12M) у больных подагрой (18,3%) позволяет предполагать о протективной роли данного локуса [12–14]. Наиболее изучен SNP rs2231142 (Q141K) C421A, локализованный в 5-м экзоне [12, 13]. Вариант *ABCG2* C421A (rs2231142, Q141K) встречается с различной частотой в разных популяциях – у лиц афро-американского (2–5%), европейского (11–14%), испанского (10%), ближневосточного (13%) происхождения, более высокая частота – у японцев (35%) китайцев (35%) [15, 16]. Вариант rs2231142 приводит к замене аминокислоты глутамина на лизин (Q141K) и ассоциирован с высоким уровнем МК, при этом снижение АТФ-ной активности приводит к снижению BCRP-опосредованного транспорта аллопуринола и оксипуринола [13].

Таким образом, определение полиморфизма C421A (rs2231142, Q141K) гена *ABCG2* может помочь в диагностике риска развития подагры и оптимизации схем урикозурической терапии у пациентов с рефрактерной подагрой.

Изучая данную проблему, мы не встретили работ, характеризующих ассоциацию полиморфизма гена *ABCG2* с развитием ГУ и подагры в русских популяциях.

Целью нашего исследования явилось изучение распределения аллелей и генотипов локуса C421A (rs2231142, Q141K) гена *ABCG2* и оценка их ассоциации с риском развития подагры в популяции русских Забайкальского края.

Материалы и методы

Проведено тщательное обследование 125 муж-

чин и женщин, находившихся на лечении в НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Чита-2» ОАО «РЖД». Из них всем требованиям отбора для настоящего исследования соответствовали 80 человек, которые явились объектом более углубленного изучения. Средний возраст пациентов составил $54,8 \pm 12,4$ лет (средний возраст мужчин – $53,8 \pm 12,2$, женщин – $54,2 \pm 12,4$). Когорты мужчин и женщин были сопоставимы по возрасту ($p = 0,09$). Соотношение мужчин и женщин в основной группе 69:11 (6,3:1). Работа проводилась с учетом Конвенции Совета Европы «О правах человека и биомедицине» (1996), Национального стандарта РФ «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 52379-2005). Работа одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО ЧГМА.

В исследование включены пациенты с диагнозом подагры. Диагноз выставлен согласно классификационным критериям ACR/EULAR, 2015. По национальной принадлежности все обследуемые относятся к популяции русских, родившихся и проживающих на территории Забайкальского края. Контрольную группу составили 46 здоровых лиц соответствующей возрастной группы ($52,6 \pm 13,8$ лет).

Критериями исключения из исследования явились возраст старше 65 лет, ожирение при индексе массы тела более 40 кг/м^2 , дебют артериальной гипертензии до возникновения подагры, наличие ишемической болезни сердца, ревматических, эндокринных заболеваний, болезней крови, других кристаллических артропатий, острых воспалительных и хронических заболеваний в стадии обострения, сосудистых заболеваний головного мозга.

Клиническая характеристика исследуемых резидентов представлена в Табл. 1. Основную группу составили пациенты среднего возраста, у половины пациентов подагра дебютировала в возрасте от 40 до 49 лет, у 35% – в возрасте старше 50 лет (35,2%), каждый пятый резидент испытал первый приступ заболевания в возрасте моложе 40 лет. Более половины (52,6%) наших пациентов страдали подагрой от 1 до 5 лет, каждый четвертый (25,4%) – от 6 до 10 лет и 22% имели более анамнез заболевания более 10 лет. Характеристика больных подагрой в зависимости

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп
Table 1. Clinical and demographic data of the study groups

Группы исследования / Studied groups	Основная группа / Study group	Контрольная группа / Control group	p
Количество (n) / Number (n)	80	46	–
Соотношение мужчин и женщин (%) / Ratio of men to women (%)	76,25% (69:11)	56,5% (25:21)	0,001
Возраст пациентов / Patients' age	54,0 [45,0; 65,0]	52 [40,0; 62,75]	0,09
Уровень МК сыворотки крови, мкмоль/л / Serum UA level, $\mu\text{mol} / \text{L}$	609,4 [417,5; 587,0]	247,5 [200,5; 323,25]	0,004
Уровень МК мочи, мкмоль/л / Urine uric acid level, $\mu\text{mol} / \text{L}$	3758,5 [2957,0; 4704,0]	1274 [1097,75; 1547]	0,008

Примечание: МК – мочевая кислота; p – уровень статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой.
Note: UA – uric acid; p – the level of statistically significant differences compared with the control group.

от характера течения заболевания представлена в Табл. 2. Среди пациентов 57,5% имели рецидивирующее, 42,5% – хроническое течение подагры. Больные с хроническим течением отличались ранним дебютом заболевания, вовлечением в процесс большего количества суставов, высокой интенсивностью болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) во время обострения подагры и более высоким уровнем МК сыворотки крови.

Всем пациентам выполнены общеклинические и молекулярно-генетические исследования. Мочевую кислоту сыворотки крови и мочи определяли с помощью ферментативного колориметрического теста с использованием реакции с уриказой («HUMAN», Германия). В случае регулярного приема пациентом аллопуринола терапия отменялась на 3–4 дня, после чего производился забор анализов. При приеме пациентами препаратов, влияющих на обмен МК (диуретиков, малых доз аспирина, лозартана, амлодипина), они отменялись на 3–4 дня.

Молекулярно-генетические исследования выполнены в лаборатории НИИ Молекулярной генетики ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия». Взятие крови из локтевой вены у обследуемых больных производилось натощак в стерильных условиях. Материалом для исследования являлась ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной периферической крови с использованием комплекта реагентов «ДНК-Экспресс Кровь» (ООО НПФ «Литех», Россия) согласно инструкции производителя. Все пациенты были генотипированы для выявления полиморфизма гена *ABCG2* (C421A, rs2231142, Q141K) с помощью набора Научно-производственной фирмы «Литех» методом полимеразной цепной реакции с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени. Полимеразную цепную реакцию ДНК проводили на ПЦР-амплификаторе ДТ-96 («ДНК-Технология», Россия).

Статистическая обработка данных проводи-

лась с помощью пакета статистических программ Statistica 10,0, on-line программы «Калькулятор для расчета статистики в исследованиях “случай-контроль”» (http://gen-exr.ru/calculator_or.php). Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$. Распределение генотипов проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью критерия χ^2 . Различия по частоте аллелей и генотипов между группами оценены критерием χ^2 Пирсона. Для оценки ассоциации генотипов и аллелей с подагрой рассчитаны показатели отношения шансов (odds ratio, OR), относительный риск (RR) с оценкой 95%-ного доверительного интервала (confidence interval, CI). Значение OR, RR = 1 показывало отсутствие ассоциации; OR, RR > 1 свидетельствовало о положительной ассоциации заболевания с признаком (фактор повышенного риска); OR, RR < 1 рассматривалось как отрицательная ассоциация (фактор пониженного риска).

Количественные данные представлены в виде медианы (Me), а также 25-й и 75-й квартилей либо среднего значения и стандартной ошибки среднего значения ($M \pm m$). Для сравнительного анализа этих значений показателей использовался критерий Краскела-Уоллеса. Характер распределения полученных данных оценивался критерием нормальности Колмогоров-Смирнова. В случае нормального распределения выборки достоверность различия определяли с помощью t-критерия Стьюдента (непарный для независимых наблюдений, парный – для зависимых). При отсутствии нормального распределения для независимых наблюдений использовался U-критерий Манна-Уитни.

Результаты

На первом этапе нашего исследования было изучено распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма C421A гена *ABCG2*. В основной и контрольной группах наблюдаемые частоты распределения генотипов полиморфизма C421A гена *ABCG2* соответствовали ожидаемому закону

Таблица 2. Характеристика больных подагрой
Table 2. Characteristics of gout patients

Характер течения подагры / Gout course	Хроническое / Chronic n = 34 (42,5%)	Рецидивирующее / Recurrent n = 46 (57,5%)	p
Уровень МК сыворотки крови, мкмоль/л / Serum UA level, $\mu\text{mol/L}$	628 [553,0; 682,5]	502,0 [443,0; 581,0]	0,001
Уровень МК мочи, мкмоль/л / Urine uric acid level, $\mu\text{mol/L}$	3721,0 [3118,0; 4468,0]	3452,0 [2860,0; 4258,5]	0,089
Возраст дебюта подагры (Me) / Mean age of the onset (Me)	42,5 [36,5; 51,5]	55,2 [48,6; 62,5]	0,043
Количество пораженных суставов / Number of joints involved	6 [4,0; 8,0]	2,0 [1,0; 3,0]	0,004
Количество атак в год / Flare frequency, times per year	7 [5,0; 8,0]	3,0 [2,0; 4,0]	0,002
Медиана длительности течения артрита, дни / Duration of arthritis, days	7,0 [4,0; 15,0]	3,0 [1,5; 5,0]	0,003
Интенсивность боли по ВАШ, мм / Pain intensity, VAS, mm	68,0 [52,5; 74,0]	54,5 [47,0; 65,0]	0,048

Примечание: МК – мочевая кислота; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; p – уровень статистически значимых различий по сравнению с рецидивирующей подагрой.

Notes: UA – uric acid; VAS – Visual Analogue Scale; p – the level of statistically significant differences compared with the recurrent gout.

равновесия Харди-Вайнберга ($p > 0,05$) (Табл. 3, 4).

При исследовании полиморфизма C421A гена *ABCG2* выявлено, что частота «дикого» аллеля С у пациентов с подагрой была ниже, чем в контрольной группе (86,2 против 95,7% соответственно; $\chi^2 = 5,58$, $p = 0,018$, $OR = 0,29$, $CI95\% = 0,09-0,86$). В то же время мутантный аллель А статистически значимо чаще встречался в группе больных подагрой по сравнению с группой контроля (13,8 против 4,3% соответственно; $\chi^2 = 5,58$, $p = 0,018$, $OR = 3,5$, $CI95\% = 1,16-10,52$). Таким образом, носительство минорного аллеля А ассоциировано с развитием подагры, а наличие в генотипе «дикого» аллеля С обуславливает протективное действие (Табл. 5).

Гомозиготный генотип С/С чаще встречался в группе здоровых респондентов по сравнению с основной группой (91,3 против 73,7% соответственно; $\chi^2 = 5,65$, $p = 0,017$, $OR = 0,27$, $CI95\% = 0,08-0,84$), что, вероятно, свидетельствует о протек-

тивном влиянии данного генотипа на развитие подагры. Носительство же гетерозиготного генотипа С/А, напротив, ассоциировано с повышенным риском развития заболевания (25 против 8,7% соответственно; $\chi^2 = 5,03$, $p = 0,024$, $OR = 3,5$, $CI95\% = 1,11-10,98$). Судить о соотношении гомозигот по минорному (А) аллелю было невозможно ввиду малого количества резидентов с данным генотипом в группах сравнения (Табл. 5).

Также следует отметить, что при изучении половых различий полиморфизма C421A гена *ABCG2* у больных подагрой нами не было обнаружено статистически достоверных изменений в группе женщин, в отличие от пациентов мужского пола (Табл. 6).

Полученные нами результаты исследования полиморфизма C421A гена *ABCG2* продемонстрировали высокую частоту встречаемости мутантного (А) аллеля в группе больных подагрой по сравнению с контрольной группой, а также статистически

Таблица 3. Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов полиморфизма C421A гена *ABCG2* по равновесию Харди-Вайнберга в группе больных подагрой

Table 3. The expected and observed frequency distribution of the genotypes of the C421A polymorphism of the *ABCG2* gene according to the Hardy-Weinberg equilibrium in the group of patients with gout

Генотипы / Genotypes	Частота генотипов / Frequency distribution of the genotypes		χ^2	p
	Наблюдаемая / Observed	Ожидаемая / Expected		
Генотип C/C / Genotype C/C	0,738	0,744	0,23	0,63
Генотип C/A / Genotype C/A	0,250	0,237		
Генотип A/A / Genotype A/A	0,013	0,019		

Примечание: p – уровень статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой; χ^2 – χ^2 -тест.

Note: p – the level of statistically significant differences compared with the control group; χ^2 – χ^2 -test.

Таблица 4. Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов полиморфизма C421A гена *ABCG2* по равновесию Харди-Вайнберга в группе контроля

Table 4. The expected and observed frequency distribution of the genotypes of the C421A polymorphism of the *ABCG2* gene according to the Hardy-Weinberg equilibrium in the control group

Генотипы / Genotypes	Частота генотипов / Frequency distribution of the genotypes		χ^2	p
	Наблюдаемая / Observed	Ожидаемая / Expected		
Генотип C/C / Genotype C/C	0,913	0,915	0,10	0,76
Генотип C/A / Genotype C/A	0,087	0,083		
Генотип A/A / Genotype A/A	0,000	0,002		

Примечание: p – уровень статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой; χ^2 – χ^2 -тест.

Note: p – the level of statistically significant differences compared with the control group; χ^2 – χ^2 -test.

Таблица 5. Частота распределения генотипов и аллелей полиморфизма *ABCG2* C421A (rs2231142, Q141K) у больных подагрой

Ген, генотипы, n (частота) / Gene, genotypes, n (frequency)	Пациенты с подагрой / Gout patients (n = 80)	Группа контроля / Control group (n = 46)	χ^2 , p	OR [CI]
Генотипы / Genotypes				
C/C	59 (73,7%)	42 (91,3%)	$\chi^2 = 5,65$, $p = 0,017$	0,27 [0,08–0,84]
C/A	20 (25%)	4 (8,7%)	$\chi^2 = 5,03$, $p = 0,024$	3,5 [1,11–10,98]
A/A	1 (1,3%)	0	–	–
Всего / Total	80	46		
Аллели / Alleles				
C	138 (86,2%)	88 (95,7%)	$\chi^2 = 5,58$, $p = 0,018$	0,29 [0,09–0,86]
A	22 (13,8%)	4 (4,3%)	$\chi^2 = 5,58$, $p = 0,018$	3,5 [1,16–10,52]
Всего / Total	160	92		

Примечание: p – уровень статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой; χ^2 – χ^2 -тест; OR – отношение шансов; CI – 95%-ный доверительный интервал.

Note: p – the level of statistically significant differences compared with the control group; χ^2 – χ^2 -test; OR – odds ratio; CI – 95% confidence interval.

значимое увеличение гетерозигот C/A в группе пациентов (Рисунок).

В таблице 7 представлены клинические особенности течения подагры у носителей разных генотипов ABCG2 C421A. Средний возраст пациентов и возраст дебюта заболевания были сопоставимы. Нами установлено, что в группе пациентов с гетерозиготным генотипом C/A подагра имеет более тяжелое течение с частыми рецидивами артрита, с вовлечением в процесс большего количества суставов и высокой частотой формирования тофусов (у 58% пациентов многосуставное поражение и в 45% тофусы против 28,8 и 32% соответственно у носителей генотипа C/C).

Также была установлена средней силы положительная корреляционная взаимосвязь между генотипами ABCG2 C421A и уровнем МК крови ($r = 0,36$, $p = 0,01$). При сравнении больных с генотипами C/C, C/A, A/A с нарастанием копий минорного аллеля отмечалось достоверное увеличение уровня мочевой кислоты – 504,2 мкмоль/л, 634,4 мкмоль/л и 669,9 мкмоль/л соответственно ($p < 0,05$). Статистически достоверных взаимосвязей между генотипами ABCG2 C421A и уровнем МК мочи получено не было.

При анализе эффективности аллопуринола выявлено, что средняя доза аллопуринола в группе пациентов с генотипом C/A была в 1,5 раза выше. К тому же пациенты с генотипом C/A, принимавшие аллопуринол, в 100% случаев отмечали недостаточный эффект или полное отсутствие эффективности препарата, причем 60% из них принимали препарат в максимальной дозе (300 мг).

Обсуждение

В недавно проведенном полногеномном ассоциативном исследовании (GWASs) выявлено около 10 генов, кодирующих уратные транспортеры, ассоци-

ированные с уровнем МК сыворотки крови, мутации которых способны приводить к развитию ГУ и подагры. Одна из наибольших ассоциаций с развитием подагры принадлежит гену ABCG2, указывая на важность полиморфизма ABCG2 в патогенезе развития ГУ и подагры [12].

Так, Zhou D. и соавт., 2014, в своем исследовании показали, что дисфункция ABCG2 является одной из главных причин развития подагры, приходясь на 80% популяции [17].

Согласно данным Higashino T. и соавт., 2017, полиморфный вариант Q126X гена ABCG2 часто встречающийся среди японцев, является более редким в других популяциях, тогда как C421A (rs2231142, Q141K) одинаково широко распространен как в азиатских (японской), так и в европейских и афро-американских популяциях [18, 19]. В нашем исследовании рассматривался полиморфный локус Q141K гена ABCG2, и нами получены данные,

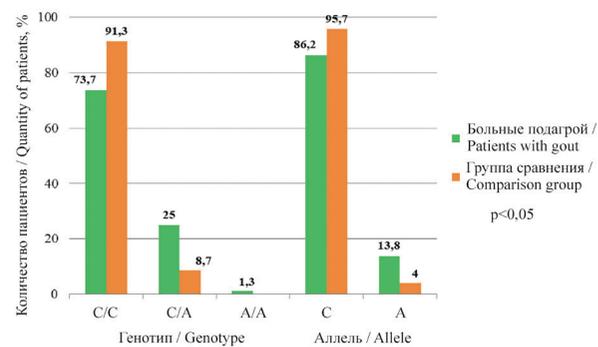


Рисунок. Распределение аллелей и генотипов C421A (rs2231142, Q141K) гена ABCG2 в группе больных подагрой и группе сравнения

Figure. The frequency of distribution of genotypes and alleles of the polymorphism ABCG2 C421A (rs2231142, Q141K) in patients with gout and in the control group

Таблица 7. Клиническая характеристика пациентов с различными генотипами ABCG2 C421A

Table 7. Clinical characteristic of patients with different ABCG2 C421A genotypes

Генотипы, n (частота) / Genotypes n (frequency) n = 79	C/C (1) n = 59	C/A (2) n = 20	P
Возраст пациентов / Patients' age	54,0 [45,0; 65,0]	62,0 [45,25; 68,75]	0,062
Уровень МК сыворотки крови, мкмоль/л / Serum UA level, $\mu\text{mol/L}$	504,0 [424,5; 594,5]	693 [411,1; 694,5]	0,001
Уровень МК мочи, мкмоль/л / Urine uric acid level, $\mu\text{mol/L}$	3852,0 [2923,0; 4747,5]	3631,0 [3319,0; 4286,25]	0,07
Возраст дебюта подагры / Age of the onset	45,0 [40,0; 53,0]	42,0 [34,77; 47,25]	0,82
Медиана длительности течения подагры / Duration of gout (Me)	7,0 [4,5; 13,5]	6,5 [4; 18,5]	0,024
Количество вовлеченных суставов / Number of joints involved	2 [1; 3]	6 [4; 8]	0,008
Количество атак в год / Flare frequency, times per year	2 [1; 3]	7 [5; 8]	0,007
Рецидивирующее течение / Recurrent gout	33 (56%)	6 (30%)	0,013
Хроническая подагра / Chronic gout	26 (44%)	14 (70%)	0,021
Тофусная подагра / Tophaceous gout	18 (31%)	9 (45%)	0,043
Интенсивность боли по ВАШ, мм / Pain intensity, VAS, mm	56,0 [48,5; 67,0]	69,0 [56,5; 76,0]	0,032
Средняя доза аллопуринола, мг/сут / The average dose of allopurinol, mg/day	119,9 \pm 57,4	178,5 \pm 69,9	0,03

Примечание: МК – мочевая кислота; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; p – уровень статистически значимых различий между 1 и 2 группой.

Note: UA – uric acid; VAS – Visual Analogue Scale; p – the level of statistically significant differences between 1 and 2 group.

подтвердившие его ассоциацию с развитием подагры. Но достоверных изменений в группе женщин, в отличие от резидентов мужского пола, нами получено не было. По данным Kolz M. И соавт., 2009, установлено, что минорный аллель *C421A ABCG2* ассоциирован с более высокой степенью гиперурикемии у мужчин, чем у женщин [20].

Согласно рекомендациям, утвержденным Советом директоров Американской коллегии ревматологов и Исполнительным комитетом Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR, 2015), основной задачей лечения больных подагрой является достижение целевых значений уровня мочевой кислоты [21]. Препаратом первой линии лечения подагры в настоящее время до сих пор остается ингибитор ксантиноксидазы аллопуринол, под действием которой аллопуринол превращается в оксипуринол, неокисляемый аналог ксантина [21]. Dehghan A. и соавт., 2008, установлено, что менее половины пациентов, принимающих аллопуринол в максимальной дозе (300 мг), достигают рекомендованного уровня МК (менее 6 мг/дл или 360 мкмоль/л), и лишь 21% больных достигают оптимальных значений. Безопасность приема препарата в дозах более 300 мг изучена недостаточно [22].

В настоящее время установлено, что немаловажную роль в фармакодинамике аллопуринола играют генетические факторы [10, 13, 14, 22]. Предполагается прямое влияние Q141K полиморфизма гена *ABCG2* на транспорт аллопуринола, в результате чего достигается меньшее снижение уровня МК на фоне лечения аллопуринолом.

Wen C.C. и соавт., 2015, установили, что Q141K вариант гена *ABCG2* может регулировать BCRP-опосредованный транспорт аллопуринола и оксипуринола. Однако молекулярный механизм, посредством которого *ABCG2* Q141K вызывает пониженную реакцию на аллопуринол, до конца пока не установлен [13]. Согласно исследованиям данных авторов, нельзя исключить вероятность, что аллопуринол и оксипуринол, кроме ингибирования ксантиноксидазы, имеют урикозурический эффект, увеличивая почечную экскрецию МК. По результатам исследования нами также были получены данные о недостаточной эффективности препарата в группе пациентов с гетерозиготным гентипом полиморфного варианта Q141K гена *ABCG2*. Среднесуточная доза аллопуринола в группе пациентов с генотипом *C/A* была в 1,5 раза выше, и следует отметить, что у более чем половины больных доза препарата была максимальной.

В последние годы объектом пристального изучения являются кардио- и нефропротективные эффекты аллопуринола у больных сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца [23, 24]. В рекомендациях ESC (2013) аллопуринол указан как препарат, обладающий антиангинальными свойствами и повы-

шающий толерантность к физической нагрузке [25]. Синютин Е.А. и соавт., 2012, показали, что назначение аллопуринола пациентам с II-IV функциональным классом сердечной недостаточности по NYHA, систолической дисфункцией и ГУ (симптомной и бессимптомной) приводит к снижению уровня МК, креатинина, мозгового натрийуретического пептида, увеличению скорости клубочковой фильтрации и повышению фракции выброса левого желудочка [26]. В группе с бессимптомной ГУ дополнительно наблюдалось улучшение показателей липидного профиля, а у пациентов с подагрой уменьшались не только клинические проявления артрита, но и степень выраженности сердечной недостаточности [25]. В связи с этим изучение генетических маркеров эффективности аллопуринола является достаточно перспективным направлением.

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования полиморфного локуса *C421A* гена *ABCG2* у больных подагрой обнаружены значительные различия в распределении частот аллелей и генотипов в основной и контрольной группах в популяции русских, родившихся и проживающих на территории Забайкальского края. Наличие мутантного аллеля *A* и гетерозиготного генотипа *C/A* повышает риск развития подагры в 3,5 раза ($\chi^2 = 5,58$, $p = 0,018$, $OR = 3,5$, $CI_{95\%} = 1,16-10,52$ и $\chi^2 = 5,03$, $p = 0,024$, $OR = 3,5$, $CI_{95\%} = 1,11-10,98$ соответственно), носительство же аллеля дикого типа (*C*) и генотипа *C/C* оказывает протективный характер. Также были получены данные о возможном влиянии полиморфизма *C421A* гена *ABCG2* на эффективность терапии аллопуринолом. Полученные выводы требуют продолжения исследований в этом направлении на выборках большего объема, чтобы подтвердить выявленные закономерности и тенденции.

Представленные нами данные указывают на важную роль полиморфного локуса *C421A* гена *ABCG2* в патогенезе развития подагры, что позволяет рассматривать полиморфизм гена *ABCG2* в одном ряду с традиционными внешними факторами риска развития подагры, такими как ожирение, погрешности в диете и избыточный прием алкоголя. Данные о роли изученного локуса в развитии рефрактерности к лечению аллопуринолом требуют дальнейшего изучения.

Конфликт интересов

Н.Н. Кушнарченко заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Ю. Мишко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.А. Медведева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.А. Витковский заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Кушнаренко Наталья Николаевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов Читинской государственной медицинской академии, Чита, Российская Федерация;

Мишко Марина Юрьевна, аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов Читинской государственной медицинской академии, Чита, Российская Федерация;

Медведева Татьяна Александровна, ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов Читинской государственной медицинской академии, Чита, Российская Федерация;

Витковский Юрий Антонович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии Читинской государственной медицинской академии, Чита, Российская Федерация.

Author Information Form

Kushnarenko Natalia N., PhD, Associate Professor, Chairperson of the Department of Internal Diseases at the Pediatric and Dental Faculties, Chita State Medical Academy, Russian Federation;

Mishko Marina Yu., PhD student at the Department of Internal Medicine of Pediatric and Dental Faculties, Chita State Medical Academy, Russian Federation;

Medvedeva Tatyana A., assistant at the Department of Internal Medicine of Pediatric and Dental Faculties, Chita State Medical Academy, Russian Federation;

Vitkovsky Yury A., PhD, Professor, Chairman of the Department of Normal Physiology, Chita State Medical Academy, Russian Federation.

Вклад авторов в статью

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

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

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

ВЮА – интерпретация данных, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Author Contribution Statement

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Атаханова Л.Э., Цурко В.В., Булеева И.М., Бойко И.Н., Железнов С.П., Иванова Т.Б. Подагра: от этиологии и патогенеза к диагностике и рациональной фармакотерапии. Современная ревматология. 2007; 1(1): 13-18. doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2007-433>.
2. Титов В.Н., Дмитриев В.А., Гушина О.В., Ощепкова Е.В., Яшин А.Я. Физико-химическая активность мочевой кислоты. Гиперурикемия – нарушение биологических функций эндозологии и адаптации, биологических реакций экскреции, воспаления и гидродинамического артериального давления. Успехи современной биологии. 2011; 131(5): 483-502.
3. Roddy E., Doherty M. Epidemiology of gout. Arthritis Res Ther. 2010; 12(6): 223. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/2Far3199>.
4. Kramer H.M., Curhan G. The association between gout and nephrolithiasis: the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988–1994. Am J Kidney Dis. 2002; 40(1): 37-42. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/2Fajkd.2002.33911>.
5. Richette P., Doherty M., Pascual E., Barskova V., Becce F., Castañeda-Sanabria J. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann Rheum Dis. 2017; 76 (1): 29-42. doi: [10.1136/annrheumdis-2016-209707](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209707).
6. Денисов И.С., Елисеев М.С., Барскова В.Г. Исходы подагры. Обзор литературы. Часть I. Эпидемиология подагры, факторы риска и течение заболевания с развитием хронической тофусной формы. Проблемы практической ревматологии. 2013; 51 (5): 569-573. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1550>.
7. Кушнаренко Н. Н., Медведева Т. А., Говорин А. В., Мишко М. Ю. Роль изменений жирнокислотного состава мембран эритроцитов в формировании нарушений кардиогемодинамики у больных подагрой с синдромом инсулинорезистентности. Российский кардиологический журнал. 2018; 23 (5): 49–55. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-49-55>.
8. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранняя диагностика и лечение подагры – научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Научно-практическая ревматология. 2004; (1): 5-7.
9. Насонова В.А., Елисеев М.С., Барскова В. Г. Влияние возраста на частоту и выраженность признаков метаболического синдрома у больных подагрой. Современная ревматология. 2007; 1 (1). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2007-436>.
10. Dalbeth N., Stamp L.K., Merriman T.R. The genetics of gout: towards personalised medicine? BMC Med. 2017; 15(1): 108. doi: [10.1186/s12916-017-0878-5](https://doi.org/10.1186/s12916-017-0878-5).
11. Merriman T.R. An update on the genetic architecture of hyperuricemia and gout. Arthritis Res Ther. 2015; 17: 98. doi: [10.1186/s13075-015-0609-2](https://doi.org/10.1186/s13075-015-0609-2).
12. Chen C.J., Tseng C.C., Yen J.H., Chang J.G., Chou W.C., Chu H.W., Chang S.J., Liao W.T. ABCG2 contributes to the development of gout and hyperuricemia in a genome-wide association study. Sci Rep. 2018; 8(1): 3137. doi: [10.1038/s41598-018-21425-7](https://doi.org/10.1038/s41598-018-21425-7).
13. Wen C.C., Yee S.W., Liang X., Hoffmann T.J., Kvale M.N., Banda Y. et al. Genome-wide association study identifies ABCG2 (BCRP) as an allopurinol transporter and a determinant of drug response. Clin Pharmacol Ther. 2015; 97(5): 518-525. doi: [10.1002/cpt.89](https://doi.org/10.1002/cpt.89).
14. Cleophas M.C., Joosten L.A., Stamp L.K., Dalbeth N., Woodward O.M., Merriman T.R. ABCG2 polymorphisms in gout:

insights into disease susceptibility and treatment approaches. *Pharmgenomics Pers Med.* 2017; 10:129-142. doi: 10.2147/PGPM.S105854.

15. Köttgen A., Albrecht E., Teumer A., Vitart V., Krumsiek J., Hundertmark C. et al. Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations. *Nat Genet.* 2013; 45: 45-154. doi: 10.1038/ng.2500.

16. Фадеева А.А., Приступа Л.Н., Погорелова О.С., Кириченко Н.Н., Дудченко И.А Роль полиморфизма SLC2A9 и ABCG2 генов в возникновении гиперурикемии и подагры (обзор). *Georgial medical news.* 2012; 3(252): 79-83.

17. Zhou D., Liu Y., Zhang X., Gu X., Wang H., Luo X. et al. Functional polymorphisms of the ABCG2 Gene Are Associated with Gout Disease in the Chinese Han Male Population *International Journal of Molecular Sciences.* 2014; 15(5): 9149-9159. doi: 10.3390/ijms15059149.

18. Higashino T., Takada T., Nakaoka H., Toyoda Y., Stiburkova B., Miyata H. et al. Multiple common and rare variants of ABCG2 cause gout. *RMD Open.* 2017; 3(2): e000464. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000464.

19. Sakiyama M., Matsuo H., Takada Y., Nakamura T., Nakayama A., Takada T. et al. Ethnic differences in ATP-binding cassette transporter, sub-family G, member 2 (ABCG2/BCRP): genotype combinations and estimated functions. *Drug Metab Pharmacokinetics.* 2014; 29: 490-492. doi: https://doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-14-SC-041.

20. Kolz M., Johnson T., Sanna S., Teumer A., Vitart V., Perola M. et al. Meta-analysis of 28,141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid

concentrations. *PLoS Genet.* 2009; 5(6): 1-10. doi: 10.1371/journal.pgen.1000504.

21. Елисеев МС. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям. *Научно-практическая ревматология.* 2017; 55(6): 600-609. doi: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-600-609.

22. Dehghan A., Köttgen A., Yang Q., Hwang S.J., Kao W.L., Rivadeneira F. et al. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study. *Lancet.* 2008; 372: 1953-1961. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61343-4.

23. Самородская И.В. Спорные методы лечения ишемической болезни сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017; 6(4): 112-120. doi:10.17802/2306-1278-2017-6-4-112-120.

24. Ледахова М.В., Насонова С.Н., Терещенко С.Н. Гиперурикемия как предиктор хронической сердечной недостаточности. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015; 11(4): 355-358. doi: https://doi.org/10.20996/1819-6446-2015-11-4-355-358.

25. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013 Oct; 34(38): 2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehs296.

26. Синютина Е.А., Александрия Л.Г., Траянова Т.Г., Моисеев В.С. Гиперурикемия при хронической сердечной недостаточности. Кардиоренальные эффекты аллопуринола. *Клиническая Нефрология* 2012; 2: 46-50.

REFERENCES

1. Atakhanova L.E., Tsurko V.V., Buleeva I.M., Boyko I.N., Zheleznov S.P., Ivanova T.B., Gout: from etiology and pathogenesis to diagnosis and efficient pharmacotherapy. *Modern Rheumatology Journal* 2007; 1(1): 13-18. (In Russian). doi: https://doi.org/10.14412/1996-7012-2007-433.

2. Titov V.N., Dmitriev V.A., Gushchina O.V., Oshchepkova E.V., YAshin A.YA. Fiziko-himicheskaya aktivnost' mochevoj kisloty. Giperurikemiya – narushenie biologicheskikh funkciy ehndoezhkologii i adaptacii, biologicheskikh reakcij ehkskrecii, vospaleniya i gidrodinamicheskogo arterial'nogo davleniya. *Uspekhi sovremennoj biologii* 2011; 131(5): 483-502. (In Russian).

3. Roddy E., Doherty M. Epidemiology of gout. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12(6): 223. doi: http://dx.doi.org/10.1186%2F193199.

4. Kramer H.M., Curhan G. The association between gout and nephrolithiasis: the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988–1994. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40(1): 37-42. doi: http://dx.doi.org/10.1053%2Fajkd.2002.33911.

5. Richette P., Doherty M., Pascual E., Barskova V., Becce F., Castañeda-Sanabria J. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76 (1): 29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.

6. Denisov I.S., Eliseev M.S., Barskova V.G. Gout outcomes. A review of literature. Part 1. Gout: Epidemiology, risk factors, course of the disease with the development of chronic tophus form. *Rheumatology Science and Practice.* 2013; 51(5): 569-573. (In Russian). doi: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1550.

7. Kushnarenko N.N., Medvedeva T.A., Govorin A.V., Mishko M.Y. The role of flatty acid contents of erythrocytes membranes in cardiohemodynamics disorder in gout patients with insulin resistance syndrome. *Russian Journal of Cardiology.* 2018; (5): 49-55. (In Russian). doi: https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-49-55.

8. Nasonova V.A., Barskova V.G. Early diagnostic and treatment of gout – is scientifically based requirements for improvement of labour and living prognosis of patients.

Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2004; (1): 5–7. (In Russian).

9. Nasonova V.A., Yeliseyev M.S., Barskova V.G. Impact of age on the frequency and magnitude of the signs of metabolic syndrome in patients with gout. *Modern Rheumatology Journal.* 2007; 1(1): 31-36. (In Russian). doi: https://doi.org/10.14412/1996-7012-2007-436.

10. Dalbeth N., Stamp L.K., Merriman T.R. The genetics of gout: towards personalised medicine? *BMC Med.* 2017; 15(1): 108. doi: 10.1186/s12916-017-0878-5.

11. Merriman T.R. An update on the genetic architecture of hyperuricemia and gout. *Arthritis Res Ther.* 2015; 17: 98. doi: 10.1186/s13075-015-0609-2.

12. Chen C.J., Tseng C.C., Yen J.H., Chang J.G., Chou W.C., Chu H.W., Chang S.J., Liao W.T. ABCG2 contributes to the development of gout and hyperuricemia in a genome-wide association study. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 3137. doi: 10.1038/s41598-018-21425-7.

13. Wen C.C., Yee S.W., Liang X., Hoffmann T.J., Kvale M.N., Banda Y. et al. Genome-wide association study identifies ABCG2 (BCRP) as an allopurinol transporter and a determinant of drug response. *Clin Pharmacol Therapy.* 2015; 97(5): 518-525. doi: 10.1002/cpt.89.

14. Cleophas M.C., Joosten L.A., Stamp L.K., Dalbeth N., Woodward O.M., Merriman T.R. ABCG2 polymorphisms in gout: insights into disease susceptibility and treatment approaches. *Pharmgenomics Pers Med.* 2017; 10:129-142. doi: 10.2147/PGPM.S105854.

15. Köttgen A., Albrecht E., Teumer A., Vitart V., Krumsiek J., Hundertmark C. et al. Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations. *Nat Genet.* 2013; 45: 45-154. doi: 10.1038/ng.2500.

16. Fadeeva A.A., Pristupa L.N., Pogorelova O.S., Kirichenko N.N., Dudchenko I.A Rol' polimorfizma SLC2A9 i ABCG2 genov v vzniknovenii giperurikemii i podagry (obzor). *Georgial medical news.* 2012; 3(252): 79-83. (In Russian).

17. Zhou D., Liu Y., Zhang X., Gu X., Wang H., Luo X. et al. Functional polymorphisms of the ABCG2 Gene Are Associated with Gout Disease in the Chinese Han Male Population

International Journal of Molecular Sciences. 2014; 15(5): 9149-9159. doi: 10.3390/ijms15059149.

18. Higashino T., Takada T., Nakaoka H., Toyoda Y., Stiburkova B., Miyata H. et al. Multiple common and rare variants of ABCG2 cause gout. RMD Open. 2017; 3(2): e000464. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000464.

19. Sakiyama M., Matsuo H., Takada Y., Nakamura T., Nakayama A., Takada T. et al. Ethnic differences in ATPbinding cassette transporter, sub-family G, member 2 (ABCG2/BCRP): genotype combinations and estimated functions. Drug Metab Pharmacokinetics. 2014; 29: 490-492. doi: <https://doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-14-SC-041>.

20. Kolz M., Johnson T., Sanna S., Teumer A., Vitart V., Perola M. et al. Meta-analysis of 28,141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentrations. PLoS Genet. 2009; 5(6): 1-10. doi: 10.1371/journal.pgen.1000504.

21. Eliseev M.S. Updated EULAR guidelines for the management of gout. Comments on certain items. Rheumatology Science and Practice. 2017; 55(6): 600-609 (In Russian). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-600-609>.

22. Dehghan A., Köttgen A., Yang Q., Hwang S.J., Kao

W.L., Rivadeneira F. et al. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study. Lancet. 2008; 372: 1953-1961. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61343-4.

23. Samorodskaya I.V. Controversial issues in the treatment of coronary artery disease. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2017; 6(4): 112-120. (In Russian). doi:10.17802/2306-1278-2017-6-4-112-120.

24. Ledyakhova M.V., Nasonova S.N., Tereshchenko S.N. Hyperuricemia as a predictor of chronic heart failure. Ration Pharmacother Cardiol 2015; 11(4): 355-358. (In Russian). doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2015-11-4-355-358>.

25. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013 Oct; 34(38): 2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehf296.

26. Sinyutina E.A., Alexandria L.G., Trayanova T.G., Moiseev V.S. Hyperuricemia in patients with chronic heartfailure. Cardiorenal effects of allopurinol. Klinicheskaya Nefrologiya 2012; 2: 46-50. (In Russian).

Для цитирования: Н.Н. Кушнаренко, М.Ю. Мишко, Т.А. Медведева, Ю.А. Витковский. Полиморфизм гена ABCG2 у больных подагрой в Забайкальском крае. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (2): 77-86. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-77-86

To cite: N.N. Kushnarenko, M.Yu. Mishko, T.A. Medvedeva, Yu.A. Vitkovsky. ABCG2 gene polymorphism in patients with gout in Zabaikalsky Krai. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2019; 8 (2): 77-86. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-77-86

УДК 616.13-77:577.11

DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-2-87-97

БИОДЕГРАДИРУЕМЫЙ СОСУДИСТЫЙ ПРОТЕЗ С АРМИРУЮЩИМ ВНЕШНИМ КАРКАСОМ

Л.В. Антонова ✉, Е.О. Кривкина, М.А. Резвова, В.В. Севостьянова, А.В. Миронов,
Т.В. Глушкова, К.Ю. Клышников, Е.А. Овчаренко, Ю.А. Кудрявцева, Л.С. Барбараш

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

Основные положения

- В статье представлены результаты разработки и тестирования биodeградируемых сосудистых протезов с внешним армирующим каркасом.

Актуальность	Основные способы укрепления стенки тканеинженерного сосудистого графта представляют собой использование армирующих конструкций, изготовленных из биостабильных или биodeградируемых полимеров. Однако совмещение метода электроспиннинга с целью изготовления биodeградируемого трубчатого каркаса и метода послойного наплавления армирующей нити для создания внешнего армирующего каркаса требует оценки сохранения единства конструкции в ходе долгосрочной имплантации, а также реакции окружающих тканей на армирующее покрытие.
Цель	Разработать технологию изготовления биodeградируемого сосудистого протеза малого диаметра с внешним армирующим покрытием и оценить состоятельность разработанной конструкции в эксперименте.
Материалы и методы	Методом двухфазного электроспиннинга из полигидроксibuтирата/валерата и поликапролактона (PHBV/PCL) изготовлены трубчатые каркасы диаметром 4,0 мм с послойным введением в структуру графта дифференцировочных факторов (GF mix): VEGF – во внутреннюю 1/3 стенки, bFGF и SDF-1a – во внешние 2/3 стенки. Внешний спиралевидный каркас из PCL изготавливали методом послойного наплавления. Изучены физико-механические свойства и структура поверхности разработанных конструкций. Сосудистые графты с армирующим внешним каркасом имплантированы в сонную артерию пяти овец сроком на 12 месяцев с последующим изучением эксплантированных образцов с помощью сканирующей электронной микроскопии и гистологических методов исследования.
Результаты	Выбор температурного режима спекания 160 °C в процессе экструзии позволил интимо и без повреждения зон, свободных от армирующего покрытия, соединить нить PCL с наружной поверхностью трубчатого каркаса PHBV/PCL/GFmix. Получали PCL нить толщиной 380–400 мкм, шаг спирали армирующего каркаса составил 1 мм. Наличие армирующего каркаса в 3 раза повысило прочность на разрыв и модуль Юнга графтов в поперечном направлении. Спустя 12 месяцев имплантации целостность конструкции сохранялась, существенной резорбции внешнего армирующего каркаса не выявлено, в тканях, окружавших нити каркаса, отсутствовало воспаление и кальцификация.
Заключение	В ходе долгосрочной имплантации сохранено единство биodeградируемого сосудистого протеза PHBV/PCL/GF mix с внешним армирующим спиралевидным каркасом из PCL. Результаты гистологического исследования свидетельствуют о высокой биосовместимости разработанной конструкции.
Ключевые слова	Биodeградируемые полимеры • Сосудистые графты • Электроспиннинг • Экструзия • Армирующий каркас

Поступила в редакцию: 04.04.19; поступила после доработки: 10.05.19; принята к печати: 28.05.19

Для корреспонденции: Антонова Лариса Валерьевна, e-mail: antonova.la@mail.ru; адрес: 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Corresponding author: Antonova Larisa V., e-mail: antonova.la@mail.ru; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnoviy Blvd.

BIODEGRADABLE VASCULAR GRAFT REINFORCED WITH A BIODEGRADABLE SHEATH

L.V. Antonova , E.O. Krivkina, M.A. Rezvova, V.V. Sevostyanova, A.V. Mironov, T.V. Glushkova, K.Yu. Klyshnikov, E.A. Ovcharenko, Yu.A. Kudryavceva, L.S. Barbarash

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

Highlights

- The article reports the results of the development and testing of biodegradable vascular grafts with a reinforced sheath.

Background	Tissue-engineered vascular grafts can be reinforced by a biostable or biodegradable polymer sheath. A combination of electrospinning, routinely used for fabrication of biodegradable tubular grafts, and the layer-by-layer coating allows forming a polymeric sheath ensuring long-term integrity and high biocompatibility of the vascular grafts after the implantation.
Aim	To evaluate mechanical properties and in vivo performance of biodegradable small-diameter vascular grafts with a reinforcing sheath.
Methods	Tubular grafts (4 mm diameter) were fabricated from poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) and poly(ϵ -caprolactone) by emulsion electrospinning with the incorporation of vascular endothelial growth factor (VEGF) into the inner third of the graft and basic fibroblast growth factor (bFGF) along with stromal cell-derived factor-1 α (SDF-1 α) into the outer two thirds of the graft wall. Poly(ϵ -caprolactone) sheath was formed by the layer-by-layer coating. Upon graft fabrication, scanning electron microscopy was performed to assess the grafts' surface, tensile testing allowed evaluating mechanical properties. The samples were implanted into the ovine carotid artery (n = 5 animals) for 12 months with the subsequent histological examination.
Results	Sintering temperature of 160°C during the extrusion allowed effective and delicate merging of poly(ϵ -caprolactone) coating with the outer surface of the poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate)/poly(ϵ -caprolactone) tubular graft. The thickness of poly(ϵ -caprolactone) fiber was 380–400 μ m, the increment of the reinforcing filament was 1 mm. The reinforcing sheath led to a 3-fold increase in durability and elastic modulus of the vascular grafts. At the 12-months follow-up, the grafts reported retained integrity. No signs of inflammation or calcification were found.
Conclusion	The poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) and poly(ϵ -caprolactone) vascular grafts with hierarchically incorporated growth factors and the reinforced poly(ϵ -caprolactone) spiral sheath demonstrated improved mechanical properties while retaining integrity and high biocompatibility after the long-term implantation into the ovine carotid artery.
Keywords	Biodegradable polymers • Vascular grafts • Electrospinning • Extrusion • Reinforcing sheath

Received: 04.04.19; received in revised form: 10.05.19; accepted: 28.05.19

Список сокращений

bFGF – основной фактор роста фибробластов (basic fibroblast growth factor)	PHBV – полигидроксibuтират/валерат
DAPI – флуоресцентный краситель (4', 6-диамидин-2-фенилиндо́л)	SDF-1 α – хемоаттрактантная молекула (stromal cell-derived factor-1 alpha)
GFmix – микс ростовых факторов (VEGF, bFGF и SDF-1 α)	VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor)
PCL – поликапролактон	СЭМ – сканирующая электронная микроскопия

Введение

Тканевая инженерия представляет собой новую область современной медицины, объединяющую подходы биоинженерии и клеточной биологии с целью создания живых тканей для лечения патоло-

гических состояний, связанных со значительным повреждением или утратой тканей и органов [1].

Ведутся активные разработки по созданию функционально активных тканеинженерных сосудистых протезов малого диаметра, созданных из биосовместимых

биodeградируемых полимеров [2, 3]. При этом дополнительное инкорпорирование в состав полимерных сосудистых матриксов (графтов) биологически активных веществ (ростовых факторов и хемоаттрактантов) стимулирует привлечение и дифференцировку эндогенных прогениторных клеток *in situ* [4, 5]. Такая тканеинженерная конструкция может быть изготовлена в короткие сроки и индивидуально под каждого пациента на основании данных современных диагностических методов исследования сосудистого русла (МРТ, ангиография), позволяющих с высокой точностью определять диаметр требуемого сосудистого имплантата и его длину [6]. Перспективность предлагаемых методов и подходов подтверждена современными разработками в данном направлении в России и мире [7, 8]. Среди них наиболее привлекательным является метод электроспиннинга, который позволяет изготавливать полимерные структуры, состоящие из нано- и микроволокон [9, 10]. С помощью данного метода можно контролировать морфологию волокон и их диаметр – от десятков нанометров до нескольких микрометров. Материалы, состоящие из волокон наноразмерной толщины, полученные электроспиннингом, обладают высоким соотношением площади поверхности к объему, а также имеют в своей структуре взаимосвязанные поры, что создает благоприятные условия для миграции и пролиферации клеток. Также метод электроспиннинга может быть легко адаптирован для получения трубчатых матриксов [11, 12]. Нано- и микроструктура матриксов, изготовленных методом электроспиннинга, имитирует ориентацию и расположение различных фибриллярных белков соединительной ткани, благодаря чему они могут быть использованы для создания тканеинженерных сосудистых графтов [13, 14]. Сосудистые графты, полученные методом электроспиннинга, демонстрируют возможность ремоделирования как клеточной составляющей, так и внеклеточного матрикса в экспериментах с имплантацией *in situ* [13, 15].

Однако, несмотря на множество экспериментальных работ с использованием различных комбинаций материалов, параметров процесса изготовления и способов последующей обработки изделия, механические свойства искусственных матриксов пока еще не в полной мере способны обеспечивать целостность тканеинженерной конструкции под давлением в кровеносном русле [16]. В результате чего увеличивается вероятность образования аневризм и разрыва сосудистой стенки. Таким образом, поддержание структурной и функциональной целостности графта как сразу же после имплантации, так и в процессе ремоделирования, является важной задачей создания сосудистых графтов малого диаметра. Кроме того, при разработке и испытании новых сосудистых имплантатов, следует учитывать, что имплантация сосудистых протезов в зоны, предусматривающие перегиб протезов в процессе функционирования, или имплантация протеза про-

тяженностью более 15 см (врожденные пороки сердца у детей, патология тибциальных артерий) требуют укрепления каркаса конструкции для сохранения просвета сосудистого графта в условиях перегиба.

Основные способы укрепления стенки тканеинженерного сосудистого графта представляют собой использование армирующих конструкций, изготовленных из биостабильных или биodeградируемых полимеров [17]. Как возможный способ создания прочной и эластичной стенки сосудистого графта был продемонстрирован подход с применением недеградируемой армирующей основы, которая представляет собой трубчатый каркас, связанный из полиэфиров нитей [18, 19]. Сосудистые графты, изготовленные по данной технологии, обладали прочностью в 5–10 раз превышающей таковой показатель протезов из чистого полиуретана.

При создании графтов для регенерации кровеносного сосуда *in situ* с замещением полимерной конструкции новой тканью логичным является применение биodeградируемых полимеров для изготовления армирующего слоя.

При этом стоит учитывать, что особенность структуры армирующего каркаса, его крепление (спекание или соединение) с поверхностью PHBV/PCL- графта, может вызвать особую тканевую реакцию, отличную от реакции на биodeградацию основного каркаса графта.

Цель исследования – разработать технологию изготовления биodeградируемого сосудистого протеза малого диаметра с внешним армирующим покрытием и оценить состоятельность разработанной конструкции в эксперименте.

Материалы и методы

Изготовление полимерных графтов с армирующим каркасом

Для решения данной проблемы, были объединены приемы создания биофункционализированных сосудистых графтов и метода послойного наплавления полимерной нити для формирования внешнего армирующего каркаса. При создании биоактивного трубчатого каркаса сосудистого протеза был использован метод двухфазного электроспиннинга. С помощью данного метода были изготовлены образцы сосудистых графтов диаметром 4 мм на основе композиции полигидроксипропирата/валерата и поликапролактона (PHBV/PCL) (Sigma Aldrich, США) в соотношении 1:2 с инкорпорированными биологически активными молекулами (GFmix): сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF; Sigma Aldrich, США) инкорпорирован во внутреннюю треть стенки протеза, основной фактор роста фибробластов (basic fibroblast growth factor, bFGF; Sigma Aldrich, США) и хемоаттрактантная молекула SDF-1 α (stromal cell-derived factor-1 alpha, SDF-1 α ; Sigma Aldrich, США) – во внешние 2/3 стенки протеза. Конечная концентрация каждого вида биомолекул составила 500 нг/мл полимерного раствора.

Для формирования армирующей спирали на внешней поверхности трубчатого каркаса PNBV/PCL/GFmix диаметром 4 мм использовали метод послойного наплавления (fused deposition modeling, FDM), который позволяет изготавливать модели из нагретого термопластичного материала путем его экструзии. Внешний спиралевидный каркас из поликапролактона (PCL) молекулярной массой (Mn) 90000 Да (Sigma Aldrich, США) изготавливали на оригинальной установке, состоящей из каретки с экструдером и вращающегося вала (Рис. 1) в следующем режиме: скорость вращения вала – 1 об/сек, скорость движения каретки – 1 мм/сек, скорость подачи пластика – 0,5 мм/сек (сопло экструдера – 0,5 мм), температура подачи волокна – 160 °С.

С помощью стерео-микроскопа SZ2-IL-ST (Olimpus, Япония) с окуляр-микрометром определена толщина армирующей PCL-нити, шаг спирали и степень ее впадения в стенку трубчатого каркаса PNBV/PCL/GFmix.

Физико-механические испытания

С целью оценки вклада армирующего слоя в механические свойства полимерных графтов каждый образец был разделен на 2 сегмента, на одном из которых формировали армирующий каркас из PCL нити ($n = 5$ в каждой группе). Оценку механических свойств осуществляли в продольном и поперечном направлениях в соответствии с ГОСТ ИСО 7198-2013. Испытания проведены на универсальной испытательной машине серии Z (Zwick/Roell GmbH, Германия), с использованием датчика с номинальной силой 50 Н, скорость перемещения траверсы при испытании составила 50 мм/мин. Для фиксации образцов в приборе использовали спецприспособления, позволяющие фиксировать трубчатые образцы вместе с армирующим каркасом в виде спирали без повреждения в зажимах.

Предел прочности графтов оценивали, как абсолютное значение максимальной силы, приложенной к образцу до начала разрушения (F_{max} , Н). Напряжение не учитывали в силу невозможности определения

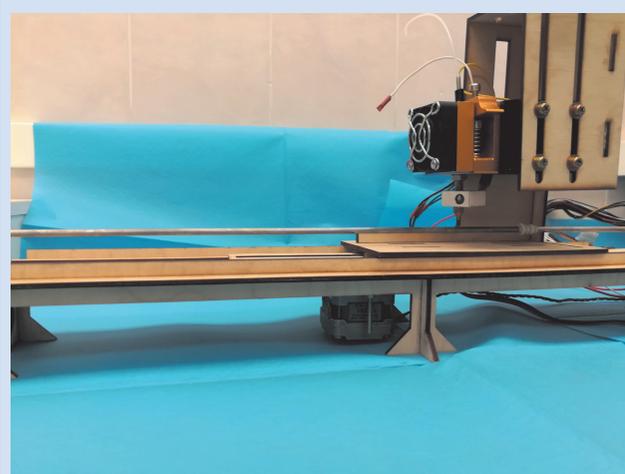


Рисунок 1. Оригинальная установка, содержащая экструдер и вращающийся вал

Figure 1. Original installation containing an extruder and a rotating shaft

точной площади поперечного сечения образца из-за формы каркаса в виде спирали. Упруго-деформативные свойства материала оценивали по относительному удлинению до начала разрушения образца (%) и модулю Юнга (МПа), который определяли в диапазонах физиологического давления (80–120 мм рт.ст.).

Имплантация сосудистых графтов в сонную артерию овец

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом учреждения. При обращении с животными соблюдались требования приказов №1179 МЗ СССР от 10.10.1983, №267 МЗ РФ от 19.06.2003, «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных», принципы Европейской конвенции (Страсбург, 1986), Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными (1996) и международные правила (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals – публикация US National Institutes of Health: NIH Publication No 85–23, ред. 1996).

Для оценки реакции окружающих тканей и поведения обмоточной спирали в условиях долгосрочной имплантации биodeградируемые сосудистые графты диаметром 4 мм длиной 40 мм с внешней обмоткой PCL-нитью были имплантированы в сонную артерию овец ($n = 5$) сроком на 12 месяцев.

За сутки до проведения операции животным не поставлялся корм. В день операции перед транспортировкой из вивария в экспериментальную операционную для индукции анестезии, а также в ходе наркоза внутримышечно вводили 5 мг/кг Zoletil®100. Животное фиксировали на операционном столе в положении «на правом боку», выполняли интубацию трахеи трубкой №8. В течение всего эксперимента проводили искусственную вентиляцию легких аппаратом MinorVet TH-1A (Китай) в режиме вспомогательной вентиляции легких (SIMV), с ингаляцией 100% кислорода. На вводимом наркозе использовали 5 об.%, а для поддержания анестезии – 2–3 об.% изофлурана. В носоглотку устанавливали датчик измерения температуры. Датчик измерения сатурации фиксировали на языке или щеке животного. С целью профилактики инфекционных осложнений внутримышечно вводили 1 мл/10 кг массы Гентама (Гентамицин+ Амоксициллин, ООО «Апи-Сан», Россия). В правую яремную вену устанавливали флексиюлю 20G для инфузионной терапии и введения гепарина. Интраоперационно проводили инфузию кристаллоидов (Рингер-лактат) со скоростью 500 мл/час.

Операцию выполняли под увеличением $\times 2,5$ – $3,5$ с использованием налобной бинокулярной лупы Heine с осветителем (Германия). После обработки и ограничения операционного поля выполняли разрез слева в проекции кивательной мышцы между яремной веной и трахеей, тем самым осуществляя доступ к сонной артерии. Мелкие ветви яремной вены и сонной артерии

лигировали и пересекали. Капиллярное кровотечение останавливали прижатием салфеткой. Сонную артерию тщательно отделяли от интимно прилегающего вагосимпатического ствола острым путем и с помощью гидропрепаровки введением смеси папаверина и 1% раствора лидокаина (с целью устранения спазма) с соблюдением техники “no-touch”, полностью выделяя сегмент артерии длиной 7–8 см. Перед пережатием артерии проводили системную гепаринизацию внутривенным введением 100 ЕД/кг массы гепарина и выполняли пережатие артерии атравматичными зажимами. После пережатия артерии на расстоянии около 6–7 см между зажимами выполняли иссечение участка артерии длиной 4 см под углом 45–60 градусов. При этом участок артерии высекали в виде параллелограмма так, что задняя (по отношению к оператору) стенка проксимальной части сонной артерии была длиннее передней в проксимальном анастомозе, а в дистальном анастомозе – задняя стенка дистальной части сонной артерии была короче передней. Заднюю стенку анастомоза (4–5 стежков) формировали «парашютной» техникой с последующим переходом на узловые швы на передней стенке. По окончании операции салфетки взвешивали для определения объема интраоперационной кровопотери. После запуска кровотока выполняли послыйный шов раны: глубокую фасцию с подкожной клетчаткой ушивали нитью Викрил 3-0. Кожу ушивали степлером.

Оценка целостности графтов в процессе эксперимента выполнялась через 3, 6, 9 и 12 месяцев после имплантации методом УЗИ с использованием портативной переносной системы цветной доплерографии премиум-класса M7 (Mindray, Китай).

Гистологическое исследование эксплантированных образцов графтов

Спустя 12 месяцев сосудистые графты с армирующим покрытием были эксплантированы и подвергнуты гистологическому исследованию с окраской фиксированных образцов гематоксилин-эозином, по Ван-Гизон, орсеином, ализариновым красным и DAPI.

Эксплантированные образцы фиксировали в формалине в течение 24 часов, затем отмывали в проточной воде для удаления излишков фиксатора, проводили обезвоживание образцов по спиртам восходящей концентрации в течение 5 часов, производили удаление спирта из образцов: спирт – ксилол (в течение часа), чистый ксилол (1 час) и смесь ксилол – парафин в течение ночи (16–18 часов), в термостате при температуре 37 °С. Пропитку образцов проводили в трех порциях парафина при 56 °С по 30–40 мин. Пропитанные образцы заливали в парафин HISTOMIX (BioVitrum, Россия). Далее образцы наклеивали на блок. Гистологические срезы толщиной 8 мкм изготавливали путем нарезки охлажденных блоков на микротоме HM 325 (Thermo Scientific, США). Полученные препараты подсушивали в течение ночи в

термостате при 37 °С. После полного высыхания препаратов проводили дальнейшую окраску с предварительной депарафинизацией в о-ксилоле (3 порции) – 1–2 мин и 96° спирте (3 порции) – 1–2 минуты.

Для окраски по гематоксин-эозину депарафинированные срезы отмывали в дистиллированной воде и помещали в раствор гематоксилина Гарисса (BioVitrum, Россия) на 15 мин с последующей отмывкой в воде в течение 3–10 мин. Далее срезы погружали в раствор эозина (BioVitrum, Россия) на 0,5 мин, отмывали в воде в течение 1 мин, дегидратировали в трех спиртах восходящей концентрации в течение 1 мин, просветляли в ксилоле 3 мин, контролируя ход просветления. Срезы заключали в монтирующую среду, накрывая покровным стеклом.

Депарафинизированные срезы, для окраски по Ван-Гизон, отмывали в воде, помещали в раствор гематоксилина Вейгерта (BioVitrum, Россия) на 2 мин, отмывали в воде до почернения среза. Окрашивали пикрофуксином (BioVitrum, Россия) 2–3 мин затем промывали в проточной воде, дегидратировали в спиртах восходящей концентрации до 5 минут, просветляли в ксилоле несколько минут, контролируя ход просветления. Срезы заключали в монтирующую среду, накрывая покровным стеклом.

Для окраски на эластин использовали набор готовых красителей «Орсеин» (BioVitrum, Россия). Депарафинированные срезы помещали в дистиллированную воду, затем на 4 мин наносили 5 капель раствора перманганата калия и 5 капель активирующего кислотного буфера, после чего промывали в дистиллированной воде и на 1 мин наносили 10 капель раствора щавелевой кислоты. После осветления срезы дважды промывали в дистиллированной воде. На дно ёмкости для инкубации наливали 20 капель спиртового реактива для влажной камеры, помещали препараты в ёмкость, предварительно нанеся 10 капель раствор орсеина по Шиката, закрывали и инкубировали 30 мин. Промывали в дистиллированной воде. Далее на срезы наносили 10 капель дифференцирующего раствора на 2 мин и промывали в водопроводной воде 1 мин, дегидратировали, просветляли, заключали в монтирующую среду под покровные стекла.

С целью определения присутствия кальция срезы эксплантированных графтов окрашивали красителями ализариновым красным С (Химсервис, Россия) и ядерным красителем DAPI (Sigma-Aldrich, США). Сначала стекла со срезами погружали в 2% водный раствор ализаринового красного С на 70 сек, затем проводили окраску ядер клеток в течение 3 минут красителем DAPI в концентрации 10 мкг/мл. По истечении времени окрашивания препараты отмывали дистиллированной водой, высушивали и заключали под покровные стекла. Готовые препараты изучали методом световой и флуоресцентной микроскопии на микроскопе AXIO Imager A1 (Carl Zeiss, Германия) при увеличениях x50, x100 и x200.

Сканирующая электронная микроскопия сосудистых протезов (СЭМ)

Структуру поверхности графтов с армирующим каркасом до и после имплантации, а также глубину повреждения стенки графта при сплавлении с армирующим слоем изучали на сканирующем электронном микроскопе S-3400N (Hitachi, Япония) в условиях высокого вакуума. Предварительно с использованием токопроводящего скотча исследуемые образцы монтировали на специальные столики, после чего на их поверхности методом ионного распыления формировали токопроводящее (золото-палладиевое) покрытие толщиной 15 нм, используя систему для напыления EM ACE200 (Leica Mikrosysteme GmbH, Австрия).

Статистическая обработка данных

Обработку полученных данных осуществляли при помощи пакета прикладной «STATISTICA 6.0» (StatSoft, Inc., США). Характер распределения в выборках оценивали критерием Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде медианы (М) и 25 и 75 перцентилей. Статистическую значимость различий между группами образцов с армированием и без него оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни, достоверными считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

При выбранном режиме экструзии получали PCL нить толщиной 380–400 мкм, шаг спирали армирующего каркаса составил 1 мм. С помощью микроскопа с окуляр-микрометром определено, что толщина стенки биodeградируемого сосудистого графта составила 475 мкм (Рис. 2).

Спекание армирующей PCL-нити с поверхностью трубчатого каркаса PHBV/PCL/GFmix проходило строго под нитью (Рис. 2).

На снимках СЭМ видно, что при выбранных режимах изготовления трубчатого каркаса PHBV/PCL/GFmix формировались полноценные волокна полимера (Рис. 3а). Дифференцировочные факторы, вводимые в состав полимерных волокон, не меняли их структуры. В процессе наматывания нити PCL, подаваемой через экструдер при температуре 160 °С, выявлено ее

спекание с отдельными нитями, составляющими основу трубчатого каркаса PHBV/PCL и расположенными под PCL нитью. Нарушение целостности стенки каркаса в других зонах отсутствовало (Рис. 3б-в).

Существующие особенности наложения анастомозов при использовании сосудистых графтов с армирующим каркасом в виде спирали: при формировании угла сшивания в 45° нарушается целостность части обмоточных нитей в процессе перерезки. Поэтому сохранность единства армирующего полипролактонового волокна с основным трубчатым каркасом в зоне спекания после наложения анастомозов требуют дополнительного изучения. При изучении эксплантированных образцов графтов методом СЭМ выявлено, что через 12 месяцев имплантации армирующая PCL нить по-прежнему была интимно сцеплена с поверхностью трубчатого полимерного каркаса PHBV/PCL/GFmix. Значимых признаков биodeградации PCL нити не обнаружено (Рис. 3г).

Сплавление спирали с графтом может снижать механические свойства графта за счет деградации материала графта в месте контакта. По полученным результатам

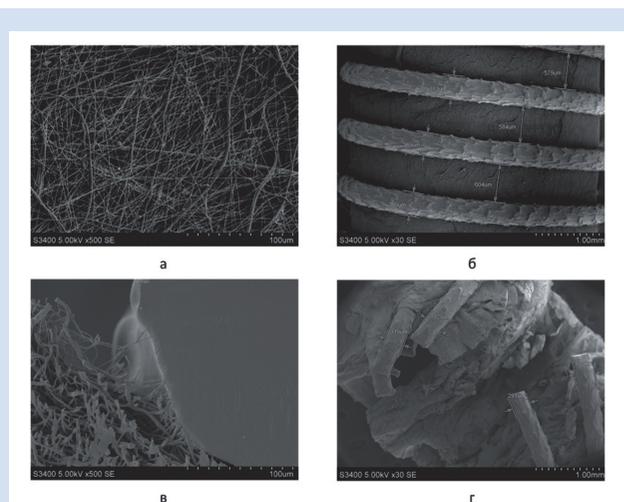


Рисунок 3. СЭМ сосудистых протезов PHBV/PCL/GFmix с армирующим каркасом

Примечание: а, б, в – до имплантации (ув. $\times 500$, $\times 30$ и $\times 500$, соответственно); г – через 12 месяцев имплантации (ув. $\times 30$)

Figure 3. Typical SEM images of PHBV/PCL/GFmix vascular grafts with the reinforcing sheath

Note: a, b, c – before implantation ($\times 500$, $\times 30$ and $\times 500$, respectively); d – 12 months after the implantation ($\times 30$)

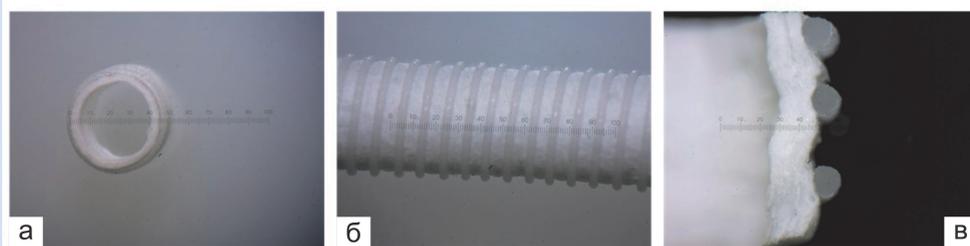


Рисунок 2. Сосудистый протез PHBV/PCL/GFmix с армирующим покрытием нитью из PCL

Примечание: а, б – вид протеза; в – степень впадки армирующей PCL нити в стенку сосудистого протеза по шкале окуляр-микрометра: а, б – ув. $\times 10$; в – ув. $\times 40$

Figure 2. PHBV/PCL/GFmix vascular graft with a PCL reinforced filament

Note: a, b – view of the graft; c – the soldering degree of the PCL reinforced filament into the wall of the vascular graft measured by the ocular micrometer: a, b – $\times 10$; c – $\times 40$

в продольном направлении армирующая нить не внесла существенных изменений в прочностные и упруго-деформативные свойства. В поперечном направлении отмечено влияние каркаса из PCL на механические свойства полимерных графтов в виде повышения предела прочности в 2,9 раза ($p = 0,028$) и модуля Юнга в 3,2 раза ($p = 0,04$), а также снижения относительного удлинения в 2,2 раза ($p = 0,04$) (Таблица).

Таким образом, каркас, сформированный нитью из PCL, не оказывал влияния на механические свойства в продольном направлении сосуда за счет того, что нагружению подвергали не саму полимерную нить, а конструкцию в форме пружины. При этом повышение прочности на разрыв и модуля Юнга в поперечном направлении – закономерно вследствие вклада в ответную реакцию графта на нагружение непосредственно нити из PCL, в том числе, с увеличением толщины графта.

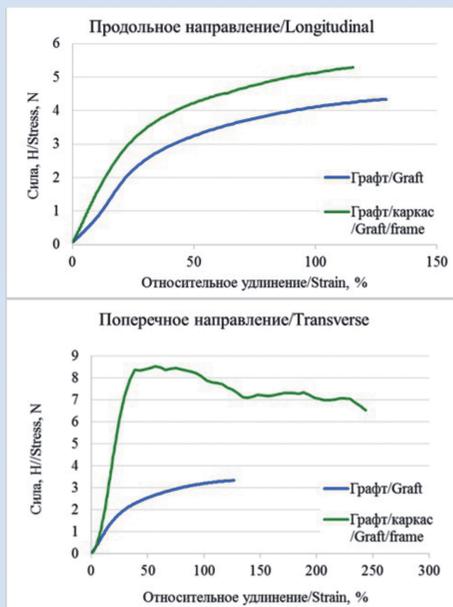


Рисунок 4. Механические свойства полимерных графтов, армированных нитью из PCL, при нагружении в продольном и поперечном направлениях
Figure 4. Mechanical properties of polymer grafts reinforced with PCL filaments under loading in the longitudinal and transverse directions

Снижение относительного удлинения, которое соответствует F_{max} , также является отражением свойств самой нити из PCL – после достижения предела прочности наблюдали истончение нити каркаса с существенным удлинением – более 100% до разрушения сплошности непосредственно полимерного графта (Рис. 4).

По результатам гистологического исследования эксплантированных образцов графтов биодegradация основного трубчатого каркаса не сопровождалась развитием хронического воспаления. Армирующая нить по-прежнему интимно прилегалась к каркасу без существенной биорезорбции, поэтому в силу большой толщины при приготовлении гистологических срезов полимер выкрашивался из зоны своей локализации (Рис. 5). Ткани вокруг располагавшейся нити содержали хорошо развитую, но, вместе с тем, тонкую соединительнотканную капсулу. Эластин и отложения кальция в зоне прохождения нити не выявлены (Рис. 5).

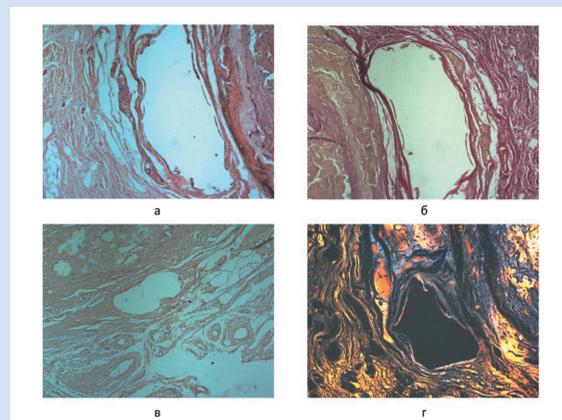


Рисунок 5. Тканевая реакция на армирующий каркас из нити PCL спустя 12 месяцев имплантации сосудистых протезов PHBV/PCL/GFmix (а, б, в – световая микроскопия; г – флуоресцентная микроскопия. Ув. $\times 100$)

Примечание: а – гематоксилин-эозин; б – по Ван-Гизону; в – орсеин; г – алizarиновый красный С и DAPI
Figure 5. Tissue response to the PCL reinforcing filament within the 12-months follow-up of the PHBV/PCL/GFmix vascular grafts implantation (a, b, c - light microscopy; d - fluorescence microscopy; $\times 100$)

Note: a – hematoxylin-eosin staining; b - Van Gieson staining; c – orcein; d – alizarin red S and DAPI

Таблица. Механические свойства полимерных графтом PHBV/PCL/GFmix с армирующим каркасом из PCL и без него
Table. Mechanical properties of PHBV/PCL/GFmix grafts with and without the PCL reinforcing sheath

Направление прикладываемой нагрузки/ Direction of applied load	Продольное (Вдоль графта) / Longitudinal (Along graft)		Поперечное (Поперек графта) / Transverse (Across graft)	
	Графт/ Graft	Графт/каркас/ Graft/ frame	Графт/ Graft	Графт/каркас/ Graft/ frame
Сила, Н/ Stress, N	4,34 (3,63–8,25)	5,3 (4,47–7,82)	3,33 (1,45–4,41)	9,96 (8,54–14,3)*
Относительное удлинение/ Strain, %	129,83 (69,57–140,77)	119,37 (116,87–135,41)	127,18 (78,6–131,01)	56,77 (45,11–58,78)*
Модуль Юнга, МПа/ Young's modulus, MPa	3,1 (2,31–3,41)	2,17 (1,93–2,45)	2,03 (1,7–2,43)	6,55 (5,02–6,84)*
Внешний диаметр сосуда/Толщина образца, мм/ Outer vessel diameter / Sample thickness, mm	4,6 (4,54–4,89)	5,0 (5,0–5,22)*	0,66 (0,34–0,83)	0,92 (0,9–1,32)
Площадь исследуемого образца, мм ² / The sample surface, mm ²	4,05 (3,62–6,21)	7,07 (7,07–8,83)*	3,3 (1,7–4,15)	4,6 (4,5–6,6)*

Примечание: * – $p < 0,05$ между значениями образцов с каркасом и без каркаса в одном направлении.
Note: * – $p < 0,05$ between the values of the samples with and without the reinforcing sheath in one direction.

Обсуждение

Основные способы укрепления стенки биодеградируемого сосудистого протеза представляют собой использование армирующих конструкций, изготовленных из биостабильных или биодеградируемых полимеров [17]. В данной работе для изготовления армирующего каркаса была использована нить PCL, которая подавалась методом экструзии (при температуре подачи волокна 160 °С) на поверхность биодеградируемого сосудистого графта PNBV/PCL/GFmix, изготовленного методом двухфазного электроспиннинга.

Риски, связанные с возможной недостаточной впайкой армирующей нити в основной биодеградируемый трубчатый каркас, а вследствие этого – несостоятельностью конструкции, были исследованы в экспериментах *in vitro*. Выявлено значимое упрочнение протеза в поперечном направлении – при механическом нагружении потребовалось применение в 3 раза большей силы, чтобы нарушить целостность изделия. Впайка армирующей нити происходила путем интимного сцепления с отдельными поверхностными полимерными нитями, составляющими основной трубчатый каркас. Формирование армирующего каркаса из нити PCL не приводило к нарушению целостности биодеградируемого трубчатого каркаса из PNBV/PCL.

В экспериментах *in vivo* доказано, что спустя 12 месяцев имплантации целостность конструкции «сосудистый протез с армирующим внешним каркасом» сохраняется. Армирующий каркас по-прежнему был расположен в зоне своей первоначальной локации. Присутствие длительно резорбируемых нитей PCL не провоцировало развития в окружающих тканях хронического воспаления и кальциноза.

Заключение

Армирование биодеградируемого сосудистого протеза нитью из поликапролактона возможно при использовании метода послойного наплавления – экструзии. Выбор температурного режима спекания 160 °С позволил интимно соединить нить PCL с наружной поверхностью трубчатого каркаса PNBV/PCL/GFmix без повреждения зон, свободных от армирующего покрытия.

Механические свойства сосудистого протеза с армирующим каркасом повышались в поперечном

направлении, что закономерно вследствие спиралевидного расположения обмоточной нити на поверхности сосудистого графта.

По истечении 12 месяцев имплантации целостность конструкции сохранялась, существенной резорбции каркаса не выявлено, а в тканях, окружающих нити каркаса, отсутствовало воспаление и кальцификация.

Конфликт интересов

Л.В. Антонова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.О. Кривкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.А. Резвова заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.В. Севостьянова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Миронов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.В. Глушкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.Ю. Клышников заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Овчаренко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.А. Кудрявцева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.С. Барбараш заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Раздел работ по изготовлению и имплантации опытных образцов биодеградируемых сосудистых протезов с внешним армирующим покрытием, а также проведению физико-механических испытаний и сканирующей электронной микроскопии выполнен при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2015-0011 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

Раздел работ по проведению гистологического исследования эксплантированных образцов сосудистых протезов выполнен за счет средств Фонда поддержки молодых ученых в области биомедицинских наук (научный проект 2017_1 «Характер тканевой реакции на биодеградируемые сосудистые графты с армирующим внешним каркасом»).

Информация об авторах

Антонова Лариса Валерьевна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клеточных технологий Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Кривкина Евгения Олеговна, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Author Information Form

Antonova Larisa V., PhD, Head of the Laboratory of Cell Technologies, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

Krivkina Evgenia O., research assistant at the Laboratory of Cell Technologies, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

Резцова Мария Александровна, младший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

Севостьянова Виктория Владимировна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории клеточных технологий Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Миронов Андрей Владимирович, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Глушкова Татьяна Владимировна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Клышников Кирилл Юрьевич, научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Овчаренко Евгений Андреевич, кандидат технических наук, заведующий лабораторией новых биоматериалов, заведующий отделом организации инновационных и клинических исследований Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Кудрявцева Юлия Александровна, доктор биологических наук, заведующая отделом экспериментальной и клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Барбараш Леонид Семенович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

Rezvova Maria A., research assistant at the Laboratory of Novel Biomaterials, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation.

Sevostyanova Viktoria V., PhD, researcher at the Laboratory of Cell Technologies, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

Mironov Andrey V., research assistant at the Laboratory of Cell Technologies, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation.

Glushkova Tatyana V., PhD, researcher at the Laboratory of Novel Biomaterials, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

Klyshnikov Kirill Yu., researcher at the Laboratory of Novel Biomaterials, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

Ovcharenko Evgeny A., PhD, Head of the Laboratory of Novel Biomaterials, Head of the Department of Innovations and Clinical Trials, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

Kudryavtseva Yulia A., PhD, Head of the Department of Experimental and Clinical Cardiology at the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

Barbarash Leonid S., PhD, Professor, Academician of the RAS, chief researcher at the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation.

Вклад авторов в статью

ALB – существенный вклад в дизайн исследования, анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

KEO – получение и анализ данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

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

СВВ – вклад в дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

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

Author Contribution Statement

ALV – significant contribution to the design of the study, data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

KEO – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

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

SVV – contribution to the design of the study, data collection and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

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

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

ККЮ – вклад в дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

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

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

БЛС – вклад в дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

GTV – data collection and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

KKYu – contribution to the design of the study, data analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

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

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

BLS – contribution to the design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fisher M.B., Mauck R.L. Tissue engineering and regenerative medicine: recent innovations and the transition to translation. *Tissue Eng Part B Rev.* 2013; 19 (1): 1-13. DOI: 10.1089/ten.TEB.2012.0723.
2. Antonova L.V., Sevostyanova V.V., Mironov A.V., Krivkina E.O., Velikanova E.A., Matveeva V.G., Glushkova T.V., Elgudin Ya.L., Barbarash L.S. In situ vascular tissue remodeling using biodegradable tubular scaffolds with incorporated growth factors and chemoattractant molecules. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018; 7 (2): 25-36. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-25-36.
3. Антонова Л.В., Севостьянова В.В., Кутихин А.Г., Великанова Е.А., Матвеева В.Г., Глушкова Т.В., Миронов А.В., Кривкина Е.О., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Влияние способа модифицирования трубчатого полимерного матрикса биомолекулами bFGF, SDF-1a и VEGF на процессы формирования *in vivo* тканеинженерного кровеносного сосуда малого диаметра. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2018; 20(1): 96-109. doi: 10.15825/1995-1191-2018-1-96-109.
4. Woods I., Flanagan T.C. Electrospinning of biomimetic scaffolds for tissue-engineered vascular grafts: threading the path. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2014; 12(7): 815-32. doi: 10.1586/14779072.2014.925397.
5. Ingavle G.C., Gehrke S.H., Detamore M.S. The bioactivity of agarose-PEGDA interpenetrating network hydrogels with covalently immobilized RGD peptides and physically entrapped aggrecan. *Biomaterials.* 2014; 35(11): 3558-3570. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.01.002.
6. Fukunishi T., Shoji T., Shinoka T. Nanofiber composites in vascular tissue engineering. In: *Nanofiber Composites for Biomedical Applications.* Ramalingam M, Ramakrishna S, editors. Elsevier Ltd, 2017. p. 455-481. doi: 10.1016/B978-0-08-100173-8.00018-1.
7. Hasan A., Memic A., Annabi N., Hossain M., Haul A., Dokmeci M.R. Electrospun scaffolds for tissue engineering of vascular grafts. *Acta Biomater.* 2014; 10(1): 11-25. doi: 10.1016/j.actbio.2013.08.022.
8. Catto V., Fare S., Freddi G., Tanzi M.C. Vascular tissue engineering: recent advances in small diameter blood vessel regeneration. *ISRN Vasc. Med.* 2014; 923030: 1-27. doi: 10.1155/2014/923030.
9. Ngadiman N.H.A., Noordin M.Y., Idris A., Kurniawan D. A review of evolution of electrospun tissue engineering scaffold: From two dimensions to three dimensions. *Proc Inst Mech Eng H.* 2017; 231(7): 597-616. doi: 10.1177/0954411917699021.
10. Pei B., Wang W., Fan Y., Wang X., Watari F., Li X. Fiber-reinforced scaffolds in soft tissue engineering. *Regenerative biomaterials.* 2017; 4(4): 257-268. doi: 10.1093/rb/rbx021.
11. Li X., Pei B., Wang W., Fan Y., Wang X., Watari F. Biocomposites reinforced by fibers or tubes as scaffolds for tissue engineering or regenerative medicine. *Biocomposites reinforced by fibers or tubes as scaffolds for tissue engineering or regenerative medicine. Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials.* 2014; 102(5): 1580-1594. doi: 10.1093/rb/rbx021.
12. Ngadiman N.H.A., Noordin M.Y., Idris A., Kurniawan D. A review of evolution of electrospun tissue engineering scaffold: From two dimensions to three dimensions. *Proc Inst Mech Eng H.* 2017; 231(7): 597-616. doi: 10.1177/0954411917699021.
13. Hashi C.K., Zhu Y., Yang G.Y., Young W.L., Hsiao B.S., Wang K., Chu B., Li S. Antithrombogenic property of bone marrow mesenchymal stem cells in nanofibrous vascular grafts. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2007; 104(29): 11915-11920. doi: 10.1073/pnas.0704581104.
14. Lee Y.H., Lee J.H., An I.G., Kim C., Lee D.S., Lee Y.K., Nam J.D. Electrospun dual-porosity structure and biodegradation morphology of Montmorillonite reinforced PLLA nanocomposite scaffolds. *Biomaterials.* 2005; 26(16): 3165-3172. doi: 10.1016/j.biomaterials.2004.08.018.
15. Mauck R.L., Baker B.M., Nerurkar N.L., Burdick J.A., Li W.J., Tuan R.S., Elliott D.M. Engineering on the straight and narrow: the mechanics of nanofibrous assemblies for fiber-reinforced tissue regeneration. *Tissue Engineering Part B: Reviews.* 2009; 15(2): 171-193. doi: 10.1089/ten.TEB.2008.0652.
16. Spadaccio C., Nappi F., De Marco F., Sedati P., Sutherland F.W., Chello M., Trombetta M., Rainer A. Preliminary *in vivo* evaluation of a hybrid armored vascular graft combining electrospinning and additive manufacturing techniques. *Drug Target Insights.* 2016; 10(Suppl 1): 1-7. doi: 10.4137/DTI.S35202.
17. Li G., Liu J., Zheng Z., Wang X., Kaplan D.L. Structural Mimetic Silk Fiber-Reinforced Composite Scaffolds Using Multi-Angle Fibers. *Macromolecular bioscience.* 2015; 15(8): 1125-1133. doi: 10.1002/mabi.201400502.
18. Xu W., Zhou F., Ouyang C., Cui W., Yao M., Wang X. Small diameter polyurethane vascular graft reinforced by elastic weft-knitted tubular fabric of polyester/spandex. *Fibers and Polymers* 2008; 9(1): 71-75. doi: 10.1007/s12221-008-0011-7.
19. Xu W., Zhou F., Ouyang C., Ye W., Yao M., Xu B. Mechanical properties of small-diameter polyurethane vascular grafts reinforced by weft-knitted tubular fabric. *J Biomed Mater Res A.* 2010; 92(1): 1-8. doi: 10.1002/jbm.a.32333.

REFERENCES

1. Fisher M.B., Mauck R.L. Tissue engineering and regenerative medicine: recent innovations and the transition to translation. *Tissue Eng Part B Rev.* 2013; 19 (1): 1-13. DOI: 10.1089/ten.TEB.2012.0723.

2. Antonova L.V., Sevostyanova V.V., Mironov A.V., Krivkina E.O., Velikanova E.A., Matveeva V.G., Glushkova T.V., Elgudin Ya.L., Barbarash L.S. In situ vascular tissue remodeling using biodegradable tubular scaffolds with incorporated growth factors and chemoattractant molecules. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018; 7 (2): 25-36. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-25-36.
3. Antonova L.V., Sevostyanova V.V., Kutikhin A.G., Velikanova E.A., Matveeva V.G., Glushkova T.V., Mironov A.V., Krivkina E.O., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Influence of BFGF, SDF-1A, or VEGF incorporated into tubular polymer scaffolds on the formation of small-diameter tissue-engineered blood vessel in vivo. *2018; 20(1): 96-109*. doi: 10.15825/1995-1191-2018-1-96-109 (In Russian).
4. Woods I., Flanagan T.C. Electrospinning of biomimetic scaffolds for tissue-engineered vascular grafts: threading the path. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014; 12(7): 815-32. doi: 10.1586/14779072.2014.925397.
5. Ingavle G.C., Gehrke S.H., Detamore M.S. The bioactivity of agarose-PEGDA interpenetrating network hydrogels with covalently immobilized RGD peptides and physically entrapped aggrecan. *Biomaterials*. 2014; 35(11): 3558-3570. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.01.002.
6. Fukunishi T., Shoji T., Shinoka T. Nanofiber composites in vascular tissue engineering. In: *Nanofiber Composites for Biomedical Applications*. Ramalingam M, Ramakrishna S, editors. Elsevier Ltd, 2017. p. 455-481. doi: 10.1016/B978-0-08-100173-8.00018-1.
7. Hasan A., Memic A., Annabi N., Hossain M., Haul A., Dokmeci M.R. Electrospun scaffolds for tissue engineering of vascular grafts. *Acta Biomater*. 2014; 10(1): 11-25. doi: 10.1016/j.actbio.2013.08.022.
8. Catto V., Fare S., Freddi G., Tanzi M.C. Vascular tissue engineering: recent advances in small diameter blood vessel regeneration. *ISRN Vasc. Med*. 2014; 923030: 1-27. doi: 10.1155/2014/923030.
9. Ngadiman N.H.A., Noordin M.Y., Idris A., Kurniawan D. A review of evolution of electrospun tissue engineering scaffold: From two dimensions to three dimensions. *Proc Inst Mech Eng H*. 2017; 231(7): 597-616. doi: 10.1177/0954411917699021.
10. Pei B., Wang W., Fan Y., Wang X., Watari F., Li X. Fiber-reinforced scaffolds in soft tissue engineering. *Regenerative biomaterials*. 2017; 4(4): 257-268. doi: 10.1093/rb/rbx021.
11. Li X., Pei B., Wang W., Fan Y., Wang X., Watari F. Biocomposites reinforced by fibers or tubes as scaffolds for tissue engineering or regenerative medicine. *Biocomposites reinforced by fibers or tubes as scaffolds for tissue engineering or regenerative medicine*. *Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*. 2014; 102(5): 1580-1594. doi: 10.1093/rb/rbx021.
12. Ngadiman N.H.A., Noordin M.Y., Idris A., Kurniawan D. A review of evolution of electrospun tissue engineering scaffold: From two dimensions to three dimensions. *Proc Inst Mech Eng H*. 2017; 231(7): 597-616. doi: 10.1177/0954411917699021.
13. Hashi C.K., Zhu Y., Yang G.Y., Young W.L., Hsiao B.S., Wang K., Chu B., Li S. Antithrombogenic property of bone marrow mesenchymal stem cells in nanofibrous vascular grafts. *Proc Natl Acad. Sci. USA*. 2007; 104(29): 11915-11920. doi: 10.1073/pnas.0704581104.
14. Lee Y.H., Lee J.H., An I.G., Kim C., Lee D.S., Lee Y.K., Nam J.D. Electrospun dual-porosity structure and biodegradation morphology of Montmorillonite reinforced PLLA nanocomposite scaffolds. *Biomaterials*. 2005; 26(16): 3165-3172. doi: 10.1016/j.biomaterials.2004.08.018.
15. Mauck R.L., Baker B.M., Nerurkar N.L., Burdick J.A., Li W.J., Tuan R.S., Elliott D.M. Engineering on the straight and narrow: the mechanics of nanofibrous assemblies for fiber-reinforced tissue regeneration. *Tissue Engineering Part B: Reviews*. 2009; 15(2): 171-193. doi: 10.1089/ten.TEB.2008.0652.
16. Spadaccio C., Nappi F., De Marco F., Sedati P., Sutherland F.W., Chello M., Trombetta M., Rainer A. Preliminary in vivo evaluation of a hybrid armored vascular graft combining electrospinning and additive manufacturing techniques. *Drug Target Insights*. 2016; 10(Suppl 1): 1-7. doi: 10.4137/DTI.S35202.
17. Li G., Liu J., Zheng Z., Wang X., Kaplan D.L. Structural Mimetic Silk Fiber-Reinforced Composite Scaffolds Using Multi-Angle Fibers. *Macromolecular bioscience*. 2015; 15(8): 1125-1133. doi: 10.1002/mabi.201400502.
18. Xu W., Zhou F., Ouyang C., Cui W., Yao M., Wang X. Small diameter polyurethane vascular graft reinforced by elastic weft-knitted tubular fabric of polyester/spandex. *Fibers and Polymers* 2008; 9(1): 71-75. doi: 10.1007/s12221-008-0011-7.
19. Xu W., Zhou F., Ouyang C., Ye W., Yao M., Xu B. Mechanical properties of small-diameter polyurethane vascular grafts reinforced by weft-knitted tubular fabric. *J Biomed Mater Res A*. 2010; 92(1): 1-8. doi: 10.1002/jbm.a.32333.

Для цитирования: Л.В. Антонова, Е.О. Кривкина, М.А. Резвова, В.В. Севостьянова, А.В. Миронов, Т.В. Глушкова, К.Ю. Клышников, Е.А. Овчаренко, Ю.А. Кудрявцева, Л.С. Барбараш. Биодegradуемый сосудистый протез с армирующим внешним каркасом. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019; 8 (2): 87-97. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-87-97

To cite: L.V. Antonova, E.O. Krivkina, M.A. Rezvova, V.V. Sevostyanova, A.V. Mironov, T.V. Glushkova, K.Yu. Klyshnikov, E.A. Ovcharenko, Yu.A. Kudryavceva, L.S. Barbarash. Biodegradable vascular graft reinforced with a biodegradable sheath. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019; 8 (2): 87-97. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-87-97



УДК 616.12-07

DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-2-98-106

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ УДАЛЕННОГО МОНИТОРИНГА ПАЦИЕНТОВ С ИМПЛАНТИРОВАННЫМИ УСТРОЙСТВАМИ

Н.Н. Ломидзе, В.А. Васковский ✉, М.В. Яшков, Е.А. Артюхина, А.Ш. Ревিশвили

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Большая Серпуховская, 27, Москва, Российская Федерация, 117997

Основные положения

- Удаленный мониторинг, который является важнейшей функцией современных имплантируемых устройств для коррекции сложных нарушений ритма сердца, может служить принципиальным расширением опции наблюдения и принятия обоснованного решения по терапии у пациентов с нарушениями ритма сердца, угрозой внезапной сердечной смерти и сердечной недостаточностью.

Резюме

Сегодня имплантируемые антиаритмические устройства (ИАУ) являются целыми лечебно-профилактическими комплексами, осуществляющими сбор и передачу статистической и диагностической информации о пациенте. Данная информация позволяет полноценно оценить состояние пациента, а также скорректировать проводимую терапию, предвидеть и предотвратить возможные осложнения. Количество ИАУ стремительно растет. На сегодняшний день в Европе и США имплантируется около 1000 устройств на миллион населения, в России около 300 устройств соответственно. Рекомендуется проводить осмотр пациентов с ИАУ 2–4 раза в год, и таким образом для проведения осмотра, занимающего в среднем около 20 мин., придется потратить 20–40 тысяч дополнительных часов, и ежегодно с увеличением количества пациентов эта цифра будет расти. Технология удаленного мониторинга (УМ) является возможным выходом из сложившейся обстановки. Компания Biotronik в 2000 г. выпустила первую в мире систему УМ – «Home Monitoring». Основу «Home Monitoring» составляет мобильное УМ пациентов с применением ИАУ. Информация, полученная от имплантата, передается по мобильной связи в единый сервисный портал, где она обрабатывается и отправляется лечащему врачу на его личный интернет-сайт, а также в виде факса и SMS – сообщения. Время от пациента до специалиста составляет всего несколько минут. Для пациентов и клиник, где они наблюдаются, разработана информационная сеть – «пациент – сервисный центр – врач», которая обеспечивает принципиально новый подход к наблюдению и лечению больного.

Ключевые слова

Удаленный мониторинг • Аритмия • Антиаритмические устройства • Сердечная недостаточность

Поступила в редакцию: 07.05.19; поступила после доработки: 26.05.19; принята к печати: 04.06.19

OPPORTUNITIES AND FUTURE PERSPECTIVES FOR REMOTE MONITORING OF PATIENTS WITH IMPLANTED DEVICES

N.N. Lomidze, V.A. Vaskovskiy ✉, M.V. Yashkov, E.A. Artukhina, A.Sh. Revishvili

A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, 27, Bolshaya Serpuhovskaya St., Moscow, Russian Federation, 117997

Highlights

- Remote monitoring, being an essential function of advanced implantable devices for complex heart rhythm management, may expand monitoring option and promote decision-making process in selecting optimal treatment strategies in patients with heart rhythm disorders, high risk of sudden cardiac death and heart failure.

Abstract

Today implantable cardiac devices (ICD) are advanced therapeutic and preventive tools ensuring the collection and transmission of statistical and diagnostic patient data.

Для корреспонденции: Васковский Валентин Анатольевич, e-mail: vvaskov03@mail.ru, тел.: +79104406690; адрес: 117997, Россия, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27

Corresponding author: Vaskovskiy Valentin A., e-mail: vvaskov03@mail.ru, phone: +79104406690; address: Russian Federation, 117997, Moscow, 27, Bolshaya Serpuhovskaya St.

The information obtained from implanted devices allows analyzing patients' condition, selecting optimal treatment strategy, predicting and preventing possible complications. The number of ICD recipients is rapidly growing. Over 1,000 devices per 1 million population are implanted in Europe and the US annually. In the Russian Federation this number reaches 300 devices per 1 million population. Routine medical checkups of patients with ICD should be performed 2–4 times a year, with an average length of about 20 minutes. It means that only in the Russian Federation physicians will have to work 20–40 thousand extra hours with a tendency towards its increase as this figure will grow simultaneously with growing patients' number. Remote monitoring (RM) technologies may solve this problem. In 2000 Biotronik AG developed the world's first system for remote monitoring of anti-arrhythmic devices called the "Home Monitoring" system. It is based on the mobile RM of patients who received ICD. The information collected by the devices is transmitted to a special service center via mobile communication networks and after processing, the information is transferred to a physician's website along with a text message and a fax. The information is instantly delivered from a patient to a physician. A closed information network "patient-service center-physician" was developed for the hospitals and their patients, providing a novel advanced monitoring and timely treatment of the patient.

Keywords Home monitoring • Heart rhythm disorders • Antiarrhythmic devices • Heart failure

Received: 07.05.19; received in revised form: 26.05.19; accepted: 04.06.19

Список сокращений

ВЭГМ – внутрисердечные электрограммы	СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия
ЖТ – желудочковая тахикардия	УМ – удаленный мониторинг
ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор	ФЖ – фибрилляция желудочков
ОР – относительные риски	ФП – фибрилляция предсердий
РКИ – рандомизированное клиническое исследование	ЭКС – электрокардиостимулятор
СН – сердечная недостаточность	

Задачи и проблемы электроимпульсной терапии сердца

Наличие имплантированного антиаритмического или кардиомодулирующего устройства обязывает пациента соблюдать график посещений для оценки состояния его здоровья, проверки и оптимальной настройки параметров аппаратов, просмотра записи кардиособытий, принятия решения о целесообразности проводимой терапии, а также для контроля за остаточным сроком службы устройства [21]. Но это не в полной мере решает вопрос о контроле полноценности и оптимальности лечения, так как отсутствует непрерывный мониторинг, а также эти посещения требуют дополнительных финансовых и временных затрат, связанных с транспортной удаленностью ЛПУ, где наблюдается пациент. Следующие проблемы, требуют решения на данный момент:

1. Нагрузка на медицинские учреждения от плановых внутри-клинических осмотров и затраты

Плановые проверки имплантатов – это длительный, трудоемкий процесс, предполагающий наличие определенной квалификации медицинского персонала, проводящего оценку и корректировку функций имплантируемого устройства, в том числе кардиологов, медсестер и лаборантов [3]. Как правило, пациентам после выписки рекомендуется по-

сещать лечебные учреждения, где было имплантировано устройство, каждые 3–6 месяцев, что влечет за собой расход большого количества временных и финансовых ресурсов, тем самым создавая значительную нагрузку на здравоохранение страны. Также регулярно несут расходы пациенты и лица, осуществляющие уход за ними, связанные с необходимостью совершать поездки и осуществлять контрольные осмотры у врача [2].

Рассматривая мировую практику, как пример подобного исследования – проанализируем ситуацию Германии, наблюдавшуюся в 2009 г. В этом году в Германии наблюдались 627 000 пациентов: электрокардиостимулятор (ЭКС) был имплантирован 494 000 из них, а 133 000 наблюдавшимся – другие устройства. Учитывая, что пациенты с имплантированным ЭКС за один год сделали по 2 контрольных визита, а пациенты с другими антиаритмическими устройствами – по три, то за 2009 г. было выполнено около 1,25 млн. визитов. Если произвести расчет примерных затрат на это, то получим следующие данные:

- лечебные учреждения тратят примерно € 25,2 млн;
- расходы, оплачиваемые страховыми компаниями, за транспортировку пациентов на контрольные визиты – € 84,6 млн;

- расходы пациентов, которые используют личный транспорт на пути к плановому визиту, составили около € 11,4 млн.

Вопрос о необходимости таких визитов – спорный, так как многие из них не являются необходимыми, а кроме того, влекут за собой потери ресурсов здравоохранения и пациентов. Согласно данным ретроспективного анализа популяции пациентов с имплантируемым кардиовертер-дефибриллятором (ИКД), известно, что от 71 до 93% выполненных манипуляций и наблюдений во время контрольных визитов – не принесли пользы [16, 21, 8, 11] (Рис. 1). Принимая во внимание динамический рост цен на имплантацию [21] устройств, эти данные наглядно демонстрируют, что нагрузка от плановых осмотров в медицинское учреждение согласно графику может стать трудно контролируемой [2].

2. Осложнения

Регулярность контрольных визитов обусловлена отсутствием постоянного контроля над параметрами и функциями имплантированного устройства и общим состоянием пациента. Очевидно, что даже при регулярных контрольных визитах – большую часть времени (около 98%) пациент остается без контроля [21] и наблюдения, а также в памяти имплантата сохраняется большой объем диагностической информации, который не может быть проанализирован в течение длительного времени. Исследования 1339 пациентов с имплантированным ИКД (TRUST) показали, что время от начала бессимптомных и симптомных событий до визуализации этих событий лечащим врачом составляет – 41,5 и 35,5 дней соответственно. Клиническое исследование COMPAS в котором участвовали 494 пациента с ЭКС, показало, что среднее время от зарегистрированного события до просмотра его в памяти устройства составило 145 дней [14].

Задержка выявления аритмологического или иного кардиособытия является значимым недостатком привычных методов наблюдения, так как она способна привести к невозможности своевременного терапевтического или хирургического вмешательства, что повлечет за собой развитие осложнений и прогрессирование заболевания. Однако всё это возможно было бы предотвратить в случае незамедлительного выявления. При позднем выявлении кардиальных событий могут наблюдаться следующие клинические последствия:

- Длительно протекающая аритмия [21, 23], влекущая за собой декомпенсацию состояния пациента;
- Повышенная частота госпитализации [14];
- Высокий риск инсульта [14, 21, 16];
- Прогрессирующая сердечная недостаточность [21, 15].

Из-за отсутствия возможности постоянного мониторинга имплантатов бессимптомные и симптоматические технические события, такие как – неисправность электрода и устройства, способны в течение длитель-

ного времени оставаться незаметными. Так, согласно исследованию по наблюдению за 69 пациентами с сердечной ресинхронизирующей терапией (СРТ) и ИКД установлено, что среднее время от момента неисправности устройства до момента ближайшего контрольного визита (при условии трехмесячного плана визитов) составляет 1,9 месяца и 4,9 месяца при условии шестимесячного плана контрольных визитов [10]. Очевидно, что чем больше возраст имплантированного устройства, тем больше частота возникновения неисправности электродов [5]. Например, ретроспективное исследование 1317 пациентов с имплантированными ИКД показало, что суммарное количество случаев появления неисправности электрода составляет 1,8%, 2,5% и 4,6% на рубеже 3, 5 и 10 лет после имплантации, соответственно [5]. Учитывая эти данные, можно предположить, что для оценки истечения срока службы электродов и аппаратов, требуется увеличение контроля за пациентом [2]. Важность этого вопроса подтверждается результатами исследования, в котором изучались 218 эксплантированных ЭКС после смерти пациентов, из которых 8% были в нерабочем состоянии. Исходя из вышесказанного, традиционные методы наблюдения за пациентами полноценно не выполняют задач по контролю за своевременным удалением и заменой антиаритмических устройств [2].

Неспособность традиционных методов наблюдения безотлагательно выявить технические проблемы имплантированной системы может стать причиной серьезных осложнений [19, 2, 1]:

- Немотивированная шоковая терапия;
- Недомогание пациента;
- Проаритмогенные события;
- Летальный исход [2].

3. Нарушение графика осмотров

Эффективность управления имплантатами в стационаре и последующими контрольными визитами пациентов определяется точностью выполнения пациентами предписаний. Но в большинстве случаев пациенты с течением времени нарушают соблюдение стандартного режима последующего наблюдения. К примеру, по данным выше рассмотренного клинического исследования 1312 пациентов с ИКД (TRUST) выявлено, что исполнительность пациентов с запланированными контрольными визитами за 12 месяцев снизилась на 26% (Рис. 2). Более того, исследование 218 случаев эксплантированных ИКД и ЭКС после смерти пациентов наглядно показало, что в среднем 311 дней было между контрольными визитами, что гораздо больше срока, установленного в клинических рекомендациях. Это же исследование показало, что перед смертью в течение 12 месяцев 28% пациентов не являлись на контрольные визиты в медицинское учреждение, т.е. неисполнительность пациентов в отношении режима последующих наблюдений способна усилить прогрессирование заболевания сердца [1].

Клинические исследования системы BIOTRONIK Home Monitoring®

На сегодняшний день проведены четыре рандомизированных клинических испытания (РКИ) (REFORM, TRUST [20], OEDIPE [8] и COMPAS [13]), в которых приняли участие более 2400 пациентов с имплантатами и системой BIOTRONIK Home Monitoring®. Данные, полученные в ходе этих испытаний, показали, что система УМ способна безопасно заменять контрольные визиты в медицинские учреждения. Ряд проспективных исследований, ретроспективных анализов и показательных симуляций подтверждают эти исследования, которые, в свою очередь, доказывают положительное влияние удаленного мониторинга (УМ) на предотвращение таких побочных явлений, как инсульт или повторная госпитализация [1,4, 7, 8, 10, 11, 13, 16–19, 23].

1. Безопасность

Неисправности электродов [9] и различные симптомы и асимптомные события могут быть выявлены ранее, чем на традиционных контрольных визитах посредством системы BIOTRONIK Home Monitoring®, что, несомненно, положительно влияет на безопасность пациентов:

- Почти в два раза больше симптомных и асимптомных событий выявлено у пациентов с ИКД с использованием системы УМ по сравнению с теми пациентами, кто посещал традиционные контрольные визиты (0,055 события на пациента в год в сравнении с 0,027) [18] по данным исследования TRUST (1339 чел.).

- Результаты наблюдения за 69 пациентами с ИКД и СРТ показали, что в течение 70 месяцев после имплантации с помощью УМ было выявлено 4 случая перелома электрода (80%) из 5 и только 1 случай (20%) – при помощи традиционных методов осмотра [10].

Благодаря раннему выявлению неисправностей устройств с помощью УМ меры по коррекции этих неполадок можно предпринять до клинического проявления симптомов. По результатам ретроспективного исследования 54 больных, у которых с помощью УМ были выявлены неисправности системы стимуляции, по поводу чего была выполнена повторная операция и в два раза сокращено число немотивированных шоковых разрядов, по сравнению с контрольной группой (три случая немотивированной шоковой терапии в сравнении с 23 соответственно; $p = 0,04$; Рис. 3) [19].

2. Раннее выявление клинических событий

Максимально раннее выявление кардиальных событий – это залог успешного и оптимального ведения пациента. Большинство кардиальных событий носят бессимптомный характер, но даже при появ-

лении каких-либо симптомов пациент может неправильно трактовать или оценивать их значение и не сообщить о них [1, 12]. Увеличение риска возникновения осложнений обусловлено значительной задержкой между появлением кардиального события и визуализацией его лечащим врачом посредством традиционного медицинского наблюдения [10].

- Согласно данным исследования TRUST (1339 чел.), у пациентов с имплантатами отрезок времени от начала симптомных и асимптомных событий до осмотра врачом в группе с УМ был значительно короче по сравнению с контрольной группой (<2 дня в сравнении с 36 днями; $p < 0,001$; Рис. 4) [2, 21].

- Исследование COMPAS (494 чел.) показало, что при применении системы УМ возможно сократить интервал между началом кардиальных событий и осмотром врача на 117 дней для пациентов с имплантированным ЭКС по сравнению с традиционным наблюдением ($p < 0,001$) [2, 14]

Эти данные согласуются с результатами проспективных и ретроспективных исследований по наблюдению за пациентами с антиаритмическими устройствами, которые показали, что при использовании системы УМ клинические события были выявлены на 154–169 дней раньше, чем при посещении пациентом традиционных методов наблюдения [2, 13, 16].

Таким образом, лечащие врачи избегают от необходимости превентивного терапевтического вмешательства благодаря раннему выявлению клинически значимых событий, что позволяет сводить к минимуму риск различных осложнений, таких как инсульт.

Фибрилляция предсердий (ФП) – это независимый предвестник инсульта [14]. Получается, что уменьшение риска развития инсульта у пациентов с ФП напрямую зависит от наиболее раннего выявления приступа ФП [21] (Рис. 4), что становится возможным при использовании УМ. Данное умозаключение подтверждается некоторыми исследованиями:

- При использовании системы УМ в 2,9 раза уменьшилось число случаев предсердных аритмий и, следовательно, инсультов, которые могут быть спровоцированы ими, у пациентов с ЭКС по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$) [14] – данные исследования COMPAS (494 чел.).

- При использовании системы УМ в 4 раза уменьшилось количество инсультов у пациентов с ИКД по сравнению с контрольной группой ($p = 0,12$) [21] – данные исследования TRUST (1339 чел.).

- Статистическая модель, базирующаяся на исследовании заболеваемости группы пациентов, включающей 166 человек, которые прошли дальнейший проспективный анализ, наглядно показала, что риск развития инсульта в течение первых 2 лет при наблюдении с применением системы УМ по сравнению с традиционными методами наблюдения снизился с 2,9% до 2,3% [15].

3. Экономическая выгода

При использовании УМ становится возможным снижение процента госпитализаций, на фоне предупреждения осложнений заболевания через оптимизацию лечения при раннем выявлении кардиальных событий:

- При использовании УМ в три раза снизилось суммарное количество госпитализаций пациентов с ЭКС по причине инсульта и предсердных нарушений ритма по сравнению с результатами традиционного наблюдения [13] – данные исследования COMPAS (494 чел.).

- Использование УМ способствует значительно уменьшению длительности пребывания в стационаре пациентов после имплантации ЭКС (без угрозы здоровью и безопасности пациентов) (34%; $p < 0,001$) по сравнению с пациентами со стандартным протоколом традиционного наблюдения [9] – данные исследования OEDIPE (379 чел.).

В течение 18 месяцев исследования общее количество госпитализаций пациентов с ЭКС, наблюдавшихся с использованием системы УМ, снизилось на 2/3 по сравнению с пациентами, наблюдавшимися традиционными методами [14].

Наиболее часто встречающимся осложнением в кардиологической практике является сердечная недостаточность. Это сложное, многогранное заболевание влечет за собой значительный рост смертности и заболеваемости, а также увеличение количества госпитализаций в связи с нарастанием клинических проявлений и дестабилизацией состояния пациента. Это происходит даже на фоне усовершенствования медикаментозного лечения и терапии с помощью электронных устройств. Например, пациенты страдающие застойной сердечной недостаточностью (СН), большую часть оставшейся жизни проводят в стационарах [6], что влечет за собой большую финансовую нагрузку на систему здравоохранения.

В сравнении с результатами традиционного наблюдения большое количество разных систем УМ, таких как централизованная телефонная служба поддержки или беспроводная передача данных, способствовали снижению смертности и уменьшению числа случаев госпитализации больных с СН [2, 11]. Например, при сравнении пациентов, наблюдавшихся с использованием УМ и традиционных методов наблюдения, при последнем мета-анализе РКИ было установлено, что значительно снизились относительные риски (ОР) летальности (ОР: 0,83; 95 %; $p < 0,01$) и госпитализации (ОР: 0,93; 95 %; $p < 0,05$) пациентов с СН по сравнению с контрольной группой [12]. Учитывая, что пациенты данного мета-анализа не были «пейсмекеро-зависимыми», представляется возможным оценить значение этих результатов УМ для пациентов с СН и ИКД, так как последние системы имеют расширенные возможности мониторинга СН, которые независимо друг от друга прогнозируют прогрессирование СН

и возможную госпитализацию [2, 17].

Использование системы УМ сделало возможным значительно снизить прогрессивно растущие расходы системы здравоохранения, и самих пациентов на регулярные визиты в медицинское учреждение в установленные сроки. Также система УМ способствовала сокращению количества контрольных визитов в медицинские учреждения на 45–63% не только без ущерба, но и с улучшением стандартов безопасности – данные исследований TRUST [20], COMPAS [13] и REFORM. Помимо этого, исследование Бругада и соавт. (2006 г.) доказывает, что 47% контрольных визитов возможно избежать без угрозы для здоровья с помощью УМ [3].

В ходе анализа экономической эффективности РКИ REFORM были получены следующие данные: расширение временных интервалов визитов к врачу с помощью УМ до 12 месяцев повлекло за собой снижение расходов медицинских учреждений на 61% по сравнению с привычным трехмесячным планом наблюдения и привело к € 712,31 потенциальной экономии на пациента в год.

- Это исследование также доказало, что применение УМ по сравнению с результатами традиционного наблюдения снижает транспортные расходы пациентов на 63% (€ 109,99 евро на пациента в год), а нагрузку врача на 41% (48 минут на пациента в год).

- В шести лечебных учреждениях Франции был проведен ретроспективный анализ 502 пациентов с ИКД, который показал, что система УМ дает экономию на \$ 948 на одного пациента за 5 лет и сокращает до двух раз в год количество контрольных осмотров.

Инсульт на фоне фибрилляции предсердий является результатом ухудшения методов и способов лечения, в отличие от инсульта, вызванного другими заболеваниями. Одно из наиболее значимых последствий ФП – это более высокий уровень заболеваемости пациентов, перенесших инсульт, что способствует росту экстренных и продолжительных затрат в сравнении с расходами, которые не связаны с инсультом, вызванным ФП [1]. В разных странах затраты на лечение пациентов после инсульта различные, однако во всем мире они представляют собой дополнительное бремя расходов для системы здравоохранения. Инсульт занимает третью позицию в списке самых распространенных причин смерти в Англии и Уэльсе. 2,8 млрд фунтов стерлингов составляют затраты, вызванные инсультом по данным Национальной службы здравоохранения. Помимо этого, сумма средств, которые возможно максимально сэкономить, составляет 1,8 млрд фунтов стерлингов, а еще 2,4 млрд фунтов стерлингов – это дополнительные расходы на уход за больным за счет средств родственников. В Великобритании около 20% койко-мест в больницах скорой медицинской помощи и 25% койко-мест в больницах долгосрочной медицинской помощи занимают пациенты, перенесшие инсульт.

В масштабном анализе затрат, связанных с ишемическими инсультами в Германии, было вычислено, что с 2006 до 2025 гг. прогнозируется 1,5 и 1,9 млн новых ишемических инсультов среди мужчин и женщин соответственно, которые повлекут затраты в 51,5 и 57,1 млрд евро. Авторы данного исследования сделали вывод, что снижение риска получения инвалидности в результате перенесенного инсульта и предотвращение возникновения самого инсульта должны стать приоритетными направлениями в планировании здравоохранения. С 1990 г. в США проводилось исследование, которое показало, что постоянные расходы на 1 человека с впервые возникшим инсультом при субарахноидальном кровоизлиянии составляют \$ 228030, внутримозговом кровоизлиянии – \$ 123565, а с ишемическим инсультом – \$ 90081, что в итоге составляет 40,6 млрд долларов.

Наш 10-летний опыт использования системы удаленного мониторинга

С 2007 по 2017 г. 63 пациентам были имплантированы ИКД (56 человек) и ЭКС компании Biotronik, на которых была активирована функция Home Monitoring. Локальный этический комитет одобрило данное исследование, которое проводилось в соответствии с положениями GCP и Хельсинкской декларацией. Средний возраст пациентов данного исследования – $57,0 \pm 11,6$ лет. Основной части исследуемых (45 пациентам) были имплантированы ИКД в связи с наличием документированных пароксизмов желудочковых тахикардий (ЖТ) или фибрилляций желудочков (ФЖ), остальным 11 – для первичной профилактики внезапной сердечной смерти. Имплантаты были запрограммированы таким образом, что данные каждый день отправлялись лечащему врачу через систему Biotronik Home Monitoring® в предварительно установленное время суток, а также сразу после окончания приступа тахикардии или экстренного события (например, повреждение электрода) [2]. Информация, которая передавалась, представляла собой все параметры аппарата, всю статистическую информацию, периодическую (раз в 1–2 месяца) запись внутрисердечных электрограмм (ВЭГМ). При регистрации пароксизма ЖТ или наджелудочковой тахикардии лечащему врачу передавались данные приступа и ВЭГМ эпизода сразу после завершения события [2].

Период наблюдения составил от 2 до 119 месяцев, в среднем $24,5 \pm 17,4$ мес. В среднем на 1 пациента в год количество полученных особых сообщений/событий составило $35,3 \pm 33,6$. За время наблюдения у 23 ((37,0%), в среднем $0,63 \pm 0,44$) пациентов были зафиксированы события, нуждающиеся во вмешательстве лечащего врача посредством изменения медикаментозной терапии (у 17 пациентов – 26%), изменения параметров аппарата

(у 17 пациентов – 26%), хирургическое вмешательство требовалось 2 пациентам (3,2%). У 9 пациентов были выявлены особые события, требующие внепланового осмотра, на который пациенты были вызваны (14,3%). Двое пациентов (7,4%) с имплантированными ИКД за время наблюдения получили немотивированные шоки в связи с детекцией Т-волны (Рис. 5), данные события явились причиной для назначения пациенту даты на внеплановый визит для перепрограммирования имплантата [2]. Остальные случаи наблюдения (14 пациентов 22,2%) имели адекватную ИКД терапию, а система УМ помогла пациентам избежать необходимости посещения планового осмотра для тестирования аппарата, потому как были получены данные приступов и запись ВЭГМ по беспроводной сети.

6 пациентов были исключены из исследования: троим была выполнена плановая замена аппарата, три пациента умерли: двое из них от электромеханической диссоциации из-за терминальной сердечной недостаточности, один от непрерывно рецидивирующей ФЖ [1].

Опираясь на результаты нашего исследования, мы можем сделать следующие выводы: с помощью системы УМ, которая представляет собой высокоэффективное средство наблюдения за пациентами, становится возможным выявить большинство осложнений и нежелательных явлений на доклиническом этапе их развития, что, в свою очередь, позволяет своевременно устранить их до необратимого ухудшения состояния пациента. Также с помощью этой системы можно дать оценку адекватности проводимой ИКД терапии без необходимости дополнительного визита пациента [2].

Заключение

Результаты, полученные в ходе рандомизированных и проспективных исследований, и наш собственный опыт наглядно показали, какими колоссальными преимуществами обладает ведение пациентов с помощью системы УМ по сравнению со стандартными методиками. Аритмология имплантируемых устройств в наши дни стремится к наиболее ранней детекции кардиологически значимых событий, что позволило бы предотвратить или своевременно предупредить осложнения и декомпенсацию пациента путем незамедлительной реакции лечащих врачей и других клиницистов на эти события, что становится возможным благодаря использованию системы УМ. При условии сокращения количества госпитализаций по поводу осложнений, отрицательно влияющих на общее состояние пациентов, можно предположить, что должно улучшиться и качество жизни наблюдаемых с помощью системы УМ пациентов. В XXI веке в России затраты на здравоохранение стремительно растут, что делает очень важным факт экономической выгоды

и эффективности новых систем мониторинга пациентов с имплантатами. Компания Biotronik и компания Medtronic имеют единственные зарегистрированные в России системы удаленного мониторинга – это «Home Monitoring» и «Carelink» соответственно. На сегодняшний день около 4000 пациентов с имплантатами подключены и наблюдаются с помощью этих систем, с течением времени их число динамически растет [2]. Перспектива применения таких систем в нашей стране крайне высока, по сравнению с другими странами, учитывая огромные расстояния, которые приходится преодолевать пациентам с имплантированными антиаритмическими устройствами для получения специализированной медицинской помощи, и принимая во внимание отсутствие достаточного количества

Информация об авторах

Ломидзе Николоз Нугзарович, кандидат медицинских наук, сердечно-сосудистый хирург отделения эндоваскулярных и рентгенологических методов диагностики и лечения аритмий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID:** 0000-0002-6177-6983

Васковский Валентин Анатольевич, кандидат медицинских наук, рентгенэндоваскулярный хирург отделения эндоваскулярных и рентгенологических методов диагностики и лечения аритмий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID:** 0000-0003-3126-7106

Яшков Максим Валерьевич, аспирант отделения эндоваскулярных и рентгенологических методов диагностики и лечения аритмий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID:** 0000-0002-3997-8252

Артюхина Елена Александровна, доктор медицинских наук, заведующая отделением эндоваскулярных и рентгенологических методов диагностики и лечения аритмий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID:** 0000-0001-7065-0250

Ревишвили Амиран Шотаевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID:** 0000-0003-1791-9163

Вклад авторов в статью

РАШ – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ЛНН – получение, анализ и интерпретация данных исследования, вклад в концепцию и дизайн исследования, написание

сертифицированных медицинских учреждений и специалистов.

Конфликт интересов

Н.Н. Ломидзе заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.А. Васковский заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.В. Яшков заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Артюхина заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Ш. Ревишвили заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Author Information Form

Lomidze Nikoloz N., PhD, cardiovascular surgeon at the Department of Endovascular and Interventional Methods for Diagnosis and Treatment of Heart Rhythm Disorders, A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow, Russian Federation; **ORCID:** 0000-0002-6177-6983

Vaskovskiy Valentin A., PhD, interventional cardiologist at the Department of Endovascular and Interventional Methods for Diagnosis and Treatment of Heart Rhythm Disorders, A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow, Russian Federation; **ORCID:** 0000-0003-3126-7106

Yashkov Maxim V., PhD students at the Department of Endovascular and Interventional Methods for Diagnosis and Treatment of Heart Rhythm Disorders, A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow, Russian Federation; **ORCID:** 0000-0002-3997-8252

Artukhina Elena A., PhD, Head of the Department of Endovascular and Interventional Methods for Diagnosis and Treatment of Heart Rhythm Disorders, A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow, Russian Federation; **ORCID:** 0000-0001-7065-0250

Revishvili Amiran Sh., Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director of the A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow, Russian Federation; **ORCID:** 0000-0003-1791-9163

Author Contribution Statement

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

LNN – data collection, analysis and interpretation, contribution to the concept and design of the study, manuscript writing,

статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

AEA – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

BAB – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

YMB – получение, анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

KBB – получение, анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

approval of the final version, fully responsible for the content;

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бокерия Л.А., Неминуцкий Н.М., Постол А.С. Сердечная ресинхронизирующая терапия. Формирование показаний и современные подходы к повышению эффективности метода. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(3):102-116. doi: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-3-102-116>
2. Лomidze Н.Н., Ревившвили А.Ш., Купцов В.В., Спиридонов А.А. Удаленный мониторинг пациентов – результаты клинических исследований. Вестник аритмологии. 2013; 74: 71-76.
3. Ревившвили А.Ш., Ардашев А.В., Бойцов С.А., Бокерия О.Л., Голухова Е.З., Давтян К.В., Зенин С.А., Кузнецов В.А., Купцов В.В., Лебедев Д.С., Лomidze Н.Н., Медведев М.М., Недоступ А.В., Неминуцкий М.Н., Певзнер А.В., Покушалов Е.А., Рзаев Ф.Г., Сыркин А.Л., Термосесов С.А. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. 3-е изд. Москва: ВНОА; 2013.
4. Ревившвили А.Ш., Лomidze Н.Н., Сунгатов Р.Ш., Хасанов И.Ш. Удаленная диагностика и интеграция медицинских данных для повышения эффективности электрокардиотерапии. Вестник аритмологии. 2016. № 85. С. 5-18.
5. Лomidze Н.Н., Ревившвили А.Ш., Магомедова С.М. Удаленный мониторинг пациентов с имплантированными антиаритмическими устройствами-результаты восьмилетнего наблюдения. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2014; 15 (S6): 93.
6. Ellery S., Pakrashi T., Paul V., Sack S. Predicting mortality and rehospitalization in heart failure patients with home monitoring—the Home CARE pilot study. Clin Res Cardiol 2006; 95 (Suppl. 3): III29–35. DOI: 10.1007/s00392-006-1306-6
7. Fauchier L., Sadoul N., Kouakam C., Briand F., Chauvin M., Babuty D., Clementy J. Potential cost savings by telemedicine-assisted long-term care of implantable cardioverter defibrillator recipients. Pacing Clin Electrophysiol. 2005; 28 (Suppl. 1): S255–9. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2005.00071.x
8. Guédon-Moreau L., Chevalier P., Marquié C., Kouakam C., Klug D., Lacroix D., Brigadeau F., Kacet S; ECOST trial Investigators. Contributions of remote monitoring to the follow-up of implantable cardioverter-defibrillator leads under advisory. Eur Heart J 2010; 31 (18): 2246–52. doi: 10.1093/eurheartj/ehq203.
9. Halimi F et al: Optimized post-operative surveillance of permanent pacemakers by home monitoring: the OEDIPE trial. Europace 2008; 10 (12): 1392–9. doi: 10.1093/europace/eun250.
10. Hauck M., Bauer A., Voss F., Weretka S., Katus H.A., Becker R. "Home monitoring" for early detection of implantable cardioverter-defibrillator failure: a single-center prospective observational study. Clin Res Cardiol 2009; 98: 19–24. doi: 10.1007/s00392-008-0712-3.
11. Heidbüchel H., Clémenty J., Attuel P., Dessenne X., Amara W.; OEDIPE trial Investigators. Potential role of remote monitoring for scheduled and unscheduled evaluations of patients with an implantable defibrillator. Europace 2008; 10 (3): 351–7 June 2008.
12. Klersy C., De Silvestri A., Gabutti G., Regoli F., Auricchio A. A meta-analysis of remote monitoring of heart failure patients. J Am Coll Cardiol 2009; 54 (18): 1683–94. doi: 10.1016/j.jacc.2009.08.017.
13. Lazarus A. Remote, wireless, ambulatory monitoring of implantable pacemakers, cardioverter defibrillators, and cardiac resynchronization therapy systems: analysis of a worldwide database. Pacing Clin Electrophysiol 2007; 30 (Suppl. 1): S2–12
14. Mabo P. Home monitoring for pacemaker follow-up: The first prospective randomised trial. Presentation at Cardiosim; 2010 Jun 16–19, Nice Acropolis, French Riviera, 2010
15. Assessment report. Remote monitoring systems for patients with implanted cardiac devices. Medical Services Advisory Committee (MSAC) Available from: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/497D392D6F456CB1CA25801000123B48/\\$File/1111-Assessment-Report.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/497D392D6F456CB1CA25801000123B48/$File/1111-Assessment-Report.pdf)
16. Ricci R.P., Morichelli L., Gargaro A., Laudadio M.T., Santini M. Home monitoring in patients with implantable cardiac devices: is there a potential reduction of stroke risk? Results from a computer model tested through monte carlo simulations. J Cardiovasc Electrophysiol 2009; 20 (11): 1244–51. doi: 10.1111/j.1540-8167.2009.01543.x
17. Ricci R.P., Morichelli L., Santini M. Home monitoring remote control of pacemaker and implantable cardioverter defibrillator patients in clinical practice: impact on medical management and health-care resource utilization. Europace 2008; 10 (2): 164–70. doi: 10.1093/europace/eum289.
18. Ricci R.P., Morichelli L., Quarta L., Sassi A., Porfili A., Laudadio M.T., Gargaro A., Santini M. Long-term patient acceptance of and satisfaction with implanted device remote monitoring. Europace 2010; 12 (5): 674–9. doi: 10.1093/europace/euq046.
19. Spencker S., Coban N., Koch L., Schirdewan A., Müller D. Potential role of home monitoring to reduce inappropriate shocks in implantable cardioverter-defibrillator patients due to lead failure. Europace 2009; 11: 483–88. doi: 10.1093/europace/eun350
20. Varma N., Michalski J., Epstein A.E., Schweikert R. Automatic remote monitoring of implantable cardioverter-defibrillator lead and generator performance: the Lumos-T Safely RedUceS Routine Office Device Follow-Up (TRUST) trial. Circ Arrhythm Electrophysiol 2010; 3 (5): 428–3 doi: 10.1161/CIRCEP.110.9519626.
21. Varma N., Epstein A.E., Irimpen A., Schweikert R., Love C.; TRUST Investigators. Efficacy and safety of automatic remote monitoring for implantable cardioverter-defibrillator follow-up: the Lumos-T Safely Reduces Routine Office Device Follow-up (TRUST) trial. Circulation 2010; 122 (4): 325–32. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.937409.
22. Wilkoff B.L., Auricchio A., Brugada J., Cowie M., Ellenbogen K.A., Gillis A.M., Hayes D.L. et al. HRS/EHRA expert consensus on the monitoring of cardiovascular implantable electronic devices (CIEDs): description of techniques, indications, personnel, frequency and ethical considerations. Heart Rhythm 2008; 5 (6): 907–25. doi: 10.1093/europace/eun122.
23. Zartner P., Handke R., Photiadis J., Brecher A.M., Schneider M.B. Performance of an autonomous telemonitoring system in children and young adults with congenital heart diseases. Pacing Clin Electrophysiol 2008; 31 (10): 1291–9. doi: 10.1111/j.1540-8159.2008.01180.x.

REFERENCES

1. Bokeria L.A., Neminushchiy N.M., Postol A.S. Cardiac resynchronization therapy. Indications and novel approaches to the improvement of its efficiency. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(3):102-116. doi: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-3-102-116> (In Russian)
2. Lomidze N.N., Revishvili A.Sh., Kuptsov V.V., Spiridonov A.A. Remote monitoring of patients: results of clinical trials. *Vestnik aritmologii*. 2013; 74: 71-76. (In Russian)
3. Revishvili A.Sh., Ardashev A.V., Bojcov S.A., Bokeriya O.L., Goluhova E.Z., Davtyan K.V., Zenin S.A., Kuznecov V.A., Kupcov V.V., Lebedev D.S., Lomidze N.N., Medvedev M.M., Nedostup A.V., Neminushchij M.N., Pevzner A.V., Pokushalov E.A., Rzaev F.G., Syrkin A.L., Termosov S.A. *Klinicheskie rekomendacii po provedeniyu elektrofiziologicheskikh issledovanij, kateternoj ablacii i primeniyu implantiruemykh antiaritmicheskikh ustrojstv*. 3-e izd. Moskva: VNOA; 2013. (In Russian)
4. Revishvili A.Sh., Lomidze N.N., Sungatov R.Sh.1, Khasanov I.Sh. Remote diagnosis and integration of the medical data for improvement of effectiveness of electrocardiotherapy. *Vestnik aritmologii*. 2016. № 85. С. 5-18. (In Russian)
5. Lomidze N.N., Revishvili A.Sh., Magomedova S.M. Udalennyj monitoring pacientov s implantirovannymi antiaritmicheskimi ustrojstvami-rezultaty vos'miletnego nablyudeniya. *Byulleten' NCSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN Serdechno-sosudistye zabolevaniya*. 2014; 15 (S6): 93. (In Russian)
6. Ellery S., Pakrashi T., Paul V., Sack S. Predicting mortality and rehospitalization in heart failure patients with home monitoring--the Home CARE pilot study. *Clin Res Cardiol* 2006; 95 (Suppl .3): III29-35. DOI: 10.1007/s00392-006-1306-6
7. Fauchier L., Sadoul N., Kouakam C., Briand F., Chauvin M., Babuty D., Clementy J. Potential cost savings by telemedicine-assisted long-term care of implantable cardioverter defibrillator recipients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005; 28 (Suppl .1): S255-9. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2005.00071.x
8. Guédon-Moreau L., Chevalier P, Marquié C., Kouakam C., Klug D., Lacroix D., Brigadeau F., Kacet S; ECOST trial Investigators. Contributions of remote monitoring to the follow-up of implantable cardioverter-defibrillator leads under advisory. *Eur Heart J* 2010; 31 (18): 2246-52. doi: 10.1093/eurheartj/ehq203.
9. Halimi F et al: Optimized post-operative surveillance of permanent pacemakers by home monitoring: the OEDIPE trial. *Europace* 2008; 10 (12): 1392-9. doi: 10.1093/europace/eun250.
10. Hauck M., Bauer A., Voss F., Weretka S., Katus H.A., Becker R. "Home monitoring" for early detection of implantable cardioverter-defibrillator failure: a single-center prospective observational study. *Clin Res Cardiol* 2009; 98: 19-24. doi: 10.1007/s00392-008-0712-3.
11. Heidebüchel H., Clémenty J., Attuel P., Dessenne X., Amara W.; OEDIPE trial Investigators. Potential role of remote monitoring for scheduled and unscheduled evaluations of patients with an implantable defibrillator. *Europace* 2008; 10 (3): 351-7 June 2008.
12. Klersy C., De Silvestri A., Gabutti G., Regoli F., Auricchio A. A meta-analysis of remote monitoring of heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (18): 1683-94. doi: 10.1016/j.jacc.2009.08.017.
13. Lazarus A. Remote, wireless, ambulatory monitoring of implantable pacemakers, cardioverter defibrillators, and cardiac resynchronization therapy systems: analysis of a worldwide database. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30 (Suppl .1): S2-12
14. Mabo P. Home monitoring for pacemaker follow-up: The first prospective randomised trial. Presentation at Cardiostim; 2010 Jun 16-19, Nice Acropolis, French Riviera, 2010
15. Assessment report. Remote monitoring systems for patients with implanted cardiac devices. Medical Services Advisory Committee (MSAC) Available from: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/497D392D6F456CB1CA25801000123B48/\\$File/1111-Assessment-Report.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/497D392D6F456CB1CA25801000123B48/$File/1111-Assessment-Report.pdf)
16. Ricci R.P., Morichelli L., Gargaro A., Laudadio M.T., Santini M. Home monitoring in patients with implantable cardiac devices: is there a potential reduction of stroke risk? Results from a computer model tested through monte carlo simulations. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20 (11): 1244-51. doi: 10.1111/j.1540-8167.2009.01543.x
17. Ricci R.P., Morichelli L., Santini M. Home monitoring remote control of pacemaker and implantable cardioverter defibrillator patients in clinical practice: impact on medical management and health-care resource utilization. *Europace* 2008; 10 (2): 164-70. doi: 10.1093/europace/eum289.
18. Ricci R.P., Morichelli L., Quarta L., Sassi A., Porfili A., Laudadio M.T., Gargaro A., Santini M. Long-term patient acceptance of and satisfaction with implanted device remote monitoring. *Europace* 2010; 12 (5): 674-9. doi: 10.1093/europace/euq046.
19. Spencker S., Coban N., Koch L., Schirdewan A., Müller D. Potential role of home monitoring to reduce inappropriate shocks in implantable cardioverter-defibrillator patients due to lead failure. *Europace* 2009; 11: 483-88. doi: 10.1093/europace/eun350
20. Varma N., Michalski J., Epstein A.E., Schweikert R. Automatic remote monitoring of implantable cardioverter-defibrillator lead and generator performance: the Lumos-T Safely RedUceS Routine Office Device Follow-Up (TRUST) trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3 (5): 428-3 doi: 10.1161/CIRCEP.110.9519626.
21. Varma N., Epstein A.E., Irimpen A., Schweikert R., Love C.; TRUST Investigators. Efficacy and safety of automatic remote monitoring for implantable cardioverter-defibrillator follow-up: the Lumos-T Safely Reduces Routine Office Device Follow-up (TRUST) trial. *Circulation* 2010; 122 (4): 325-32. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.937409.
22. Wilkoff B.L., Auricchio A., Brugada J., Cowie M., Ellenbogen K.A., Gillis A.M., Hayes D.L. et al. HRS/EHRA expert consensus on the monitoring of cardiovascular implantable electronic devices (CIEDs): description of techniques, indications, personnel, frequency and ethical considerations. *Heart Rhythm* 2008; 5 (6): 907-25. doi: 10.1093/europace/eun122.
23. Zartner P., Handke R., Photiadis J., Brecher A.M., Schneider M.B. Performance of an autonomous telemonitoring system in children and young adults with congenital heart diseases. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008; 31 (10): 1291-9. doi: 10.1111/j.1540-8159.2008.01180.x.

Для цитирования: Н.Н. Ломидзе, В.А. Васковский, М.В. Яшков, Е.А. Артюхина, А.Ш. Ревивили. Возможности и перспективы удаленного мониторинга пациентов с имплантированными устройствами. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019; 8 (2): 98-106. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-98-106

To cite: N.N. Lomidze, V.A. Vaskovskiy, M.V. Yashkov, E.A. Artukhina, A.Sh. Revishvili. Opportunities and future perspectives for remote monitoring of patients with implanted devices. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019; 8 (2): 98-106. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-98-106

УДК 617-089.844

DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-2-107-115

КОМПОЗИТНОЕ КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ

А.В. Фролов ✉, К.А. Козырин

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

Основные положения

• В настоящее время наряду со стандартной методикой реваскуляризации миокарда активно применяется композитное шунтирование, которое позволяет избежать ряда возможных проблем. С одной стороны, это возможность проведения процедуры не касаясь аорты, что предупреждает ишемические нарушения головного мозга, с другой – композитное шунтирование позволяет преодолеть недостаток кондуитов.

Резюме

В статье показаны история, современное представление и различные варианты композитного коронарного шунтирования. Доказано, что меньшее количество манипуляций на аорте в ходе операции существенно снижает риск ишемического инсульта, однако это всегда сопряжено с применением Off-pump технологии, которая остаётся до сих пор спорным моментом несмотря на все преимущества указанной методики. Вместе с тем неоспоримым остаётся факт того, что при применении композитного или составного шунтирования возможна реваскуляризация миокарда даже в условиях недостатка кондуитов. А в последнее время дискутируются вопросы о соединении между собой артериальных и венозных кондуитов, что придаёт такому виду шунтирования ещё больший практический импульс.

Ключевые слова Композитные кондуиты • Коронарное шунтирование • Варианты реконструкции

Поступила в редакцию: 19.04.19; поступила после доработки: 13.05.19; принята к печати: 27.05.19

COMPOSITE CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

A.V. Frolov ✉, K.A. Kozirin

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

Highlights

• Currently, composite coronary artery bypass grafting is actively used along with conventional myocardial revascularization, as it allows avoiding a number of possible problems. On the one hand, it is no touch aorta technique, ensuring the prevention of cerebral ischemic disorders; on the other, composite coronary artery bypass grafting can overcome the lack of conduits.

Abstract

The article presents the historical insights into composite coronary artery bypass grafting, current concepts and its different variants. A smaller number of manipulations on the aorta during the procedure has been proved to reduce significantly the risk of ischemic stroke. However, it requires off-pump technology, which is still controversial despite all its advantages. No doubt, composite or compound bypass grafting allows performing myocardial revascularization even if there is a lack of conduits. A particular concern has been paid to the connection between the arterial and venous conduits, therefore emphasizing the relevance of composite coronary artery bypass grafting.

Keywords Composite conduits • Coronary artery bypass grafting • Variants of reconstruction

Received: 19.04.19; received in revised form: 13.05.19; accepted: 27.05.19

Список сокращений

КШ – коронарное шунтирование ВГА – внутренняя грудная артерия

Для корреспонденции: Фролов Алексей Витальевич, e-mail: kjerne@yandex.ru, тел.: +7 (3842) 64-05-69; адрес: 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновский бульвар, д. 6

Corresponding author: Frolov Alexey V., e-mail: kjerne@yandex.ru, phone: +7 (3842) 64-05-69; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnoviy blvd.

ЛВГА – левая внутренняя грудная артерия	БПВ – большая подкожная вена
ПВГА – правая внутренняя грудная артерия	ПНА – передняя нисходящая артерия
ЛА – лучевая артерия	КА – коронарная артерия
ПЖСА – правая желудочно-сальниковая артерия	ИК – искусственное кровообращение
НЭА – нижняя эпигастральная артерия	

Введение

В настоящее время коронарное шунтирование (КШ) – рутинная сердечно-сосудистая операция, применяемая во всём мире. Существует большое количество вариантов её проведения: в зависимости от наличия либо отсутствия искусственного кровообращения (ИК), а также выбора различных кондуитов, как венозных, так и артериальных и их комбинаций. В современной кардиохирургии нет единства в отношении ИК, так как одни хирурги, обосновывая свой выбор, предпочитают оперировать на остановленном и плегированном сердце в силу доступности всех коронарных артерий (КА) и технической простоты процедуры. Другие, напротив, невзирая на все сложности, выбирают именно технологию КШ на работающем сердце, постулируя о том, что как само ИК может вызвать ряд постперфузионных нарушений, так и манипуляции на аорте создают риск развития малых и больших мозговых осложнений. Однако научный спор продолжается, и в одном из последних крупных мета-анализов в 2018 г. Такақи Н. et al. показали, что Off-pump КШ увеличивает отдалённую послеоперационную смертность в сравнении с On-pump КШ несмотря на все преимущества хирургии на работающем сердце [1]. Вместе с тем, в других последних работах было убедительно доказано, что “no-touch” или “anaortic technique” КШ, которое подразумевает отсутствие каких бы то ни было манипуляций на аорте и выполняется Off-pump, существенно снижает вероятность развития инсульта в послеоперационном периоде до 75% [2, 3].

Само по себе КШ по типу “no-touch” часто требует другого технического приёма – составного шунтирования, когда одни кондуиты подшиваются к другим. Безусловно, указанная техника справедлива и для хирургии On-pump, но, учитывая, что составное или композитное шунтирование наиболее часто применяется в случае использования внутренней грудной артерии (ВГА) “in situ”, которая может не требовать вовлечения аорты в хирургический процесс и сама является донором для других кондуитов, важно указать на некоторую сопряжённость этих двух приёмов: композитного КШ и КШ Off-pump. Другой проблемой, дискутируемой вне зависимости от того, проводилось ли КШ с ИК или без него, является выбор кондуитов, которые формируют композитные шунты. В настоящее время известно по меньшей мере пять основных кондуитов, которые наиболее часто применяются в указан-

ном виде КШ, а именно: ВГА, лучевая артерия (ЛА), правая желудочно-сальниковая артерия (ПЖСА), нижняя эпигастральная артерия (НЭА) и большая подкожная вена (БПВ) [4, 5]. Немаловажную роль играет и их пространственная конфигурация или их геометрия, так как последняя определяет залог успешной реваскуляризации миокарда [6]. Несмотря на имеющиеся данные и варианты, достойные для их применения, композитное шунтирование не является в большинстве случаев рутинным, отдавая пальму первенства стандартному линейному КШ. В силу объективных причин, таких, как техническая трудность, относительно небольшая доказательная база и других, композитное КШ остаётся методом выбора в ряде ситуаций, а также в зависимости от предпочтения этой техники той или иной группы хирургов.

Общее представление и история композитного КШ

О возможности соединять между собой шунты было известно давно, и методика формирования Y-графтов началась ещё в 1960–70е гг., когда из двух фрагментов БПВ сшивался единый композитный кондуит для максимального охвата зоны реваскуляризации [6–8]. Однако на практике такой приём стали использовать более активно относительно недавно, особенно в случае артерио-артериальных составных графтов. Само по себе понятие композитного или составного шунтирования с технической точки зрения предполагает соединение между собой различных кондуитов – как венозных, так и артериальных, с целью максимального охвата реваскуляризуемой территории миокарда либо при недостаточной длине выбранных кондуитов, когда требуется их надставка и последующее использование для множественного секвенциального шунтирования. Изначально концепцию композитного КШ предложили Sauvage L.R. et al. (Сиэтл, США) в 1986 г. в рамках тотальной артериальной реваскуляризации миокарда с использованием обеих ВГА [9]. Исследователи, проведя ряд экспериментов на собаках, а затем и на реальных больных, использовали технику, когда к заднебоковой стенке левой внутренней грудной артерии (ЛВГА) “in situ” подшивали правую внутреннюю грудную артерию (ПВГА), выделенную свободным графтом, получая, таким образом, искусственную бифуркацию для реваскуляризации в бассейне как левой, так и правой КА. Примерно десятилетием позже, в 1994 г., известный итальянский кардиохирург Calafiori A.M. et al.

опубликовали работу, в которой также была показана возможность использования для композитного шунтирования не только ВГА, но и ЛА, ПЖСА, а также НЭА [10]. В этом же 1994 г. Tector A. et al. (США) в своём известном исследовании, применяя обе ВГА, впервые обосновали технические нюансы использования так называемого классического «Т-шунта» (техника Т-шунта по Tector-Barner-Calafiore), который активно используется по настоящее время [11].

Все указанные работы, а также ряд других, были направлены главным образом на составное шунтирование, кондуитами которого являлись одни артерии, что дало, в том числе, важный толчок в развитии тотальной аутоартериальной реваскуляризации миокарда [12]. Однако в ряде случаев в качестве части композитного шунта в соединении с артерией-донором ВГА может применяться также и венозный конduit. Ещё в 1991 г. американские исследователи Mills N.L. и Everson C.T. в своей работе, включившей более 1700 КШ, использовали у части пациентов фрагмент БПВ в соединении с ЛВГА “in situ”, вследствие выраженного атероматоза аорты [13]. Более частое использование БПВ при таком шунтировании стало применяться в последнее десятилетие, что связано как с приростом доказательной базы, так и с фундаментальными исследованиями в области изучения различных кондуитов. Известными апологетами такого шунтирования являются корейские хирурги и учёные Hwang H.Y. [14] и Kim Y.H. [15], которые внесли немалый вклад в этот раздел коронарной хирургии. Что касается нашей страны, то в России известны работы Лысенко А.В. с соавт. по композитному шунтированию с использованием обеих ВГА [16], Вечерского Ю.Ю. с соавт., использовавшего также обе ВГА и ЛА [17], кроме этого, одно из последних интересных исследований Россейкина Е.В. с соавт., посвящённое коронаро-коронарному шунтированию, имеющее прямое отношение к особому варианту композитного КШ [18].

В настоящее время единой позиции по вопросу композитного КШ так и не выработано, а рандомизированные исследования продолжают [19]. Истинное же количество выполнения таких процедур назвать сложно, но, исходя из того, что они часто применяются в случае тотальной аутоартериальной реваскуляризации либо её сочетании с БПВ, исходный процент вероятно невелик.

В целом важно указать на преимущества и ограничения такого метода реваскуляризации миокарда. К первым можно отнести: 1). Меньшую инвазивность при полноценной реваскуляризации миокарда даже у пациентов с выраженной недостаточностью левого желудочка за счёт достаточной длины кондуитов и их конфигурации; 2). Уменьшение манипуляций на аорте и существенное снижение ри-

ска развития периоперационного инсульта. Ко вторым: 1). Анатомо-функциональную адекватность единственного донора – ВГА; 2). Риск компротации кровотока по передней нисходящей артерии (ПНА); 3). Влияние конкурентного кровотока на состоятельность шунтов; 4). Использование множественного секвенциального шунтирования [20].

Виды композитного шунтирования относительно геометрии кондуита

Говоря о композитном шунтировании, нельзя обойти стороной пространственное расположение кондуитов друг относительно друга, так как успех такого вида КШ напрямую зависит от того, как, на каком уровне и в какой форме будут соединены между собой графты. В зависимости от пространственной геометрии кондуитов композитное КШ условно можно классифицировать по разным критериям:

1). По сложности: простое, обозначаемое буквами латинского алфавита (H, I, K, T, U, X, Y) и сложное (TY, петлеобразное, π -образное, рогаткообразное);

2). По пространственной определённости: определённое (H, I, K, T, U, X, Y, классическое π -образное, рогаткообразное), переменное (петлеобразное, модифицированное π -образное) и неопределённое (TY);

3). По количеству охвата шунтируемых КА: трёхсосудистое (K, T, X, Y, TY, π -образное, рогаткообразное), двухсосудистое (T, U, правое Y-образное) и однососудистое (H, I, петлеобразное, ЛВГА-Т-образное);

4). По уровню мини-инвазивности КШ: традиционное КШ On-pump (I, K, T, U, Y, TY, петлеобразное, π -образное, рогаткообразное), КШ Off-pump (I, K, T, U, Y, TY, петлеобразное, π -образное) и КШ из мини-доступа (H, T, Y) [21].

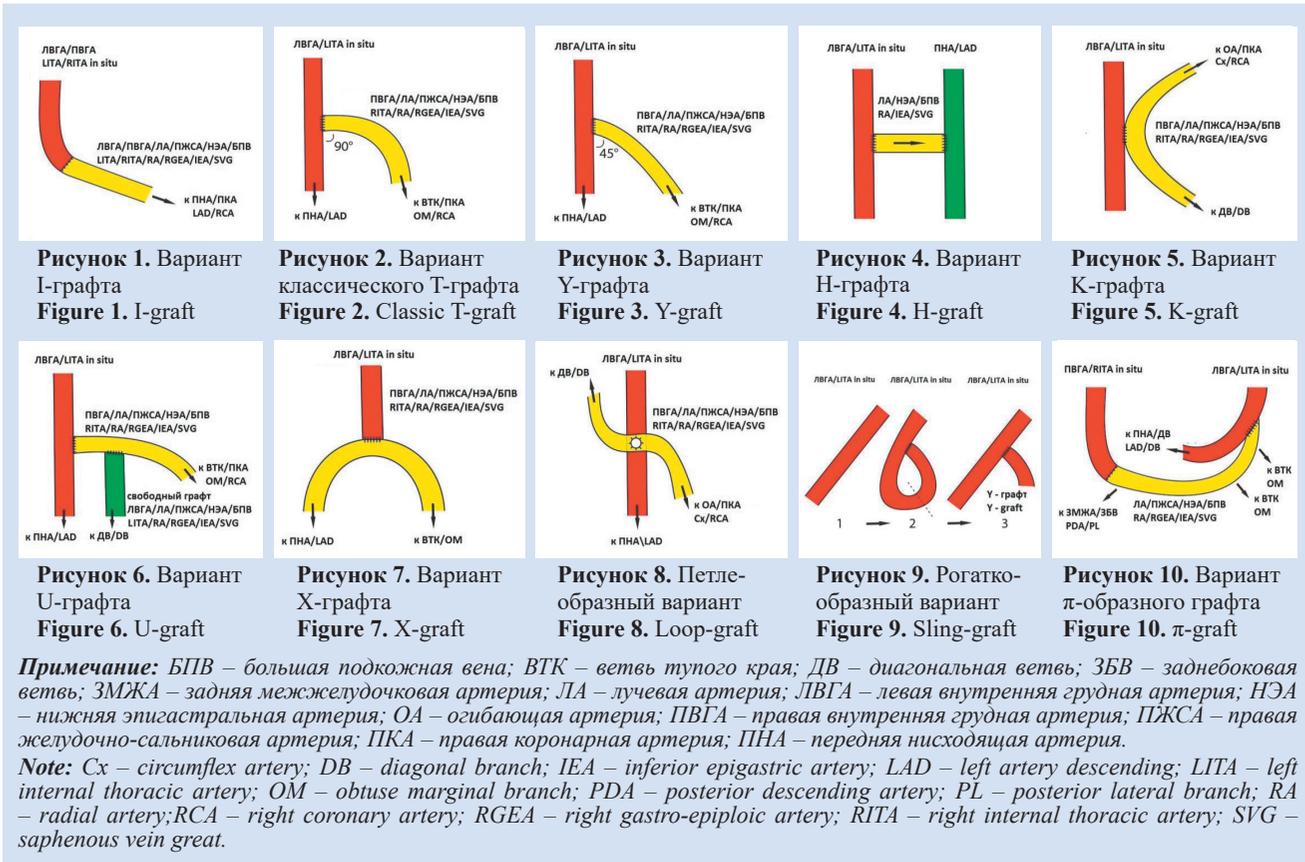
Указанные варианты могут применяться в различных ситуациях, в зависимости от технической потребности. Так, Cohn W. E. et al. продемонстрировали возможность использования H-графта в процессе минимально инвазивного КШ через боковую торакотомию [22]. В работе, посвящённой КШ на работающем сердце в условиях спонтанного дыхания и высокой эпидуральной анестезии, Gupta A. назвал такой графт «интерпозиционным» [23]. U-графт, рассматриваемый как коронарно-коронарный шунт, также именуемый «подковообразным», может применяться в случае кальциноза восходящей аорты, повторного КШ либо при тотальной реваскуляризации миокарда у молодых пациентов [24]. В ситуации, когда нужно максимально сохранить длину ЛА, используется K-графт [25], а в случае более полного охвата целевых КА – π -графт [26].

Несмотря на имеющееся многообразие, наиболее часто на практике применяются T- и Y-композиционные графты, конфигураций и длины которых

вполне хватает для того, чтобы провести полную реваскуляризацию миокарда, в том числе и в случае тотального эндоскопического шунтирования – ТЕСАВ [27–29]. Об эффективности указанных графтов и их физиологии на примере ЛВГА и ЛА ранее в своей известной работе показал итальянский учёный и хирург Lemma M. [30]. В указан-

ном исследовании было доказано, что маммарная артерия в процессе её адаптации к новым гемодинамическим условиям способна увеличивать свою производительность в несколько раз и тем самым существенно улучшать кровоснабжение миокарда.

Рассмотрим основные схемы возможных сочетаний графтов:



Виды композитного шунтирования относительно морфологии кондуита

Помимо пространственного понимания, как расположены графты, важнейшим аспектом композитного КШ является морфология используемого кондуита [4, 31], так как последняя различается в ВГА, ПЖСА, ЛА, НЭА, БПВ, что, безусловно, имеет большое значение и может определять последующие результаты КШ.

Одной из первой комбинаций, которая сложилась исторически и остаётся очень востребованной на сегодняшний день, это ЛВГА “in situ” в соединении с ПВГА, выделяемой свободным кондуитом либо, наоборот. Из-за гистоморфологической схожести этих кондуитов возникла сама идея возможности анастомозирования между двумя маммарными артериями – как оказалось, они действительно практически во многом эквивалентны друг другу за исключением самых дистальных сегментов, имеющих некоторые различия в силу преобладания мышечного слоя у ПВГА и склонности его к спазму, особенно в ситуации шунтирования ПНА [32, 35].

Исследование Glineur D. et al. показало, что использование Y-графта, состоящего из ЛВГА и ПВГА, в процессе Off-pump КШ демонстрирует

хорошие 10-летние результаты и низкий риск больших сердечно-сосудистых событий [33]. Robinson V.M. et al. на 464 ангиограммах показали также хорошие результаты такого вида композитного шунтирования, подчёркивая долгосрочность адекватного функционирования ВГА [34]. А в 2018 г. группа канадских учёных попыталась ответить на вопрос, какой вариант бимаммарного КШ лучше – использование обеих ВГА “in situ” или же составное КШ, где артерией-донором выступает ЛВГА. Проанализировав имеющийся мировой опыт, авторы пришли к выводу и показали основные плюсы и минусы этой методики [35]. Положительными моментами композитного шунтирования с применением обеих ВГА оказались: 1). Возможность реваскуляризации всей передней и боковой стенок сердца, без каких бы то ни было ограничений; 2). В случае окклюзии или субокклюзии правой КА композитное КШ с применением обеих ВГА также может иметь место. Самым же главным преимуществом было подчеркнута отсутствие манипуляций на аорте. Что касается недостатков, авторы отметили: 1). Анастомоз между ЛВГА и ПВГА является чрезвычайно важным и в определённом смысле сложным, определяющим успех всей последующей реваскуляризации

миокарда; 2). Увеличение риска конкурентного кровотока в зависимости от длины свободного кондуита ПВГА.

Следующим по распространённости является морфологический вариант соединения ЛВГА “in situ” с ЛА, первые клинические исследования которого начались ещё в 1990-е гг. [4, 10]. Несмотря на полученные обнадеживающие результаты, в настоящее время среди хирургов до сих пор существует некоторые опасения при использовании ЛА вследствие её склонности к спазму и ангиографическому феномену “string sign” [36]. Однако такая осторожность не всегда обоснованна, что подтверждают многочисленные современные работы. Так, например, группа японских учёных во главе с Shimahara Y. et al. доказала, что формирование I-графта между ЛА и ЛВГА в качестве её удлинения и возможности секвенциального шунтирования демонстрирует хорошую состоятельность таких шунтов в среднеотдалённом периоде [37]. Кроме этого, ранее было показано, что проксимальный анастомоз между ЛА и ЛВГА может быть эквивалентен анастомозу ЛА-аорта, свидетельствующий о сопоставимости результатов и минимальном влиянии на возможность спазма ЛА в зависимости от места её соединения [38]. А в одном из последних исследований австралийца Royse A.G. et al., одного из самых известных специалистов в области применения ЛА в КШ из госпиталя города Мельбурн, в 2018 г. сравнивалась 21-летняя выживаемость в двух группах в зависимости от варианта шунтирования: первую составили пациенты, подвергшиеся композитному КШ с использованием Y-графта между ЛВГА “in situ” и ЛА, вторую – стандартному КШ в виде ЛВГА “in situ” и БПВ от аорты. Авторы убедительно доказали, что выживаемость в группе композитного КШ лучше, чем в группе сравнения [39].

Не менее изучаемым, хотя и не столько распространённым, является композиция из ЛВГА “in situ” и ПЖСА в свободном лоскуте. В 2002 г. в небольшом рандомизированном исследовании сравнивались результаты составного КШ в группах ЛВГА-ЛА и ЛВГА-ПЖСА, где было показано, что ПЖСА менее состоятельна, по данным коронарной ангиографии, в ранние сроки [40]. Однако позже, в 2013 г., в корейском исследовании также сравнивались две группы – ЛВГА-ПВГА и ЛВГА-ПЖСА, и авторы пришли к выводу, что ПЖСА не уступает ПВГА не только ангиографически в сроки до пяти лет, но и по клиническим результатам в отдалённом периоде [41]. Несмотря на положительные отзывы в отношении ПЖСА как кондуита для композитного КШ, в некоторых работах отмечается склонность указанной артерии к спазму. Так, Nuh J.-H. et al. в 2017 г. показали, что окклюзия ПЖСА вследствие вероятного спазма встречается уже в первый год до 1,1%, а в сроки до 5 лет – в 10,5% случаев. Эти авторы

отметили также и другой интересный феномен, когда окклюзированная ПЖСА вновь «открывалась» в пределах пятилетнего периода у 8,9% пациентов, причем определённую роль в этом играло прогрессирование атеросклероза по нативным КА [42].

Использование НЭА в качестве кондуита для КШ известно с 1988 г., когда бразильцы Puig L.V. et al. впервые описали такую возможность [4, 43]. Вместе с тем, НЭА для композитного шунтирования была впервые предложена упоминаемым ранее Calafiori A.M. в 1994 г. [10]. Особенностью НЭА является вероятность её поражения атеросклерозом до 10% случаев в начальном сегменте, отходящем от наружной подвздошной артерии. В целом же длины 8–19 см и просвета 1,5–3 мм в зависимости от уровня НЭА вполне хватает для того, чтобы создать композит с ВГА [4]. Исследований, посвящённых этому кондуиту немного, большинство из них были проведены ещё в 90-х годах, а результаты представлены противоречиво. В 2003 г. Ayabe T. et al. сообщили об отличных ранних результатах состоятельности НЭА, которая достигала 94,9% [44]. Кроме этого, известны работы, говорящие в пользу применения НЭА даже при мини-инвазивных процедурах в ходе выполнения полной реваскуляризации миокарда [45, 46].

В настоящее время в определённых хирургических кругах стало пользоваться популярностью принципиально иное композитное шунтирование, когда к ВГА присоединяется БПВ. В относительно недавнем рандомизированном исследовании SAVE RITA trial (the Saphenous VEin versus Right Internal Thoracic Artery) Kim K.V. et al., включившем 224 пациента, сравнивались годовые ангиографические и среднесрочные клинические результаты двух групп, в одной из которых использовалось Y-составное шунтирование ЛВГА-ПВГА, во второй – ЛВГА-БПВ. Согласно полученным данным, венозный кондуит не уступал свободному артериальному, а клинические результаты были сопоставимы [47]. Последующее изучение морфологии венозного кондуита в позиции Y-композиционного графта с ЛВГА методом внутрисосудистого ультразвукового исследования спустя 1 год показало, что просвет БПВ уменьшается, проходя так называемое «негативное ремоделирование», однако это не влияет на обширность инфаркта миокарда, если такой и случается [48]. Но в одном из последних литературных обзоров, на основе имеющихся данных, Hwang H.Y. и Kim K.V. резюмировали, что, несмотря на сопоставимые результаты в средние сроки между БПВ и ПВГА, требуются дальнейшие работы по их отдалённой проходимости, так как венозные кондуиты, в отличие от артериальных, более склонны к таким патологическим изменениям, как гиперплазия интимы и атеросклероз в процессе своего функционирования [49]. Пока таких исследований не проводилось.

Заключение

Распространённость операции КШ определяется, прежде всего, её эффективностью. С 60-х годов прошлого столетия исследования в коронарной хирургии продолжаются непрерывно, так как с развитием новых технологий появляются новые вопросы, требующие ответов. Композитное шунтирование – относительно новый подход в кардиохирургии, но лишь в том смысле, что его применение растёт с каждым годом, проводятся работы по изучению как морфологии и физиологии составных графтов, так и ангиографических и клинических результатов такой операции в отдалённом периоде наблюдения. Кроме этого, важным моментом в развитии композитного

шунтирования является его нацеленность на минимально инвазивный подход, а также возможность максимальной реваскуляризации миокарда даже в условиях недостатка кондуитов.

Конфликт интересов

Фролов А.В. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Козырин К.А. заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Фролов Алексей Витальевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения, старший преподаватель научно-образовательного отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Козырин Кирилл Александрович, кандидат медицинских наук, врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

Вклад авторов в статью

ФАВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ККА – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Author Information Form

Frolov Alexey V., MD, PhD, senior researcher at the Laboratory of Reconstructive Surgery of Multivessel and Polyvascular Diseases, cardiovascular surgeon at the Cardiac Surgery Department, senior lecturer at the Department of Research and Education, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

Kozyrin Kirill A., MD, PhD, cardiovascular surgeon at the Cardiac Surgery Department, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation.

Authors Contribution Statement

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Takagi H., Hari Y., Mitta S., Kawai N., Ando T.; ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. A meta-analysis of ≥ 5 -year mortality in randomized controlled trials of off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting. *J Card Surg.* 2018 Nov;33(11):716-724. doi: 10.1111/jocs.13828.
2. Prapas S., Calafiore A.M., Katsavrias K.P., Panagiotopoulos I.A., Linardakis I.N., Tancredi F., Foschi M., Di Mauro M. Anaortic coronary surgery using the II-circuit is associated with a low incidence of perioperative neurological complications. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018 Nov 1;54(5):884-888. doi: 10.1093/ejcts/ezy224.
3. Albert A., Ennker J., Hegazy Y., Ullrich S., Petrov G., Akhyari P., Bauer S., Ürer E., Ennker I.C., Lichtenberg A., Priss H., Assmann A. Implementation of the aortic no-touch technique to reduce stroke after off-pump coronary surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Aug;156(2):544-554.e4. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.02.111.
4. Guo-Wei He. Arterial grafting for coronary artery bypass surgery. Second edition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2006. 356 p.
5. Coskun I., Colkesen Y., Demirturk O.S., Tunel H.A., Turkoz R., Gulcan O. Evaluation of coronary artery-saphenous vein composite grafts: the aortic no-touch technique. *Tex Heart Inst J.* 2014 Feb;41(1):26-32. doi: 10.14503/THIJ-13-3154.
6. Yuan S.M., Shinfeld A., Raanani E. Configurations and classifications of composite arterial grafts in coronary bypass surgery. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2008 Jan;9(1):3-14. doi: 10.2459/JCM.0b013e3280110628.
7. Walker J.A., Friedberg H.D., Flemma R.J., Johnson W.D. Determinants of angiographic patency of aortocoronary vein bypass grafts. *Circulation.* 1972 May;45(1 Suppl):186-90.
8. Yeh T.J., Heidary D., Shelton L. Y-grafts and sequential grafts in coronary bypass surgery: a critical evaluation of patency rates. *Ann Thorac Surg.* 1979 May;27(5):409-12.
9. Sauvage L.R., Wu H.D., Kowalsky T.E., Davis C.C., Smith J.C., Rittenhouse E.A., Hall D.G., Mansfield P.B., Mathisen S.R., Usui Y. et al. Healing basis and surgical techniques for complete revascularization of the left ventricle using only the internal mammary arteries. *Ann Thorac Surg.* 1986 Oct;42(4):449-65.
10. Calafiore A.M., Di Giammarco G., Luciani N., Maddestra N., Di Nardo E., Angelini R. Composite arterial conduits for a wider arterial myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg.* 1994 Jul;58(1):185-90.
11. Tector A.J., Kress D.C., Shmahl T.M., Amundsen S. T-gaft: a new method of coronary revascularization. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1994 35(6 Suppl. 1):19-23.
12. Фролов А.В. Тотальная артериальная реваскуляризация миокарда. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7(4S):108-117. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-4S-108-117>
13. Mills N.L., Everson C.T. Atherosclerosis of the ascending

aorta and coronary artery bypass. Pathology, clinical correlates, and operative management. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991 Oct;102(4):546-53.

14. Hwang H.Y., Koo B.K., Yeom S.Y., Kim T.K., Kim K.B. Endothelial Shear Stress of the Saphenous Vein Composite Graft Based on the Internal Thoracic Artery. *Ann Thorac Surg*. 2018 Feb;105(2):564-571. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.08.025.

15. Kim Y.H., Oh H.C., Choi J.W., Hwang H.Y., Kim K.B. No-Touch Saphenous Vein Harvesting May Improve Further the Patency of Saphenous Vein Composite Grafts: Early Outcomes and 1-Year Angiographic Results. *Ann Thorac Surg*. 2017 May;103(5):1489-1497. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.09.024.

16. Лысенко А.В., Строногин А.В., Черноусов А.Ф. Сравнение результатов множественного маммаро-коронарного шунтирования на работающем сердце и в условиях искусственного кровообращения. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2012; 1: 11-16

17. Вечерский Ю.Ю., Андреев С.Л., Затолокин В.В. Тактика использования правой внутренней грудной артерии «in situ» при коронарном шунтировании. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2015; 21 (1): 148-154.

18. Росейкин Е.В., Базылев В.В., Немченко Е.В., Микеуляк А.И. Результаты аутоартериального и аутовенозного коронаро-коронарного шунтирования. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания*. 2018; 19 (S6): 64.

19. Drouin A., Noiseux N., Chartrand-Lefebvre C., Soulez G., Mansour S., Tremblay J.A., Basile F., Prieto I., Stevens L.M. Composite versus conventional coronary artery bypass grafting strategy for the anterolateral territory: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013 Aug 26;14:270. doi: 10.1186/1745-6215-14-270.

20. Paterson H.S., Bannon P.G. Composite Y Grafts From the Left Internal Mammary Artery: Current Considerations. *Heart Lung Circ*. 2018 Feb;27(2):133-137. doi: 10.1016/j.hlc.2017.10.010. Epub 2017 Oct 28.

21. Yuan S.M., Shinfeld A., Raanani E. Configurations and classifications of composite arterial grafts in coronary bypass surgery. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2008 Jan; 9(1): 3-14.

22. Cohn W.E., Suen H.C., Weintraub R.M., Johnson R.G. The "H" graft: an alternative approach for performing minimally invasive direct coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998 Jan;115(1):148-51.

23. Gupta A. High thoracic epidural analgesia for OPCAB via mid sternotomy in spontaneously breathing patients. *Ann Card Anaesth*. 2003 Jul;6(2):173; author reply 173-4.

24. Agüero O.R., Navia J.L., Navia J.A., Mirtzouian E. A new method of myocardial revascularization with the radial artery. *Ann Thorac Surg*. 1999 Jun;67(6):1817-8.

25. Kobayashi J., Tagusari O., Bando K., Niwaya K., Nakajima H., Ishida M., Fukushima S., Kitamura S. Total arterial off-pump coronary revascularization with only internal thoracic artery and composite radial artery grafts. *Heart Surg Forum*. 2002;6(1):30-7.

26. Prapas S.N., Anagnostopoulos C.E., Kotsis V.N., Stavropoulos G.P., Sidiropoulos A.V., Ananiadou O.G., Palatianos G.M. A new pattern for using both thoracic arteries to revascularize the entire heart: the pi-graft. *Ann Thorac Surg*. 2002 Jun;73(6):1990-2.

27. Rieß F.-C., Heller S., Cramer E., Awwad N., Amin W., Hansen L., Lehmann C., Schofer J., Stripling J., Winkel S., Kremer P. On-Pump versus Off-Pump Complete Arterial Revascularization Using Bilateral Internal Mammary Arteries and the T-Graft Technique: Clinical and Angiographic Results for 3,445 Patients in 13 Years of Follow-Up. *Cardiology* 2017;136:170-179 DOI: 10.1159/000448428.

28. Glineura D., Etiennea P.-Y., Kuschner C.E., Shaw R.E., Ferrari G., Rioux N., Papadatos S., Brizzio M., Mindich B., Zapolanski A., Grau J.B. Bilateral internal mammary artery Y construct with multiple sequential grafting improves survival compared to bilateral internal mammary artery with additional vein grafts: 10-year experience at 2 different institutions. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017 Feb 1;51(2):368-375. doi: 10.1093/ejcts/ezw282.

29. Bonatti J., Göbölös L., Ramahi J., Bartel T. Robotic totally endoscopic coronary artery bypass grafting (TECAB) of the left anterior descending and right coronary artery system

using an arterial Y-graft technique. *Ann Cardiothorac Surg* 2018;7(5):700-703. doi: 10.21037/acs.2018.06.10.

30. Massimo L, Innorta A, Pettinari M, Mangini A., Gelpi G., Piccaluga M., Danna P., Antona C. Flow dynamics and wall shear stress in the left internal thoracic artery: composite arterial graft versus single graft. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 29 (2006) 473-478. doi:10.1016/j.ejcts.2006.01.035.

31. Martínez-González B., Reyes-Hernández C.G., Quiroga-Garza A., Rodríguez-Rodríguez V.E., Esparza-Hernández C.N., Elizondo-Omaña R.E., Guzmán-López S. 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.

32. Fonseca D.A., Antunes P.E., Cotrim M.D. Ultrastructural and histomorphologic properties of the internal thoracic artery: implications for coronary revascularization Cotrim. *Coron Artery Dis*. 2017 Sep;28(6):518-527. doi: 10.1097/MCA.0000000000000527

33. Glineur D., Papadatos S., Grau J.B., Shaw R.E., Kuschner C.E., Aphram G., Mairy Y., Vanbelighen C., Etienne P.Y. Complete myocardial revascularization using only bilateral internal thoracic arteries provides a low-risk and durable 10-year clinical outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50:735-41. doi: 10.1093/ejcts/ezw120.

34. Robinson B.M., Paterson H.S., Naidoo R., Dhurandhar V., Denniss A.R. Bilateral Internal Thoracic Artery Composite Y Grafts: Analysis of 464 Angiograms in 296 Patients. *Ann Thorac Surg* 2016;101:974-80. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.09.008.

35. Kawajiri H., Grau J.B., Fortier J.H. Bilateral internal thoracic artery grafting: in situ or composite? *Ann Cardiothorac Surg* 2018;7(5):673-680. doi: 10.21037/acs.2018.05.16.

36. Miwa S., Desai N., Koyama T., Chan E., Cohen E.A., Fremes S.E.; Radial Artery Patency Study Investigators. Radial artery angiographic string sign: clinical consequences and the role of pharmacologic therapy. *Ann Thorac Surg*. 2006 Jan;81(1):112-8; discussion 119. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.06.076.

37. 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 Dec; 17(6): 1020-1024.

38. Shimahara Y., Fujita T., Kobayashi J., Asaumi Y., Kanzaki S., Nishimura K., Nakai M., Nakajima H. Optimal target vessel selection for composite and sequential radial artery grafting with an in situ internal thoracic artery. *J Card Surg*. 2017 Oct;32(10):613-620. doi: 10.1111/jocs.13210.

39. Royse A.G., Brennan A.P., Ou-Young J. 21-Year Survival of Left Internal Mammary Artery-Radial Artery-Y Graft. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Sep 18;72(12):1332-1340. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.064.

40. Santos G.G., Stolf N.A., Moreira L.F., Haddad V.L., Simões R.M., Carvalho S.R., Salgado A.A., Avelar S.F. Randomized comparative study of radial artery and right gastroepiploic artery in composite arterial graft for CABG. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002 Jun;21(6):1009-14.

41. Hwang H.Y., Cho K.R., Kim K.B. Equivalency of right internal thoracic artery and right gastroepiploic artery composite grafts: five-year outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2013 Dec;96(6):2061-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.07.003.

42. Huh J.H., Lee K.H., Cho K.R., Hwang H.Y., Kim K.B. Spasm and Reopening of the Right Gastroepiploic Artery Conduit After Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg*. 2017 Jul;104(1):138-144. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.09.104.

43. Puig L.B., Ciongoli W., Cividanes G.V., Teófilo Júnior S., Dontof A.C., Fiorelli A.I., Kopel L., Galiano N., Salvadori Júnior D., Joaquim E.H. Lower epigastric artery as a free graft. A new alternative in direct myocardial revascularization. *Arq Bras Cardiol*. 1988 Apr;50(4):259-61.

44. Ayabe T., Fukushima Y., Yoshioka M., Onizuka T. Clinical outcome of the coronary arterial bypass graft with inferior epigastric artery as a composite graft. *Kyobu Geka*. 2003 Aug;56(9):731-7; discussion 737-41.

45. Sani G., Mariani M.A., Benetti F., Lisi G., Totaro P., Giomarelli P.P., Toscano M. Total arterial myocardial revascularization without cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Surg*. 1996 Dec;4(6):825-9.

46. Calafiore A.M., Teodori G., Di Giammarco G., Vitolla G.,

Contini M., Maddestra N., Paloscia L., Iacò A., Gallina S. Left internal mammary elongation with inferior epigastric artery in minimally invasive coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997 Sep;12(3):393-6; discussion 397-8.

47. Kim K.B., Hwang H.Y., Hahn S., Kim J.S., Oh S.J. A randomized comparison of the Saphenous Vein Versus Right Internal Thoracic Artery as a Y-Composite Graft (SAVE RITA) trial: One-year angiographic results and mid-term clinical outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Sep;148(3):901-7;

discussion 907-8. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.03.057.

48. Hwang H.Y., Koo B.K., Oh S.J., Kim K.B. Morphologic changes of the saphenous vein Y-composite graft based on the left internal thoracic artery: 1-year intravascular ultrasound study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015 Feb;149(2):487-93. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.08.056.

49. Hwang H.Y., Kim K.B. Saphenous vein as a composite graft from the internal thoracic artery. *Ann Cardiothorac Surg.* 2018 Sep;7(5):686-689. doi: 10.21037/acs.2018.06.08.

REFERENCES

1. Takagi H., Hari Y., Mitta S., Kawai N., Ando T.; ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. A meta-analysis of ≥ 5 -year mortality in randomized controlled trials of off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting. *J Card Surg.* 2018 Nov;33(11):716-724. doi: 10.1111/jocs.13828.

2. Prapas S., Calafiore A.M., Katsavrias K.P., Panagiotopoulos I.A., Linardakis I.N., Tancredi F., Foschi M., Di Mauro M. Anaortic coronary surgery using the II-circuit is associated with a low incidence of perioperative neurological complications. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018 Nov 1;54(5):884-888. doi: 10.1093/ejcts/ezy224.

3. Albert A., Ennker J., Hegazy Y., Ullrich S., Petrov G., Akhyari P., Bauer S., Ürer E., Ennker I.C., Lichtenberg A., Priss H., Assmann A. Implementation of the aortic no-touch technique to reduce stroke after off-pump coronary surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Aug;156(2):544-554.e4. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.02.111.

4. Guo-Wei He. Arterial grafting for coronary artery bypass surgery. Second edition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2006. 356 p.

5. Coskun I., Colkesen Y., Demirturk O.S., Tunel H.A., Turkoz R., Gulcan O. Evaluation of coronary artery-saphenous vein composite grafts: the aortic no-touch technique. *Tex Heart Inst J.* 2014 Feb;41(1):26-32. doi: 10.14503/THIJ-13-3154.

6. Yuan S.M., Shinfeld A., Raanani E. Configurations and classifications of composite arterial grafts in coronary bypass surgery. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2008 Jan;9(1):3-14. doi: 10.2459/JCM.0b013e3280110628.

7. Walker J.A., Friedberg H.D., Flemma R.J., Johnson W.D. Determinants of angiographic patency of aortocoronary vein bypass grafts. *Circulation.* 1972 May;45(1 Suppl):186-90.

8. Yeh T.J., Heidary D., Shelton L. Y-grafts and sequential grafts in coronary bypass surgery: a critical evaluation of patency rates. *Ann Thorac Surg.* 1979 May;27(5):409-12.

9. Sauvage L.R., Wu H.D., Kowalsky T.E., Davis C.C., Smith J.C., Rittenhouse E.A., Hall D.G., Mansfield P.B., Mathisen S.R., Usui Y. et al. Healing basis and surgical techniques for complete revascularization of the left ventricle using only the internal mammary arteries. *Ann Thorac Surg.* 1986 Oct;42(4):449-65.

10. Calafiore A.M., Di Giammarco G., Luciani N., Maddestra N., Di Nardo E., Angelini R. Composite arterial conduits for a wider arterial myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg.* 1994 Jul;58(1):185-90.

11. Tector A.J., Kress D.C., Shmahl T.M., Amundsen S. T-graft: a new method of coronary revascularization. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1994 35(6 Suppl. 1):19-23.

12. Frolov A.V. Total arterial myocardial revascularization. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018;7(4S):108-117. (In Russ.) <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-4S-108-117> (In Russian)

13. Mills N.L., Everson C.T. Atherosclerosis of the ascending aorta and coronary artery bypass. Pathology, clinical correlates, and operative management. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991 Oct;102(4):546-53.

14. Hwang H.Y., Koo B.K., Yeom S.Y., Kim T.K., Kim K.B. Endothelial Shear Stress of the Saphenous Vein Composite Graft Based on the Internal Thoracic Artery. *Ann Thorac Surg.* 2018 Feb;105(2):564-571. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.08.025.

15. Kim Y.H., Oh H.C., Choi J.W., Hwang H.Y., Kim K.B. No-Touch Saphenous Vein Harvesting May Improve Further the Patency of Saphenous Vein Composite Grafts: Early Outcomes and 1-Year Angiographic Results. *Ann Thorac Surg.* 2017 May;103(5):1489-1497. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.09.024.

16. Lysenko A.V., Stonogin A.V., Chernousov A.F. Comparison of multiple internal thoracic artery bypass grafting off-pump vs on-pump. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2012; 1: 11-16. (In Russian)

17. Vechevskij YU.YU., Andreev S.L., Zolotkin V.V. Taktika ispol'zovaniya pravoj vnutrennej grudnoj arterii «in situ» pri koronarnom shuntirovanii. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya.* 2015; 21 (1): 148-154. (In Russian)

18. Rossejkin E.V., Bazylev V.V., Nemchenko E.V., Mikeulyak A.I. Rezul'taty autoarterial'nogo i autovenoznogo koronarno-koronarnogo shuntirovaniya. *Byulleten' NCCSKH im. A.N. Bakuleva RAMN. Serdechno-sosudistye zabollevaniya.* 2018; 19 (S6): 64. (In Russian)

19. Drouin A., Noiseux N., Chartrand-Lefebvre C., Soulez G., Mansour S., Tremblay J.A., Basile F., Prieto I., Stevens L.M. Composite versus conventional coronary artery bypass grafting strategy for the anterolateral territory: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2013 Aug 26;14:270. doi: 10.1186/1745-6215-14-270.

20. Paterson H.S., Bannon P.G. Composite Y Grafts From the Left Internal Mammary Artery: Current Considerations. *Heart Lung Circ.* 2018 Feb;27(2):133-137. doi: 10.1016/j.hlc.2017.10.010. Epub 2017 Oct 28.

21. Yuan S.M., Shinfeld A., Raanani E. Configurations and classifications of composite arterial grafts in coronary bypass surgery. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2008 Jan; 9(1): 3-14.

22. Cohn W.E., Suen H.C., Weintraub R.M., Johnson R.G. The "H" graft: an alternative approach for performing minimally invasive direct coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998 Jan;115(1):148-51.

23. Gupta A. High thoracic epidural analgesia for OPCAB via mid sternotomy in spontaneously breathing patients. *Ann Card Anaesth.* 2003 Jul;6(2):173; author reply 173-4.

24. Agüero O.R., Navia J.L., Navia J.A., Mirtzouian E. A new method of myocardial revascularization with the radial artery. *Ann Thorac Surg.* 1999 Jun;67(6):1817-8.

25. Kobayashi J., Tagusari O., Bando K., Niwaya K., Nakajima H., Ishida M., Fukushima S., Kitamura S. Total arterial off-pump coronary revascularization with only internal thoracic artery and composite radial artery grafts. *Heart Surg Forum.* 2002;6(1):30-7.

26. Prapas S.N., Anagnostopoulos C.E., Kotsis V.N., Stavropoulos G.P., Sidiropoulos A.V., Ananiadou O.G., Palatianos G.M. A new pattern for using both thoracic arteries to revascularize the entire heart: the pi-graft. *Ann Thorac Surg.* 2002 Jun;73(6):1990-2.

27. Rief F.-C., Heller S., Cramer E., Awwad N., Amin W., Hansen L., Lehmann C., Schofer J., Stripling J., Winkel S., Kremer P. On-Pump versus Off-Pump Complete Arterial Revascularization Using Bilateral Internal Mammary Arteries and the T-Graft Technique: Clinical and Angiographic Results for 3,445 Patients in 13 Years of Follow-Up. *Cardiology.* 2017;136:170-179 DOI: 10.1159/000448428.

28. Glineura D., Etienne P.-Y., Kuschner C.E., Shaw R.E., Ferrari G., Rioux N., Papadatos S., Brizzio M., Mindich B., Zapolanski A., Grau J.B. Bilateral internal mammary artery Y construct with multiple sequential grafting improves survival compared to bilateral internal mammary artery with additional vein grafts: 10-year experience at 2 different institutions. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017 Feb 1;51(2):368-375. doi: 10.1093/ejcts/ezw282.

29. Bonatti J., Göbölös L., Ramahi J., Bartel T. Robotic totally endoscopic coronary artery bypass grafting (TECAB) of

- the left anterior descending and right coronary artery system using an arterial Y-graft technique. *Ann Cardiothorac Surg* 2018;7(5):700-703. doi: 10.21037/acs.2018.06.10.
30. Massimo L, Innorta A, Pettinari M, Mangini A, Gelpi G, Piccaluga M, Danna P, Antona C. Flow dynamics and wall shear stress in the left internal thoracic artery: composite arterial graft versus single graft. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 29 (2006) 473-478. doi:10.1016/j.ejcts.2006.01.035.
31. Martínez-González B., Reyes-Hernández C.G., Quiroga-Garza A., Rodríguez-Rodríguez V.E., Esparza-Hernández C.N., Elizondo-Omaña R.E., Guzmán-López S. 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.
32. Fonseca D.A., Antunes P.E., Cotrim M.D. Ultrastructural and histomorphologic properties of the internal thoracic artery: implications for coronary revascularization. *Coron Artery Dis.* 2017 Sep;28(6):518-527. doi: 10.1097/MCA.0000000000000527
33. Glineur D., Papadatos S., Grau J.B., Shaw R.E., Kushner C.E., Aphram G., Mairy Y., Vanbelighen C., Etienne P.Y.. Complete myocardial revascularization using only bilateral internal thoracic arteries provides a low-risk and durable 10-year clinical outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50:735-41. doi: 10.1093/ejcts/ezw120.
34. Robinson B.M., Paterson H.S., Naidoo R., Dhurandhar V., Denniss A.R. Bilateral Internal Thoracic Artery Composite Y Grafts: Analysis of 464 Angiograms in 296 Patients. *Ann Thorac Surg* 2016;101:974-80. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.09.008.
35. Kawajiri H., Grau J.B., Fortier J.H. Bilateral internal thoracic artery grafting: in situ or composite? *Ann Cardiothorac Surg* 2018;7(5):673-680. doi: 10.21037/acs.2018.05.16.
36. Miwa S., Desai N., Koyama T., Chan E., Cohen E.A., Fremes S.E.; Radial Artery Patency Study Investigators. Radial artery angiographic string sign: clinical consequences and the role of pharmacologic therapy. *Ann Thorac Surg.* 2006 Jan;81(1):112-8; discussion 119. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.06.076.
37. 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 Dec; 17(6): 1020–1024.
38. Shimahara Y., Fujita T., Kobayashi J., Asaumi Y., Kanzaki S., Nishimura K., Nakai M., Nakajima H. Optimal target vessel selection for composite and sequential radial artery grafting with an in situ internal thoracic artery. *J Card Surg.* 2017 Oct;32(10):613-620. doi: 10.1111/jocs.13210.
39. Royse A.G., Brennan A.P., Ou-Young J. 21-Year Survival of Left Internal Mammary Artery–Radial Artery–Y Graft. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Sep 18;72(12):1332-1340. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.064.
40. Santos G.G., Stolf N.A., Moreira L.F., Haddad V.L., Simões R.M., Carvalho S.R., Salgado A.A., Avelar S.F. Randomized comparative study of radial artery and right gastroepiploic artery in composite arterial graft for CABG. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002 Jun;21(6):1009-14.
41. Hwang H.Y., Cho K.R., Kim K.B. Equivalency of right internal thoracic artery and right gastroepiploic artery composite grafts: five-year outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2013 Dec;96(6):2061-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.07.003.
42. Huh J.H., Lee K.H., Cho K.R., Hwang H.Y., Kim K.B. Spasm and Reopening of the Right Gastroepiploic Artery Conduit After Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg.* 2017 Jul;104(1):138-144. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.09.104.
43. Puig L.B., Ciongoli W., Cividanes G.V., Teófilo Júnior S., Dontof A.C., Fiorelli A.I., Kopel L., Galiano N., Salvadori Júnior D., Joaquim E.H. Lower epigastric artery as a free graft. A new alternative in direct myocardial revascularization. *Arq Bras Cardiol.* 1988 Apr;50(4):259-61.
44. Ayabe T., Fukushima Y., Yoshioka M., Onizuka T. Clinical outcome of the coronary arterial bypass graft with inferior epigastric artery as a composite graft. *Kyobu Geka.* 2003 Aug;56(9):731-7; discussion 737-41.
45. Sani G., Mariani M.A., Benetti F., Lisi G., Totaro P., Giomarelli P.P., Toscano M. Total arterial myocardial revascularization without cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Surg.* 1996 Dec;4(6):825-9.
46. Calafiore A.M., Teodori G., Di Giammarco G., Vitolla G., Contini M., Maddestra N., Paloscia L., Iacò A., Gallina S. Left internal mammary elongation with inferior epigastric artery in minimally invasive coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997 Sep;12(3):393-6; discussion 397-8.
47. Kim K.B., Hwang H.Y., Hahn S., Kim J.S., Oh S.J. A randomized comparison of the Saphenous Vein Versus Right Internal Thoracic Artery as a Y-Composite Graft (SAVE RITA) trial: One-year angiographic results and mid-term clinical outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Sep;148(3):901-7; discussion 907-8. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.03.057.
48. Hwang H.Y., Koo B.K., Oh S.J., Kim K.B. Morphologic changes of the saphenous vein Y-composite graft based on the left internal thoracic artery: 1-year intravascular ultrasound study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015 Feb;149(2):487-93. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.08.056.
49. Hwang H.Y., Kim K.B. Saphenous vein as a composite graft from the internal thoracic artery. *Ann Cardiothorac Surg.* 2018 Sep;7(5):686-689. doi: 10.21037/acs.2018.06.08.

Для цитирования: А.В. Фролов, К.А. Козырин. Композитное коронарное шунтирование. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (2): 107-115. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-107-115

To cite: A.V. Frolov, K.A. Kozirin. Composite coronary artery bypass grafting. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2019; 8 (2): 107-115. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-107-115

УДК 616-018

DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-2-116-124

ВОССТАНОВЛЕНИЕ КРИТИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ – СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД

Е.В. Григорьев^{1,3}✉, А.А. Михайлова³, Д.Л. Шукевич^{1,3}, Г.П. Плотников², А.С. Радивилко¹,
В.Г. Матвеева¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновский бульвар, 6, г. Кемерово, Российская Федерация, 650002; ²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. академика А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Большая Серпуховская, 27, г. Москва, Российская Федерация, 117997; ³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ворошилова, 22а, г. Кемерово, Российская Федерация, 650056

Основные положения

• Новый фенотип «состояние после реанимации и критического состояния» – ведущая причина осложнений и неблагоприятных исходов критических пациентов. Сложные взаимоотношения ряда патофизиологических механизмов (индуцированная иммуносупрессия, полинейро- и миопатия, метаболический воспалительный комплекс, хронические последствия почечной и дыхательной недостаточности и другие компоненты) следует учитывать в ходе проведения интенсивной терапии.

Резюме

Изучение отдаленных исходов лечения пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) необходимо для интегрированного восстановления критического пациента. Обучение сотрудников ОРИТ основным реабилитационным методикам для ранней реабилитации и ресоциализации пациентов предусматривает улучшение показателей постреанимационной иммуносупрессии, полинейропатии, полимиопатии и когнитивной дисфункции. Внедрение реабилитации в ОРИТ позволит избежать концепции «посиндромного лечения» критических пациентов, решить вопрос о «хроническом пациенте ОРИТ», снизить процент осложнений основного заболевания и хронических патологий, ассоциированных с пребыванием пациента в критическом состоянии. Предлагаются алгоритмы восстановления критического пациента уже в первые сутки госпитализации, когда начинают формироваться первые патофизиологические паттерны восстановления. Особо выделяется роль ресоциализации в комплексе методического подхода к реабилитации критического пациента, концепция «Открытой реанимации» и деонтологические аспекты общения медицинского персонала с пациентом ОРИТ. Необходимость профилактики постреанимационного делирия также относится к минимальным мерам по предотвращению постреанимационной когнитивной дисфункции, как и профилактика депрессии, предупреждение чрезмерной седации. Выделен новый фенотип хронического критического пациента – «пациент после критического состояния» и рассмотрены патофизиологические паттерны его формирования. Актуальность исследования подтверждается возрастающим спросом на взаимодействие между сотрудниками ОРИТ и родственниками пациентов, усиление роли социального компонента реабилитации критических пациентов. Новизна исследования продиктована современными подходами к ранней реабилитации пациентов ОРИТ, которая рутинно исключена из работы отделений реанимации и интенсивной терапии.

Ключевые слова

Восстановление • Критические состояния • Фенотип хронического критического пациента

Поступила в редакцию: 07.05.19; поступила после доработки: 26.05.19; принята к печати: 04.06.19

A COMPREHENSIVE APPROACH TO THE MANAGEMENT OF CRITICALLY ILL PATIENTS

E.V. Grigoryev^{1,3}✉, A.A. Mikhailova³, D.L. Shukevich^{1,3}, G.P. Plotnikov², A.S. Radivilko¹,
V.G. Matveeva¹

Для корреспонденции: Григорьев Евгений Валерьевич, Кемерово; e-mail: grigoriev@hotmail.com; адрес: 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновский бульвар, 6

Corresponding author: Grigoryev Evgeny V., e-mail: grigoriev@hotmail.com; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnoviy Blvd.

¹Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; ²A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, 27, Bolshaya Serpuhovskaya St., Moscow, Russian Federation, 117997; ³Federal 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, 650029

Highlights

- The new phenotype for state after cardiopulmonary resuscitation (CPR) and critical condition is the leading cause of complications and adverse outcomes in critically ill patients. The complex interactions between a number of pathophysiological mechanisms (induced immunosuppression, polyneuro- and myopathy, metabolic inflammatory complex, chronic renal and respiratory failure, etc.) should be considered during intensive care.

The study of long-term treatment outcomes of patients in the intensive care unit (ICU) is necessary for the rapid recovery of a critically ill patient. Training of ICU staff in basic rehabilitation techniques for early rehabilitation and resocialization of patients allows promoting improvements in postresuscitation immunosuppression, polyneuropathy, polymyopathy, and cognitive dysfunction. The introduction of rehabilitation in the ICU enables avoiding the concept of syndrome-treatment of critically ill patients, solving the problem of “a chronic ICU patient”, reducing the number of complications of the underlying disease and chronic pathologies associated with the patient's critical condition. The algorithms for the recovery of critically ill patients are proposed to be introduced from the first day of the hospitalization, when the first pathophysiological recovery patterns begin to form. The role of resocialization in the framework of this approach to the rehabilitation of critically ill patients, the “open ICU” model and deontological aspects of the communication between medical staff and an ICU patient are put forward. The prevention of delirium after cardiac arrest contributes greatly to the further prevention of post-resuscitation cognitive dysfunction, decreases depression and prevents oversedation. A new phenotype of a chronic critically ill patient, the “patient after a critical condition,” is introduced with the discussion of the pathophysiological patterns involved in its formation. The relevance of this review is confirmed by the growing interest to the integration between ICU staff and patient's family, thus emerging the role of social aspect of the rehabilitation in critically ill patients. The novelty of this research is imposed by advanced approaches to the early rehabilitation of ICU survivors which are currently neglected from the routine ICU practice.

Keywords

Rehabilitation • Critical conditions • Chronic critically ill patient phenotype

Received: 07.05.19; received in revised form: 26.05.19; accepted: 04.06.19

Список сокращений

ОРИТ – отделения реанимации и интенсивной терапии

Современная критическая медицина в силу своих достижений в области анестезии, реанимации, использования высоких технологий множественной органной поддержки ведет к практически неограниченному резерву поддержания жизни пациента [1]. Новая цель современной критической медицины – не столько собственно интенсивная терапия с достижением высоких показателей реанимационной и госпитальной летальности, сколько реализация нового фенотипа критического пациента – «жизнь после отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)» [1, 2]. Реабилитация на этапе проведения интенсивной терапии таким образом принимает на себя новую цель – системное восстановление критического пациента с улучшением качества жизни и отдаленных последствий, то, что

вероятно большинство врачей-интенсивистов не указывает даже примерно в виде задач своей деятельности. Пока нет неоспоримых доказательств того, что это существенно улучшает исходы лечения неотложных состояний, но большинство исследователей полагают, что эти доказательства будут получены в ходе широкого внедрения реабилитационных практик в отделение реанимации и интенсивной терапии [3].

По сути любое критическое состояние (шок, острая кровопотеря, агрессивная хирургия) представляет собой «ансамбль» реанимационного пациента, в котором путем сочетания базисной патологии пациента, коморбидности, факторов агрессивности врачебных вмешательств, hostresponse: формируется уникальный эндофенотип (пример

– см. Рис. 1), что практически делает невозможным использования «стандартизованных» стратегий интенсивного лечения критического пациента [4]. Так, ранее описанные подходы к временным показаниям к использованию методов заместительной почечной терапии (раннее применение методов ЗПТ по «внепочечным» показаниям) сталкиваются с трудностями невозможности использования данных методов в качестве стандарта у всех без исключения критических пациентов (необходимость в измерении количественных показателей удаляемых медиаторов, сложность в клинической интерпретации дезадаптивной системной воспалительной реакции). Собственно, подобные выводы делают и ряд исследователей [5–7]. Можно резюмировать, что интенсивная терапия может на данный момент своего развития решить конкретные задачи, но не может интегрировано восстановить критического пациента.

Существуют определенные трудности в реализации системной программы реабилитации и восстановления пациента в условиях ОРИТ. Прежде всего это касается проблем организационного характера. Известно, в таких отраслях практического здравоохранения, как кардиология, пульмонология, эндокринология, неврология широкое распространение получили регистровые исследования. Регистровые исследования, равно как и обработка больших баз данных социальных и страховых служб позволяют определиться с эпидемиологией и выделить некие системные факторы организации

оказания помощи при тех или иных заболеваниях [8, 9]. Однако в российской реаниматологии подобного подхода не существует в силу как объективных причин («погруженность» койки отделения реанимации в профили оказания помощи – кардиология, неврология, отсутствия четкого стандарта отчетности службы анестезиологии и реаниматологии, отсутствие связки между результатами регистров и организационными решениями в плане выделения дополнительных ресурсов/перераспределения ресурсов, отсутствия явного решения проблемы «хронического критического пациента»), так и субъективными причинами (отсутствие интереса большинства сотрудников ОРИТ в реализации положительных отдаленных исходов критического пациента, нежелание расходовать ограниченные ресурсы ОРИТ на пациента, который, вероятно, не будет демонстрировать быстрый положительный исход в ближайшие несколько недель, что особенно важно в условиях смешанного «терапия-хирургия» характера российских ОРИТ). Следует признать, что объективные проблемы в отношении концепции системного восстановления преобладают над субъективными. Доказательством актуальности и обоснованности системного подхода к восстановлению критического пациента могут быть работы группы профессора Iwashyna T.J. и соавторов. В одной из работ в ходе анализа базы данных MediCare было показано, что в период 1996–2008 гг. в госпитали США поступили не менее 3000000 пациентов возрастом более 65 лет.

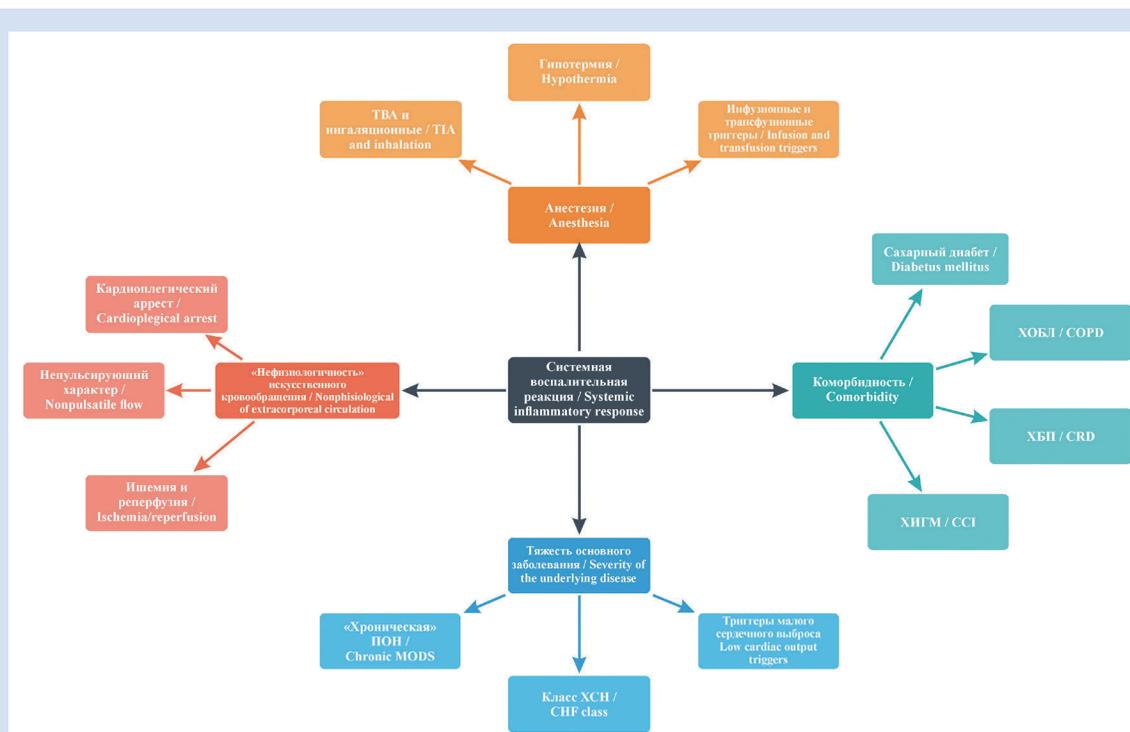


Рисунок 1. Схема формирования персистенции ПОН и факторов и событий риска (на модели пациента, оперированного в условиях искусственного кровообращения по поводу патологии сердца)

Примечание: ТВА – тотальная внутривенная анестезия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХБП – хроническая болезнь почек; ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга; ПОН – полиорганной недостаточности; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Figure 1. The scheme of persistent MODS formation, risk factors and events (on the model of the patient who underwent cardiac surgery under cardiopulmonary bypass)

Note: TIA – transient ischemic attack; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; CRD – chronic renal disease; CCI – chronic cerebral ischemia; MODS – multiple organ dysfunction syndrome; CHF – chronic heart failure.

Эти пациент демонстрировали выживаемость на уровне 30–40%, ограниченность физической активности и инвалидность среди выживших составил не менее 2/3 пациентов, среди половины этих пациентов была определена когнитивная дисфункция, что в окончательном выражении значительно ограничивала социальную активность и комфортность жизни [10].

Этой же группой исследователей были предложены три гипотетических варианта восстановления критического пациента: (1) теория «большого удара», в условиях которой пациент навсегда теряет исходный физический и социальный статус и никогда более не возвращается к предыдущей активности, (2) теория

«медленного выгорания», в условиях которой пациент после выписки из ОРИТ и госпиталя длительное время имеет прогрессивное ухудшение социальной и физической активности, (3) теория «персистирующего рецидива», в условиях которой с течением времени пациент после выписки из ОРИТ и госпиталя имеет периодическое улучшение своей физической и социальной активности с персистирующим ухудшением [11].

Пациенты после критического состояния демонстрируют ряд патологических паттернов, которые носят характер хронических и с которыми необходимо соотноситься в ходе реализации программы восстановления пациента (см. Табл. 1).

Таблица 1. Патфизиологические паттерны восстановления критического пациента
Table 1. Pathophysiological patterns of the recovery after critical illness

Паттерн / Pattern	Основные характеристики / Main characteristics	Следствия / Effects
Индукцированная критическим состоянием иммуносупрессия [12] / Immunosuppression induced by a critical condition [12]	<ol style="list-style-type: none"> 1. % CD10-/CD16low среди всех нейтрофилов / % CD10-/CD16low among neutrophils 2. % CD62L dim среди нейтрофилов / % CD62L dim among neutrophils 3. Экспрессия CD86 на моноцитах / CD86 expression on the monocytes 4. Экспрессия HLA DR на моноцитах или содержание –mon-MDSC / HLA DR expression on the monocytes or content mon-MDSC 5. Экспрессия CX3CR1 на моноцитах / CX3CR1 expression on the monocytes 6. PMN-MDSC 7. Содержание дендритных клеток в крови / Dendryte cells blood count 8. Экспрессия HLA DR / HLA DR expression 9. Лимфопения / Lymphopenia 10. Экспрессия PD1 на Т-лимфоцитах / PD1 expression on the T-lymphocytes 11. Экспрессия PD-L1 на моноцитах / PD-L1 expression on the monocytes 12. Относительное содержание Treg в крови / Relative amount of Treg in blood 13. Экспрессия CD39+ на Treg / CD39+ expression on the Treg 14. Экспрессия BTLA и CTLA-4 на лимфоцитах / BTLA and CTLA-4 expression on the lymphocytes 	<ol style="list-style-type: none"> 1. «Истощение» и персистенция системной воспалительной реакции / Exhaustion and persistence of SIR 2. Катаболизм / Catabolism 3. Саркопения / Sarcopenia 4. Реактивация вторичных «молчащих» вирусов / ‘Silent’ secondary viruses reactivation 5. Сложности в отмене/выборе антибиотиков / Complexity in cancelling and choosing antibiotics
ОРИТ-связанная полинейропатия (дисфункция нервов и денервация) ОРИТ-связанная полимиопатия (мышечная атрофия и мышечная слабость) [13] / ICU-induced polyneuropathy (organ’s dysfunction and denervation), ICU – related polymyopathy (muscular atrophy and muscular weakness) [13]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Митохондриальная дисфункция / Mitochondrial disfunction 2. Аксональное повреждение за счет воздействия эндотоксинов, цитокинов и свободных радикалов на гематоневральный барьер и нарушения дистального соединения в мионевральном синапсе / Axonal alteration because of endotoxines, cytokines and free radicals on the haematoneural barrier and distal connection defects of myoneural synapse 3. Нейровоспалительный синдром / Neuroinflammatory syndrome 4. Нарушение мембранной деполяризации на фоне ацидоза, расстройств электролитного баланса и микроциркуляторного дистресса / Defect of membrane depolarization because of acidosis, electrolyte balance disorders and microcirculatory distress 5. Нарушение синтеза белков на фоне дисбаланса ростовых факторов и активного движения / Protein synthesis disorder because of grow factor and an active movement disbalance 6. Нарушение функции биогенеза митохондрий в миоцитах / Biogenesis function of mitochondria’s disorder in myocytes 7. Нарушение миофибриллярного взаимодействия / Myofibrillar interaction disfunction 8. Каналопатия натриевых каналов / Sodium channels channelopathy 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Отлучение от механической вентиляции в сочетании и при взаимном потенцировании хронического фиброза легких / Releasing from mechanical ventilation in common with mutual potentiating of chronicle ling fibrosis 2. Дисфункция диафрагмы / Diaphragm disfunction 3. Сложности в реабилитации и вертикализации / Rehabilitation and verticalization complexity 4. Дисфагия / Disphagia
Метаболический воспалительный комплекс [14] / Metabolic inflammatory complex [14]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Дисфункция митохондрий / Mitochondria’s disfunction 2. Выброс митДНК как аларминов в кровотока с персистенцией и поддержкой системной воспалительной реакции / Mtdna ejection as alarmines in the bloodstream with persistence and supporting of SIR 3. Взаимная индукция воспалительной реакции и гиперметаболизма за счет пересечения сигнальных путей (в частности NF-kB и HIF) / Mutual induction of inflammatory response and hypermethabolism because of signal ways interaction (NF-kB and HIF, for example) 4. Тканевая дизоксия (увеличение сверх нормы показателя доставки кислорода и адекватная тканевая перфузия и снижение локального органного потребления кислорода / Tissural disoxya (increasing of oxygen delivery level and adequate perfusion, local organic oxygen consumption decreasing) 5. Реализация эффекта Варбурга / Realization of Varburg’s effect 6. Ингибирование ферментов дыхательного цикла действием эндотоксинов / Enzymes of respiratory cycle inhibition by endotoxines 7. Ингибирование аутофагии / Autophagiya 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Катаболизм и саркопения / Catabolism and sarcopenia 2. Вторичные инфекции / Secondary infection

Хроническая рестриктивная дыхательная недостаточность [15] / Chronic restrictive respiratory failure [15]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Фиброзирование и гиалиноз мембран развиваются одновременно с острым воспалительным процессом и диффузным альвеолярным повреждением / Fibrosis and hyalinosis of membranes develop simultaneously with SIR and alveolar diffuse alteration 2. Повреждение гликокаликса в региональном легочном кровотоке / Glycocalyx injury of regional lung circulation 3. Вентилятор-индуцированное повреждение легких (баро-, волюмо-, био-, ателектотравма) / Ventilator associated lung injury (barotraumas, volumotraumas, atelectotraumas) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Трудности в отлучении пациента от механической вентиляции / Complexity of releasing from mechanical ventilation 2. Хронические инфекции / Chronic infections 3. Проблема «хронических дыхательных путей» / Issue of chronic airways
Хрупкость, индуцированная ОРИТ [16] / ICU-induced fragility [16]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Метаболический воспалительный комплекс \ Metabolic inflammatory complex 2. CBP \ SIR 3. Нейроэндокринные расстройства, ассоциированные с CBP \ SIR-associated neuroendocrine dysfunction 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Трудности в физической и когнитивной реабилитации \ Physical and cognitive rehabilitation issues 2. Трудности в ресоциализации \ Resocialization issues
Восстановление функции почек [17] / Kidneys function restoring [17]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Системный воспалительный ответ, дистантный эффект провоспалительных медиаторов на канальцевый эпителий почек \ SIR, a distant effect of pro-inflammatory mediators on the kidney's tubular epithelium 2. Коморбидность (сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия) как фон невосстановления функции почек при остром почечном повреждении \ Comorbidity as a reason of non-reparation of kidneys function during acute kidney injury (diabetes, arterial hypertension, etc.) 3. Модальность ЗПТ способна нивелировать восстановительный репаративный потенциал почек \ Modality of RRT can reduce the reparative kidney's potential 4. Фармакологическая агрессия \ Drug aggression 5. Гипоксия-индуцибельные транскрипционные факторы и старт фиброза \ Hypoxia-induced transcription factors and fibrosis beginning 6. Репарация за счет активности мезенхимальных стволовых клеток, дистантных факторов \ Reparation because of mesenchymal stem cells activity and distant factors 7. Активность факторов роста \ Growth factors activity 	Хроническая болезнь почек \ Chronic kidney disease
Восстановление когнитивных функций [18] / Cognitive functions restoring [18]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Шок / Shock 2. Делирий как причина отдаленных когнитивных последствий / Delirium leading to the distant cognitive consequences 3. Септическая энцефалопатия / Septic encephalopathy 4. Митохондриально-опосредованный апоптоз нейронов / Mediated by mitochondria neuronal apoptosis 5. Системная воспалительная реакция / SIR 6. Постстрессовая гипергликемия и инсулинорезистентность / Poststressial hyperglycemia and insulin resistance 7. Отказ от целе-ориентированной седации, избыточная седация / Rejection of target sedation, oversedation 8. Нейровоспалительный ответ / Neuroinflammatory response 9. Фармакологическая агрессия / Drug aggression 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Трудности в ресоциализации / Resocialization difficulties 2. Трудности в физической реабилитации / Physical rehab difficulties

Примечание: митДНК – митохондриальная ДНК, NF- κ B – ядерный фактор каппа би, HIF – гипоксия-индуцибельный фактор, BTLA – B- и T-лимфоцитарный аттенуатор, CTLA-4 – цитотоксический T-лимфоцитарный антиген 4, PMN-MDSC – полиморфноядерные супрессорные клетки миелоидного происхождения, CD – кластер дифференцировки, Treg – регуляторные T-клетки, HLA DR – антиген лейкоцитов человека, подтип DR, mon-MDSC – моноцитарные супрессорные клетки миелоидного происхождения, PD1 – белок программированной клеточной гибели, PD-L1 – лиганд рецептора программированной клеточной гибели, ЗПТ – заместительная почечная терапия, CX3CR1 – хемокиновый рецептор фракталкина, CBP – системная воспалительная реакция.

Note: mtDNA – mitochondrial DNA, NF- κ B – nuclear factor kappa bi, HIF – hypoxia-inducible factor, BTLA – B- and T-lymphocyte antigen 4, PMN-MDSC – polymorphonuclear suppressor cells of myeloid origin, CD – differentiate cluster, Treg – regulatory T-cells, HLA DR – human leucocyte antigene, DR-type, mon-MDSC – monocyte suppressor cells of myeloid origin, PD1 – programmed cell – protein of the programmed cell death, PD-L1 – programmed cell death receptor ligand, RRT – renal replacement therapy, CX3CR1 – chemokine receptor of fraktalkine, SIR – system inflammatory response.

Сложности в соблюдении и учете всех паттернов восстановления, описанных в Табл. 1, диктуют целесообразность изменения подходов к восстановлению критического пациента, вероятно, с позиции того факта, что все эти паттерны формируются уже в острой стадии критического состояния (первые несколько суток с момента госпитализации в ОРИТ). Предлагаемый алгоритм подобного воздействия представлен на Рис. 2.

Как российские, так и зарубежные группы исследователи предлагают учитывать принципиаль-

ные моменты, за счет которых могут изменены условия реализации интенсивного лечения [19–22]:

1. Собственно, использование отдаленных исходов критических пациентов как одного из критериев выбора того или иного метода терапии. Обусловлено это, например, таким фактом, что возраст, коморбидность и хрупкость пациента могут являться как факторами риска летальности в ОРИТ, так и оказывать модулирующее влияние на отдаленные следствия критических состояний. Стандартом оценки эффективности интенсивного лечения на данный момент

является или летальность в ОРИТ (летальность госпитальная) или летальность на 28 день, тогда как есть и иные факторы риска, которые реализуют себя именно через недели-месяцы после, казалось бы, успешной выписки из ОРИТ/госпиталя. Интерес представляет использование оценочных шкал (SPF) в практике критических состояний, несмотря на то, что исходно шкалы подобного плана валидировались для нерезанимационной патологии.

2. Ресоциализация и роль семьи. Интенсивная терапия, ориентированная на семью и эффективность данной концепции, подтверждается рядом исследований, которые демонстрируют снижение тревожности, постстрессовой депрессии, быстрейшую ресоциализацию критического пациента и улучшение качества жизни при условии активного вовлечения членов семьи в процесс немедицинского и реабилитационного комплекса мероприятий. Важным является и процесс подготовки членов семьи для возвращения критического пациента в нормальный для последнего статус с реализацией телемедицинских консультаций и школ обучения семьи основным этапам реабилитации, обратного контроля за действиями и когнитивной реабилитации пострадавшего родственника.

3. Выбор седации в ходе проведения интенсивной терапии. Использование современных протоколов седации с достижением «легкой» седации, ориентация на препараты с отсутствием кумуляции, внедрение ежедневных пауз для реоценки и установления целей седации, по мнению ряда исследователей, позволяет снизить когнитивный дефицит в ближайшие и отдаленные периоды наблюдения,

длительность механической вентиляции, корректировать вероятность циркадных дисритмий.

4. Реанимационный делирий. Делирий, факт его наличия, длительность и тип (реактивность) – важнейший независимый фактор отдаленных неблагоприятных когнитивных дисфункций критического пациента, летальности в реанимации и смертности в постгоспитальный период. Выявляемость делирия в ОРИТ остается низкой даже по данным зарубежных авторов, тогда как информации по российским клиникам нет. Важным и интересным в данной ситуации является активное внедрение так называемых протоколов оценки делирия и мониторинг состояния пациентов с обоснованным использованием нефармакологических способов профилактики и лечения. Ряд исследований демонстрирует, что внедрение алгоритмов улучшает выживаемость в ОРИТ и снижает частоту депрессий в отдаленный период наблюдения.

Заключение

Новый фенотип «пациент после критического состояния» – комплексное сочетание ряда довольно сложных паттернов (индуцированная критическим состоянием иммуносупрессия, ОРИТ-связанная полинейропатия (дисфункция нервов и денервация), ОРИТ-связанная полимиопатия (мышечная атрофия и мышечная слабость), метаболический воспалительный комплекс, хроническая рестриктивная дыхательная недостаточность, хрупкость, индуцированная ОРИТ, восстановление функции почек, восстановление когнитивных функций). Данные паттерны следует учитывать в ходе составления программ восстановления пациента после критического состояния. Оценка отдаленных исходов может быть рассмотрена как один из критериев эффективности интенсивной терапии.

Конфликт интересов

Е.В. Григорьев заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Михайлова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.Л. Шукевич заявляет об отсутствии конфликта интересов. Г.П. Плотников заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.С. Радвилко заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Г. Матвеева заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.



Рисунок 2. Направления системы восстановления критического пациента

Figure 2. Rehabilitation of critically ill patients

Информация об авторах

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

Author Information Form

Grigoriev Evgeny V., MD, PhD, Professor of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Research and Clinical Issues, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; Chairman of the Department of Intensive Care, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University”

бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8370-3083

Михайлова Алена Александровна, студент Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0246-3466

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; профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5708-2463

Плотников Георгий Павлович, доктор медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. академика А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4291-3380

Радивилко Артем Сергеевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории критических состояний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8743-4466

Матвеева Вера Геннадьевна, старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3291-4865

of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8370-3083

Mikhailova Alena A., student at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0246-3466

Shukevich Dmitriy 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; Professor at the Department of Intensive Care, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5708-2463

Plotnikov Georgiy P., MD, PhD, Head of the ICU Department at A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4291-3380

Radivilko Artem S., MD, PhD, senior researcher at the Laboratory of Critical Conditions, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8743-4466

Matveeva Vera G., PhD, senior researcher at the Laboratory of Cell Technologies, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3291-4865

Вклад авторов в статью

ГЕВ – вклад в концепцию исследования, анализ данных, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ШДЛ – вклад в концепцию исследования, анализ данных, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ППП – вклад в концепцию исследования, анализ данных, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

МВГ – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

РАС – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ММА – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Author Contribution Statement

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

ShDL – contribution to the concept of the study, data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

PGP – contribution to the concept of the study, data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gill T.M., Gahbauer E.A., Han L., Allore H.G. Trajectories of disability in the last year of life. *N Engl J Med*. 2010;362(13):1173–80. doi: 10.1056/NEJMoa0909087
2. Mehlhorn J., Freytag A., Schmidt K., Brunkhorst F.M., Graf J., Troitzsch U. et al. Rehabilitation interventions for postintensive care syndrome: a systematic review. *Crit Care Med*. 2014;42(5):1263–71. doi: 10.1097/CCM.000000000000148
3. Griffiths J., Hatch R.A., Bishop J., Morgan K., Jenkinson C., Cuthbertson B.H. et al. An exploration of social and economic outcome and associated health-related quality of life after critical illness in general intensive care unit survivors: a 12-month follow-up study. *Crit Care*. 2013;17(3):R100. doi: 10.1186/cc12745
4. Angus D.C., Carlet J., 2002 Brussels Roundtable Participants. Surviving intensive care: a report from the 2002 Brussels Roundtable. *Intensive Care Med*. 2003;29(3):368–77. doi: 10.1007/s00134-002-1624-8
5. Барбараш Л.С., Попков А.Н., Херасков В.Ю., Плотников Г.П., Шукевич Д.Л., Григорьев Е.В. Эффективность заместительной почечной терапии при кардиогенном шоке, осложненном полиорганной недостаточностью. *Общая реаниматология* 2011, 7 (5): 32–35. doi: 10.15360/1813-9779-2011-5-32.
6. Bellomo R., Kellum J.A., Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet*. 2012;380:756–66. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61454-2
7. Payen D., Lukaszewicz A.C., Legrand M., Gayat E., Faivre V., Megarbane B. et al. A multi-centre study of acute kidney injury in severe sepsis and septic shock: association with inflammatory phenotype and HLA genotype. *PLoS One*. 2012;7:e35838. doi: 10.1371/journal.pone.0035838
8. Herridge M.S. Recovery and long-term outcome in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Clin*. 2011 Jul;27(3):685–704. doi: 10.1016/j.ccc.2011.04.003.
9. Hill A.D., Fowler R.A., Pinto R., Herridge M.S., Cuthbertson B.H., Scales D.C. Long-term outcomes and healthcare utilization following critical illness—a population-based study. *Crit Care*. 2016 Mar 31;20:76. doi: 10.1186/s13054-016-1248-y.
10. Iwashyna T.J., Viglianti E.M. Patient and Population-Level Approaches to Persistent Critical Illness and Prolonged Intensive Care Unit Stays. *Crit Care Clin*. 2018 Oct;34(4):493–500. doi: 10.1016/j.ccc.2018.06.001.
11. Kahn J. M., Werner R. M., Carson, S. S., Iwashyna, T. J. Variation in Long-Term Acute Care Hospital Use After Intensive Care. *Medical Care Research and Review*. 2012; 69(3), 339–350. doi: 10.1177/1077558711432889
12. Григорьев Е.В., Матвеева В.Г., Шукевич Д.Л., Радивилко А.С., Великанова Е.А., Ха-нова М.Ю. Индуцированная иммуносупрессия в критических состояниях: диагностические возможности в клинической практике. *Бюллетень сибирской медицины* 2019, 18(1): 18–30. doi: 10.20538/1682-0363-2019-18-1.
13. Yang T., Li Z., Jiang L., Wang Y., Xi X. Risk factors for intensive care unit-acquired weakness: A systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2018 Aug;138(2):104–114. doi: 10.1111/ane.12964. Epub 2018 May 29. doi: 10.1111/ane.12964
14. Kaneki M. Metabolic inflammatory complex in sepsis: septic cachexia as a novel therapeutic target. *Shock*. 2017 Dec;48(6):600–609. doi: 10.1097/SHK.0000000000000906
15. Chiumello D., Coppola S., Froio S., Gotti M. What's Next After ARDS: Long-Term Outcomes. *Respiratory Care* May 2016, 61 (5) 689–699; doi: 10.4187/respcare.04644
16. Bagshaw S.M., Stelfox H.T., McDermid R.C., Rolfson D.B., Tsuyuki R.T., Baig N. et al. Association between frailty and short- and long-term outcomes among critically ill patients: a multicentre prospective cohort study. *CMAJ*. 2014;186(2):E95–102.
17. Forni L. G., Darmon M., Ostermann M., Oudemans-van Straaten H. M., Pettilä V., Prowle J. R., Schetz M., Joannidis M. Renal recovery after acute kidney injury. *Intensive Care Med*. 2017; 43(6): 855–866. doi: 10.1007/s00134-017-4809-x
18. Annane D., Sharshar T. Cognitive decline after sepsis. *Lancet Respir Med*. 2015 Jan;3(1):61–9. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70246-2.
19. Пономаренко Г.Н., Щеголев А.В. Нейрореанимационная реабилитация – «понятийная смута» (перспективы системного развития ранних восстановительных мероприятий). *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2015, 14 (5): 40–45.
20. Белкин А.А., Алашеев А.М., Левит А.Л., Халин А.В. Обоснование реанимационной реабилитации в профилактике и лечении синдрома «после интенсивной терапии» (ПИТ-синдром). *Вестник восстановительной медицины*. 2014; 1: 37–43.
21. Azoulay E., Vincent J.L., Angus D.C., Arabi Y.M., Brochard L., Brett S.J. et al. Recovery after critical illness: putting the puzzle together – a consensus of 29. *Crit Care*. 2017; 21(1): 296. doi: 10.1186/s13054-017-1887-7
22. Аргунова Ю.А., Помешкина С.А., Иноземцева А.А. Возможности физических тренингов как фактора ишемического прекодиционирования перед выполнением коронарного шунтирования (обзор литературы). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017;(3):166–174. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-6-3-166-174>.

REFERENCES

1. Gill T.M., Gahbauer E.A., Han L., Allore H.G. Trajectories of disability in the last year of life. *N Engl J Med*. 2010;362(13):1173–80. doi: 10.1056/NEJMoa0909087
2. Mehlhorn J., Freytag A., Schmidt K., Brunkhorst F.M., Graf J., Troitzsch U. et al. Rehabilitation interventions for postintensive care syndrome: a systematic review. *Crit Care Med*. 2014;42(5):1263–71. doi: 10.1097/CCM.000000000000148
3. Griffiths J., Hatch R.A., Bishop J., Morgan K., Jenkinson C., Cuthbertson B.H. et al. An exploration of social and economic outcome and associated health-related quality of life after critical illness in general intensive care unit survivors: a 12-month follow-up study. *Crit Care*. 2013;17(3):R100. doi: 10.1186/cc12745
4. Angus D.C., Carlet J., 2002 Brussels Roundtable Participants. Surviving intensive care: a report from the 2002 Brussels Roundtable. *Intensive Care Med*. 2003;29(3):368–77. doi: 10.1007/s00134-002-1624-8
5. Barbarash L.S., Popkov A.N., Kheraskov V.Y., Plotnikov G.P., Shukevich D.L., Grigoryev E.V. Efficiency of Renal Replacement Therapy for Cardiogenic Shock Complicated by Multiorgan Dysfunction. *General Reanimatology*. 2011;7(5):32. (In Russian) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2011-5-32>
6. Bellomo R., Kellum J.A., Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet*. 2012;380:756–66. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61454-2
7. Payen D., Lukaszewicz A.C., Legrand M., Gayat E., Faivre V., Megarbane B. et al. A multi-centre study of acute kidney injury in severe sepsis and septic shock: association with inflammatory phenotype and HLA genotype. *PLoS One*. 2012;7:e35838. doi: 10.1371/journal.pone.0035838
8. Herridge M.S. Recovery and long-term outcome in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Clin*. 2011 Jul;27(3):685–704. doi: 10.1016/j.ccc.2011.04.003.
9. Hill A.D., Fowler R.A., Pinto R., Herridge M.S., Cuthbertson B.H., Scales D.C. Long-term outcomes and healthcare utilization following critical illness—a population-based study. *Crit Care*. 2016 Mar 31;20:76. doi: 10.1186/s13054-016-1248-y.
10. Iwashyna T.J., Viglianti E.M. Patient and Population-Level Approaches to Persistent Critical Illness and Prolonged Intensive Care Unit Stays. *Crit Care Clin*. 2018 Oct;34(4):493–500. doi: 10.1016/j.ccc.2018.06.001.
11. Kahn J. M., Werner R. M., Carson, S. S., Iwashyna, T. J. Variation in Long-Term Acute Care Hospital Use After Intensive Care. *Medical Care Research and Review*. 2012; 69(3), 339–350. doi: 10.1177/1077558711432889
12. Grigoryev E.V., Matveeva V.G., Shukevich D.L., Radivilko

- A.S., Velikanova E.A., Khanova M.Y. Induced immunosuppression in critical care: diagnostic opportunities in clinical practice. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(1):18-29. (In Russian) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-18-29>
13. Yang T., Li Z., Jiang L., Wang Y., Xi X. Risk factors for intensive care unit-acquired weakness: A systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2018 Aug;138(2):104-114. doi: 10.1111/ane.12964. Epub 2018 May 29. doi: 10.1111/ane.12964
14. Kaneki M. Metabolic inflammatory complex in sepsis: septic cachexia as a novel therapeutic target. *Shock*. 2017 Dec;48(6):600-609. doi: 10.1097/SHK.0000000000000906
15. Chiumello D., Coppola S., Froio S., Gotti M. What's Next After ARDS: Long-Term Outcomes. *Respiratory Care* May 2016, 61 (5) 689-699; doi: 10.4187/respcare.04644
16. Bagshaw S.M., Stelfox H.T., McDermid R.C., Rolfson D.B., Tsuyuki R.T., Baig N. et al. Association between frailty and short- and long-term outcomes among critically ill patients: a multicentre prospective cohort study. *CMAJ*. 2014;186(2):E95-102.
17. Forni L. G., Darmon M., Ostermann M., Oudemans-van Straaten H. M., Pettilä V., Prowle J. R., Schetz M., Joannidis M. Renal recovery after acute kidney injury. *Intensive Care Med*. 2017; 43(6): 855-866. doi: 10.1007/s00134-017-4809-x
18. Annane D., Sharshar T. Cognitive decline after sepsis. *Lancet Respir Med*. 2015 Jan;3(1):61-9. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70246-2.
19. Ponomarenko G.N., Shchegolev A.V. The neuroresuscitative rehabilitation - the "conceptual chaos" (on the prospects for the systematic development of the early rehabilitative measures). *Fizioter-terapiya, Bal'neologiya i Reabilitatsiya*. 2015; 14 (5): 40-45. (In Russian)
20. Belkin A.A., Alashev A.M., Levit A.L., Halin A.V. Obosnovaniye reanimatsionnoi reabilitatsii v profilaktike e lechenii sindroma "posle intensivnoi terapii" (PIT-sindrom). *Vestnik voss-tanovitel'noy meditsiny*. 2014. 1: 37-43. (In Russian)
21. Azoulay E., Vincent J.L., Angus D.C., Arabi Y.M., Brochard L., Brett S.J. et al. Recovery after critical illness: putting the puzzle together – a consensus of 29. *Crit Care*. 2017; 21(1): 296. doi: 10.1186/s13054-017-1887-7
22. Argunova Y.A., Pomeschkina S.A., Inozemtseva A.A. Potential benefits of exercise training as a factor of ischemic preconditioning prior to coronary artery bypass grafting (re-view). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017;(3):166-174. (In Russian) <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-6-3-166-174>

Для цитирования: Е.В. Григорьев, А.А. Михайлова, Д.Л. Шукевич, Г.П. Плотников, А.С. Радивилко, В.Г. Матвеева. Восстановление критических пациентов – системный подход. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019; 8 (2): 116-124. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-116-124

To cite: E.V. Grigoryev, A.A. Mikhailova, D.L. Shukevich, G.P. Plotnikov, A.S. Radivilko, V.G. Matveeva. A comprehensive approach to the management of critically ill patients. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019; 8 (2): 116-124. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-116-124

УДК 616.831-005.4-073.756.8

DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-2-125-134

ДИАГНОСТИКА ВЕНОЗНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА. ЧАСТЬ I (КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ). ОБЗОР

С.Е. Семенов¹✉, И.В. Молдавская², Е.А. Юркевич¹, М.Г. Шатохина³, А.С. Семенов⁴

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; ²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л. С. Барбараша», Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; ³Медицинский Институт им. Березина Сергея, ул. Чкалова 5а, Кемерово, Российская Федерация, 650099; ⁴Радиологическая врачебная практика Вольфганга Теобальда, ул. Лотарингская, 31, Саарланд, Германия, 66740

Основные положения

- Венозный инсульт является недооцененным клиническим феноменом, который характеризуется неспецифическими проявлениями (головная боль) и быстрым регрессом неврологической симптоматики. Расширение объема лучевых методов исследования и дифференцированный подход к использованию последних позволяют усилить верификацию венозного инсульта, увеличив цифру до 2,4 % всей популяции пациентов с ОНМК.

Резюме

Венозный инсульт, являясь «относительно неизвестным цереброваскулярным заболеванием», встречается от 0,5% до 5% от всех случаев инсульта. Определенная «настороженность» в отношении венозного инсульта, а также расширение объема лучевых методов исследования от обязательной бесконтрастной компьютерной томографии (КТ) до выполнения ангиографических и перфузионных КТ- и МР-методик, диффузионной магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволили на нашем опыте поднять количество диагностированного и верифицированного венозного ишемического инсульта с 0,4% от общего количества пролеченных с инсультом пациентов до 2,4%, то есть в 6 раз за 5 лет целенаправленного изучения этой патологии. При поражении синусов общемозговые симптомы зависят от массивности и скорости нарастания тромбоза, а очаговая неврологическая симптоматика многообразна и во многом определяется локализацией тромбоза и сохранностью коллатерального кровотока, а также возрастом пациента и степенью прогрессирования отека головного мозга. Общемозговая симптоматика неспецифична и может встречаться в той или иной степени выраженности при любой локализации патологического процесса. Применение оценочных шкал, таких как National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Bartel, Rankin не позволило достоверно определить венозный характер острого ишемического инсульта. Ведущим симптомом явилась головная боль со значением по визуально-аналоговой шкале равным в среднем $7,3 \pm 1,6$. Просматривалась тенденция к менее выраженному неврологическому дефициту при поступлении и более легкой степени инвалидизации при выписке в результате венозного инсульта. В клиническом течении венозного инсульта отмечается тенденция к быстрому регрессу очаговой симптоматики и неврологического дефицита в большинстве случаев, в отличие от артериального ишемического инсульта.

Ключевые слова

Церебральный венозный тромбоз • Венозный инсульт • Клинический полиморфизм • Головная боль

Поступила в редакцию: 20.04.19; поступила после доработки: 10.05.19; принята к печати: 28.05.19

DIAGNOSIS OF VENOUS ISCHEMIC STROKE. PART I (CLINICAL POLYMORPHISM). A REVIEW ARTICLE

S.E. Semenov¹✉, I.V. Moldavskaia², E.A. Yurkevich¹, M.G. Shatokhina³, A.S. Semenov⁴

¹Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002; ²Kemerovo State Budgetary Healthcare Institution "Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary n.a. academician L.S. Barbarash", 6, Sosnovy Blvd., Kemerovo, Russian

Для корреспонденции: Семенов Станислав Евгеньевич, e-mail: dr_semenov_s@mail.ru; адрес: 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновский бульвар, д. 6

Corresponding author: Semenov Stanislav E., e-mail: dr_semenov_s@mail.ru; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnoviy Blvd.

Federation, 650002; ³Medical Institute named after Berezin Sergey, 5a, Chkalova, Kemerovo, Russian Federation, 650099; ⁴Praxis Wolfgang Theobald Facharzt für Radiologie, 31, Lothringer Str., Saarlouis, Saarland, Germany, 66740

Highlights

• Venous stroke is an underestimated clinical phenomenon with nonspecific manifestations (headache) and rapid regression of neurological symptoms. The expansion of radiologic diagnostic methods and a differentiated approach to the use of the latter allow us to improve the verification of venous stroke, increasing it up to 2.4% among all the patients with stroke.

Abstract

Venous stroke being “relatively unknown cerebrovascular disease” occurs in 0.5–5% of all strokes. Specific diagnostic concerns to venous stroke and the expansion of the volume of radiologic examinations from routinely used non-contrast CT to angiographic and perfusion CT- and MRI, diffusion MRI allowed us to increase the number of diagnosed and verified venous ischemic stroke from 0.4% of all strokes treated in our center to 2.4%, resulting in a 6-fold increase within the 5-year period. Symptoms of cerebral venous sinus thrombosis depend on the size and the growth rate of thrombus. In addition, focal neurological symptoms are diverse and largely dependent on thrombus localization and safety of collateral blood flow, as well as patients’ age and severity of cerebral edema. Cerebral symptoms are nonspecific and may occur in varying degrees of severity related to the localization of the pathological process. The routinely used assessment scales such as the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Bartel Index, Rankin Scale do not reliably identify this type of acute ischemic stroke. The leading symptom is headache with the mean visual analogue scale of 7.3 ± 1.6 . The tendency towards a less pronounced neurologic deficit at admission and mild disability status at discharge have been found among patients with venous stroke. The clinical course of venous stroke mostly demonstrated a tendency towards rapid regression of focal symptomatology and neurological deficit in comparison with arterial ischemic stroke.

Keywords

Cerebral venous sinus thrombosis • Venous stroke • Clinical polymorphism • Headache

Received: 20.04.19; received in revised form: 10.05.19; accepted: 28.05.19

Список сокращений

АИ	– артериальный ишемический инсульт	МРТ	– магнитно-резонансная томография
ВИ	– венозный инсульт	ЦВД	– центральное венозное давление
ИИ	– артериальный ишемический инсульт (группа включает атеротромботический и кардиоэмболический инсульты)	ЦВСТ	– церебральный венозный синустромбоз
КТ	– компьютерная томография	ЦВТ	– церебральный венозный тромбоз
КЭИ	– кардиоэмболический инсульт	АНА	– American Heart Association
МКБ-10	– международная классификация болезней десятого пересмотра	АНА	– American Stroke Association
		NIHSS	– оценочная шкала National Institutes of Health Stroke Scale

Терминология «венозной ишемии» и место венозного инсульта в классификациях нарушений церебрального кровообращения.

Венозный инсульт считается «относительно неизвестным цереброваскулярным заболеванием», встречается от 0,5% до 5% от всех случаев инсульта [1], а по данным American Heart Association/American Stroke Association (АНА/АНА) 2011, в 0,5–1% от всех инсультов [2]. Указывается, что в 3% случаев инсульта причиной является церебральный венозный тромбоз (ЦВТ) [3], а инфаркты таламуса и базальных ганглиев при ЦВТ в глубоких венозных структурах (внутренние вены мозга, вена Галена, прямой синус) происходят в 16% случаев [2]. Ранее тромбозы внутричерепных вен и синусов вообще регистрировались, в основном, только прозек-

торами, по данным которых, «общая частота тромбозов мозговых вен и внутричерепных синусов колебалась от 0,97% до 1,2% на 10000 вскрытий, что свидетельствовало о том, что эти состояния, хотя и не являются частой патологией, но не представляли исключительной казуистики в повседневной деятельности прозектур». Отношение к этой патологии, тем не менее было как к несущественной даже среди прозекторов. Заключение о ЦВТ при его регистрации в описании отражалось в патологоанатомическом диагнозе примерно в половине случаев [4]. По данным АНА/АНА от 2011 г., в ряду протромботических факторов церебрального венозного синустромбоза (ЦВСТ) с высокой доказательностью и сильной причинно-следственной ассоциацией оказались только тромбофилии наследственной этиологии,

использование женщинами оральных контрацептивов и гипергомоцистеинемия [2].

Венозная энцефалопатия, как дистрофия мозга при некомпенсированной форме венозного застоя, включает комплекс симптомов, описанных М. И. Холоденко (1963) и Е. В. Шмидтом (1975): гипертензионный (псевдотуморозный) синдром; синдром рассеянного мелкоочагового поражения мозга (асимметрия рефлексов, нистагм, ослабление фотореакций и корнеальных рефлексов); беттолепсию и астенический синдром [5, 6]. Классификация сосудистых поражений головного мозга Е.В. Шмидта и Т.А. Максудова, впервые опубликованная в 1971 г., так категоризирует церебральные сосудистые нарушения, не связанные с кровоизлиянием:

В. Инсульт.

4. Ишемический инсульт (инфаркт).

4.0. Церебральный ишемический инсульт:

4.0.0. При поражении прецеребральных магистральных артерий;

4.0.1. При поражении церебральных артерий;

4.0.2. При эмболии церебральных артерий.

Г. Прогрессирующие нарушения мозгового кровообращения.

2. Дисциркуляторная энцефалопатия.

2.0. Атеросклеротическая.

2.2. Венозное и др. или неуточненные нарушения мозгового кровообращения.

В отличие от инсульта артериального, имеющего подробнейшую категоризацию, венозное нарушение мозгового кровообращения составляет лишь причину дисциркуляторной энцефалопатии. По образному выражению А.И. Федина, «нарушение венозного кровообращения головного мозга можно назвать Золушкой церебральной сосудистой патологии» [7].

В последнее время появились дополнения клинической классификации [8], в том числе с упоминанием клиники инсульта:

1. Астеновегетативный синдром;

2. Ангиодистонический синдром;

3. Психопатологический синдром;

4. Псевдотуморозный (гипертензионный) синдром;

5. Микроочаговый синдром;

6. Беттолепсия;

7. Инсультообразный синдром.

В этой классификации появляется уже инсультообразный синдром венозной энцефалопатии.

Прогрессирующая венозная энцефалопатия развивается медленно на фоне венозного застоя «вследствие сужения или закупорки просвета магистральных венозных структур» [6]. Прогрессирующим называют также инсульт, при котором неврологическая симптоматика нарастает постепенно, ступенчато или происходит циклическая волнообразная смена некоторого улучшения состояния на его ухудшение. Нарастание неврологической симптоматики при этом связывается, в том числе, и с нарастанием отека. Прогрессирующий инсульт отмечается примерно у 20–30% больных с ин-

фарктом мозга [9]. Ведущий синдром при этом – внутричерепная гипертензия из-за повышения венозного и ликворного давления [10, 11]. При венографических исследованиях у 50% такого рода пациентов обнаруживается затруднение венозного оттока [12].

Диагностика инсульта в РФ происходит в соответствии с критериями международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10). Если артериальный инсульт в результате закупорки артерий без развития инфаркта представлен в МКБ-10, то венозный инсульт без кровоизлияния или без развития инфаркта не имеет такого отражения. Так, в МКБ-10 выделяется «I63.6 Инфаркт мозга, вызванный тромбозом вен мозга, непирогенный» – Code I63.6 Cerebral infarction due to cerebral venous thrombosis, nonpyogenic (WHO Library Cataloguing-in-Publication Data International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision, edition 2010). В практике при ретроспективной диагностике венозного инсульта среди первично установленных кодов в истории болезни встречаются также коды, соответствующие следующим нозологиям: «Неспецифический церебральный инфаркт» – Code I63.9 Cerebral infarction, unspecified, Code I63.8 «Церебральный инфаркт другой этиологии» – Other cerebral infarction. Встречается в литературе и такой термин, как «ишемический инсульт, обусловленный венозным тромбозом» [13]. Чаще используется термин «венозный инфаркт вследствие венозного тромбоза», который «достаточно плохо диагностируется, так как нередко на фоне иногда тяжёлого общего состояния больного клинические симптомы носят неспецифический характер». В рекомендациях АНА/ASA 2011 г. по диагностике и лечению ЦВСТ причиной появления очаговой симптоматики при ЦВСТ указывается «венозная ишемия» [2].

В России чаще используется этиопатогенетическая классификация расстройств мозгового кровообращения [14], в которой помимо факторов артериального происхождения имеют место и определенные формы нарушений церебрального венозного кровообращения:

1. Церебральные венозные дистонические дисрегуляторные нарушения (венозная дистония).

2. Церебральные венозные нарушения застойно-гипоксического характера при механическом затруднении венозного оттока из полости черепа:

а). При поражении интракраниальных путей венозного оттока;

б). При поражении магистральных экстракраниальных путей венозного оттока;

в). При застое в малом круге кровообращения.

Эпидемиологические аспекты венозного инсульта в связи с различными уровнями целевой «настороженности» и диагностических подходов.

В целенаправленном исследовании выборку пациентов с диагнозом ВИ произвели за два периода: с 2007 по 2009 гг. и с 2011 по 2012 гг.

В первую часть выборки пациентов с венозным инсультом (ВИ) вошло 36 пациентов из пролеченных с диагнозом «I63.6 Инфаркт мозга, вызванный тромбозом вен мозга, непиогенный» (МКБ-10), результаты клинического и радиологического обследования которых были оценены ретроспективно с целью определения симптомокомплекса клинических и радиологических признаков этого довольно редкого заболевания. В период 2007, 2008 и 2009 гг. применялся повсеместно используемый подход в нейровизуализации, который включал диагностику инсульта на основании данных конвенциональных компьютерных томографий (КТ) или магнитно-резонансных томографий (МРТ), выполненных в небольшой части случаев КТ- или МР- ангиографических и перфузионных методик. В течение этого периода общее количество пациентов с инсультом составило 2348, из них с венозным инсультом – 11 (0,4%). Нечастое использование томоангиографических методик в первом периоде было обусловлено «условной достаточностью» [15] для рентгенологов обнаружения очага пониженной плотности при КТ или очага с повышенным на T2WI, FLAIR, DWI изображениях при МРТ, который располагался бы в бассейне одной из артерий Виллизиева круга. Обычно нейровизуализация на этом и завершалась. Этому способствовало и то, что для пациентов с инсультом характерно тяжелое состояние, они часто неадекватны, возбуждены. Все это затрудняет процесс диагностики. Из-за этого же диагностические изображения часто отличаются динамической нерезкостью. Продолжение обследования требует неподвижности пациентов, но введение пациента в наркоз в большинстве случаев невозможно именно из-за тяжести их состояния. Все это в совокупности уменьшало вероятность диагностики венозного инсульта и, вероятнее, вело к причислению пациентов с этим заболеванием к легиону перенесших артериальный инсульт. Необходимо отметить, что в 17 случаях (0,7%) выраженной неврологической симптоматики инсульта у пациентов, поступавших в стационар в этот период, при конвенциональных КТ и МРТ никаких очаговых изменений выявлено не было ни в острый, ни в отдаленный периоды заболевания.

В дальнейшем, во второй проспективной части исследования, выполненной в течение 2011–2012 гг., благодаря вступлению Кемеровской области в 2010 г. в Программу по совершенствованию медицинской помощи больным с инсультами круг диагностических процедур был расширен и стандартизирован. В данный период в области функционировал Региональный сосудистый центр (РСЦ) на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л. С. Барбараша». Во второй части в исследование вошло 35 пациентов с верифицированным диагнозом ВИ при ЦВТ или ЦВСТ без первичной геморрагии, что составило уже 2,4% от общего количества пациентов с инсультом. Пациенты с

ВИ были моложе пациентов с артериальным ишемическим инсультом (АИ), но разница по группам была недостоверной. Возраст в группе ВИ варьировался от 36 лет до 69 лет ($53,5 \pm 16,7$). По гендерному составу группы существенно не различались, во всех группах мужчин и женщин было примерно поровну, хотя, по данным литературы, пик заболеваемости приходится на третью декаду жизни с соотношением мужчин и женщин 1,5: 5 [16]. Вторым период неотложной диагностики инсульта (2011–2012 гг.) характеризовался активным применением КТ-, МР-ангиографии, КТ- и МР-перфузии, исследования выполнялись только на 64-срезовых компьютерных томографах и МР-томографе напряженностью поля 1,5 тесла. На основании анализа ретроспективной части нашего исследования, собственного опыта и опыта других исследователей, занимавшихся проблемой церебрального венозного тромбоза и венозного инсульта, был определен ряд диагностических нейровизуализационных процедур: ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов, транскраниальная доплерография интракраниальных сосудов, нативная (рутинная, бесконтрастная) КТ, перфузионная КТ, КТ-ангиография, МРТ (T2WI, FLAIR, T2*, DWI ($b = 1000$) + ADC-картирование, T1WI + МРТ с контрастным усилением), контрастная и бесконтрастная перфузионные МР-методики. Выполнение МР- и/или КТ-ангиографии позволяло уточнить, поражение какого магистрального интракраниального сосуда (артериального или венозного) имело место и привело к развитию инсульта, определить локализацию и протяженность окклюзии, состояние перфузии очага. В этом периоде исследования пациентов с выраженной неврологической симптоматикой инсульта, у которых не было выявлено очаговых изменений при конвенциональных КТ и МРТ, оказалось 8 (0,5%). Однако расширенный протокол исследования позволил обнаружить патологические изменения при выполнении перфузионных и диффузионных методик.

Определенная «настороженность» в отношении интересующей патологии (венозного инсульта), а также расширение объема лучевых методов исследования с выполнением перфузионных КТ- и МР-методик, диффузионной МРТ, составляющих основу для формирования заключения о наличии перфузионно-диффузионного несоответствия (perfusion-diffusion mismatch), позволили поднять количество диагностированного венозного инсульта с 0,4% от общего количества пролеченных с инсультом пациентов до 2,4%, то есть в 6 раз за 5 лет целенаправленного изучения этой патологии [17]. Необходимо отметить, что в последующие за окончанием исследования 4 года выявляемость венозного инсульта снизилась до 1% от общего количества случаев ишемического инсульта, что, вероятно, связано с уменьшением частоты выполнения ангиографических и перфузионных методик КТ и МРТ в этот период.

Группы сравнения в исследовании были сформированы из 35 пациентов с артериальным (ишемическим)

атеротромботическим инсультом, а также 46 пациентов с кардиоэмболическим инсультом (КЭИ), зарегистрированных для включения в общероссийский регистр инсульта от РСЦ в течение 2011 года, размеры очагов инсульта у которых были сходны с размерами очагов ВИ. Почему мы сравнивали между собой именно эти группы? Венозный застой не играет практически никакой роли в патогенезе атеротромботического инсульта, свойственен для ВИ и ЦВСТ, которые «... связываются со стазом крови» [18], в меньшей степени сопровождает КЭИ, но все же может играть какую-либо роль, определяя исходное состояние мозга.

Клинический полиморфизм венозного ишемического инсульта.

Клинический полиморфизм ишемического инсульта в целом зависит как от разнообразия причин, так и от патофизиологических особенностей [9]:

1. Темпа формирования инфаркта (медленный тромбоз или внезапная эмболия);
2. Состояния коллатерального кровообращения, калибра окклюзированного сосуда и протяженности закупорки;
3. Состояния общей гемодинамики, артериального и перфузионного давления;
4. Цереброваскулярной реактивности и механизмов ауторегуляции;
5. Изменений реологических свойств крови, гемостаза и других факторов.

В полной мере это касается и ВИ при ЦВСТ. Течение ЦВСТ подразделяется на острое (симптомы развиваются менее чем за 48 часов) – у 28–35% пациентов, подострое (48 часов – 30 дней) – 42% и хроническое (более 30 дней) – 25–30% [19, 20].

Неврологическая симптоматика при ЦВСТ наиболее часто манифестирует подостро от 3 дней до 1 месяца (в 50–80% случаев), но отмечается и острое начало (в 20–30% случаев). Согласно данным исследования ISCVT [21], выявляются следующие симптомы:

- двигательные нарушения – 42%;
- судорожный синдром – 37% (в т. ч. эпилептический статус – в 13%);
- психомоторное возбуждение – 25%;
- афазия – 18%;
- зрительные нарушения – 13%;
- угнетение сознания (оглушение, сопор, кома) – 13%;
- нарушения иннервации черепных нервов – 12%;
- нарушения чувствительности – 11%;
- менингеальный синдром – 5%;
- вестибуло-мозжечковые нарушения – 1%.

Описан случай алексии при тромбозе поперечно-го синуса [22]. Общемозговые симптомы зависят от массивности и скорости нарастания тромбоза, а очаговая неврологическая симптоматика многообразна и во многом определяется локализацией тромбоза и со-

хранностью коллатерального кровотока, а также возрастом пациента [23] и степенью прогрессирования отёка головного мозга [19]. По большей части в литературе встречается описание клиники тяжёлых случаев, что связано с поздней, неполной и, как следствие, недостаточной диагностикой, практиковавшейся в те времена, когда техника нейровизуализации не была столь развита, как сейчас, и основывалась в основном на верификации диагноза при аутопсии. Симптоматический комплекс ВИ складывался из внутричерепной гипертензии и очаговой симптоматики в соответствии с топикой поражения мозга [2, 24]. Клинический же портрет инсульта, вызванного ЦВСТ с благоприятным исходом, мало отражен в литературе.

В качестве наиболее частой жалобы у пациентов с ЦВСТ большинством исследователей признается головная боль [25–27, 7]. Она отмечается в 90–92% случаев ЦВСТ [28, 29], особенно в горизонтальном положении. Головная боль может быть постоянной – 46,8%, периодической – 51%; диффузной – 51,8%, локальной (преимущественно в височных областях, по типу гемикрании) – 46%, усиливающейся после длительного пребывания в горизонтальном положении, при наклоне головы, кашле, чихании, натуживании. Больных беспокоит тяжесть в голове, ощущение давления изнутри на глаза, ограничение и болезненность при движении глазных яблок, ощущение «полноты» в голове, «машинный» шум в голове (33,2%), а также несистемное головокружение (32,4%), приступы потери сознания, снижение остроты зрения, ощущение «пелены», «мушек» в глазах (19,1%), нарушение сна (50,1%), ощущение «тугого воротника» (38,2%), галлюцинации, кошмары, сонливость, быстрая утомляемость, вегетативные нарушения: «приливы крови к голове», сердцебиение, страх смерти, затруднение дыхания, потливость, озноб или чувство жара. Объективно выявляется отёчность лица (особенно после сна), реже расширение подкожных вен на лице и шее; носовые кровотечения на высоте головной боли; отёк конъюнктивы и век; инъекция сосудов склер. Есть и другие особенности головной боли при венозном тромбозе – она возникает реже у пожилых, чем у молодых людей (вероятно, это связано с более низкой частотой внутричерепной гипертензии у пожилых в связи с атрофическими процессами и снижением реактивности болевой системы), может быть мигреноподобной или напоминать головную боль напряжения. Локализация головной боли часто диффузная, но может быть и локальной, односторонней, чаще средней интенсивности, однако может быть сильной. Тип головной боли – нарастающая или пульсирующая. Характерно уменьшение головной боли через несколько дней на фоне лечения гепарином [4–6, 30–32].

В нашем исследовании для оценки общего состояния и неврологического статуса использовались такие оценочные шкалы, как National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), физической активности Bartel, Рэнкина, визуально-аналоговая шкала

головной боли. Манифестация заболевания в сравнимых группах венозного и артериального инсульта происходила неодинаково. Подострое развитие ВИ (в течение 2-3 суток) наблюдалось в 49%, а при артериальном инсульте подострое течение отмечено только в 20% [33]. Сходные данные опубликованы по результатам мультицентрового мультинационального исследования [21], где течение ЦВТ чаще (в 56% случаев) подострое (от 48 часов до 30 дней), чем острое (37%) и хроническое (7%).

В клиническом симптомокомплексе ВИ, в отличие от АИ, в большинстве случаев было отмечено превалирование общемозговых симптомов над очаговыми. Головная боль была ведущей жалобой и отмечалась при ВИ в 90% случаев. Тогда как в подавляющем большинстве случаев артериального инсульта (КЭИ и АИ) головная боль не отмечалась, по крайней мере, вне гипертензионного криза, который в ряде случаев сопровождал начало инсульта. Выраженность краиниалгии составляла в группе ВИ от 4 до 9 баллов, в среднем $7,3 \pm 1,6$ балла. Пациенты, перенесшие АИ, оценивали свои болевые ощущения в диапазоне от 0 до 3 баллов ($0,6 \pm 1,9$). Нельзя не отметить, что в использовании визуально-аналоговой шкалы головной боли существуют ограничения, связанные с возможной неадекватностью оценки уровня головной боли пациентом из-за нередко развивающихся при инсульте афазии и нарушений сознания.

Оценка состояния пациентов производилась в исследовании как при поступлении, так и при выписке. Средние значения оценок по этим шкалам при поступлении были: шкала инсульта Национального института здоровья – NIHSS = $10,9 \pm 8,3$; шкала Рэнкина (Rankin scale) – RS = $3,4 \pm 0,9$; индекс Бартеля (Barthel Index) – BI = $38,2 \pm 33,31$ у пациентов с ВИ против значений NIHSS = $11 \pm 6,15$; RS = $3,64 \pm 1,03$; BI = $40,7 \pm 28,8$ тех же шкал у пациентов с артериальным ишемическим инсультом (ИИ) (группа включает атеротромботический и кардиоэмболический инсульты). Те же параметры при выписке составляли: NIHSS = $4,9 \pm 6,16$; RS = $2,17 \pm 1,23$; BI = $75,86 \pm 30,28$ у пациентов с ВИ и NIHSS = $6,63 \pm 5,54$; RS = $2,77 \pm 1,41$; BI = $70,22 \pm 31,33$ у пациентов с ИИ [33]. Просматривалась тенденция к менее выраженному неврологическому дефициту при поступлении и более легкой степени инвалидизации при выписке в случаях ВИ. Однако статистически значимых различий значений по этим шкалам в группах ВИ и ИИ как при поступлении, так и при выписке получено не было. По всей видимости, отличить ВИ от АИ и КЭИ только по оценке использованных шкал NIHSS, Рэнкина и Бартеля в острый период сложно [34]. В последних рекомендациях АНА/ASA 2018 [35] отмечается высокое значение оценки по NIHSS (Класс I, уровень доказательности В, нет рандомизированных данных) и сильная зависимость исходов острого ишемического инсульта от оценки по NIHSS [36–38], что является основанием

для предпочтительного использования этой шкалы.

В большинстве случаев ВИ на 4–5 сутки заболевания отмечалось повышение температуры до субфебрильных значений.

Почти в пятой части случаев отмечено развитие эпилепсии. При ВИ эпилепсия зарегистрирована в 18% случаев (у 13 пациентов), тогда как при артериальном инсульте – только в 10% (данные по АИ сходны с результатами Гусева Е.И. [39]. В 6 случаях эпилептические приступы носили генерализованный характер и в 7 – фокальный. У 1 пациента джексоновская эпилепсия проявлялась преходящими приступами гемикрании слева и гемипареза справа с нарушением речи и предшествующей зрительной аурой. В 5 случаях пациенты отмечали фотопсии пароксизмального характера (в 2 случаях при инфарктах затылочных долей). По данным литературы, развитие эпилепсии при ЦВТ вероятно до 40% случаев [40]. Сосудистые поражения являются предполагаемым этиологическим фактором эпилепсии от 1,3% до 10% [41]. Так, ранние приступы отмечают у 5% больных ишемическим инсультом и в 10% – с геморрагическим [42]. Кумулятивный риск поздних приступов составляет 5,7% в течение 2 лет после инсульта. Приступы наблюдаются чаще при вовлечении корковых отделов. Частота проявлений эпилепсии почти удваивается через 5 лет после инсульта [39]. Мы предполагаем, что даже в случае выявления структурных изменений головного мозга они не всегда оказываются связанными с эпилепсией и определяются как источники приступов, из-за чего более половины больных имеют криптогенную форму локально-обусловленной эпилепсии. Отмечается, что медио-базальные отделы височной доли повышено чувствительны к гипоксически-ишемическому стресс-фактору – одному из признанных лидеров в инициации структурных потенциально эпилептогенных церебральных очагов [42]. Локальный отек височной доли и региональные дисциркуляторные изменения, глиоз признаются этиопатогенетическими факторами образования как эпилептогенных, так и условно эпилептогенных очагов [41]. Если для несосудистого эпилептогенного очага характерна гипоперфузия в межприступный период и гиперперфузия в иктальный период, а увеличение кровотока в очаге расценивается как ауторегулирующий ответ сосудистого русла на увеличение потребности гиперактивных нейронов и не связано с поражением сосудов (дисметаболический характер) [43], то при ишемическом инсульте гипоперфузия является неоспоримым признаком очага.

Центральное венозное давление (ЦВД) измерялось только при лечении больных в реанимационном отделении, отмечалась тенденция к умеренному и выраженному повышению ЦВД при ВИ от 150 до 190 мм водного столба с нормализацией после реканализации (2 случая) и без нормализации. При ИИ чаще отмечалось нормальное ЦВД от 10 до 30 мм водного столба и даже отрицательное со значениями, близкими к -20 мм водного столба. Нормальным значением

ЦВД считается [44, 45] 25 мм рт.ст. (при 0,073556 мм рт.ст. = 1 мм вод.ст.), а значит, для ВИ характерно повышение ЦВД. Ликворная гипертензия со значениями более 200 мм водного столба отмечалась у половины больных ВИ из числа тех, кому была выполнена люмбальная пункция. При осмотре глазного дна (выполнен только в 15% случаев) при ВИ у большей части пациентов наблюдались умеренные признаки венозного застоя в виде расширения вен сетчатки и нечеткости границ сосков зрительных нервов. Отек на глазном дне, по литературным данным встречается лишь в 20–40% случаев [16].

Из проведенных лабораторных методов исследования интерес представляли показатели, характеризующие состояние свертывающей системы крови. Признаки гиперкоагуляции были выявлены в 45,45% при ВИ и в 24,5% при ИИ, гипокоагуляция наблюдалась всего в 4,5% при ВИ и в 3,9% при ИИ. Отличия не являлись статистически значимыми.

Венозным инфарктам присуща ранняя геморрагическая трансформация, связанная с венозным застоем и ранним развитием вазогенного отека мозга [46]. Геморрагическая трансформация зарегистрирована нами при ВИ при выполнении контрольной нативной КТ на 5–7 сутки в 27% случаев, тогда как при АИ в 9%, а при КЭИ в 60%, что косвенно подтверждает значимую роль венозного застоя в возникновении вторичных геморагий.

В клиническом течении ВИ отмечается тенденция к сравнительно быстрому регрессу очаговой симптоматики [47]. В нашем исследовании полный регресс неврологического дефицита произошел в 25% случаев в течение 1–2 недель, в остальных случаях произошло улучшение. Также отмечался быстрый (чаще в течение 1–3 дней) регресс общемозговых симптомов. Оценивались качественные показатели исходов по четырем критериям: улучшение, без динамики, ухудшение и смерть. Имела место тенденция к более частому улучшению состояния – 66% при ВИ против 57% при АИ. В группе КЭИ сколь-либо значимого улучшения состояния по

шкале NIHSS на 10 день не произошло, что может означать, что сочетание артериальной эмболии и венозного застоя, вероятно, наиболее неблагоприятно. В то же время ухудшение и смерть, в совокупности имея равное представительство в обеих группах (по 15%), разделялись между собой в следующих пропорциях: при ВИ в сравнении с АИ случаев ухудшения состояния было в 3 раза больше, а смертей в 2 раза меньше [48]. По данным литературы, летальность при ЦВСТ оценивается в 5,6% [49]. Ухудшение состояния пациентов при ВИ во всех случаях было связано с вторичными кровоизлияниями. Однако прогноз чаще благоприятный. В течение нескольких недель наступает регресс неврологической симптоматики. Вероятно, это отчасти связано с более молодым возрастом пациентов в группе ВИ и, соответственно, большей пластичностью мозга [50]. Могут длительно сохраняться астенический и умеренный цефалгический синдромы. Рецидивы ЦВТ нередки [39]. Иногда наблюдается медленное хроническое течение на протяжении многих месяцев и даже лет. Могут отмечаться нарушения психики. Отмечены лучшие исходы ВИ в сравнении с атеротромботическим инсультом, при котором венозного застоя как дополнительного фактора при первично артериальной окклюзии при кардиоэмболическом инсульте, возможно, уже играет совсем другую роль,отягощая состояние больных и исходы заболевания.

Конфликт интересов

С.Е. Семенов заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.В. Молдавская заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Юркевич заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Г. Шатохина заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.С. Семенов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Семенов Станислав Евгеньевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории рентгеновской и томографической диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Молдавская Ирина Валерьевна, кандидат медицинских наук, врач-невролог, заведующая отделением неврологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер им. акад. Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация;

Юркевич Елена Александровна, младший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Author Information Form

Semenov Stanislav E., PhD, leading researcher at the Laboratory for Radiology and Tomography Diagnosis, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

Moldavskaya Irina V., PhD, neurologist and Head of the Neurology Department at the Kemerovo State Budgetary Healthcare Institution “Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary n.a. academician L.S. Barbarash”, Kemerovo, Russian Federation;

Yurkevich Elena A., assistant researcher, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

Шатохина Мария Геннадьевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением МРТ Медицинского Института им. Березина Сергея, Кемерово, Российская Федерация;

Семенов Александр Станиславович, радиолог в Радиологической врачебной практики Вольфганга Теобальда, Саарланд, Германия.

Shatokhina Marya G., PhD, Head of the MRI Department at the Medical Institute named after Berezin Sergey, Kemerovo, Russian Federation;

Semenov Aleksandr S., radiologist at the Praxis Wolfgang Theobald Facharzt für Radiologie, Saarlouis, Saarland, Germany.

Вклад авторов в статью

CCE – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

MIB – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ЮЕА – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ШМГ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

SAS – получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Authors Contribution Statement

SSE – significant contribution to the concept and design of the study, data collection, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Palena L.M., Toni F., Piscitelli V., Maffei M., Leonardi M. CT Diagnosis of Cerebral Venous Thrombosis: Importance of the First Examination for Fast Treatment. *The Neuroradiology J.* 2009; 22: 137-149. DOI: 10.1177/197140090902200201
- Saposnik G., Barinagarrementeria F., Brown R.D., Bushnell C.D., Cucchiara B., Cushman M., deVeber G., Ferro J.M., Tsai F.Y.; American Heart Association Stroke Council and the Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: A statement for healthcare professionals from the American heart association/american stroke association. *Stroke.* 2011; 42: 1158-1192. doi: 10.1161/STR.0b013e31820a8364.
- Cantu C., Arauz A., Ruiz-Sandoval J.L. Clinical outcome and stroke types in Hispanic mestizos. Presented at: Joint World Congress of Stroke; Oct. 26–29, 2006; Cape Town, South Africa. *Int J Stroke.* 2006 Nov;1 Suppl 1:3-174. doi: 10.1111/j.1747-4949.2006.00071.x.
- Неймарк Е.З. Тромбозы внутричерепных синусов и вен. М.: Медицина; 1975. 174 с.
- Холоденко М.И. Расстройства венозного кровообращения в мозгу. М.; 1963. С. 6-151.
- Шмидт Е.В. Сосудистые заболевания нервной системы. М.: Медицина, 1975. Р.11-100, 437-451.
- Федин А.И. Венозная энцефалопатия. Невроньюс. Новости неврологии. Спецвыпуск. 2017. Режим доступа: <http://neuronews.ru/preview/2017-12ve/>. (дата обращения 11.03.2019)
- Тибеккина Л.М. Шумакова Т.А. Церебральные венозные нарушения: учебно-методическое пособие. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2016. 80 с
- Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга. М.: МЕДпресс-информ, 2015. 440 с.
- Сепп Е.К., Цукер М.Б., Шмидт Е.В. Нервные болезни. М.: Медгиз, 1954. 555 с.
- Шулешова Н.В., Голиков К.В., Чев Л.П. Острая и хроническая венозная патология головного мозга: учебно-методическое пособие. М.: МЕДпресс-информ, 2015. 64 с.
- Karahalios D.G., ReKate H.L., Khayata M.H. Elevated intracranial venous pressure as a universal mechanism in pseudotumor cerebri of varying etiology. *Neurology.* 1996; 46(1):198-202.
- Парфенов В.А., Вербицкая С. В. Вторичная профилактика ишемического инсульта. Российский медицинский журнал. 2005; 13 (12 (236)): 819-823.
- Справочник врача-невролога. Ред. акад. РАН, проф. А.А. Скоромца. М.: МЕДпресс-информ, 2008. С.74-76.
- LvX., LiY., JiangC., ZhangJ., WuZ. Venous Infarction Associated with a Sigmoid Sinus Dural Arteriovenous Fistula. *Neuroradiology J.* 2008; 21: 579-583. doi: 10.1177/197140090802100418
- EinhaeuPl K., Stam J., Bousser M.G., De Bruijn S.F., Ferro J.M., Martinelli I., Masuhr F.; European Federation of Neurological Societies.EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur. J. Neurology.* 2010; 17: 1229-1235. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03011.x.
- Semenov S., Moldavskaya I., Shatokhina M., Semenov A., Barbarash L. How to Distinguish between Venous and Arterial Strokes and Why? *Neuroradiology J.* 2011; 24 (2): 289-299. doi: 10.1177/197140091102400219
- Жулев Н.М., Пустозеров В.Г., Жулев С.Н. Цереброваскулярные заболевания. Профилактика и лечение инсультов. СПб.: Невский диалект, 2002. 384 с.
- Астапенко А.В., Короткевич Е.А., Антиперович Т.Г., Сидорович Э.К., Антоненко А.И. Тромбоз церебральных вен и синусов. Медицинские новости. 2004; 8: 48-52.
- Журавков Ю.Л., Королева А.А., Станишевский А.Л. Современные подходы к диагностике и лечению церебральных венозных тромбозов. Военная медицина. 2012; 3(24): 133-141.
- Ferro J.M., Canhao P., Stam J., Barinagarrementeria F.; ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke.* 2004; 35: 664–670. doi: 10.1161/01.STR.0000117571.76197.26
- Макотрова Т.А., Сотников А.С., Левин О.С. Венозный инфаркт мозга вследствие тромбоза поперечного синуса с синдромом изолированной алексии. Неврологический журнал. 2013; 4: 29-34.
- Bauer K., Rosendaal F., Heit J. Hypercoagulability: too many tests, too much conflicting data. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2002; 353-368.
- Alvis-Miranda H.R., Castellar-Leones S. M., Alcalá-Cerra G., Moscote-Salazar L.R. Cerebral sinus venous thrombosis. *J Neurosci Rural Pract.* 2013; 4(4): 427–438. doi: 10.4103/0976-3147.120236.
- Bousser M.G. Cerebral venous thrombosis: diagnosis and

management. *J Neurol.* 2000; 247: 252-258.

26. Bruijn S.F., Haan R.J., Stam J. Clinical features and prognostic factors of cerebral venous sinus thrombosis in a prospective series of 59 patients. *J. Neurology, Neurosurgery Psychiatry.* 2001; 70: 105-108.

27. Agostoni E. Headache in cerebral venous thrombosis. *Neurol Sci.* 2004 Oct;25 Suppl 3:S206-210. doi: 10.1007/s10072-004-0287-3

28. Ferro J.M., Canhão P., Boussier M.G., Stam J., Barinagarrementeria F.; ISCVT Investigators. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in elderly patients. *Stroke.* 2005; 36:1927-1932. doi: 10.1161/01.STR.0000177894.05495.54

29. Максимова М.Ю., Домашенко М.А., Брюхов В.В. Трудности диагностики тромбоза мозговых вен и венозных синусов. *Русский Медицинский Журнал.* 2015; 24: 1476-1482.

30. Бердичевский М. Я. Венозная дисциркуляторная патология головного мозга. М.: Медицина, 1989. 224 с.

31. Бабенков Н.В. Нарушения венозного кровообращения головного мозга. Современные аспекты диагностики и лечения. Дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2000.

32. Тибеккина Л.М., Шумакова Т.А., Николаева А.А., Щербук Ю.А. Неотложная диагностика церебральных венозных тромбозов. *Вестник хирургии им. И. И. Грекова.* 2016; 175 (5): 18-25.

33. Шатохина М.Г. Магнитно-резонансная и компьютерная томография в диагностике негеморрагического инсульта, вызванного церебральным венозным тромбозом Дисс. ... канд. мед. наук. Томск; 2012.

34. Жучкова Е.А., Семенов С.Е. Головная боль и ультразвуковой показатель артериовенозного соотношения – дополнительные значимые факторы диагностики инсульта. *Клиническая физиология кровообращения.* 2015; 2: 30-35.

35. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K., et al.; American Heart Association Stroke Council. 2018 Guideline 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):e1-e34. doi: 10.1161/STR.000000000000158.

36. Scott P.A., Meurer W., Frederiksen S.M., Kalbfleisch J.D., Xu Z., Haan M.N., Silbergleit R., Morgenstern L.B.; INSTINCT Investigators. A multilevel intervention to increase community hospital use of alteplase for acute stroke (INSTINCT): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2013; 12: 139-148. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70311-3.

37. Fonarow G.C., Zhao X., Smith E.E., Saver J.L., Reeves M.J., Bhatt D.L., Xian Y., Hernandez A.F., Peterson E.D., Schwamm L.H.. Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative. *JAMA.* 2014; 311: 1632-1640. doi: 10.1001/jama.2014.3203.

38. Song S., Fonarow G.C., Olson D.M., Liang L., Schulte P.J., Hernandez

A.F., Peterson E.D., Reeves M.J., Smith E.E., Schwamm L.H., Saver J.L. Association of Get With The Guidelines-Stroke program participation and clinical outcomes for Medicare beneficiaries with ischemic stroke. *Stroke.* 2016; 47: 1294-1302. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011874.

39. Гусев Е.И., Гехт А.Б. Эпилептология в медицине XXI века. М.: ЗАО «Светлица», 2009. 572 с.

40. Ferro J.M., Canhão P., Boussier M.G., Stam J., Barinagarrementeria F.; ISCVT Investigators. Early seizures in cerebral vein and dural sinus thrombosis: Risk factors and role of antiepileptics. *Stroke.* 2008; 39: 1152-1158. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.487363.

41. Болдырев А.И. Эпилепсия у взрослых. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1984. 288 с.

42. Kalita J., Chandra S., Misra U.K. Significance of seizure in cerebral venous sinus thrombosis. *Seizure.* 2012; 21: 639-642. doi: 10.1016/j.seizure.2012.07.005.

43. Базилевич С.Н., Одинак М.М. Возможности и опыт применения методов нейровизуализации при эпилепсии. Эпилептология в медицине XXI века. Ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. М.: ЗАО «Светлица», 2009. 572 с.

44. Иванов А.Ю., Панунцев В.С., Кондратьев А.Н., Иванова Н.Е., Петров А.Е., Комков Д.Ю., Панунцев Г.К., Черепанова Е.В., Вершинина Е.А., Попова Е.В., Устаева И.Г. К вопросу о некоторых механизмах физиологии оттока по венам шеи. *Клиническая физиология кровообращения.* 2009; 3: 16-21.

45. Kandakure P.R., Dharmapuram A.K., Kale S.B., Babu V., Ramadoss N., Rao I.M., Murthy K.S. Venotriangular shunt-assisted cavopulmonary anastomosis. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2010; 18(6): 569-573. doi: 10.1177/0218492310388459.

46. Скворцова В.И. Ишемический инсульт: патогенез ишемии, терапевтические подходы. *Неврологический журнал.* 2001; 3: 4-11

47. Машин В.В., Белова Л.А., Моисеев М.Ю., Прошин А.Н. Сравнительное клиничко-нейровизуализационное исследование венозных и артериальных инсультов. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2015; 4: 24-31.

48. Семенов С.Е., Коваленко А.В., Молдавская И.В., Хромов А.А., Жучкова Е.А., Хромова А.Н., Семенов А.С. Диагностика и роль церебрального венозного полнокровия в течении и исходах негеморрагического инсульта. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2014; 3: 108-117. DOI:10.17802/2306-1278-2014-3-108-117.

49. Ageno W., Beyer-Westendorf J., Garcia D.A., Lazo-Langner A., McBane R.D., Paciaroni M. Guidance for the management of venous thrombosis in unusual sites. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2016; 41: 129-143. DOI: 10.1007/s11239-015-1308-1.

50. Ходжамаров Б.Е. Ишемический инсульт у лиц молодого возраста (этиология, клиника, исходы). Дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2014.

REFERENCES

1. Palena L.M., Toni F., Piscitelli V., Maffei M., Leonardi M. CT Diagnosis of Cerebral Venous Thrombosis: Importance of the First Examination for Fast Treatment. *The Neuroradiology J.* 2009; 22: 137-149. DOI: 10.1177/197140090902200201

2. Saposnik G., Barinagarrementeria F., Brown R.D., Bushnell C.D., Cucchiara B., Cushman M., deVeber G., Ferro J.M., Tsai F.Y.; American Heart Association Stroke Council and the Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011; 42: 1158-1192. doi: 10.1161/STR.0b013e31820a8364.

3. Cantu C., Arauz A., Ruiz-Sandoval J.L. Clinical outcome and stroke types in Hispanic mestizos. Presented at: Joint World Congress of Stroke; Oct. 26-29, 2006; Cape Town, South Africa. *Int J Stroke.* 2006 Nov;1 Suppl 1:3-174. doi: 10.1111/j.1747-4949.2006.00071.x.

4. Nejmark E.Z. Trombozy vnitricherepnyh sinusov i ven. *Moscow: Medicina,* 1975. 174 p. (In Russ)

5. Holodenko M. I. Rasstrojstva venoznogo krovoobrashcheniya v mozgu. *Moscow;* 1963. P. 6-151. (In Russian)

6. Shmidt E.V. Sosudistye zabolovaniya nervnoj sistemy. *Moscow: Medicina;* 1975. S.11-100, 437-451. (In Russ)

7. Fedin A. I. Venoznaya ehncefalopatiya. *Neruronevs. Novosti nevrologii. Specvypusk.* 2017. Available at: <http://neuronews.ru/>

preview/2017-12ve/. (accessed 11.03.2019) (In Russian)

8. Tibekina L.M. SHumakova T.A. Cerebral'nye venoznye narusheniya: uchebno-metodicheskoe posobie. St. Petersburg: EHLBI-SPb; 2016. 80 p. (In Russian)

9. Suslina Z.A., Varakin YU.YA. Klinicheskoe rukovodstvo po rannej diagnostike, lecheniyu i profilaktike sosudistyh zabolovaniy golovnogogo mozga. *Moscow: MEDpress-inform,* 2015. 440 p. (In Russian)

10. Sepp E.K., Cuker M.B., SHmidt E.V. *Nervnye bolezni.* Moscow: Medgiz, 1954. 555 p. (In Russian)

11. SHuleshova N.V., Golikov K.V., CHEv L.P. Ostraya i hronicheskaya venoznaya patologiya golovnogogo mozga: uchebno-metodicheskoe posobie. *Moscow: MEDpress-inform,* 2015. 64 p. (In Russian)

12. Karahalios D.G., ReKate H.L., Khayata M.H. Elevated intracranial venous pressure as a universal mechanism in pseudotumor cerebri of varying etiology. *Neurology.* 1996; 46(1):198-202.

13. Parfenov V.A., Verbickaya S. V. Secondary prevention of ischemic stroke: international recommendations and clinical practice. *Medical journal of the Russian Federation.* 2005; (13, 12 (236): 819-823. (In Russian)

14. *Spravochnik vracha-nevrologa.* Red. akad. RAN, prof. A.A. Skoromca. *Moscow: MEDpress-inform,* 2008. P.74-76. (In Russian)

15. Lv X., Li Y., Jiang C., Zhang J., Wu Z. Venous Infarction Associated with a Sigmoid Sinus Dural Arteriovenous Fistula. *Neuroradiology J.* 2008; 21: 579-583. doi: 10.1177/197140090802100418

16. Einhaeupl K., Stam J., Bousser M.G., De Bruijn S.F., Ferro J.M., Martinelli I., Masuhr F.; European Federation of Neurological Societies.EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur. J. Neurology*. 2010; 17: 1229-1235. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03011.x.
17. Semenov S., Moldavskaya I., Shatokhina M., Semenov A., Barbarash L. How to Distinguish between Venous and Arterial Strokes and Why? *Neuroradiology J*. 2011; 24 (2): 289-299. doi: 10.1177/197140091102400219
18. ZHulev N.M., Pustozerov V.G., ZHulev S.N. *Cerebrovaskulyarnye zabelevaniya. Profilaktika i lechenie insultov*. : St. Petersburg: Nevskij dialekt, 2002. 384 p. (In Russian)
19. Astapenko A.V., Korotkevich E.A., Antiperovich T.G., Sidorovich E.K., Antonenko A.I. Thrombosis of cerebral veins and sine. *Medicinskie novosti*. 2004; 8: 48-52. (In Russian)
20. ZHuravkov YU.L., Koroleva A.A., Stanishevskij A.L The modern approaches to diagnostics and treatment of Cerebral venous thrombosis. *Voennaya medicina*. 2012; 3 (24): 133-141. (In Russian)
21. Ferro J.M., Canhao P., Stam J., Barinagarmenteria F; ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke*. 2004; 35: 664-670. doi: 10.1161/01.STR.0000117571.76197.26
22. Makotrova T.A., Sotnikov A.S., Levin O.S. Venous infarct due to transverse sinus thrombosis with clinical manifestation of isolated alexia syndrome. *Neurological Journal*. 2013; 4: 29-34 (In Russian)
23. Bauer K., Rosendaal F., Heit J. Hypercoagulability: too many tests, too much conflicting data. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2002; 353-368.
24. Alvis-Miranda H.R., Castellar-Leones S. M., Alcalá-Cerra G., Moscote-Salazar L.R. Cerebral sinus venous thrombosis. *J Neurosci Rural Pract*. 2013; 4(4): 427-438. doi: 10.4103/0976-3147.120236.
25. Bousser M.G. Cerebral venous thrombosis: diagnosis and management. *J Neurol*. 2000; 247: 252-258.
26. Bruijn S.F., Haan R.J., Stam J. Clinical features and prognostic factors of cerebral venous sinus thrombosis in a prospective series of 59 patients. *J. Neurology, Neurosurgery Psychiatry*. 2001; 70: 105-108.
27. Agostoni E. Headache in cerebral venous thrombosis. *Neurol Sci*. 2004 Oct; 25 Suppl 3: S206-210. doi: 10.1007/s10072-004-0287-3
28. Ferro J.M., Canhão P., Bousser M.G., Stam J., Barinagarmenteria F.; ISCVT Investigators. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in elderly patients. *Stroke*. 2005; 36:1927-1932. doi: 10.1161/01.STR.0000177894.05495.54
29. Maksimova M.YU., Domashenko M.A., Bryuhov V.V. Trudnosti diagnostiki tromboza mozgovyh ven i vnoznyh sinusov. *Russkij Medicinskij ZHurnal*. 2015; 24: 1476-1482. (In Russian)
30. Berdichevskij M.YA. *Venoznaya discirkulyatornaya patologiya golovnogogo mozga*. Moscow: Medicina, 1989. 224 p. (In Russian)
31. Babenkov N.V. *Narusheniya venoznogo krovoobrashcheniya golovnogogo mozga. Sovremennye aspekty diagnostiki i lecheniya*. [dissertation] Moscow; 2000. (In Russian)
32. Tibekina L.M., SHumakova T.A., Nikolaeva A.A., SHCHerbuk YU.A. N. Urgent diagnostics of cerebral venous thrombosis. *Vestnik hirurgii im. I. I. Grekova*. 2016; 175 (5): 18-25. (In Russian)
33. SHatohina M.G. *Magnitno-rezonansnaya i komp'yuternaya tomografiya v diagnostike negemorragicheskogo insulta, vyzvannogo cerebral'nym venoznym trombozom*. [dissertation] Tomsk; 2012. (In Russian)
34. Zhuchkova E.A., Semenov S.E. Headache and ultrasound parameters arteriovenous ratio - additional important factors of stroke diagnostic. *Clinical Physiology of Circulation*. 2015; 2: 30-35. (In Russian)
35. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K., et al.; American Heart Association Stroke Council. 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): e1-e34. doi: 10.1161/STR.000000000000158.
36. Scott P.A., Meurer W., Frederiksen S.M., Kalbfleisch J.D., Xu Z., Haan M.N., Silbergleit R., Morgenstern L.B.; INSTINCT Investigators.. A multilevel intervention to increase community hospital use of alteplase for acute stroke (INSTINCT): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2013; 12: 139-148. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70311-3.
37. Fonarow G.C., Zhao X., Smith E.E., Saver J.L., Reeves M.J., Bhatt D.L., Xian Y., Hernandez A.F., Peterson E.D., Schwamm L.H. Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative. *JAMA*. 2014; 311: 1632-1640. doi: 10.1001/jama.2014.3203.
38. Song S., Fonarow G.C., Olson D.M., Liang L., Schulte P.J., Hernandez A.F., Peterson E.D., Reeves M.J., Smith E.E., Schwamm L.H., Saver J.L. Association of Get With The Guidelines-Stroke program participation and clinical outcomes for Medicare beneficiaries with ischemic stroke. *Stroke*. 2016; 47: 1294-1302. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011874.
39. Gusev E.I., Gekht A.B. *EHPileptologiya v medicine XXI veka*. Moscow: ZAO «Svetlica», 2009. 572 p. (In Russian)
40. Ferro J.M., Canhão P., Bousser M.G., Stam J., Barinagarmenteria F.; ISCVT Investigators. Early seizures in cerebral vein and dural sinus thrombosis: Risk factors and role of antiepileptics. *Stroke*. 2008; 39: 1152-1158. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.487363.
41. Boldyrev A.I. *EHPilepsiya u vzroslyh*. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: Medicina, 1984. 288 p. (In Russian)
42. Kalita J., Chandra S., Misra U.K. Significance of seizure in cerebral venous sinus thrombosis. *Seizure*. 2012; 21: 639-642. doi: 10.1016/j.seizure.2012.07.005.
43. Bazilevich S.N., Odinak M.M. *Vozmozhnosti i opyt primeneniya metodov nejrovizualizacii pri ehpilepsii*. EHPileptologiya v medicine XXI veka Red. E.I. Guseva, A.B. Gekht. Moscow: ZAO «Svetlica», 2009. 572 p. (In Russian)
44. Ivanov A.YU., Panuncev V.S., Kondrat'ev A.N., Ivanova N.E., Petrov A.E., Komkov D.YU., Panuncev G.K., Cherepanova E.V., Vershinina E.A., Popova E.V., Ustaeva I.G. K voprosu o nekotoryh mekhanizmah fiziologii ottoka po venam shei. *Clinical Physiology of Circulation*. 2009; 3: 16-21. (In Russian)
45. Kandakure P.R., Dharmapuram A.K., Kale S.B., Babu V., Ramadoss N., Rao I.M., Murthy K.S. Venous shunt-assisted cavopulmonary anastomosis. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2010; 18(6): 569-573. doi: 10.1177/0218492310388459.
46. Skvorcova V.I. *Ishemicheskij insult: patogeneza ishemii, terapevticheskie podhody*. *Neurological Journal*. 2001; 3: 4-11. (In Russian)
47. Mashin V.V., Belova L.A., Moiseev M. YU., Proshin A.N. A comparative clinical and neuroimaging study of venous and arterial strokes. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2015; 4: 24-31. (In Russian)
48. Semenov S.E., Kovalenko A.V., Moldavskaya I.V., Khromov A.A., Zhuchkova E.A., Khromova A.N., Semenov A.S. Diagnosis and the role of cerebral venous plethora in a current and outcome of nonhaemorrhagic stroke. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2014; 3: 108-117. DOI:10.17802/2306-1278-2014-3-108-117. (In Russian)
49. Ageno W., Beyer-Westendorf J., Garcia D.A., Lazo-Langner A., McBane R.D., Paciaroni M. Guidance for the management of venous thrombosis in unusual sites. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2016; 41: 129-143. DOI: 10.1007/s11239-015-1308-1.
50. Hodzhamarov B.E. *Ishemicheskij insult u lic molodogo vozrasta (ehtiologiya, klinika, iskhody)*. [dissertation]. Moscow; 2014. (In Russian)

Для цитирования: С.Е. Семенов, И.В. Молдавская, Е.А. Юркевич, М.Г. Шатохина, А.С. Семенов. Диагностика венозного ишемического инсульта. Часть I (Клинический полиморфизм). *Обзор. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019; 8 (2): 125-134. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-125-134

To cite: S.E. Semenov, I.V. Moldavskaya, E.A. Yurkevich, M.G. Shatokhina, A.S. Semenov. *Diagnosis of venous ischemic stroke. Part I (Clinical polymorphism). A review article. Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019; 8 (2): 125-134. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-125-134

УДК 616.12

DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-2-135-142

ТРУДНОСТИ ВЕДЕНИЯ ГЕМОДИАЛИЗ-ЗАВИСИМЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА. КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Д.Ю. Седых^{1,3}, Л.Ю. Чеснокова³, В.В. Кашталап^{1,2} ✉, С.В. Кириленко⁴, О.Л. Барбараш^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; ²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ворошилова, 22а, Кемерово, Российская Федерация, 650029; ³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; ⁴Кемеровский филиал медицинского частного учреждения дополнительного профессионального образования «Нефросовет», Октябрьский проспект, 22а, корпус 1, Кемерово, Российская Федерация, 650066

Основные положения

• Настоящая статья отражает основные проблемы, с которыми сталкиваются врачи при возникновении острого инфаркта миокарда у полиморбидных пациентов, находящихся на программном гемодиализе. На примере представленного клинического случая показан уникальный опыт мультидисциплинарного подхода в успешном подборе медикаментозной терапии и восстановлении коронарного кровотока.

Резюме

Представленный клинический пример демонстрирует персонализированный экспертный коллегиальный подход к ведению пациентки с инфарктом миокарда, находящейся на программном гемодиализе. Разобраны вопросы назначения кардиологом антитромбоцитарной терапии, терапии статинами, бета-адреноблокаторами и блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в качестве базовой терапии. Обсужден опыт проведения интервенционным хирургом коронарографии и стентирования в условиях непереносимости нефракционированного гепарина, ограниченном объеме введения контрастного препарата, сложности постпункционного гемостаза до диализа. Отражены существующие сложности в подборе большой рациональных нагрузочных доз дезагрегантов, с учетом дефицита знаний о возможностях элиминации метаболитов клопидогреля из кровотока.

Ключевые слова

Инфаркт миокарда • Хроническая болезнь почек • Гемодиализ, Антитромбоцитарная терапия • Коронарная реваскуляризация

Поступила в редакцию: 24.04.19; поступила после доработки: 15.05.19; принята к печати: 29.05.19

CHALLENGES IN TREATING HEMODIALYSIS-DEPENDENT PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION. A CLINICAL CASE

D.Yu. Sedykh^{1,3}, L.Yu. Chesnokova³, V.V. Kashtalap^{1,2} ✉, S.V. Kirilenko⁴, O.L. Barbarash^{1,2}

¹Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002; ²Federal 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, 650029; ³State 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; ⁴Kemerovo branch of the Medical Private Institution of Additional Professional Education "Nefrosovet", 22a, Building 1, Oktyabrsky Prospect, Kemerovo, Russian Federation, 650066

Highlights

• This article reports the main challenges in treating multimorbid patients with myocardial infarction receiving hemodialysis. The clinical case demonstrated a unique experience of using the multidisciplinary approach in selecting optimal drug therapy and revascularization approach to successfully restore the coronary blood flow.

Для корреспонденции: Седых Дарья Юрьевна, e-mail: md-sedih@mail.ru, тел.: +79617115182; адрес: 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновский бульвар, д. 6

Corresponding author: Sedykh Darya Yu., e-mail: md-sedih@mail.ru, phone: +79617115182; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnoviy Blvd.

Abstract

The clinical case reports a personalized expert approach to the management of a patient with myocardial infarction receiving programmed hemodialysis. The challenges facing by cardiologists with antiplatelet therapy, statin therapy, beta-blockers and renin-angiotensin-aldosterone system blockers as basic therapy have been discussed. The experience of performing coronary angiography with a limited dosage of the contrast agent followed by the stenting in the patient intolerant to unfractionated heparin is presented. The complexity of post-puncture hemostasis before dialysis is highlighted. A particular attention has been paid to the existing difficulties in selecting rational loading doses of antiplatelet agents for these patients due to poor evidences on the elimination of clopidogrel metabolites from the blood flow.

Keywords

Myocardial infarction • Chronic kidney disease • Hemodialysis • Antiplatelet therapy • Coronary revascularization

Received: 24.04.19; received in revised form: 15.05.19; accepted: 29.05.19

Список сокращений

АД – артериальное давление	ОКС – острый коронарный синдром
ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия	ПГД – программный гемодиализ
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ПНА – передняя нисходящая артерия
ИМ – инфаркт миокарда	ХБП – хроническая болезнь почек
КАГ – коронарография	ЭКГ – электрокардиография
НМГ – низкомолекулярный гепарин	

Хроническую болезнь почек (ХБП) по праву следует рассматривать как эквивалент клинических форм атеросклероза в плане влияния на сердечно-сосудистый риск [1], а также в силу ее связи с развитием у пациентов большого числа фатальных и нефатальных кардиальных событий за счет усугубления проявлений системного воспалительного ответа, снижения фибринолитической активности крови и нарушений кальций-фосфатных соотношений в сыворотке. Особенно тяжелой среди больных с ХБП представляется категория пациентов со скоростью клубочковой фильтрации <15 мл/мин/1,73м², находящихся на длительном программном гемодиализе (ПГД), у которых риск развития смертельных осложнений ишемической болезни сердца (ИБС) составляет от 7 до 40% в год [2].

В настоящее время у практикующих врачей возникают значительные сложности с ведением таких пациентов при развитии у них острого коронарного синдрома (ОКС) в связи с отсутствием широкой доказательной базы использования основных прогноз-улучшающих лечебно-диагностических подходов на популяции больных с минимальной почечной экскрецией. Кроме того, до сих пор существует дефицит знаний о возможных взаимодействиях лекарственных препаратов и ПГД [3]. Тем не менее, с учетом широкого использования ПГД при ХБП, а также в связи с глобальной тенденцией к увеличению продолжительности жизни, частота ОКС у пациентов с ХБП и ПГД будет непрерывно увеличиваться. В связи с этим особый интерес представляет критический анализ отдельных клинических случаев успешного применения инвазивной страте-

гии ведения пациентов с ОКС и тяжелой ХБП, что и явилось целью данной статьи.

Пациентка К., 37 лет, госпитализирована 21.03.2019 г. в ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша» с течением острого инфаркта миокарда. При поступлении было подписано информированное добровольное согласие. Из анамнеза жизни известно о наличии у пациентки с 1993 г. инсулинопотребного сахарного диабета 1 типа с целевым уровнем гликозилированного гемоглобина (HbA1c) $<8\%$. С 2000 г. у пациентки выявлены признаки диабетической сенсомоторной полинейропатии верхних и нижних конечностей, пролиферативной ретинопатии обоих глаз, нефропатии с явлениями почечной недостаточности. В 2007 г. была проведена аллотрансплантация почки с депортализацией поджелудочного кровотока; в 2015 г. начато применение инсулиновой помпы. С мая 2017 г. отмечаются снижение функции трансплантата почки и нарастание ХБП до стадии С5 со скоростью клубочковой фильтрации 9 мл/мин/1,73м². Учитывая прогрессирование почечной недостаточности, была инициирована заместительная почечная терапия методом бикарбонатного гемодиализа в режиме 3 раза в неделю по 4 часа. При проведении диализа выявлена аллергическая реакция по типу отека Квинке в отношении нефракционированного гепарина.

С 2002 г. на фоне ХБП у пациентки выявлена симптоматическая артериальная гипертензия с максимальными цифрами артериального давления (АД) до 240/120 мм рт.ст. Регулярно антигипертензивную терапию не принимала. Наследственность

по сердечно-сосудистым заболеваниям неотягощена. Не курит. Инсульты и инфаркты миокарда отрицала.

На протяжении последнего месяца впервые в жизни стали беспокоить давящие боли за грудиной при ходьбе до 500 метров, без иррадиации, купирующиеся в покое в течение нескольких минут. За медицинской помощью и дообследованием к терапевту или кардиологу не обращалась. В течение недели до госпитализации периодически появлялась тяжесть за грудиной в покое, которую пациентка купировала приемом ненаркотических анальгетиков в течение 10–15 минут. Информацию об ухудшении самочувствия в Центре гемодиализа г. Кемерово не сообщала. 21.03.2019 г. перед очередным сеансом ПГД планово записана электрокардиограмма (ЭКГ), на которой выявлены признаки течения инфаркта миокарда (ИМ) в виде формирования патологического зубца Q и приподнятости сегмента ST над изолинией по передней и боковой стенке миокарда левого желудочка.

По скорой медицинской помощи осуществлен перетранспорт больной в региональный сосудистый центр (ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер им. акад. Л.С. Барбараша»). Наркотические анальгетики догоспитально не вводились ввиду отсутствия болевого синдрома. Назначен аспирин 500 мг, подкожно введен низкомолекулярный гепарин (НМГ): эноксапарин натрия в сниженной суточной дозе (4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл) с учетом наличия тяжелой ХБП.

При поступлении в сосудистый центр состояние пациентки расценено как средней степени тяжести за счет течения ИМ с поздней госпитализацией без клиники ранней постинфарктной стенокардии. Ангинозных болей при поступлении не было, по ЭКГ регистрировался синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 72 удара в минуту, течение острого периода инфаркта миокарда Q-образующего передне-перегородочной, передне-верхушечной и боковой стенок левого желудочка (Рис. 1).

Индекс массы тела – 19,8 кг/м². Аускультативно в легких выявлено везикулярное дыхание, без хрипов. Частота дыхания 18 в минуту, сатурация при дыхании атмосферным кислородом 99%. Тоны

сердца ритмичные, приглушены, имелся систолический шум на аортальном, митральном и трикуспидальном клапанах. АД 180/90 мм рт.ст. Частота сердечных сокращений и пульс – 88 в минуту.

Лабораторно отмечены ускорение скорости оседания эритроцитов до 46 мм/ч, тромбоцитопения ($133 \cdot 10^9/\text{л}$), гипергликемия (6,8 ммоль/л), гиперазотемия (креатинин – 703 мкмоль/л, мочевины – 15,51 ммоль/л), гиперкалиемия (5,7 ммоль/л), тропонин – 0,14 нг/мл. Рентгенологически легочные поля были без инфильтративных изменений. Сердце в поперечнике не расширено (Рис. 2).

Данные эхокардиографии в Таблице на момент поступления свидетельствовали об умеренном снижении сократительной способности миокарда левого желудочка (фракция выброса левого желудочка 52%), кроме того, регистрировались кальцинированные отложения по типу вегетаций с минимальными изменениями гемодинамики на митральном клапане и без нарушений гемодинамики на аортальном клапане (кальцинозы 2 степени), имеются признаки формирования аневризмы левого желудочка. Ранее о наличии приобретенного порока сердца пациентка не знала, за медицинской помощью по этому поводу не обращалась.

По шкале GRACE был определен высокий риск, составляющий 142 балла, однако в связи с давностью недостаточности на момент поступления

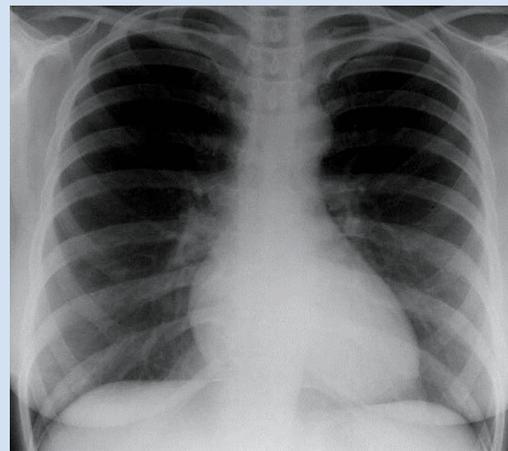


Рисунок 2. Рентгенография органов грудной клетки при поступлении
Figure 2. Chest X-ray on admission



Рисунок 1. ЭКГ при поступлении в региональный сосудистый центр
Figure 1. ECG on admission to the regional vascular center

экстренная коронарография (КАГ) не выполнялась. Следует сразу указать на ошибочность такого консервативного подхода к ведению пациентки с ИМ (группа очень высокого риска) и поздним поступлением в стационар. При выявлении показаний для выполнения экстренной КАГ при ОКС не должны превалировать субъективные причины, ограничивающие такое вмешательство.

В течение суток пациентка наблюдалась в блоке интенсивной терапии инфарктного отделения на фоне стандартной терапии (аторвастатин 80 мг, аспирин 75 мг, эноксапарин натрия 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл п/к, валсартан 160 мг, амлодипин 2,5 мг). Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) не назначалась в виду опасения геморрагических осложнений.

22.03.19 г. в 10-00 у пациентки вновь возникают ангинозные боли в покое без нарастания в динамике уровня кардиомаркеров и усугубления ишемии в инфарктированной зоне по ЭКГ, что позволило исключить рецидивирующее течение ИМ. В связи с развитием постинфарктной стенокардии больная была доставлена в рентгенооперационную для выполнения экстренной КАГ. Ввиду непереносимости нефракционированного гепарина при процедуре использовался эноксапарин натрия 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл внутривенно. В качестве контраста был использован йодсодержащий препарат «Оптирей» в объеме 200 мл. На установочной КАГ выявлено субтотальное поражение передней нисходящей артерии (ПНА) – степень стеноза до 99% (Рис. 3).

Коллегиально было принято решение о выполнении стентирования инфаркт-зависимой ПНА с

использованием стента с лекарственным покрытием (DES) до проведения очередного сеанса гемодиализа. Процедура также проходила на фоне внутривенного введения НМГ эноксапарина натрия 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл с йодсодержащим контрастом в объеме 200 мл. Пациентке дана нагрузочная доза клопидогрела 600 мг и проведена ангиопластика со стентированием ПНА (1 DES) (Рис. 4).

Сразу же после стентирования пациентка была



Рисунок 3. Установочная КАГ пациентки
Figure 3. Baseline coronary angiography

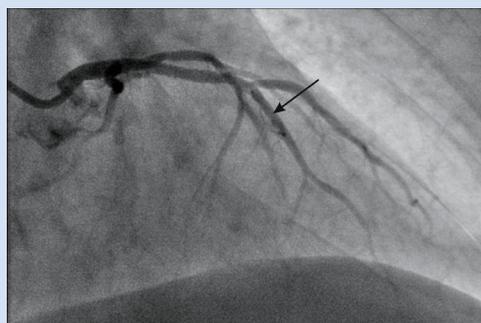


Рисунок 4. Результаты стентирования ПНА
Figure 4. Results of the anterior descending artery stenting

Таблица. Результаты ЭХО-КГ пациентки при поступлении
Table. ECHO-CG findings on admission

Левый желудочек по Тейхольцу / Left ventricle (Teiholtz method)	Левое предсердие / Left atrium	4.1 см/см
Конечный диастолический размер / End-diastolic dimension	5.9 см/см	Правое предсердие / Right atrium
Конечный систолический размер / End-systolic dimension	4.3 см/см	Правый желудочек / Right ventricle
Конечный диастолический объем / End-diastolic volume	173 мл/mL	Аорта / Aorta
Конечный систолический объем / End-systolic volume	83 мл/mL	Задняя стенка левого желудочка / Left ventricular posterior wall
Фракция выброса левого желудочка / Left ventricular ejection fraction	52%	Межжелудочковая перегородка / Interventricular septum
Ударный объем / Stroke volume	90 мл/mL	
Локальная сократительная способность: акинезия – сегменты: передне-перегородочный, средний, верхушечный боковой. Формирование аневризмы левого желудочка. Отделы сердца: дилатация левого желудочка, дилатация левого предсердия / Local contractility: akinesia – segments: anteroseptal, middle, apical lateral. Left ventricular aneurysm. Heart chambers: dilated left ventricle, dilated left atrium.		
Митральный клапан: створки неравномерно уплотнены, кальцинированные наложения на задней створке со стороны левого предсердия, размером 1 см, регургитация: I-II степени / Mitral valve: Leaflets: thickened, calcific deposits on the posterior leaflet, 1 cm in size, grade 1-2 regurgitation.		
Аортальный клапан: клапан трехстворчатый, створки уплотнены, отложение кальция в створках, Размер фиброзного кольца: 1.8 см Pmax 15 мм рт.ст. Регургитации нет / Aortic valve (trileaflet): leaflets: thickened with calcific deposits on the posterior leaflet, aortic annulus of 1.8 cm Pmax 15 mm Hg. No regurgitation.		
Трикуспидальный клапан: Регургитация: 0-I степени / Tricuspid valve: grade 0-1 regurgitation.		
Клапан легочной артерии: давление в легочной артерии системное 28 мм рт.ст. / Pulmonary valve: pulmonary artery pressure of 28 mm Hg.		

транспортирована в условиях специализированной бригады скорой медицинской помощи в Центр гемодиализа для проведения планового сеанса ПГД. Перевод был согласован с заведующим отделением гемодиализа, и анестезиолог центра был подготовлен к приему пациентки, недавно пережившей ИМ и чрескожное коронарное вмешательство. Ввиду предшествующего стентирования ПГД был выполнен стандартно, но на фоне введения сниженной дозировки НМГ. По завершении ПГД пациентка по скорой помощи была вновь транспортирована в инфарктное отделение, где ей была повторно назначена нагрузочная доза клопидогрела 300 мг с учетом возможных «потерь» метаболитов препарата во время ПГД.

В раннем послеоперационном периоде состояние пациентки оставалось стабильным. Приступы стенокардии не рецидивировали, клинические проявления сердечной недостаточности отсутствовали. По результатам анализа крови, взятого на следующее утро после ПГД, показатели коагулограммы были в норме (активированное частичное тромбопластиновое время) – 31,7 в секунду, креатинин – 603 мкмоль/л, мочевины – 6,2 ммоль/л. Следует сказать об эффективности последнего сеанса ПГД, выполненного на фоне течения ИМ сразу после чрескожного коронарного вмешательства. При трехразовой схеме ПГД для расчета его адекватности оценивается процентная степень элиминации мочевины по сравнению с предпроцедуральным уровнем независимо от показателя креатинина, который имеет тенденцию к рикошетному повышению после ПГД. В идеале расчетный показатель эффективности сеанса ПГД по мочеvine не должен быть менее 65%, однако, с учетом задержки забора анализов у данной пациентки на 12 часов после ПГД, фактический результат адекватности ПГД составил порядка 60% и может быть расценен как не полностью эффективный.

По результатам выполненного 22.03.19 суточного гликемического контроля (9,9–10,8–18,0–7,9 ммоль/л) эндокринолог рекомендовал поддерживать диету согласно столу № 9, а также продолжить вводить инсулин ультракороткого действия в режиме непрерывной инфузии с помощью инсулиновой помпы при ежедневной суточной глюкометрии. Режим введения инсулина базальный, в дневные часы 2 Ед/час, ночью 1 Ед/час. В течение всего госпитального периода пациентка продолжала прием назначенной терапии. За период нахождения в стационаре проведено 2 процедуры диализа. Была подобрана приведенная ниже лекарственная схема, с которой больная выписана на амбулаторный этап. Для определения длительности ДАТТ лечащим врачом были оценены риски развития кровотечения и ишемических событий по шкале PRECISE DAPT, согласно полученному значению в 26 бал-

лов, соответствующему высокому риску ДАТТ, она была обоснованно сокращена до 6 месяцев.

- 1). Ацетилсалициловая кислота 75 мг в обед;
- 2). Клопидогрел 75 мг утром в течение 6 месяцев;
- 3). Бисопролол 2,5 мг утром;
- 4). Валсартан по 80 мг утром и вечером;
- 5). Амлодипин 2,5 мг на ночь;
- 6). Аторвастатин 80 мг на ночь;
- 7). Продолжить коррекцию гликемии в зависимости от результатов глюкометрии с помощью базальной инфузии инсулина помпой (1–2 Ед/час);
- 8). В период нахождения в листе ожидания трансплантации почки продолжить коррекцию ХБП методом гемодиализа 3 раза в неделю по 4 часа;
- 9). Контроль эхокардиографии через 6 месяцев с консультацией кардиохирурга.

На 7 сутки пребывания в региональном сосудистом центре пациентка выписана на амбулаторный этап с диагнозом: ИБС. Инфаркт миокарда от марта 2019 г., Q-образующий, передний распространенный, осложненный формированием аневризмы передней стенки левого желудочка. Killip I. Ранняя постинфарктная стенокардия. Ангиопластика со стентированием ПНА (1DES) от 22.03.2019 г.

Приобретенный порок сердца. Кальцинированный аортальный стеноз, недостаточность митрального клапана. Кальциноз 2 ст. ХСН I ФК II.

Сахарный диабет 1 тип. Диабетическая пролиферативная ретинопатия обеих глаз. Сенсомоторная полинейропатия верхних и нижних конечностей. Диабетическая нефропатия. ХБП С5. Макроангиопатия. Целевой HbA1c < 8%. Аллотрансплантация почки с депортализацией поджелудочного кровотока 2007 г. Угасание функции трансплантата от 2017 г. Программный гемодиализ с 2017 г. Симптоматическая артериальная гипертензия III стадии, 2 степени, риск 4.

В качестве резюме описания клинического случая следует отметить, что, несмотря на продемонстрированную слаженность работы междисциплинарной и межучрежденческой команды врачей, показана существующая сегодня в медицинском сообществе дискриминация категории пациентов с ОКС и ХБП в проведении КАГ и выполнении чрескожного коронарного вмешательства. Постулат «время равно жизнеспособный миокард» чаще необоснованно противопоставляется возможным опасениям нефротоксического эффекта рентген-контрастных препаратов, применяемых при выполнении КАГ. Медикаментозная терапия, требующая агрессивности в отношении применения антиагрегантов и антикоагулянтов, также редко используется у этой категории пациентов ввиду опасений по поводу высокого риска геморрагических исходов.

В отношении тактики медикаментозного ведения пациентки наиболее сложным для врачей инфарктного отделения оказался вопрос подбора

рациональной дезагрегантной терапии у пациентки с ИМ и терминальной ХБП, находящейся на ПГД, в связи с высоким риском геморрагических исходов, достигающем у этих пациентов, по данным ряда авторов, 35% на фоне назначения ДАТТ [4, 5]. Так, по мнению Summargia F. и соавторов, применение ацетилсалициловой кислоты в сниженных дозировках и клопидогрела в качестве второго компонента в составе ДАТТ – более эффективное и безопасное решение, чем прием «новых» дезагрегантов для этой группы больных. При этом снижение длительности ДАТТ с 12 до 6 месяцев на фоне установки DES стента является оптимальным для профилактики риска кровотечений [6, 7].

Основная сложность любой медикаментозной терапии у пациента с ХБП и ПГД – это определение диализабельности медикаментозного препарата. Диализабельность – это способность любого химического вещества проходить через искусственные или естественные поточные мембраны аппарата диализатора с учетом исходных физико-химических и токсикологических свойств. Известно, что при гемодиализе практически все мембраны обладают одинаковой возможностью удалять низкомолекулярные соединения, такие как мочевины, креатинин, мочевая кислота, избыток калия, натрия, воды, однако имеются существенные отличия в элиминации белков и гидрофобных токсических веществ со средней и высокой молекулярной массой, которая зависит от исходной диффузионной способности фильтра диализатора. Необходимость определения его проницаемости для различных веществ имеет практическое значение в медицине для оценки эффективности диализа. С учетом отсутствия данных о фармакологической диализабельности клопидогрела в местном Центре гемодиализа, высокого риска раннего тромбоза стента, решение повторно назначить половинную нагрузочную дозу клопидогрела 300 мг имело только экспертное обоснование.

Обоснованной мерой у таких пациентов, по мнению Barylski M., является прием статинов, приводящий к профилактике кардиальной смертности на 19%, что особенно актуально у пациентов с тяжелой ХБП [8, 9]. С учетом действующих рекомендаций по липидснижающей терапии при ИМ следовало рассмотреть в качестве назначения аторвастатина 80 мг или розувастатина 40 мг в сутки. Выбор розувастатина при тяжелой ХБП был ограничен инструкцией препарата.

Вопрос приема блокаторов рецепторов ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при ПГД широко дискутируется на сегодняшний день. Существующие исследования [10] показывают достоверно лучшее снижение сердечно-сосудистых событий и общей смертности при ИМ на фоне приема ингибиторов ангиотензин-превращающих ферментов по сравнению с плацебо, однако в

представленном клиническом случае их назначение не было возможно в связи с исходно высоким уровнем калия сыворотки крови у пациентки – 5,7 ммоль/л. В связи с этим для блокирования РААС были назначены сартаны. Исключив из назначения препараты, имеющие двойные (почки/печень) пути элиминации (лозартан, иберсартан и кандесартан), целесообразным при тяжелой ХБП стало назначение телмисартана или валсартана, что и было осуществлено у пациентки. Для улучшения контроля гемодинамики в связи с симптоматической артериальной гипертензией пациентке также назначены блокаторы кальциевых каналов.

С целью уменьшения сердечно-сосудистой смертности пациентам с ИМ, ХБП с потребностью в ПГД в отсутствие абсолютных противопоказаний требуется прием бета-адреноблокаторов. Предпочтение здесь следует отдавать препаратам с низкой диализабельностью (биспролол, пропранолол) или с высокой кардиоселективностью (метопролол, биспролол) [11, 12], что и было критерием выбора для лечащего врача у данной пациентки.

При выписке параметры гемодинамики у пациентки характеризовались значениями пульса 62 удара в минуту и АД 110/70 мм рт.ст. на фоне отсутствия симптомов коронарной и сердечной недостаточности.

Через месяц после выписки из стационара пациентка продолжает соблюдать лечебный режим и принимать назначенную терапию. Пациентке при телефонном контакте вновь рекомендовано продолжить амбулаторное наблюдение у кардиолога по месту жительства и проходить плановые сеансы ПГД для коррекции ХБП.

Заключение

Приведенный клинический пример иллюстрирует необходимость междисциплинарного, персонализированного и экспертного подхода к ведению пациентов с ИМ, ХБП и ПГД ввиду отсутствия убедительных данных доказательной медицины.

Конфликт интересов

Д.Ю. Седых заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.Ю. Чеснокова заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.В. Кашталап заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.В. Кириленко заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Л. Барбараш заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2015-0012 «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири».

Информация об авторах

Седых Дарья Юрьевна, научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», врач-кардиолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация;

Чеснокова Лариса Юрьевна, заведующая инфарктным отделением, врач-кардиолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», 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» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация;

Кириленко Сергей Владимирович, заведующий отделением нефрологии и гемодиализа Кемеровского филиала медицинского частного учреждения дополнительного профессионального образования «Нефросовет», Кемерово, Российская Федерация;

Барбараш Ольга Леонидовна, член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-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

Sedykh Darya Yu., MD, PhD, researcher at 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 State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region “Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary n.a. academician L.S. Barbarash”, Kemerovo, Russian Federation;

Chesnokova Larisa Yu., MD, PhD, Head of the Department of Myocardial Infarction, 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;

Kashtalap Vasily V., MD, PhD, Head of the Laboratory of Pathophysiology of Multivessel Coronary Artery Disease and Polyvascular Disease, Federal State Budgetary Scientific 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;

Kirilenko Sergey V., MD, Head of the Department of Nephrology and Hemodialysis, Kemerovo branch of the Medical Private Institution of Additional Professional Education “Nefrosovnet”, Kemerovo, Russian Federation;

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

СДЮ – получение данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

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

КВВ – получение и анализ данных, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

КСВ – получение и анализ данных, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

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

Authors Contribution Statement

SDYu – data collection, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

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

KVV – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

KSV – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барбараш О.Л., Зыков М.В., Быкова И.С., Кашталап В.В., Каретникова В.Н., Барбараш Л.С. Роль дисфункции почек и мультифокального атеросклероза в оценке прогноза у больных

инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST. Кардиология. 2013; 9: 26–32

2. Sud M., Naimark D.M.J. Cardiovascular disease in chronic

kidney disease in 2015. *Curr. Op. Nephrol. Hypertens.* 2016; 25: 203–7. doi: 10.1097/MNH.0000000000000213.

3. Migliori M., Cantaluppi V., Scatena A., Panichi V. Antiplatelet agents in hemodialysis. *J. Nephrol.* 2017; 30 (3): 373–83. doi: 10.1007/s40620-016-0367-5.

4. Bangalore S., Guo Y., Samadashvili Z., Blecker S., Xu J., Hannan E.L. Revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and chronic kidney disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66 (11):1209–20. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.1334

5. Shroff G.R., Solid C.A., Herzog C.A. Long-term survival and repeat coronary revascularization in dialysis patients after surgical and percutaneous coronary revascularization with drug-eluting and bare metal stents in the United States. *Circulation.* 2013; 127: 1861–9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001264.

6. Jeong K.H., Cho J.H., Woo J.S., Kim J.B., Kim W.S., Lee T.W. et al. Platelet reactivity after receiving clopidogrel compared with ticagrelor in patients with kidney failure treated with hemodialysis: a randomized crossover study. *Am. J. Kidney Dis.* 2015; 65 (6): 916–24. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.11.023.

7. Shroff G.R., Herzog C.A. β -Blockers in dialysis patients: a nephrocardiology perspective. *J. Am.Soc. Nephrol.* 2015; 26 (4): 774–6. doi: 10.1681/ASN.2014080831

8. Barylski M., Nikfar S., Mikhailidis D.P., Toth P.P., Salari P., Ray K.K. et al. Lipid and blood pressure meta-analysis collaboration group. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy – a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacol. Res.* 2013; 72: 35–44. doi: 10.1016/j.phrs.2013.03.007

9. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Статины при хронической болезни почек. Существует ли выбор препаратов? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015; 14 (6): 78–82

10. Sarafidis P.A., Persu A., Agarwal R., Burnier M., de Leeuw P., Ferro C. et al. Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017; 32 (4): 620–40. doi: 10.1093/ndt/gfw433.

11. Седых Д.Ю., Петров Г.П., Кашталап В.В. Различия приверженности к терапии у пациентов с первичным и повторным инфарктом миокарда. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(4):15-25. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-4-15-25>

REFERENCES

1. Barbarash O.L., Zykov M.V., Bykova I.S., Kashtalap V.V., Karetnikova V.N., Barbarash L.S. Role of renal dysfunction and multifocal atherosclerosis in the assessment of prognosis in patients with myocardial infarction and ST-segment elevation. *Cardiology.* 2013; 9: 26–32 (in Russian).

2. Sud M., Naimark D.M.J. Cardiovascular disease in chronic kidney disease in 2015. *Curr. Op. Nephrol. Hypertens.* 2016; 25: 203–7. doi: 10.1097/MNH.0000000000000213.

3. Migliori M., Cantaluppi V., Scatena A., Panichi V. Antiplatelet agents in hemodialysis. *J. Nephrol.* 2017; 30 (3): 373–83. doi: 10.1007/s40620-016-0367-5.

4. Bangalore S., Guo Y., Samadashvili Z., Blecker S., Xu J., Hannan E.L. Revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and chronic kidney disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66 (11):1209–20. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.1334

5. Shroff G.R., Solid C.A., Herzog C.A. Long-term survival and repeat coronary revascularization in dialysis patients after surgical and percutaneous coronary revascularization with drug-eluting and bare metal stents in the United States. *Circulation.* 2013; 127: 1861–9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001264.

6. Jeong K.H., Cho J.H., Woo J.S., Kim J.B., Kim W.S., Lee T.W. et al. Platelet reactivity after receiving clopidogrel compared with ticagrelor in patients with kidney failure treated with hemodialysis: a randomized crossover study. *Am. J. Kidney Dis.* 2015; 65 (6): 916–24. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.11.023.

7. Shroff G.R., Herzog C.A. β -Blockers in dialysis patients: a nephrocardiology perspective. *J. Am.Soc. Nephrol.* 2015; 26 (4): 774–6. doi: 10.1681/ASN.2014080831

8. Barylski M., Nikfar S., Mikhailidis D.P., Toth P.P., Salari P., Ray K.K. et al. Lipid and blood pressure meta-analysis collaboration group. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy – a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacol. Res.* 2013; 72: 35–44. doi: 10.1016/j.phrs.2013.03.007

9. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Статины в хронической болезни почек. Существует ли выбор препаратов? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015; 14 (6): 78–82 (in Russian).

10. Sarafidis P.A., Persu A., Agarwal R., Burnier M., de Leeuw P., Ferro C. et al. Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017; 32 (4): 620–40. doi: 10.1093/ndt/gfw433.

11. Sedykh D.Y., Petrov G.P., Kashtalap V.V. Differences in adherence behaviour patterns in patients with primary and recurrent myocardial infarction. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018;7(4):15-25. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-4-15-25> (In Russian.)

Для цитирования: Д.Ю. Седых, Л.Ю. Чеснокова, В.В. Кашталап, С.В. Кириленко, О.Л. Барбараш. Трудности ведения гемодиализ-зависимых пациентов с острым инфарктом миокарда. Клинический пример. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (2): 135-142. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-135-142

To cite: D. Yu. Sedykh, L. Yu. Chesnokova, V.V. Kashtalap, S.V. Kirilenko, O.L. Barbarash. Challenges in treating hemodialysis-dependent patients with acute myocardial infarction. A clinical case. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2019; 8 (2): 135-142. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-135-142

НОВОЕ В ОЦЕНКЕ РИСКА И ЛЕЧЕНИИ КАРДИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ НЕКАРДИАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЯХ

А.Н. Сумин

В систематическом обзоре 169 исследований, включавших 530867 операций было показано, что частота повреждения миокарда при некардиальной хирургии составила 17,9%. Такие пациенты были пожилыми, чаще мужчинами, и чаще имели сердечно-сосудистые факторы риска и наличие ИБС. Послеоперационная смертность была выше среди пациентов периоперационным повреждением миокарда, чем без него как в стационаре (8,1% против 0,4%, $p < 0,001$), так и через 1 год после операции (20,6% против 5,1%, $p < 0,001$). Авторы заключают, что повреждение миокарда часто встречается при некардиальных операциях, причины его развития и методы лечения мало изучены и необходимы дальнейшие исследования в этой области, чтобы определить стратегии профилактики и лечения пациентов с этим диагнозом (*Smilowitz NR, Redel-Traub G, Hausvater A, Armanious A, Nicholson J, Puelacher C, Berger JS. Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. Cardiol Rev. 2019 Apr 4. doi: 10.1097/CRD.0000000000000254. [Epub ahead of print]*).

Поскольку функциональные возможности являются важным компонентом оценки риска больших операций, а их клиническая субъективная оценка может быть неточной, то было проведено многоцентровое международное проспективное когортное исследование METS. В нем были сопоставлены способность предоперационной субъективной оценки функционального состояния и альтернативных показателей (кардиопульмональный тест, опросник Duke Activity Status Index [DASI] и N-концевой сывороточный натрийуретический пептид [NT pro-BNP] для прогнозирования смерти или осложнений после плановой некардиальной операции. В исследование был включен 1401 пациент, 28 (2%) из них умерли или перенесли инфаркт миокарда в течение 30 дней после операции. Субъективная оценка предоперационной функциональной способности правильно выявила только 16% пациентов, которые достигли пика менее 14 мл/кг/мин (что эквивалентно 4 MET). Кроме того, субъективная оценка не прогнозировала послеоперационный инфаркт миокарда и повреждение миокарда. Основываясь на этих выводах, субъективная оценка не должна использоваться для оценки риска крупных послеоперационных сердечных осложнений у пациентов. Только значения по шкале DASI были связаны с прогнозированием первичного исхода (отношение шансов 0,96; 95% ДИ 0,83–0,99; $p = 0,03$). Авторы приходят к заключению, что субъективно оцениваемые функциональные возможности не должны

использоваться для оценки риска крупных послеоперационных сердечных осложнений у пациентов. Клиницисты могли бы вместо этого использовать шкалу DASI для более точной оценки сердечного риска (*Wijeysundera DN, Pearse RM, Shulman MA, Abbott TEF, Torres E, Ambosta A, Croal BL, Granton JT, Thorpe KE, Grocott MPW, Farrington C, Myles PS, Cuthbertson BH; METS study investigators. Assessment of functional capacity before major non-cardiac surgery: an international, prospective cohort study. Lancet. 2018 Jun 30;391(10140):2631-2640. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31131-0*).

В одноцентровом ретроспективном исследовании, проведенном в клинике Кливленда обследовано 509 пациентов, прошедшим стресс-тестирование перед некардиальной операцией. Пациенты были преимущественно с хорошим функциональным статусом, он был ≥ 4 метаболических единиц (MET) у 83% пациентов. Добавление предоперационного стресс-тестирования, когда оно было показано после оценке пациента по шкале RCRI и по функциональному статусу, лишь незначительно улучшило оценку риска развития больших периоперационных осложнений (MACE) (при одновременном учете MET + RCRI + наличие положительного стресс-теста C-статистика составила 0,77 для MACE и 0,84 для 1-летней смертности) по сравнению с комбинацией функциональных возможностей (MET) и RCRI (статистика C 0,70 для MACE; 0,79 для 1-летней смертности). Также авторы отметили удивительно высокую распространенность ложноотрицательных стресс-тестов (негативные стресс-тесты у пациентов, у которых впоследствии была выявлена обструктивная ишемическая болезнь сердца на ангиографии). Авторы приходят к заключению, что в когорте пациентов с преимущественно хорошим функциональным статусом и средне-высокими показателями RCRI добавление предоперационного стресс-теста имело только умеренное значение для прогнозирования послеоперационных сердечно-сосудистых исходов по сравнению с комбинацией функционального класса и RCRI (*Kaw R, Nagarajan V, Jaikumar L, Halkar M, Mohanane D, Hernandez AV, Ramakrishna H, Wijeysundera D. Predictive Value of Stress Testing, Revised Cardiac Risk Index, and Functional Status in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2019 Apr;33(4):927-932. doi: 10.1053/j.jvca.2018.07.020*).

Группа авторов из Австралии провела мета-анализ применения МСКТ-ангиографии коронарных артерий и оценки кальциевого индекса для оценки

риска кардиальных осложнений при некардиальных операциях. В анализ были включены 11 исследований и 3480 пациентов с промежуточным и высоким риском, у которых развились 252 (7,2%) больших кардиоваскулярных осложнений в периоперационный период. Риск таких осложнений возрастал при увеличении тяжести и распространенности поражения коронарных артерий при МСКТ-ангиографии: при отсутствии поражений их частота составила 2,0%; при необструктивных – 4,1%; при обструктивном поражении одной артерии – 7,1%; при многососудистом поражении – 23,1%, $p < 0.001$). Повышение кальциевого индекса также повышало риск периоперационных сердечно-сосудистых осложнений (при его значениях ≥ 100 риск возрастал 5,1 раз, при ≥ 1000 – в 10,4 раза). Авторы отмечают, что отрицательные результаты МСКТ-ангиографии не уступают другим неинвазивным тестам в их возможности исключить в дальнейшем развитие периоперационных осложнений и может рассматриваться в качестве альтернативы при обследовании больных перед операцией (Koshy AN, Ha FJ, Gow PJ, Han HC, Amirul-Islam FM, Lim HS, Teh AW, Farouque O. *Computed tomographic coronary angiography in risk stratification prior to non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. Heart. 2019 Apr 24. pii: heartjnl-2018-314649. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314649. [Epub ahead of print]*)

Известно, что периоперационная антиагрегантная терапия при некардиальных операциях у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), остается дилеммой. Продолжение двойной антиагрегантной терапии (ДАТТ) может привести к риску кровотечения, тогда как прекращение антиагрегантной терапии может увеличить риск серьезных периоперационных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ). В международном проспективном многоцентровом когортном исследовании OBTAIN случаи МАСЕ и кровотечения сравнивались у пациентов, получавших ДАТТ, монотерапию и отсутствие антиагрегантной терапии до операции. Всего было включено 847 больных, девяносто шесть пациентов не получали антиагрегантную терапию, 526 – получали монотерапию аспирином и 225 – ДАТТ. У 32 больных развились МАСЕ, у 22 – кровотечение. Коэффициент нескорректированного риска для МАСЕ у пациентов, получающих ДАТТ по сравнению с монотерапией составил 1,9 (0,93–3,88), $p = 0,08$. Не было различий в риске МАСЕ между отсутствием антиагрегантной терапии и монотерапией – 1,03 (0,31–3,46), $p = 0,96$. Кровотечение было чаще при ДАТТ в 6,55 раз, $p = 0,0002$. При попарном анализе

177 пациентов, получавших ДАТТ, и 177 пациентов, получавших монотерапию, соотношение риска для МАСЕ в группе ДАТТ составило 1,83 (0,69–4,85), $p = 0,32$, а риск кровотечения был значительно выше – 4,00 (1,15–13,93), $p = 0,031$. Авторы исследования OBTAIN приходят к выводу, что при ДАТТ отмечается повышенный риск кровотечения и не обнаружило доказательств защитных эффектов ДАТТ от периоперационных МАСЕ у пациентов, перенесших ранее ЧКВ (Howell SJ, Hoeks SE, West RM, Wheatcroft SB, Hoefl A; OBTAIN Investigators of European Society of Anaesthesiology (ESA) Clinical Trial Network. *Prospective observational cohort study of the association between antiplatelet therapy, bleeding and thrombosis in patients with coronary stents undergoing noncardiac surgery. Br J Anaesth. 2019 Feb;122(2):170-179. doi: 10.1016/j.bja.2018.09.029*).

В исследовании MANAGE изучена возможность нового орального антикоагулянта дабигатрана улучшать прогноз у больных после перенесенного периоперационным повреждением миокарда при некардиальных операциях. Включено 1754 пациента, дабигатран назначали больным старше 45 лет после развития данного осложнения в дозе 110 мг два раза в день в течение двух лет. Первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смертность, нефатальный инфаркт миокарда, ишемический инсульт, тромбоз периферических артерий, ампутации, и симптомные венозные тромбозы) реже развивалась в группе дабигатрана ($n = 877$), чем в контроле ($n = 877$): у 11% и 15% больных, соответственно. Геморрагические осложнения встречались одинаково часто – в 3% и 4% случаев. Авторы подчеркивают, что это первое рандомизированное исследование по лечебным стратегиям у данной категории пациентов, повреждение миокарда после некардиальных операций связано с ухудшением прогноза при дальнейшем наблюдении пациентов, а назначение дабигатрана способно снизить число кардиоваскулярных осложнений у 8 миллионов больных с данной патологией (Devereaux PJ, Duceppe E, Guyatt G, Tandon V, Rodseth R, Biccari BM, Xavier D, Szczeklik W, Meyhoff CS, Vincent J, Franzosi MG, Srinathan SK, Erb J, Magloire P, Neary J, Rao M, Rahate PV, Chaudhry NK, Mayosi B, de Nadal M, Iglesias PP, Berwanger O, Villar JC, Botto F, Eikelboom JW, Sessler DI, Kearon C, Pettit S, Sharma M, Connolly SJ, Bangdiwala SI, Rao-Melacini P, Hoefl A, Yusuf S; MANAGE Investigators. *Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2018 Jun 9;391(10137):2325-2334. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30832-8*).

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 публикациях, 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 зарегистрироваться 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. Тепляков¹, С.Н. Шилов², И.В. Яковлева², А.А. Попова², Е.Н. Березикова²,
Е.В. Гракова¹, А.В. Молоков², М.Н. Неупокоева², В.В. Кобец³,
К.В. Копьева¹, О.В. Гармаева¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт кардиологии», пер. Кооперативный 5, Томск, Российская Федерация, 634009; ²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красный пр., 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091; ³Государственное 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 общепотребительных 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/м²) или нижние (СН₂DS₂-VASC) регистры. Знак мат. действий и соотношений (+, -, x, /, =, ~) 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 раздельными). 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).

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 (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 [Kuharchuk A.L. Stem cells and regenerative-plastic medicine. Transplantologiya. 2004; 7 (3): 76-90. (In Russ)]

2. Статья из русскоязычного журнала, не имеющая англоязычного названия:

Трапезникова М.Ф., Филиппцев П.Я., Перлин Д.В., Кулачков С.М. Лечение структур мочеоточника после трансплантации почки. Урология и нефрология. 1994; 3: 42-45 [Trapeznikova M.F., Filiptsev P.Ya., Perlin D.V., Kulachkov S.M. Lechenie striktur mochetochnika 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/globalnaja_farmaceuticheskaja_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/globalnaja_farmaceuticheskaja_promyshlennost_2011-07-18.html. (accessed 23.06.2013) (In Russ.)]