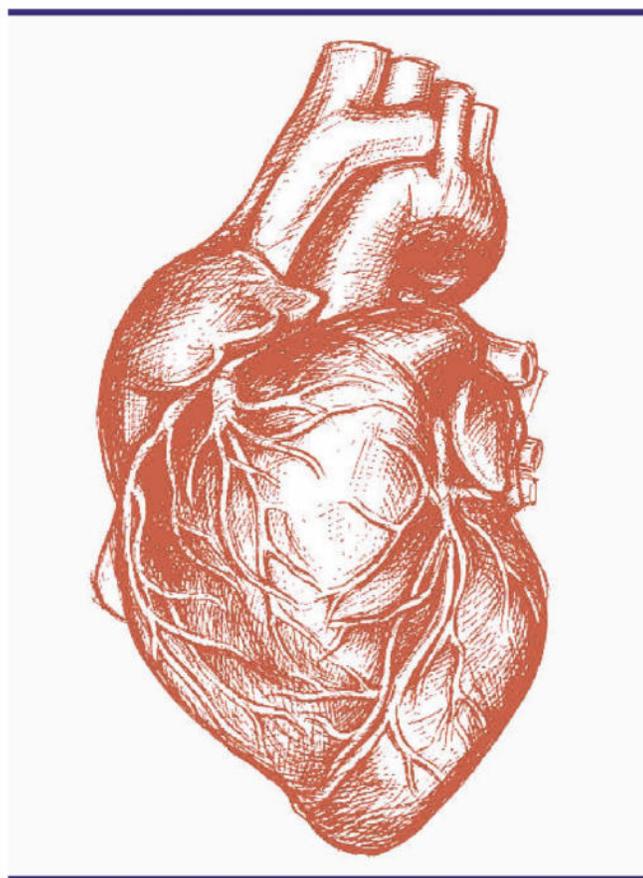




# Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний



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. Алякян (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. Афтанас (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 «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» 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](http://www.elibrary.ru) и Научной электронной библиотеке «CYBERLENINKA» [www.cyberleninka.ru](http://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](http://www.elibrary.ru)) and open-access Research Electronic Library «CYBERLENINKA» [www.cyberleninka.ru](http://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>)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES	
<b>КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY</b>			
<b>И.В. Тарасова, Р.С. Тарасов, О.А. Трубникова, Д.С. Куприянова, О.Л. Барбараш</b> Изменения электрической активности головного мозга у пациентов с различной тяжестью поражения коронарного русла через один год после коронарного шунтирования	6	<b>I.V. Tarasova, R.S. Tarasov, O.A. Trubnikova, D.S. Kupriyanova, O.L. Barbarash</b> The changes of brain electric activity in patients with different severity of coronary atherosclerosis one-year after coronary artery bypass grafting	
<b>В.С. Шрамко, С.В. Морозов, Е.И. Черняк, Л.В. Щербакова, А.В. Кургузов, А.М. Чернявский, Ю.И. Рагино</b> Клинические характеристики пациентов с атеросклерозом коронарных артерий в зависимости от жирно-кислотного спектра крови	15	<b>V.S. Shramko, S.V. Morozov, E.I. Chernyak, L.V. Shcherbakova, A.V. Kurguzov, A.M. Chernyavskiy, Yu.I. Ragino</b> Clinical characteristics of patients with coronary atherosclerosis depending on blood fatty acids	
<b>СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY</b>			
<b>А.А. Фокин, К.А. Киреев, С.В. Нетисанов</b> Гендерное сравнение непосредственных результатов коронарных шунтирований на работающем сердце при остром инфаркте миокарда без подъема сегмента ST	25	<b>A.A. Fokin, K.A. Kireev, S.V. Netisanov</b> Gender differences in immediate outcomes of patients with acute non-ST-elevation myocardial infarction undergoing off-pump coronary artery bypass grafting	
<b>М.А. Сазоненков, Х.Х. Исмаев, С.В. Поповичев, Е.И. Присяжнюк, Е.И. Селюкова, Ю.К. Гречишкина, И.Б. Коваленко, В.Ф. Куликовский</b> Сравнительная оценка непосредственных результатов имплантации современных каркасных биологических протезов Perimount, Aspire, Hancock II и «ЮниЛайн» в аортальную позицию	34	<b>M.A. Sazonenkov, H.H. Ismatov, S.V. Popovichev, E.I. Prisyazhnyuk, E.I. Selyukova, Yu.K. Grechishkina, I.B. Kovalenko, V.F. Kulikovskij</b> Comparative assessment of immediate outcomes of aortic valve replacement with CE Perimount, Aspire, Hancock-2, UniLine	
<b>А.И. Данилович, Р.С. Тарасов</b> Отдаленные исходы реваскуляризации миокарда и мозга при помощи чрескожных коронарных вмешательств и каротидной эндартерэктомии в гибридном и поэтапном режимах	42	<b>A.I. Danilovich, R.S. Tarasov</b> Long-term outcomes of myocardial and cerebral revascularization with combined or staged percutaneous interventions and carotid endarterectomy	
<b>ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY</b>			
<b>Е.И. Кретов, В.И. Байструков, А.А. Бойков, Д.У. Малаев, М.Б. Васильева, Д.С. Сергеевичев, В.В. Демин, Д.В. Демин, Д.В. Требушат, К.В. Козыр, А.Р. Таркова, А.А. Прохорихин</b> Клинико-экспериментальное обоснование выбора платформы первого отечественного стента с лекарственным покрытием	52	<b>E.I. Kretov, V.I. Baystrukov, A.A. Boykov, D.U. Malaev, M.B. Vasilyeva, D.S. Sergeevichev, V.V. Demin, D.V. Demin, D.V. Trebushat, K.V. Kozyr, A.R. Tarkova, A.A. Prokhorikhin</b> Clinical rationale and experimental feasibility of the first national drug-eluting stent platform	
<b>М.Б. Васильева, Е.В. Кузнецова, Я.Л. Русакова, Е.В. Чепелева, А.А. Докучаева, Л. Н. Букреева, Д.С. Сергеевичев</b> Влияние биоцидных растворов и влажного хранения тканей на биологические свойства стенки аорты у свиней	63	<b>M.B. Vasilyeva, E.V. Kuznetsova, Y.L. Rusakova, E.V. Chepeleva, A.A. Dokuchaeva, L.N. Bukreeva, D.S. Sergeevichev</b> Effects of biocidal solutions and wet tissue treatment on the biological properties of porcine aortic wall	
<b>АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР</b>		<b>REVIEW</b>	
<b>СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY</b>			
<b>А.В. Марченко, А.С. Вронский, П.А. Мялюк, М.С. Каменских</b> Исторические аспекты и современное состояние проблемы лечения сочетанного атеросклеротического поражения коронарных и сонных артерий	74	<b>A.V. Marchenko, A.S. Vronskiy, P.A. Myalyuk, M.S. Kamenskikh</b> Historical aspects and the current state of treatment of combined coronary and carotid artery disease	

**П.А. Шушпанников, Р.С. Тарасов**  
Транскатетерная коррекция дефектов межпредсердной перегородки у детей: фокус на ремоделирование сердца

82

**P.A. Shushpannikov, R.S. Tarasov**  
Endovascular closure of atrial septal defects in children: heart remodeling

**ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY**

**М.Н. Егорихина, П.А. Мухина, И.И. Бронникова**  
Скаффолды как системы доставки биологически активных и лекарственных веществ

92

**M.N. Egorikhina, P.A. Muhina, I.I. Bronnikova**  
Scaffolds as drug and bioactive compound delivery systems

**СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ**

**CASE STUDY**

**АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ / ANAESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE**

**Б.Г. Алемян, Н.Г. Карапетян, А.Я. Новак, Г.П. Плотников, Ю.Б. Кныш, Г.С. Григорян**  
Случай первого в России применения устройства вспомогательного кровообращения PulseCath iVAC 2L при чрескожном коронарном вмешательстве высокого риска

103

**B.G. Alekyan, N.G. Karapetyan, A.Ya. Novak, G.P. Plotnikov, Yu.B. Knysh, G.S. Grigoryan**  
The clinical case of the first high risk percutaneous coronary intervention under use of the PulseCath iVAC 2L left ventricular assist device in Russia

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в формировании номеров на 2020 г.  
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 в 2020 г.:**

**№2/2020. Фундаментальные аспекты атеросклероза**

Прием статей осуществляется до 22 апреля 2020 г.

Печатный номер будет опубликован 25 июля 2020 г.

**№3/2020. Лучевая диагностика болезней системы кровообращения. Комплексные проблемы реабилитации**

Прием статей осуществляется до 22 июля 2020 г.

Печатный номер будет опубликован 25 сентября 2020 г.

**№4/2020. Психосоматические аспекты кардиологии**

Прием статей осуществляется до 21 октября 2020 г.

Печатный номер будет опубликован 17 декабря 2020 г.

## УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ, ДРУЗЬЯ!

Первый номер журнала в этом году посвящен актуальным вопросам сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной и гибридной хирургии, а также смежным проблемам. Примером тесной связи вопросов сердечно-сосудистой хирургии и нейрофизиологии является статья И.В. Тарасовой и соавторов, в которой впервые продемонстрирована значимость тяжести атеросклероза коронарных артерий в отношении отдаленных церебральных осложнений коронарного шунтирования. Пациенты с показателем по шкале SYNTAX  $\geq 23$  баллов через год после операции имели более выраженные изменения электрической активности мозга, отражающие проявления кортикальной дисфункции.

Еще одна работа, демонстрирующая взаимосвязь клинических и фундаментальных исследований, статья В.С. Шрамко и соавторов. Авторы изучили клинические особенности течения атеросклероза у пациентов со стабильными и нестабильными атеросклеротическими бляшками в коронарных артериях в зависимости от содержания и распределения жирных кислот в крови.

Команда во главе с академиком РАН Б.Г. Аляксом представила уникальный опыт чрескожного коронарного вмешательства высокого риска у пациента, получившего обоснованный отказ в выполнении коронарного шунтирования. Пациенту проведена успешная эндоваскулярная коррекция с использованием нового устройства вспомогательного кровообращения PulseCath iVAC 2L.

В исследовании Е.И. Кретьева и соавторов в условиях эксперимента научно обоснован выбор платформы первого отечественного коронарного стента с лекарственным покрытием. В данной работе авторы впервые оценили неоинтимальное заживление коронарного стента с помощью внутрисосудистой оптической когерентной томографии.

Большой интерес представляет исследование А.А. Фокина и соавторов, в котором проанализированы случаи коронарного шунтирования без искусственного кровообращения при остром инфаркте миокарда без подъема сегмента ST в гендерном аспекте. В работе продемонстрированы два принципиально актуальных для современной сердечно-сосудистой хирургии аспекта: выполнение коронарного шунтирования на работающем



сердце, что крайне важно для расширения возможностей миниинвазивных технологий, и возможности реваскуляризации миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда.

Наконец, в исследовании Р.С. Тарасова и А.И. Данилович показаны результаты гибридного метода лечения пациентов с мультифокальным атеросклерозом – чрескожного коронарного вмешательства и каротидной эндартерэктомии. Данная методика реваскуляризации миокарда и головного мозга обладает рядом преимуществ в сравнении с аналогичными вмешательствами, выполненными поэтапно. В частности, гибридная стратегия обеспечивала большую доступность реваскуляризации и выживаемость в отдаленном периоде наблюдения.

Надеемся, данный выпуск журнала будет интересен широкому кругу специалистов: сердечно-сосудистым хирургам, специалистам по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, анестезиологам-реаниматологам, кардиологам, неврологам и представителям фундаментальной науки.

Главный редактор академик РАН  
Л.С. Барбараш



УДК 617-089

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-1-6-14

## ИЗМЕНЕНИЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНОЙ ТЯЖЕСТЬЮ ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНОГО РУСЛА ЧЕРЕЗ ОДИН ГОД ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

И.В. Тарасова , Р.С. Тарасов, О.А. Трубникова, Д.С. Куприянова, О.Л. Барбараш

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

### Основные положения

- Впервые продемонстрирована значимость тяжести атеросклероза коронарных артерий по шкале SYNTAX в отношении отдаленных церебральных осложнений коронарного шунтирования.
- Показано, что у пациентов с показателем шкалы SYNTAX  $\geq 23$  через год после операции наблюдаются более выраженные изменения электрической активности мозга, отражающие проявления кортикальной дисфункции.

**Цель** Изучить изменения электрической активности мозга по данным мощности биопотенциалов электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в отдаленном периоде (1 год) коронарного шунтирования (КШ) в зависимости от степени поражения коронарных артерий.

### Материалы и методы

В проспективное когортное исследование включены 65 пациентов, которые разделены на две группы в зависимости от степени поражения коронарных артерий по шкале SYNTAX: первая группа ( $n = 28$ ) – пациенты с умеренным поражением коронарных артерий, SYNTAX  $\leq 22$ ; вторая группа ( $n = 37$ ) – с тяжелым поражением коронарных артерий, SYNTAX  $\geq 23$ . Исследования ЭЭГ проводились в предоперационном периоде (за 3–5 дней до КШ) и через год после вмешательства. Дисперсионный анализ с повторными сравнениями (ANOVA) использован для сравнения до- и послеоперационных показателей спектральной мощности биопотенциалов ЭЭГ в пяти кластерах правого и левого полушарий.

### Результаты

Через год после КШ пациенты с показателем по шкале SYNTAX  $\geq 23$  имели более высокие значения мощности биопотенциалов тета1-ритма по сравнению с пациентами с SYNTAX  $\leq 22$  ( $p = 0,018$ ), тогда как до операции межгрупповых различий по показателям тета1-ритма не наблюдалось. Кроме того, у пациентов с тяжелым поражением коронарных артерий (SYNTAX  $\geq 23$ ) наблюдалось увеличение мощности тета1-ритма через год после операции по сравнению с предоперационными значениями ( $p = 0,017$ ), тогда как у пациентов с SYNTAX  $\leq 22$  такого результата не выявлено.

### Заключение

У пациентов с тяжелой патологией коронарных артерий (SYNTAX  $\geq 23$ ) через год после КШ выявлены изменения количественной ЭЭГ, отражающие проявления кортикальной дисфункции. Продемонстрирована значимость тяжести коронарного атеросклероза, оцениваемой по шкале SYNTAX, как интегрального показателя, косвенно характеризующего нейрофизиологический статус пациентов.

### Ключевые слова

Коронарный атеросклероз • Шкала SYNTAX • Количественная электроэнцефалография • Тета-ритм • Коронарное шунтирование • Отдаленные результаты

Поступила в редакцию: 04.10.19; поступила после доработки: 26.10.19; принята к печати: 12.11.19

## THE CHANGES OF BRAIN ELECTRIC ACTIVITY IN PATIENTS WITH DIFFERENT SEVERITY OF CORONARY ATHEROSCLEROSIS ONE-YEAR AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

I.V. Tarasova , R.S. Tarasov, O.A. Trubnikova, D.S. Kupriyanova, O.L. Barbarash

Для корреспонденции: Ирина Валерьевна Тарасова, taraiv@kemcardio.ru; адрес: Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Россия, 650002

Corresponding author: Tarasova Irina V., taraiv@kemcardio.ru; address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

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

### Highlights

- The article reports the results of the first study examining the significance of the severity of coronary atherosclerosis, objectively assessed by the SYNTAX scale, in relation to the long-term complications after coronary artery bypass grafting.
- Patients with the SYNTAX score  $\geq 23$  have shown more pronounced changes in the brain electrical activity at one year after surgery manifesting cortical dysfunction.

<b>Aim</b>	To examine the brain electrical activity changes with the quantitative electroencephalogram (qEEG) indicators (the spectral power) in patients at 1 year after on-pump coronary artery bypass grafting (CABG) depending on the severity of the coronary lesions.
<b>Methods</b>	65 patients were included in the study. Before performing CABG, they were divided into two groups depending on the severity of coronary artery disease according to the SYNTAX score: patients with mild coronary artery lesions – SYNTAX $\leq 22$ , (n = 28) and patients with severe coronary lesions – SYNTAX $\geq 23$ , (n = 37). EEG studies were performed in the preoperative period (at days 3–5 before CABG) and 1 year after surgery. Variance analysis with repeated comparisons (ANOVA) was used to compare pre-and postoperative EEG spectral power indicators in five clusters of the right and left hemispheres.
<b>Results</b>	Patients with SYNTAX $\geq 23$ had higher theta rhythm power values as compared with patients with SYNTAX $\leq 22$ (p = 0.018) at 1 year after CABG, whereas these groups were comparable before the surgery. In addition, patients with severe lesions of the coronary arteries (SYNTAX $\geq 23$ ) demonstrated an increase of theta rhythm power at 1 year after surgery in comparison to preoperative values (p = 0.017), this effect was not detected in patients with SYNTAX $\leq 22$ .
<b>Conclusion</b>	One year after CABG, patients with severe coronary lesions (SYNTAX $\geq 23$ ), demonstrated qEEG changes that resembled cortical dysfunction, showing significance of severity of coronary atherosclerosis, assessed by the SYNTAX score, as an integral indicator, indirectly characterizing neurophysiological status of patients.
<b>Keywords</b>	Severity of coronary atherosclerosis • SYNTAX score • Quantitative EEG • Theta rhythm • Coronary artery bypass surgery • Long-term results

Received: 04.10.19; received in revised form: 26.10.19; accepted: 12.11.19

### Список сокращений

КШ	– коронарное шунтирование	MMSE	– Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-mental State Examination)
ИК	– искусственное кровообращение	SOFA	– Шкала оценки органной недостаточности, риска смертности и сепсиса у пациентов в отделении интенсивной терапии и реанимации (Sequential Organ Failure Assessment)
MPT	– магнитно-резонансная томография		
ЭЭГ	– электроэнцефалограмма		
BDI-II	– Шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory)		
FAB	– Батарея тестов лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery)		

### Введение

На сегодняшний день получены противоречивые данные о клинических факторах, которые несут в себе риск прогрессирующего повреждения мозга в отдаленном послеоперационном периоде сердечно-сосудистых вмешательств. Тяжесть атеросклероза коронарных артерий может быть тем значимым показателем, который следует учитывать при

оценке отдаленных неврологических и когнитивных исходов в сердечно-сосудистой хирургии. Обнаружено, что степень тяжести атеросклероза коронарных артерий значимо коррелирует со степенью атеросклероза в грудной аорте, так же как нестабильность атероматозных бляшек в грудной аорте связана с нестабильностью коронарных бляшек [1]. Более того, степень выраженности атеросклероза

коронарных артерий может косвенно указывать на степень стеноза других сосудистых зон, в частности экстрацеребральных и церебральных артерий [2]. С другой стороны, одной из причин неблагоприятных неврологических событий после коронарного шунтирования (КШ) являются активные и продолжительные манипуляции с восходящей аортой при формировании шунтов, которые приводят к массивной микроэмболии мозговых сосудов [3, 4].

Шкала SYNTAX разработана для объективной количественной оценки тяжести атеросклероза коронарных артерий [5]. Некоторые исследования продемонстрировали, что шкала имеет прогностическую ценность также в отношении ранних неврологических осложнений КШ [4, 6]. W. Pawliszak и соавт. показали, что у пациентов с тяжелыми поражениями коронарных артерий (SYNTAX  $\geq 23$ ) через 7 дней после планового КШ наблюдалось более выраженное снижение внимания и исполнительных функций по сравнению с пациентами с умеренными поражениями коронарных артерий [4]. В нашем предыдущем исследовании тяжесть атеросклероза коронарных артерий, оцениваемая по шкале SYNTAX, являлась фактором риска предоперационного когнитивного дефицита [7].

Количественная электроэнцефалография (ЭЭГ) – эффективный инструмент раннего выявления и классификации повреждений головного мозга [8–11]. Исследования показывают, что изменения электрической активности мозга в течение послеоперационного периода КШ отражают тяжесть кортикальной дисфункции, вызванной периоперационными факторами, в частности эпизодами ишемии головного мозга [12–14]. Однако характеристики электрической активности, сопровождающие повреждение головного мозга вследствие комплекса факторов, связанных с операцией на сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК), изучены недостаточно. Нет сведений о влиянии степени поражения коронарных артерий на послеоперационные изменения ЭЭГ в отдаленном периоде КШ. Между тем предполагается, что отрицательные изменения ЭЭГ у пациентов с большей тяжестью поражения коронарных артерий могут сохраняться после операции в течение более длительного периода, чем у пациентов с умеренным коронарным атеросклерозом.

**Цель исследования** – изучение изменений показателей мощности биопотенциалов ЭЭГ у пациентов с умеренным и тяжелым поражением коронарных артерий через год после коронарного шунтирования.

## Материалы и методы

### Пациенты

В проспективное когортное исследование с февраля 2010 г. по ноябрь 2015 г. включены пациенты с ишемической болезнью сердца, подготовленные

для планового вмешательства в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом учреждения. Письменное информированное согласие на участие в исследовании получено от всех пациентов.

Критерии включения: плановое КШ в условиях ИК, мужской пол, возраст от 45 до 69 лет, праворукость. Из исследования исключали пациентов с анамнезом жизнеугрожающих нарушений ритма, сердечной недостаточности IV функционального класса по данным Нью-Йоркской ассоциации кардиологов, хронической обструктивной болезнью легких, злокачественными новообразованиями, нарушениями мозгового кровообращения и травмами головного мозга, стенозами сонных артерий более 50%, психическими заболеваниями; злоупотреблявших алкоголем или наркотиками.

Перед включением в исследование всем пациентам проводили нейропсихологический скрининг с помощью шкал MMSE (Mini-mental State Examination, Краткая шкала оценки психического статуса) и FAB (Frontal Assessment Battery, Батарея тестов лобной дисфункции), оценивали личностную и ситуационную тревожность согласно опроснику Спилбергера – Ханина, депрессию – с помощью BDI-II (Beck Depression Inventory, Шкала депрессии Бека). Пациенты с начальными депрессивными симптомами, идентифицированными по BDI-II, деменцией (суммарный балл по шкале MMSE  $\leq 24$ , FAB  $\leq 11$ ) также исключены из исследования.

В зависимости от степени поражения коронарных артерий, оцененной интервенционным кардиологом с использованием калькулятора шкалы SYNTAX ([www.syntaxscore.com](http://www.syntaxscore.com)), 65 пациентов разделены на две группы: первая (n = 28) – пациенты с умеренным поражением коронарных артерий, SYNTAX  $\leq 22$ ; вторая (n = 37) – с тяжелым поражением коронарных артерий, SYNTAX  $\geq 23$  [6]. До операции две группы были сопоставимы по большинству клинико-анамнестических параметров (*таблица*).

Коронарное шунтирование осуществлялось в условиях нормотермического ИК, перфузия и комбинированная эндотрахеальная анестезия проводились стандартно [13]. Среднее время ИК у пациентов исследуемых групп приведено в *таблице*.

В течение всего времени операции инвазивно мониторировались базовые гемодинамические параметры, кроме того, регистрировались показатели оксигенации коры головного мозга (rSO<sub>2</sub>); эпизодов гипотонии и гипоксии не отмечено.

### ЭЭГ-исследования

Монопольная ЭЭГ высокого разрешения с частотой 1000 Гц регистрировалась за 3–5 дней до КШ

и через год после операции, в состоянии покоя с закрытыми (5 мин) и открытыми глазами (5 мин) с использованием системы регистрации Neuroscan Synamps (Neuroscan Inc., США). Испытуемые сидели в удобном кресле в затемненной комнате со звукоизоляцией. Шестьдесят два электрода были размещены по международной системе 10–20. Референтный электрод был прикреплен к кончику носа, а заземляющий электрод – к центру лба. Сопротивление каждого электрода поддерживалось на уровне <10 кОм. Полученные данные ЭЭГ проанализированы в автономном режиме. Проведена визуальная инспекция артефактов записи от движений глаз, электромиографических и других артефактов. Фрагменты ЭЭГ без артефактов были разделены на двухсекундные отрезки и подвергнуты трансформации Фурье для расчета показателей спектральной мощности биопотенциалов ЭЭГ. Для анализа ЭЭГ использовались стандартные диапазоны ЭЭГ: тета1 (4–6 Гц), тета2 (6–8 Гц), альфа1 (8–10 Гц), альфа2 (10–13 Гц), бета1 (13–20 Гц) и бета2 (20–30 Гц) [10, 15]. Расчет показателей спектральной мощности биопотенциалов осуществлялся отдельно для каждого пациента, канала ЭЭГ и отдельно для состояний закрытых и открытых глаз. Данные были логарифмированы для нормализации распределения.

### Статистический анализ

Для статистического анализа всех переменных использован пакет программного обеспечения

STATISTICA 10.0 (StatSoft, США). Средние значения и стандартное отклонение рассчитывали для количественных клинических и анамнестических данных. Анализ количественных показателей с ненормальным распределением проведен с помощью непараметрических критериев Уилкоксона и Манна – Уитни. Качественные показатели анализировали с использованием критерия Пирсона ( $\chi^2$ ) с поправкой Йетса. Статистический анализ данных спектральной мощности биопотенциалов ЭЭГ выполнен для пяти кластеров в каждом полушарии: фронтальный (сумма значений мощности в каналах Fp1 + Fp2 + AF3 + AF4 + F1 + F2 + F3 + F4 + F5 + F6 + F7 + F8), центральный (FC1 + FC2 + FC3 + FC4 + FC5 + FC6 + C1 + C2 + C3 + C4 + C5 + C6), височный (FT7 + FT8 + T7 + T8 + TP7 + TP8), теменной (CP1 + CP2 + CP3 + CP4 + CP5 + CP6 + P1 + P2 + P3 + P4 + P5 + P6 + P7 + P8) и затылочный (PO3 + PO4 + PO5 + PO6 + PO7 + PO8 + O1 + O2). Отведения средней линии (Fpz, Fz и т. д.) исключены.

Дисперсионный анализ с повторными сравнениями (ANOVA) проведен с учетом факторов «ГРУППА» (пациенты с показателями по шкале SYNTAX  $\leq 22$  и  $\geq 23$  баллов), «ВРЕМЯ» (до и через год после операции), «ОБЛАСТЬ» (пять кластеров) и «ЛАТЕРАЛЬНОСТЬ» (левое или правое полушарие). Поправка Гринхауза – Гейссера применена ко всем анализам ANOVA. Межгрупповые различия определяли путем плановых сравнений и post-hoc анализа с поправкой Ньюмана – Кейлса. Значения  $p < 0,05$  считались статистически значимыми.

**Таблица.** Исходные клинико-анамнестические, нейропсихологические и периоперационные характеристики пациентов с умеренным и тяжелым поражением коронарного русла

**Table.** Baseline clinical and demographic, neuropsychological and perioperative characteristics of patients with mild and severe coronary disease

Показатели / Parameters	SYNTAX $\leq 22$ (n = 28)	SYNTAX $\geq 23$ (n = 37)	p
Возраст, годы / Age, years, M $\pm$ $\sigma$	57,1 $\pm$ 4,64	56,9 $\pm$ 5,14	0,77
Анамнез ИБС, годы / History of CAD, years, M $\pm$ $\sigma$	4,03 $\pm$ 3,46	4,71 $\pm$ 4,42	0,15
Фракция выброса левого желудочка до КШ / Left ventricular ejection fraction before surgery, %, M $\pm$ $\sigma$	58,7 $\pm$ 5,98	57,3 $\pm$ 10,35	0,95
Сахарный диабет / Diabetes mellitus, n (%)	10 (36)	10 (27)	0,43
Стеноз сонных артерий $\leq 50\%$ / Carotid artery stenosis $\leq 50\%$ , n (%)	10 (36)	11 (30)	0,44
Функциональный класс ХСН по NYHA / NYHA functional class, n (%)			
I-II	24 (86)	32 (87)	0,68
III	4 (14)	5 (13)	
MMSE, баллы / scores, M $\pm$ $\sigma$	27,7 $\pm$ 1,41	27,4 $\pm$ 1,36	0,24
FAB, баллы / scores, M $\pm$ $\sigma$	16,3 $\pm$ 1,31	16,2 $\pm$ 1,37	0,91
Ситуационная тревожность, баллы / State anxiety, scores, M $\pm$ $\sigma$	21,7 $\pm$ 7,68	21,8 $\pm$ 6,09	0,84
Личностная тревожность, баллы / Trait anxiety, scores, M $\pm$ $\sigma$	38,8 $\pm$ 6,81	39,64 $\pm$ 5,63	0,33
BDI-II, баллы / scores, M $\pm$ $\sigma$	2,9 $\pm$ 2,02	2,85 $\pm$ 1,65	0,73
Среднее время ИК, мин / Mean time of cardiopulmonary bypass, min, M $\pm$ $\sigma$	89,7 $\pm$ 28,39	102,3 $\pm$ 25,43	0,17
SOFA, баллы / scores, M $\pm$ $\sigma$	3,8 $\pm$ 2,42	3,8 $\pm$ 1,49	0,53

**Примечание:** КШ – коронарное шунтирование; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИК – искусственное кровообращение; BDI-II – Шкала депрессии Бека; FAB – Батарея тестов лобной дисфункции; MMSE – Краткая шкала оценки психического статуса; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов; SOFA – Шкала оценки органной недостаточности, риска смертности и сепсиса у пациентов в отделении интенсивной терапии и реанимации.

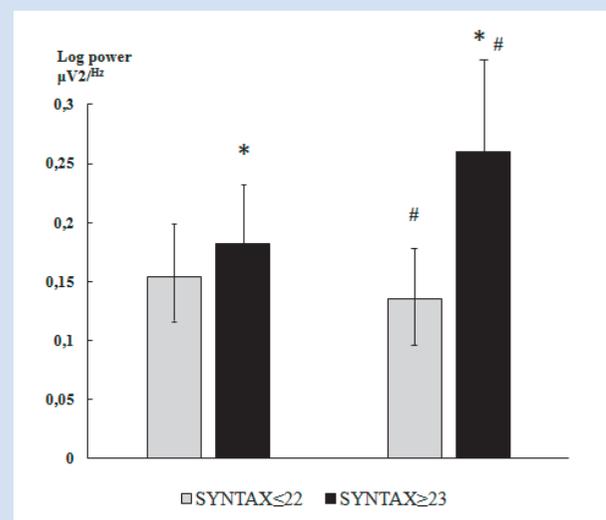
**Note:** MMSE – Mini Mental State Examination; FAB – Frontal Assessment Battery; BDI-II – Beck Depression Inventory; NYHA – New York Heart Association; SOFA – Sequential Organ Failure Assessment.

## Результаты

Через год после КШ у обследованных пациентов с умеренным и тяжелым поражением коронарного русла не наблюдалось неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, включая инфаркт миокарда, инсульт или преходящие нарушения мозгового кровообращения, а также не отмечена повторная госпитализация по поводу нестабильной стенокардии.

Анализ мощности биопотенциалов ЭЭГ выявил изменения, связанные с межгрупповыми различиями через год после КШ только для тета1-диапазона. Взаимодействие группа × время ( $F_{1,63} = 4,12$ ;  $p = 0,047$ ) обнаружено для показателей мощности биопотенциалов тета1-ритма при закрытых глазах. Взаимодействие факторов характеризовалось тем, что группы не имели различий до операции, но через год после КШ пациенты с показателями SYNTAX  $\geq 23$  имели значимо более высокую мощность биопотенциалов ритма по сравнению с пациентами с SYNTAX  $\leq 22$  ( $p = 0,018$ ). Кроме того, у пациентов с тяжелым поражением коронарных артерий (SYNTAX  $\geq 23$ ) наблюдалось статистически значимое увеличение мощности тета1-ритма через год после операции по сравнению с дооперационными значениями ( $p = 0,017$ ), тогда как у пациентов с SYNTAX  $\leq 22$  такого эффекта не выявлено (рис. 1).

Для состояния открытых глаз в тета1-диапазоне также обнаружены статистически значимые региональные и латеральные различия между группами с умеренным и тяжелым поражением коронарных артерий. Взаимодействие группа × время × область ( $F_{4,252} = 3,73$ ;  $p = 0,03$ ) показало, что наибольшие



**Рисунок 1.** Изменения мощности биопотенциалов тета1-ритма при закрытых глазах у пациентов с умеренным и тяжелым поражением коронарных артерий

**Примечание:** Светлые столбики – дооперационные показатели, темные столбики – после коронарного шунтирования; #, \* – различия со статистической значимостью  $p < 0,05$ .

**Figure 1.** Changes in the theta1 rhythm power with eyes closed in patients with mild and severe coronary artery disease. Light bars – preoperative indicators, dark bars – after coronary surgery  
**Note:** The signs # and \* – indicate differences with the statistical significance of  $p < 0.05$ .

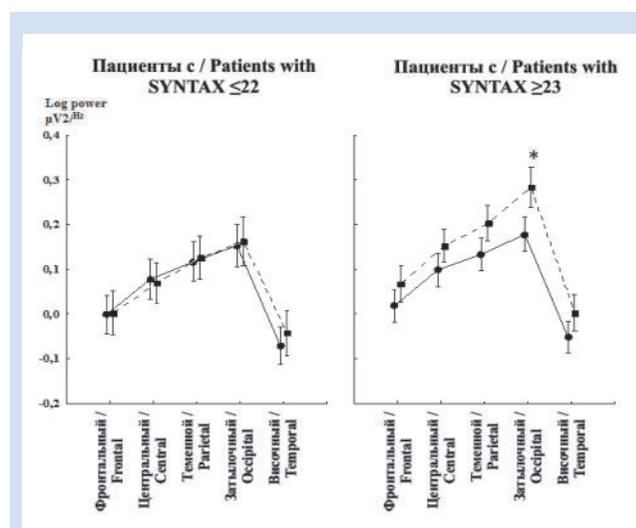
изменения мощности биопотенциалов тета1-ритма в отдаленном послеоперационном периоде (год после КШ) наблюдались в задних регионах коры мозга. У пациентов с SYNTAX  $\geq 23$  баллов обнаружено увеличение мощности ритма, тогда как у пациентов с SYNTAX  $\leq 22$  различий не выявлено (рис. 2).

Второе взаимодействие группа × время × латеральность ( $F_{1,63} = 5,18$ ;  $p = 0,026$ ) продемонстрировало, что перед КШ у пациентов с умеренным поражением коронарного русла в отличие от пациентов с тяжелым атеросклерозом коронарных артерий наблюдалась латеральная асимметрия мощности тета1-ритма (более высокие значения в левом полушарии по сравнению с правым).

Через год после операции только в группе пациентов с тяжелым поражением коронарных артерий (SYNTAX  $\geq 23$ ) наблюдалось увеличение мощности биопотенциалов тета1-ритма как в левом ( $p = 0,0025$ ), так и правом полушарии ( $p = 0,02$ ). У пациентов с показателем SYNTAX  $\leq 22$  латеральная асимметрия сохранилась без существенной динамики, а у пациентов с SYNTAX  $\geq 23$  латеральные различия через год после КШ, как и до операции, отсутствовали ( $p = 0,049$ ) (рис. 3).

## Обсуждение

В нашем исследовании установлено, что изменения электрической активности головного мозга у пациентов через год после КШ зависят от исходной степени тяжести атеросклероза коронарных артерий. Пациенты с показателями шкалы SYNTAX  $\geq 23$  продемонстрировали в отдаленном послеоперационном периоде увеличение мощности биопотенциалов



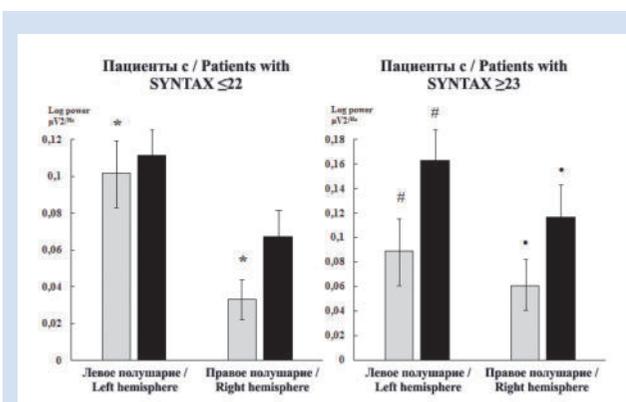
**Рисунок 2.** Региональные различия мощности биопотенциалов тета1-ритма при открытых глазах у пациентов с умеренным и тяжелым поражением коронарных артерий

**Примечание:** Сплошные линии – дооперационные показатели, пунктирные линии – через год после КШ; \* – различия со статистической значимостью  $p < 0,05$ .

**Figure 2.** Regional differences in the theta1 rhythm power with eyes open in patients with mild and severe coronary artery disease  
**Note:** The solid lines indicate the preoperative indices, the dotted lines – 1 year after coronary surgery; \* – the sign indicates differences with the statistical significance of  $p < 0.05$ .

тета1-ритма по сравнению с предоперационными значениями, что указывает на выраженную кортикальную дисфункцию. У пациентов с показателем SYNTAX  $\leq 22$  через год после операции мощность тета1-ритма снижалась до исходных предоперационных значений.

В проведенных ранее исследованиях выдвинуто предположение, что увеличение активности медленных волн в раннем послеоперационном периоде КШ может быть связано с интраоперационным ишемическим-гипоксическим повреждением нейронов вследствие эпизодов гипоперфузии и микроэмболии при проведении ИК [16, 17]. Кроме того, для пациентов с тяжелыми поражениями коронарных артерий требуются более активные и продолжительные манипуляции с восходящей аортой при формировании шунтов, что может привести к более массивному оттоку микроэмболов в артерии головного мозга [18, 19]. Также большее количество пораженных коронарных сосудов связано с увеличением времени ИК, площади операционной травмы и, соответственно, с более выраженным системным воспалительным ответом [20]. Кроме того, по данным S. Miyazaki и соавт., пациенты с тяжелым атеросклерозом коронарных артерий, кандидаты на КШ, чаще имеют «немые» инфаркты головного мозга и интракраниальные стенозы мозговых артерий по данным МР-ангиографии, чем пациенты, которые не имеют показаний к хирургии коронарных артерий [21]. P. Kovacevic и соавт. установили, что тяжесть атеросклероза коронарных артерий напрямую связана с экстра- и интракраниальными сосудистыми поражениями и риск ишемических осложнений при проведении ИК резко возрастает [22]. Есть сведения, что вмешательство на коронарных артериях может спровоцировать рост атеросклеротических бляшек внутри других артерий, в частности экстра- и интракраниальных [23, 24].



**Рисунок 3.** Латеральные различия мощности биопотенциалов тета1-ритма при открытых глазах у пациентов с умеренным и тяжелым поражением коронарных артерий

**Примечание:** Светлые столбики – дооперационные показатели, темные столбики – после коронарного шунтирования; \*, #, • – различия со статистической значимостью  $p < 0,05$ .

**Figure 3.** Lateral differences in the theta1 rhythm power with eyes open in patients with mild and severe coronary artery disease  
**Note:** Light bars – preoperative indicators, dark bars – after coronary surgery; the signs \* # • – indicate differences with the statistical significance of  $p < 0,05$ .

Ранее мы обнаружили, что у пациентов с показателями шкалы SYNTAX  $\geq 23$  баллов послеоперационное увеличение мощности биопотенциалов тета1-ритма по сравнению с предоперационными данными сохраняется в течение месяца наблюдения после КШ [6]. В настоящей работе продемонстрировано длительное замедление ЭЭГ у пациентов с тяжелым поражением коронарных артерий в течение года после сердечно-сосудистого вмешательства. Это может свидетельствовать о том, что категория пациентов с показателями шкалы SYNTAX  $\geq 23$  баллов ассоциирована с рядом факторов: предоперационных, таких как большая выраженность атеросклеротических изменений в мозговых артериях; интраоперационных – увеличенный поток микроэмболов в мозговые артерии, длительное время ИК; послеоперационных – более активный системный воспалительный ответ и прогрессирование атеросклероза сонных артерий.

Подчеркнем, что имеющиеся в настоящее время клиничко-ангиографические шкалы в первую очередь позволяют прогнозировать клинические исходы сердечно-сосудистых вмешательств. Тем не менее результаты этого исследования показали, что шкала SYNTAX может быть эффективным инструментом прогнозирования неврологических последствий у пациентов, перенесших КШ: установлено, что высокие показатели шкалы SYNTAX связаны с сохранением негативных изменений электрической активности мозга через год после вмешательства.

### Ограничения исследования

Основное ограничение исследования – небольшой объем выборки ( $n = 65$ ). В дальнейших исследованиях мы планируем увеличить количество пациентов. Кроме того, мы анализировали только спектральную мощность ЭЭГ в качестве индикатора функций мозга. Для лучшего понимания процессов, происходящих в головном мозге в послеоперационном периоде сердечно-сосудистых вмешательств у пациентов с различной степенью атеросклероза коронарных артерий, желательно соотнести результаты нейрофизиологических исследований и тестирования когнитивных функций. Это входит в задачи наших последующих исследований.

### Заключение

У пациентов с показателем шкалы SYNTAX  $\geq 23$  баллов через год после коронарного шунтирования отмечалось увеличение мощности биопотенциалов тета1-ритма по сравнению с предоперационными значениями, тогда как у пациентов с показателем SYNTAX  $\leq 22$  электрическая активность мозга не изменилась. Таким образом, изменения количественной ЭЭГ у пациентов, перенесших сердечно-сосудистое вмешательство, отражают проявления кортикальной дисфункции и через год наблюдения.

Продемонстрирована значимость тяжести атеросклероза коронарных артерий, оцениваемой по шкале SYNTAX, как интегрального показателя, косвенно характеризующего нейрофизиологический статус пациентов. Перспективным представляется изучение шкалы SYNTAX как дополнительного инструмента скрининга пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, имеющих риск послеоперационных неврологических осложнений.

### Конфликт интересов

И.В. Тарасова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.С. Тарасов входит в редакционную

коллегию журнала КПССЗ. О.А. Трубникова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.С. Куприянова заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Л. Барбараш входит в редакционную коллегию журнала КПССЗ.

### Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН №0546-2019-0003 «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири».

### Информация об авторах

*Тарасова Ирина Валерьевна*, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории ультразвуковых и электрофизиологических методов исследований отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6391-0170

*Тарасов Роман Сергеевич*, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3882-709X

*Трубникова Ольга Александровна*, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией нейрососудистой патологии отдела мультифокального атеросклероза федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8260-8033

*Куприянова Дарья Сергеевна*, лаборант-исследователь лаборатории ультразвуковых и электрофизиологических методов исследований отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9750-5536

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

### Вклад авторов в статью

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

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

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

### Author Information Form

*Tarasova Irina V.*, PhD, leading researcher at the Laboratory of Ultrasound and Electrophysiological Research Methods, Department of Cardiovascular Disease Diagnosis, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6391-0170

*Tarasov Roman S.*, PhD, Head of the Laboratory for Reconstructive Surgery of Multivessel and Polyvascular Disease, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3882-709X

*Trubnikova Olga A.*, PhD, Head of the Laboratory of Neurovascular Pathology, Department of Multivessel and Polyvascular Disease, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8260-8033

*Kupriyanova Darya S.*, laboratory assistant at the Laboratory of Ultrasound and Electrophysiological Research Methods, Department of Cardiovascular Disease Diagnosis, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9750-5536

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

### Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aono J., Ikeda S., Katsumata Y., Higashi H., Ohshima K., Ishibashi K., Matsuoka H., Watanabe K., Hamada M. Correlation between plaque vulnerability of aorta and coronary artery: an evaluation of plaque activity by direct visualization with angioscopy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015; 31(6): 1107-1114. doi: 10.1007/s10554-015-0669-z.
2. Tao H., Wang Y., Zhou X., Zhong W., Zhou H., Li K., Zhao B. Angiographic correlation and synergistic effect of coronary artery stenosis and cerebral artery stenosis: a retrospective study. *Med Sci Monit*. 2014; 20:1902-1907. doi: 10.12659/MSM.892271.
3. Emmert M.Y., Grünenfelder J., Scherman J., Cocchieri R., van Boven W.J., Falk V., Salzberg S.P. HEARTSTRING enabled no-touch proximal anastomosis for off-pump coronary artery bypass grafting: current evidence and technique. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013; 17(3): 538-41. doi: 10.1093/icvts/ivt237.
4. Pawliszak W., Kowalewski M., Raffa GM, Malvindi PG, Kowalkowska ME, Szwed KA, Borkowska A, Kowalewski J, Anisimowicz L. Cerebrovascular events after no-touch off-pump coronary artery bypass grafting, conventional side-clamp off-pump coronary artery bypass, and proximal anastomotic devices: a meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5(2). pii: e002802. doi: 10.1161/JAHA.115.002802.
5. Yadav M., Palmerini T., Caixeta A., Madhavan M.V., Sanidas E., Kirtane A.J., Stone G.W., Genereux P. Prediction of coronary risk by SYNTAX and derived scores: synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(14):1219-1230. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.047
6. Tarasova I.V., Tarasov R.S., Trubnikova O.A., Barbarash O.L., Barbarash L.S. SYNTAX score effect on electroencephalography power dynamics in patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting. *BMC Neurosci*. 2013; 14: 95. doi: 10.1186/1471-2202-14-95.
7. Tarasova I.B., Кухарева И.Н., Барбараш О.Л. Электроэнцефалографические маркеры нарушений когнитивного статуса у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016; 8(3): 43-47. doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-43-47
8. Başar E. Brain oscillations in neuropsychiatric disease. *Dialogues Clin Neurosci*. 2013; 15(3): 291-300.
9. Sutter R., Kaplan P.W., Cervenka M.C., Thakur K.T., Asemota A.O., Venkatesan A., Geocadin R.G. Electroencephalography for diagnosis and prognosis of acute encephalitis. *Clin Neurophysiol*. 2015; 126(8): 1524-1531. doi: 10.1016/j.clinph.2014.
10. Tarasova I.B., Maleva O.B., Чернобай А.Г., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Влияние умеренного когнитивного расстройства на изменения биоэлектрической активности мозга пациентов, перенесших коронарное шунтирование с искусственным кровообращением. *Неврологический журнал*. 2015; 20(5): 20-25.
11. Wabulya A., Lesser R.P., Llinas R., Kaplan P.W. Electroencephalography and brain MRI patterns in encephalopathy. *Clin EEG Neurosci*. 2016; 47(2): 150-156. doi: 10.1177/1550059415590058.
12. Reineke D., Winkler B., König T., Meszaros K., Sodeck G., Schönhoff F., Erdoes G., Czerny M., Carrel T. Minimized extracorporeal circulation does not impair cognitive brain function after coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015; 20(1):68-73. doi: 10.1093/icvts/ivu341.
13. Tarasova I.V., Maleva O.V., Tarasov R.S., Barbarash O.L., Barbarash L.S. The effect of mild cognitive impairment on EEG topographic changes after on-pump coronary artery bypass grafting. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017; 1: 37-43.
14. Трубникова О.А., Тарасова И.В., Малева О.В., Каган Е.С., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Факторы развития стойкой послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов, перенесших коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения. *Терапевтический архив*. 2017; 89(9): 41-47. doi: 10.17116/terarkh201789941-47
15. Volf N.V., Tarasova I.V., Razumnikova O.M. Gender-related differences in changes in the coherence of cortical biopotentials during image-based creative thought: relationship with action efficacy. *Neurosci Behav Physiol*. 2010; 40(7): 793-799. doi: 10.1007/s11055-010-9328-y.
16. Голухова Е.З., Полунина А.Г., Лефтерова Н.П., Морелли О.Д., Бегачёв А.В. Электроэнцефалография как инструмент диагностики ишемических изменений головного мозга после аортокоронарного шунтирования. *Креативная кардиология*. 2012; 1: 107-122.
17. Тарасова И.В., Вольф Н.В., Сырова И.Д., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Умеренные когнитивные расстройства у пациентов с ишемической болезнью сердца: клинико-демографические и ЭЭГ-корреляты. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014; 114(12): 89-93. doi: 10.17116/jnevro201411412189-93
18. Goto T., Maekawa K. Cerebral dysfunction after coronary artery bypass surgery. *J Anesth*. 2014; 28(2): 242-248. doi: 10.1007/s00540-013-1699-0.
19. Halkos M.E., Anderson A., Binongo J.N.G., Stringer A., Lasanajak Y., Thourani V.H., Lattouf O.M., Guyton R.A., Baio K.T., Sarin E., Keeling W.B., Cook N.R., Carssow K., Neill A., Glas K.E., Puskas J.D. Operative strategies to reduce cerebral embolic events during on- and off-pump coronary artery bypass surgery: A stratified, prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017 Jun 16. pii: S0022-5223(17)31226-6. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.04.089.
20. Martinez-Comendador J., Alvarez J.R., Sierra J., Teijeira E., Adrio B. Preoperative statin therapy in cardiac surgery is more effective in patients who display preoperative activation of the inflammatory system. *Tex Heart Inst J*. 2013; 40(1): 42-49.
21. Miyazaki S., Yoshitani K., Miura N., Irie T., Inatomi Y., Ohnishi Y., Kobayashi J. Risk factors of stroke and delirium after off-pump coronary artery bypass surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011; 12(3): 379-383. doi: 10.1510/icvts.2010.248872.
22. Kovacevic P., Redzek A., Kovacevic-Ivanovic S., Velicki L., Ivanovic V., Kieffer E. Coronary and carotid artery occlusive disease: single center experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16(4): 483-490.
23. Tang T.Y., Howarth S.P., Miller S.R., Graves M.J., U-King-Im J.M., Li Z.Y., Walsh S.R., Hayes P.D., Varty K., Gillard J.H. Comparison of the inflammatory burden of truly asymptomatic carotid atheroma with atherosclerotic plaques in patients with asymptomatic carotid stenosis undergoing coronary artery bypass grafting: an ultrasmall superpara-magnetic iron oxide enhanced magnetic resonance study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008; 35(4): 392-398. doi: 10.1016/j.ejvs.2007.10.019.
24. Masabni K., Sabik J.F., Raza S., Carnes T., Koduri H., Idrees J.J., Beach J., Riaz H., Shishehbor M.H., Gornik H.L., Blackstone E.H. Nonselective carotid artery ultrasound screening in patients undergoing coronary artery bypass grafting: Is it necessary? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016; 151(2): 402-408. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.09.108.

## REFERENCES

1. Aono J., Ikeda S., Katsumata Y., Higashi H., Ohshima K., Ishibashi K., Matsuoka H., Watanabe K., Hamada M. Correlation between plaque vulnerability of aorta and coronary artery: an evaluation of plaque activity by direct visualization with angiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015; 31(6): 1107-1114. doi: 10.1007/s10554-015-0669-z.
2. Tao H., Wang Y., Zhou X., Zhong W., Zhou H., Li K., Zhao B. Angiographic correlation and synergistic effect of coronary artery stenosis and cerebral artery stenosis: a retrospective study. *Med Sci Monit*. 2014; 20:1902-1907. doi: 10.12659/MSM.892271.
3. Emmert M.Y., Grünenfelder J., Scherman J., Cocchieri R., van Boven W.J., Falk V., Salzbeg S.P. HEARTSTRING enabled no-touch proximal anastomosis for off-pump coronary artery bypass grafting: current evidence and technique. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013; 17(3): 538-41. doi: 10.1093/icvts/ivt237.
4. Pawluszak W., Kowalewski M., Raffa GM, Malvindi PG, Kowalkowska ME, Szwed KA, Borkowska A, Kowalewski J, Anisimowicz L. Cerebrovascular events after no-touch off-pump coronary artery bypass grafting, conventional side-clamp off-pump coronary artery bypass, and proximal anastomotic devices: a meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5(2). pii: e002802. doi: 10.1161/JAHA.115.002802.
5. Yadav M. Palmerini T., Caixeta A., Madhavan M.V., Sanidas E., Kirtane A.J., Stone G.W., Genereux P. Prediction of coronary risk by SYNTAX and derived scores: synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(14):1219-1230. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.047
6. Tarasova I.V., Tarasov R.S., Trubnikova O.A., Barbarash O.L., Barbarash L.S. SYNTAX score effect on electroencephalography power dynamics in patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting. *BMC Neurosci*. 2013; 14: 95. doi: 10.1186/1471-2202-14-95.
7. Tarasova I.V., Kukhareva I.N., Barbarash O.L. EEG markers of cognitive impairments in patients with coronary artery disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2016; 8(3): 43-47. doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-43-47 (In Russian)
8. Başar E. Brain oscillations in neuropsychiatric disease. *Dialogues Clin Neurosci*. 2013; 15(3): 291-300.
9. Sutter R., Kaplan P.W., Cervenka M.C., Thakur K.T., Asemota A.O., Venkatesan A., Geocadin R.G. Electroencephalography for diagnosis and prognosis of acute encephalitis. *Clin Neurophysiol*. 2015; 126(8): 1524-1531. doi: 10.1016/j.clinph.2014.
10. Tarasova I.V., Maleva O.V., Chernobay A.G., Barbarash O.L., Barbarash L.S. The effect of mild cognitive impairment on the brain bioelectrical activity changes in patients undergoing coronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass. *Neurological Journal*. 2015; 20(5): 20-25. (In Russian)
11. Wabulya A., Lesser R.P., Llinas R., Kaplan P.W. Electroencephalography and brain MRI patterns in encephalopathy. *Clin EEG Neurosci*. 2016; 47(2): 150-156. doi: 10.1177/1550059415590058.
12. Reineke D., Winkler B., König T., Meszaros K., Sodeck G., Schönhoff F., Erdoes G., Czerny M., Carrel T. Minimized extracorporeal circulation does not impair cognitive brain function after coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015; 20(1):68-73. doi: 10.1093/icvts/ivu341.
13. Tarasova I.V., Maleva O.V., Tarasov R.S., Barbarash O.L., Barbarash L.S. The effect of mild cognitive impairment on EEG topographic changes after on-pump coronary artery bypass grafting. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolovaniy*. 2017; 1: 37-43. (In Russian)
14. Trubnikova O.A., Tarasova I.V., Maleva O.V., Kagan E.S., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Factors for the development of persistent postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass surgery under extracorporeal circulation. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017; 89(9): doi: 41-47. 10.17116/terarkh201789941-47 (In Russian)
15. Volf N.V., Tarasova I.V., Razumnikova O.M. Gender-related differences in changes in the coherence of cortical biopotentials during image-based creative thought: relationship with action efficacy. *Neurosci Behav Physiol*. 2010; 40(7): 793-799. doi: 10.1007/s11055-010-9328-y.
16. Golukhova E.Z., Polunina A.G., Lefterova N.P., Morelli O.D., Begachyov A.V. Electroencephalography as a tool for the diagnosis of ischemic changes in the brain after coronary artery bypass grafting. *Creative cardiology*. 2012; 1: 107-122. (In Russian)
17. Tarasova I.V., Volf N.V., Syrova I.D., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Mild cognitive impairment in patients with coronary artery disease: clinical-demographic and EEG-correlates. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2014; 114(12): 89-93. doi: 10.17116/jnevro201411412189-93. (In Russian)
18. Goto T., Maekawa K. Cerebral dysfunction after coronary artery bypass surgery. *J Anesth*. 2014; 28(2): 242-248. doi: 10.1007/s00540-013-1699-0.
19. Halkos M.E., Anderson A., Binongo J.N.G., Stringer A., Lasanajak Y., Thourani V.H., Lattouf O.M., Guyton R.A., Baio K.T., Sarin E., Keeling W.B., Cook N.R., Carssow K., Neill A., Glas K.E., Puskas J.D. Operative strategies to reduce cerebral embolic events during on- and off-pump coronary artery bypass surgery: A stratified, prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017 Jun 16. pii: S0022-5223(17)31226-6. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.04.089.
20. Martinez-Comendador J., Alvarez J.R., Sierra J., Teijeira E., Adrio B. Preoperative statin therapy in cardiac surgery is more effective in patients who display preoperative activation of the inflammatory system. *Tex Heart Inst J*. 2013; 40(1): 42-49.
21. Miyazaki S., Yoshitani K., Miura N., Irie T., Inatomi Y., Ohnishi Y., Kobayashi J. Risk factors of stroke and delirium after off-pump coronary artery bypass surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011; 12(3): 379-383. doi: 10.1510/icvts.2010.248872.
22. Kovacevic P., Redzek A., Kovacevic-Ivanovic S., Velicki L., Ivanovic V., Kieffer E. Coronary and carotid artery occlusive disease: single center experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012; 16(4): 483-490.
23. Tang T.Y., Howarth S.P., Miller S.R., Graves M.J., U-King-Im J.M., Li Z.Y., Walsh S.R., Hayes P.D., Varty K., Gillard J.H. Comparison of the inflammatory burden of truly asymptomatic carotid atheroma with atherosclerotic plaques in patients with asymptomatic carotid stenosis undergoing coronary artery bypass grafting: an ultrasmall superparamagnetic iron oxide enhanced magnetic resonance study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008; 35(4): 392-398. doi: 10.1016/j.ejvs.2007.10.019.
24. Masabni K., Sabik J.F., Raza S., Carnes T., Koduri H., Idrees J.J., Beach J., Riaz H., Shishehbor M.H., Gornik H.L., Blackstone E.H. Nonselective carotid artery ultrasound screening in patients undergoing coronary artery bypass grafting: Is it necessary? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016; 151(2): 402-408. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.09.108.

**Для цитирования:** И.В. Тарасова, Р.С. Тарасов, О.А. Трубникова, Д.С. Куприянова, О.Л. Барбараш. Изменения электрической активности головного мозга у пациентов с различной тяжестью поражения коронарного русла через один год после коронарного шунтирования. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020; 9 (1): 6-14. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-1-6-14

**To cite:** I.V. Tarasova, R.S. Tarasov, O.A. Trubnikova, D.S. Kupriyanova, O.L. Barbarash. The changes of brain electric activity in patients with different severity of coronary atherosclerosis one-year after coronary artery bypass grafting. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020; 9 (1): 6-14. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-1-6-14

УДК 616.13-002.2-004.6:[616.15:577.115.3]-071

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-1-15-24

## КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЖИРНО-КИСЛОТНОГО СПЕКТРА КРОВИ

В.С. Шрамко<sup>1</sup> , С.В. Морозов<sup>2</sup>, Е.И. Черняк<sup>2</sup>, Л.В. Щербакова<sup>1</sup>, А.В. Кургузов<sup>3</sup>,  
А.М. Чернявский<sup>3</sup>, Ю.И. Рагино<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», ул. Бориса Богаткова, 175/1, Новосибирск, Российская Федерация, 630089; <sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, пр. Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск, Российская Федерация, 630090; <sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Речкуновская, 15, Новосибирск, Российская Федерация, 630055

### Основные положения

- С учетом содержания/распределения жирных кислот определены клинические особенности пациентов мужского пола со стабильными и нестабильными атеросклеротическими бляшками в коронарных артериях.

### Цель

Изучить различия клинических показателей у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий в зависимости от содержания жирных кислот в сыворотке крови.

### Материалы и методы

Анализ жирных кислот проводили у 60 пациентов мужского пола с коронароангиографически верифицированным атеросклерозом коронарных артерий. Всем пациентам выполнена эндартерэктомия из коронарных артерий. После гистологического анализа фрагментов интимы-медиа пациентов разделили на две группы: в первую вошли пациенты без нестабильных бляшек коронарных артерий, во вторую – пациенты с нестабильными атеросклеротическими бляшками. Содержание жирных кислот в сыворотке крови определяли методом высокоэффективной газожидкостной хроматографии. По данным логистического регрессионного анализа для пациентов с коронарным атеросклерозом разработана модель, в которой рассмотрены клинические характеристики.

### Результаты

В предсказанной модели, основанной на изменении жирно-кислотного состава крови, получена достоверная разница по основным клиническим показателям. Клиническими особенностями пациентов с нестабильными атеросклеротическими бляшками коронарных артерий являются повышенная распространенность инфаркта миокарда, при этом возникновение первого инфаркта миокарда в более раннем возрасте (давностью  $\geq 10$  лет); более тяжелые формы стенокардии напряжения (III и IV функциональных классов) и хронической сердечной недостаточности в сравнении с пациентами без нестабильных бляшек в коронарных артериях.

### Заключение

Жирно-кислотный состав крови ассоциирован с изменениями клинических показателей пациентов с атеросклерозом коронарных артерий.

### Ключевые слова

Жирные кислоты • Коронарный атеросклероз • Атеросклеротическая бляшка • Сердечно-сосудистые заболевания

Поступила в редакцию: 05.12.19; поступила после доработки: 20.01.2020; принята к печати: 11.02.2020

## CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH CORONARY ATHEROSCLEROSIS DEPENDING ON BLOOD FATTY ACIDS

V.S. Shramko<sup>1</sup> , S.V. Morozov<sup>2</sup>, E.I. Chernyak<sup>2</sup>, L.V. Shcherbakova<sup>1</sup>, A.V. Kurguzov<sup>3</sup>,  
A.M. Chernyavskiy<sup>3</sup>, Yu.I. Ragino<sup>1</sup>

Для корреспонденции: Виктория Сергеевна Шрамко, nosova@211.ru, shramko-90@inbox.ru; адрес: ул. Бориса Богаткова, 175/1, Новосибирск, Россия, 630089

Corresponding author: Shramko Viktoriya S., nosova@211.ru, shramko-90@inbox.ru; address: 630089, Russian Federation, Novosibirsk, 175/1, B. Bogatkova St.

<sup>1</sup>The Institute of Internal and Preventive Medicine, the branch of the Federal Publicly Funded Scientific Institution "Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Federal Research Institute", 175/1, B. Bogatkova St., Novosibirsk, Russian Federation, 630089; <sup>2</sup>N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, 9, Lavrentiev Av., Novosibirsk, Russian Federation, 630090; <sup>3</sup>Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630055

### Highlights

- Clinical patterns in coronary artery disease male patients with stable and unstable atherosclerotic plaques were described based on blood fatty acid profile.

<b>Aim</b>	To examine the differences in clinical parameters in patients with coronary atherosclerosis based on fatty acid profile.
<b>Methods</b>	60 men with angiographically verified atherosclerosis of the coronary arteries underwent the analysis of fatty acids followed by coronary endarterectomy. Patients were divided into two groups after histological analysis of the intima-media fragments. Men without unstable plaques in the coronary arteries were included in Group 1, whereas patients with unstable atherosclerotic plaques were included in Group 2. Blood serum levels of fatty acids were measured by high-efficiency gas-liquid chromatography.
<b>Results</b>	The predicted probability value and the predicted group membership in men with coronary atherosclerosis were calculated using the logistic regression. The following clinical patterns in men with unstable atherosclerotic plaques included increased prevalence of myocardial infarction with the event over 10 years ago, severe angina pectoris (III and IV functional class) and chronic heart failure, in comparison with CAD patients without unstable plaques.
<b>Conclusion</b>	Fatty acid profile was associated with altered individual history of coronary atherosclerosis.
<b>Keywords</b>	Fatty acids • Coronary atherosclerosis • Atherosclerotic plaque • Cardiovascular diseases

*Received: 05.12.19; received in revised form: 20.01.2020; accepted: 11.02.2020*

### Список сокращений

ГБ – гипертоническая болезнь	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЖК – жирные кислоты	ФК – функциональный класс
ИМ – инфаркт миокарда	НУНА – функциональная классификация Нью-Йоркской ассоциации кардиологов
НАБ – нестабильная атеросклеротическая бляшка	
НЖК – насыщенные жирные кислоты	

### Введение

Основной ущерб здоровью населения Российской Федерации и большинства развитых стран мира наносят болезни системы кровообращения [1–3]. Смертность при патологиях сердечно-сосудистой системы удалось существенно снизить за счет эффективных мер диагностики и лечения, однако ввиду общего старения популяции ишемическая болезнь сердца (ИБС), обусловленная атеросклерозом коронарных артерий, остается наиболее частой причиной инвалидизации и летальности во всем мире. Именно поэтому проблема атеросклероза считается одной из самых актуальных и нерешенных в медицине [1, 4–6].

В процесс образования атеросклеротических бляшек, или атерогенез, вовлечены многочисленные механизмы, в частности накопление липопротеиновых частиц, богатых холестерином, в эндотелиальной стенке

артерий. По мере прогрессирования патологического процесса в участках отложения липидов разрастается молодая соединительная ткань, повреждая эндотелий, что способствует образованию фиброзных бляшек, в центре которых формируется так называемое липидное ядро [7]. О нарушении липидного обмена можно судить на основании изменения содержания липидов в крови, а также наличия их окисленных производных. Если роль холестерина и триглицеридов в развитии и прогрессировании атеросклероза достаточно известна, то изучение жирных кислот (ЖК) получило интенсивное развитие лишь в последние два десятилетия, при этом приоритет отдается индивидуальному вкладу каждой ЖК, а не сумме ЖК [8–12]. Так, P.C. Calder и соавт. показали, что ЖК обладают уникальными свойствами и биологическими функциями и, следовательно, по-разному влияют на атерогенез [13].

Накопленные данные свидетельствуют о том, что насыщенные ЖК (НЖК) могут неблагоприятно влиять на сердечно-сосудистую систему и повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. При этом данные о влиянии ненасыщенных ЖК (ННЖК) на сердечно-сосудистую систему противоречивы. Принято считать, что полиненасыщенные ЖК (ПНЖК), в частности омега-3, тормозят прогрессирование атеросклероза, что связано не только со снижением концентрации общего холестерина, но переходом части холестерина в состав липопротеидов высокой плотности и накоплением ПНЖК в клетках [8, 11]. Тем не менее данные о влиянии омега-6-ПНЖК, а также по мононенасыщенным ЖК менее изучены.

Таким образом, изучение липидного профиля, в частности профиля ЖК, может иметь прямое прогностическое и диагностическое значение как для раннего выявления пациентов с высоким риском заболевания, так и оценки эффективности применяемой терапии [14].

### Материал и методы

В исследование включены 60 пациентов мужского пола в возрасте 38–74 лет, средний возраст  $59,43 \pm 7,38$  года, с коронароангиографически верифицированным атеросклерозом коронарных артерий, хроническим коронарным синдромом, которым с 2011 по 2014 г. в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России выполнено аортокоронарное шунтирование.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Все пациенты заполнили формы информированного согласия на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Во время аортокоронарного шунтирования по показаниям выполнена эндартерэктомия из коронарных артерий. Исследование гистологического материала проводили в патоморфологической лаборатории ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина Минздрава России». Все материалы эндартерэктомии, содержащие интиму-медиа коронарных артерий, продольно и поперечно симметрично разделены на 3–5 фрагментов. Гистологический анализ фрагментов интиму-медиа коронарных артерий включал макроскопическое описание образцов (распространенность атеросклеротической бляшки, степень сужения просвета артерии, кровоизлияния в структуры атеросклеротической бляшки, участки обызвествления, тромбы) и после стандартной окраски гематоксилин-эозином по Ван Гизону – описание на бинокулярном микроскопе Axiostar Plus (Carl Zeiss, Германия).

Исследование фрагментов интиму-медиа показало наличие стабильных и нестабильных атеросклеротических бляшек (НАБ). Нестабильные атеросклеротические бляшки дифференцировали согласно следующим критериям: толщина фиброз-

ной покрышки менее 65 мкм, инфильтрация макрофагами и Т-лимфоцитами (более 25 клеток в поле зрения 0,3 мм), крупное липидное ядро (>40%) [15].

После гистологического анализа фрагментов интиму-медиа пациентов разделили на две группы: первую группу (n = 33) составили пациенты с атеросклерозом без НАБ в коронарных артериях, средний возраст  $58,6 \pm 8,03$  года; вторую группу (n = 27) – пациенты с НАБ в коронарных артериях, средний возраст  $60,5 \pm 6,48$  года. Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по клинико-anamnestическим характеристикам. Всем больным назначалась комбинированная терапия согласно современным рекомендациям и стандартам.

У пациентов натошак в утренние часы из локтевой вены в вакуумные пробирки после 10–12 ч голодания (перед аортокоронарным шунтированием) выполнялся забор крови как биологического материала.

Определение качественного и количественного состава ЖК проводили в лаборатории экологических исследований и хроматографического анализа НИОХ СО РАН. Во всех образцах после экстракции и метанолиза изучали жирно-кислотный состав методами высокоэффективной капиллярной газожидкостной хроматографии на хроматографе Agilent 6890N (Agilent Technologies, США) с пламенно-ионизационным детектором и хромато-масс-спектрометрии на хроматографе Agilent 6890N с масс-селективным детектором AT 5975N (Agilent Technologies, США). Исследовали массовую долю НЖК: миристиновой (С 14:0), пентадекановой (С 15:0), пальмитиновой (С 16:0), стеариновой (С 18:0), арахиновой (С 20:0); и ННЖК: пальмитолеиновой (С 16:1), олеиновой (С 18:1), линолевой (С 18:2, омега-6),  $\alpha$ -линоленовой (С 18:3, омега-3),  $\gamma$ -линоленовой (С 18:3, омега-6), эйкозатриеновой (С 20:3, омега-6), эйкозапентаеновой (С 20:5, омега-3), докозапентаеновой (С 22:5, омега-3), докозагексаеновой (С 22:6, омега-3) и арахидоновой (С 20:4, омега-6).

### Статистический анализ

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 20.0. Для оценки характера распределения признаков использовали тест Колмогорова – Смирнова. При ненормальном распределении признаков применяли непараметрический U-критерий Манна – Уитни (для двух независимых переменных). Сравнение групп с нормальным распределением проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Количественные характеристики признаков представлены в виде средней арифметической величины (M) и стандартного отклонения (SD). Для оценки вероятности наличия нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях на основе жирно-кислотного состава крови применяли метод множественной логистической регрессии. В табл. 2 результаты

представлены в виде отношения шансов с 95%-м доверительным интервалом. Различие пропорций и характер ассоциаций оценивали по критерию  $\chi^2$  Пирсона. Критерием статистической достоверности получаемых данных был принят уровень  $p < 0,05$ .

## Результаты

Клинико-анамнестические характеристики пациентов на момент осмотра и перед аортокоронарным шунтированием представлены в табл. 1.

Группы были сопоставимы по возрасту и индексу

**Таблица 1.** Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с атеросклерозом коронарных артерий  
**Table 1.** Clinical and demographic characteristics of patients with coronary atherosclerosis

Параметр / Parameter	Пациенты без нестабильных бляшек / Group of CAD patients without unstable plaques n = 33	Пациенты с нестабильными бляшками / Group of CAD patients with unstable plaques n = 27	P
Возраст, лет / Age, years (M ± SD)	58,6±8,03	60,5±6,48	0,307
САД / SBP (M ± SD)	134±10,18	137,57±12,75	0,222
ДАД / DBP (M ± SD)	81,45±9,58	82,82±9,86	0,589
ЧСС / HR (M ± SD)	66,96±7,4	69,63±9,37	0,222
АГ / АН, n (%): 1-я степень (140–159 / 90–99, мм рт. ст.) / grade 1 (140–159 / 90–99, mm Hg) 2-я степень (160–179 / 100–109, мм рт. ст.) / grade 2 (160–179 / 100–109, mm Hg) grade 3 (≥180 / ≥110, мм рт. ст.) / grade 3 (≥180 / ≥110, mm Hg)	3 (9) 5 (15) 25 (76)	0 2 (7) 25 (93)	– 0,361 0,084
ГБ / Hypertension, n (%): I стадии / grade 1 II стадии / grade 2 III стадии / grade 3	2 (6) 3 (9) 28 (82)	0 1 (4) 26 (96)	– 0,362 0,085
ИМТ / BMI (M ± SD)	28,35±5,05	29,91±3,78	0,191
Избыточный вес (ИМТ 25–29,9 кг/м <sup>2</sup> ) / Overweight (BMI 25–29,9 kg/m <sup>2</sup> ), n (%)	8 (24)	12 (44)	0,102
Ожирение (ИМТ ≥30 кг/м <sup>2</sup> ) / Obesity (BMI ≥30 kg/m <sup>2</sup> ), n (%): 1-я степень 30–34,9 / grade 1 30–34,9 2-я степень 35–39,9 / grade 2 35–39,9 3-я степень ≥40 / grade 3 ≥40	7 (21) 6 (18) 0	9 (34) 3 (11) 0	0,299 0,454 –
Курение / Smoking, n (%)	7 (21)	2 (7)	0,141
Алкоголь / Alcohol consumption, n (%)	18 (56)	12 (44)	0,585
Дислипидемия / Dyslipidemia, n (%)	24 (73)	19 (70)	0,844
Многососудистое поражение коронарных артерий / Multivessel CAD, n (%)	27 (82)	24 (89)	0,518
ИМ в анамнезе / History of MI, n (%)	20 (61)	22 (81)	0,082
Возникновение первого ИМ / Occurrence of the first MI, n (%): в возрасте 55–60 лет / at the age of 55–60 years в возрасте 50–55 лет / at the age of 50–55 years в возрасте 50 лет и младше / aged 50 and under	8 (24) 5 (15) 7 (21)	10 (37) 1 (4) 12 (44)	0,823 0,053 0,269
ССН / Stable angina, n (%): I ФК / class I II ФК / class II III ФК / class III IV ФК / class IV	2 (6) 7 (21) 14 (42) 4 (12)	0 2 (7) 19 (70) 3 (11)	– 0,141 <b>0,031</b> 0,906
Нарушения ритма и (или) проводимости / Heart rhythm disturbances and (or) conduction disorders, n (%)	18 (55)	20 (74)	0,122
Хроническое нарушение мозгового кровообращения по Покровскому / Chronic disturbances of cerebral circulation according to Pokrovsky, n (%): 1-я степень / grade 1 2-я степень / grade 2 3-я степень / grade 3 4-я степень / grade 4	5 (15) 1 (3) 3 (9) 2 (6)	2 (7) 0 6 (22) 1 (4)	0,428 – 0,249 0,703
СД 2-го типа / Type 2 diabetes, n (%)	7 (22)	10 (37)	0,241
ХСН / CHF, n (%): I стадия / grade I II стадия / grade II III стадия / grade III	11 (33) 21 (63) 1 (3)	5 (18) 20 (74) 2 (7)	0,203 0,396 0,448
ХСН // FC CHF (NYHA), n (%): I ФК / class I II ФК / class II III ФК / class III	1 (3) 9 (28) 23 (69)	0 2 (8) 25 (92)	– <b>0,032</b> <b>0,027</b>

**Примечание:** АГ – артериальная гипертензия; ГБ – гипертоническая болезнь; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; СД – сахарный диабет; ССН – стабильная стенокардия напряжения; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧСС – частота сердечных сокращений; NYHA – функциональная классификация Нью-Йоркской ассоциации кардиологов.  
**Note:** АН – arterial hypertension; BMI – body mass index; CAD – coronary artery disease; CHF – chronic heart failure; DBP – diastolic blood pressure; HR – heart rate; MI – myocardial infarction; NYHA – New York Heart Association Functional Classification; SBP – systolic blood pressure.

массы тела. Средний возраст пациентов с атеросклерозом без НАБ коронарных артерий составил  $58,6 \pm 8,03$  года, пациентов с нестабильными бляшками –  $60,5 \pm 6,48$  года.

Средние значения артериального давления (систолического и диастолического) и частоты сердечных сокращений оценивали после трехкратного измерения с интервалом в 10 минут. Практически у всех пациентов установлен диагноз гипертонической болезни (ГБ) на фоне ИБС, при этом большинство пациентов обеих групп имели III стадию ГБ. Все пациенты с ГБ получали терапию, при которой были достигнуты целевые показатели артериального давления до поступления на оперативное лечение.

Наличие дислипидемии у пациентов обеих групп учитывалось при росте уровня липидов и липопротеинов выше оптимального значения (общий холестерин должен быть  $<4,5$  ммоль/л (175 мг/дл), липопротеиды низкой плотности  $<2,6$  ммоль/л (100 мг/дл)) и/или возможном снижении уровней некоторых фракций липидного спектра (у мужчин липопротеиды высокой плотности должны быть равны или превышать 1,0 ммоль/л (40 мг/дл)) [1]. Независимо от наличия дислипидемии в анамнезе все пациенты получали терапию статинами в максимально переносимых дозировках.

По результатам коронароангиографии гемодинамически значимые стенозы ( $>70\%$  для всех коронарных артерий, за исключением левой основной коронарной артерии, где стеноз считается значимым при значении более  $50\%$ ) установлены у всех пациентов [16].

Для оценки вероятности наличия НАБ в коронарных артериях на основании жирно-кислотного состава крови применен многофакторный логистический регрессионный анализ (табл. 2). В качестве зависимой переменной использовано наличие НАБ в коронарных артериях по отношению к отсутствию НАБ. В качестве независимых переменных – все исследуемые нами ЖК и возраст пациентов.

По данным многофакторного линейного регрессионного анализа у мужчин с атеросклерозом коронарных артерий при увеличении массовой доли на 1% некоторых НЖК, таких как пальмитиновой (C 16:0) и стеариновой (C 18:0), или ННЖК, линолевой (C 18:2,  $\omega$ -6) и олеиновой (C 18:1), относительный риск (шанс) наличия в коронарных артериях нестабильных бляшек возрастает более чем в 4 раза ( $p < 0,05$ ).

Вероятность наступления события (наличия НАБ) рассчитывалась при помощи формулы:  $p = 1/1 + e^{-Z}$ , где  $Z = a + \sum b_i \cdot x_i$ . В нашем исследовании:  $a = -203,9$  (константа),  $x_i$  – значение независимых переменных (вышеприведенных жирных кислот из табл. 2);  $b_i$  – коэффициенты, рассчитанные логистической регрессией (приведенные выше в табл. 2).

При  $p < 0,5$  мужчины с атеросклерозом коронарных артерий отнесены в группу 1 – со стабильными бляшками, 24 пациента. При  $p > 0,5$  мужчины с атеросклерозом коронарных артерий отнесены в группу 2 – с НАБ, 19 пациентов. Специфичность модели составила 82,7%, чувствительность – 79,2%.

В предсказанных по модели группах 1 и 2 изучены индивидуальные клинические показатели пациентов.

**Таблица 2.** Результаты регрессионного анализа для прогнозирования наличия нестабильных атеросклеротических бляшек по показателям жирных кислот

**Table 2.** Results of regression analysis for prediction of unstable atherosclerotic plaques associated with fatty acids

Жирные кислоты / Fatty acids	В	ОШ / Exp (B)	95% ДИ для ОШ / 95% CI for Exp (B)		P
			Нижний / Lower	Верхний / Upper	
Миристиновая / Myristic	1,993	7,339	0,329	163,616	0,208
Пентадекановая / Pentadecanoic	-0,744	0,475	0,017	13,460	0,663
<b>Пальмитиновая / Palmitic</b>	<b>2,763</b>	<b>15,845</b>	<b>2,608</b>	<b>96,282</b>	<b>0,003</b>
<b>Стеариновая / Stearic</b>	<b>1,914</b>	<b>6,780</b>	<b>1,422</b>	<b>32,321</b>	<b>0,016</b>
Пальмитолеиновая / Palmitoleic	-1,784	0,168	0,015	1,858	0,146
<b>Олеиновая / Oleic</b>	<b>1,548</b>	<b>4,702</b>	<b>1,233</b>	<b>17,928</b>	<b>0,023</b>
Арахидиновая / Arachic	-2,327	0,098	0,001	15,534	0,368
<b>Линолевая / Linoleic</b>	<b>2,197</b>	<b>9,002</b>	<b>2,083</b>	<b>38,905</b>	<b>0,003</b>
$\gamma$ -линоленовая / $\gamma$ -linolenic	2,763	15,847	1,214	206,792	0,350
Арахидононовая / Arachidonic	1,632	5,115	1,091	23,978	0,078
Эйкозатриеновая / Eicosatrienoic	1,509	4,522	0,094	216,961	0,445
Эйкозапентаеновая / Eicosapentaenoic	-0,556	0,573	0,002	217,113	0,854
Докозапентаеновая / Docosapentaenoic	0,551	1,735	0,006	7,234	0,939
Докозагексаеновая / Docosahexaenoic	4,222	68,185	0,726	6403,083	0,068
Возраст пациентов / Age of patients	0,81	1,085	0,904	1,164	<b>0,693</b>

**Примечание:** ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов.  
**Note:** CI – confidence interval; Exp (B) – odds ratio.

Наиболее значимые отличия вышеуказанных групп по клиническим характеристикам представлены в табл. 3.

Инфаркт миокарда (ИМ) статистически значимо чаще установлен у лиц с НАБ (94,7%), в числе которых 61,1% пациентов с ранее перенесенным ИМ (давностью  $\geq 10$  лет) по сравнению с пациентами со стабильными бляшками.

Близкие к статистически значимым ( $p = 0,056$ ) различия получены по показателю стабильной стенокардии напряжения, которая отмечалась у 89,5% пациентов с нестабильными бляшками. У 84,2% мужчин с НАБ статистически значимо чаще преобладали более тяжелые формы стабильной стенокардии напряжения, III и IV ФК, при сравнении с пациентами со стабильными бляшками ( $p = 0,020$ ).

Отмечено увеличение частоты встречаемости ожирения (52,6%) среди лиц с НАБ, однако статистически значимых отличий не получено. Также не выявлено статистически значимых различий в оценке нарушений ритма и/или проводимости сердца, хотя они заметно чаще (73,7%) встречались у лиц с нестабильными бляшками.

Диагноз ХСН II и III стадии зарегистрирован у пациентов с нестабильными бляшками в 78,9 и 10,5% случаев соответственно. При анализе показателя выраженности клинических проявлений (NYHA) у мужчин данной группы статистически значимо чаще (94,7 против 62,5%) наблюдался III функциональный класс ХСН ( $p = 0,013$ ).

## Обсуждение

Течение ишемической болезни сердца и иных проявлений сердечно-сосудистой патологии определяется не только размерами бляшки, но ее расположением и составом липидного ядра, влияющим на стабильность или нестабильность атеросклеротических бляшек [18].

В нашем исследовании изучены особенности течения ИБС (наличие и давность ИМ, стенокардии напряжения, нарушение ритма и/или проводимости), ГБ (оценивали артериальное давление, степень артериальной гипертензии), наличие хронических нарушений мозгового кровообращения и характеристика сердечно-сосудистых факторов риска у пациентов, имеющих НАБ в коронарных артериях, по сравнению с пациентами со стабильными атеросклеротическими бляшками.

Анализ полученных нами данных показал, что наличие нестабильных бляшек связано с более тяжелым течением атеросклероза. В частности, ИМ встречался чаще у пациентов, имеющих НАБ, и возникал в более молодом возрасте. Кроме того, у более 2/3 пациентов с НАБ выявлена стабильная стенокардия напряжения III ФК. При оценке тяжести ХСН у пациентов с нестабильными бляшками чаще наблюдалась II стадия и III ФК.

В крупных исследованиях PROSPECT, VIVA и ATHEROREMO-IVUS доказано, что наличие нестабильных бляшек ведет к развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [19, 20].

Первым крупным исследованием по изучению

**Таблица 3.** Клинические показатели пациентов в группах 1 и 2, полученные на основании разработанной модели  
**Table 3.** Clinical indicators of patients in Groups 1 and 2, obtained on the basis of the developed model

Параметр / Parameter	Группа 1 / Group 1, n = 24	Группа 2 / Group 2, n = 19	P
ИМ / MI, n (%)	13 (54,2)	18 (94,7)	<b>0,003</b>
Возникновение первого ИМ / Occurrence of the first MI, n (%): в возрасте 50 лет и младше / Aged 50 and under	3 (23,1)	11 (61,1)	<b>0,009</b>
Стабильная стенокардия напряжения / Stable angina, n (%): I ФК / class 1 II ФК / class 2 III ФК / class 3 IV ФК / class 4	2 (8,3) 5 (20,8) 7 (29,2) 4 (16,7)	0 1 (5,3) 14 (73,7) 2 (10,5)	<b>0,056</b>
Стабильная стенокардия напряжения / Stable angina, n (%): I + II ФК / class 1 + 2 III + IV ФК / class 3 + 4	7 (29,1) 11 (45,9)	1 (5,3) 16 (84,2)	<b>0,020</b>
Нарушения ритма и (или) проводимости / Heart rhythm disturbances and (or) conduction disorders, n (%)	11 (45,8)	14 (73,7)	0,066
Ожирение / Obesity, n (%)	9 (37,5)	10 (52,6)	0,074
Хроническая сердечная недостаточность / Chronic heart failure, n (%): I стадия / grade 1 II стадия / grade 2 III стадия / grade 3	10 (41,7) 13 (54,2) 1 (4,2)	2 (10,5) 15 (78,9) 2 (10,5)	0,071
Хроническая сердечная недостаточность / Chronic heart failure (NYHA), n (%): I ФК / class 1 II ФК / class 2 III ФК / class 3	0 9 (37,5) 15 (62,5)	0 1 (5,3) 18 (94,7)	<b>0,013</b>

**Примечание:** ИМ – инфаркт миокарда; ФК – функциональный класс; NYHA – функциональная классификация Нью-Йоркской ассоциации кардиологов.

**Note:** CHF – chronic heart failure; MI – myocardial infarction; NYHA – New York Heart Association Functional Classification.

атеросклероза коронарных артерий является PROSPECT, в котором показано, что большинство основных неблагоприятных коронарных событий происходило из-за необструктивных атеросклеротических бляшек. За трехлетний период наблюдения частота сердечно-сосудистых событий составила 18,2% – все они ассоциированы с выявленными нестабильными бляшками [19].

Одноцентровое исследование VIVA включало пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, со стабильной стенокардией или тропонин-позитивным острым коронарным синдромом. В периоде наблюдения отмечено 18 крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть, ИМ, незапланированная реваскуляризация миокарда) у 16 пациентов с НАБ [20].

В когортном исследовании ATHEROREMO-IVUS первичными конечными точками были острый коронарный синдром, незапланированная реваскуляризация миокарда и смерть в течение одного года наблюдения. В исследовании оценены 724 бляшки, включая 271 (37,4%) нестабильную. Все НАБ независимо ассоциированы с риском сердечно-сосудистых заболеваний [20].

Нестабильные бляшки богаты липидами, имеют мягкое липидное ядро и тонкую фиброзную капсулу [18]. В.Н. Титов и соавт. полагают, что липидами являются ЖК и все соединения, в состав которых входят ЖК. Если холестерин и глицерин – это спирты, то при образовании ковалентной, эфирной связи с ЖК они становятся липидами. В свою очередь пальмитиновая, олеиновая и стеариновая ЖК составляют в сыворотке крови, среди всех липопротеинов, более 80% ЖК [21].

Избыток длинноцепочечных ЖК индуцирует апоптоз через механизмы окислительного и неокислительного генеза, включающие образование реактивных промежуточных продуктов. Дисфункция большинства типов клеток, включая кардиомиоциты, на фоне действия активных свободно-радикальных промежуточных продуктов, генерируемых длинноцепочечными НЖК, способствует появлению сердечно-сосудистой патологии [22]. Так, результаты исследования К.А. Harvey и соавт. продемонстрировали, что длинноцепочечные НЖК повреждают эндотелиальные клетки, а стеариновая кислота индуцирует значительно больший апоптоз и некроз эндотелиальных клеток, чем пальмитиновая или миристиновая кислоты. Кроме того, авторы предположили, что провоспаление и цитотоксичность могут быть вызваны

накоплением в клетках стеариновой ЖК [23].

В исследовании D. Kritchevsky и коллег показано, что присутствие пальмитиновой кислоты в положении SN2-триглицеридов делает этот триглицерид более атерогенным. В свою очередь известно, что повышенный уровень триглицеридов в крови ассоциирован с развитием ишемической болезни сердца [24].

М.К. Duarte и соавт. пришли к заключению, что высокие уровни олеиновой кислоты могут индуцировать атеросклеротический процесс. Более того, у пациентов с поражением сердца наблюдалась положительная корреляция между уровнями олеиновой кислоты и триглицеридами, что свидетельствует о ее потенциальном влиянии на развитие сердечно-сосудистых заболеваний [25].

По нашим данным, спектр ЖК связан с относительным риском наличия в коронарных артериях НАБ, особенно с увеличением в крови уровней пальмитиновой, стеариновой, олеиновой и линолевой кислот, что, в свою очередь, увеличивает риск возникновения тяжелых проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ишемической болезни сердца.

## Заключение

Изменение профиля жирных кислот в сыворотке крови ассоциируется с клиническими проявлениями ишемической болезни сердца у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий: повышенной распространенностью инфаркта миокарда, высокими функциональными классами стенокардии напряжения и хронической сердечной недостаточности.

## Конфликт интересов

В.С. Шрамко заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.В. Морозов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.И. Черняк заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.В. Щербакова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.М. Чернявский входит в редакционную коллегию журнала КПССЗ. Ю.И. Рагино заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Финансирование

Работа выполнена в рамках бюджетной темы по государственному заданию № ААА-А-17-117112850280-2, бюджетной темы при поддержке биоресурсных коллекций по государственному заданию № 0324-2017-0048, а также при поддержке грантов РФФИ № 17-04-02120 (2017–2019 гг.) и № 19-315-90013 (2019–2021 гг.).

## Информация об авторах

*Шрамко Виктория Сергеевна*, младший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиал федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный

## Author Information Form

*Shramko Viktoriya S.*, assistant researcher at the Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Research of Therapeutic Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0436-2549

исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0436-2549

*Морозов Сергей Владимирович*, кандидат химических наук, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией экологических исследований и хроматографического анализа федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4496-1044

*Черняк Елена Ильинична*, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории экологических исследований и хроматографического анализа федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1669-7864

*Щербакова Лилия Валерьевна*, старший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиал федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9270-9188

*Кургузов Алексей Витальевич*, научный сотрудник центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1345-2199

*Чернявский Александр Михайлович*, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, руководитель центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, исполняющий обязанности директора федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9818-8678

*Рагино Юлия Игоревна*, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, врио руководителя Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиал федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4936-8362

*Morozov Sergey V.*, PhD, Head of the Laboratory of Environmental Studies and Chromatographic Analysis, N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4496-1044

*Chernyak Elena I.*, PhD, senior researcher at the Laboratory of Environmental Studies and Chromatographic Analysis, N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1669-7864

*Shcherbakova Liliia V.*, senior researcher at the Laboratory of Clinical, Population and Preventive Studies of Therapeutic and Endocrine Diseases, IIPM – Branch of IC&G SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9270-9188

*Kurguzov Aleksey V.*, researcher at the Aorta and Coronary Arteries Surgery Center, Federal State Budgetary Institution “E. Meshalkin National Medical Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1345-2199

*Chernyavskiy Alexander M.*, PhD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Director of “E. Meshalkin National Medical Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Aorta and Coronary Arteries Surgery Center, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9818-8678

*Ragino Yuliya I.*, Corresponding member of RAS, PhD, Professor, Deputy direction for research at IIPM – Branch of IC&G SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4936-8362.

#### Вклад авторов в статью

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

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

*ЧЕИ* – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ

#### Author Contribution Statement

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

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

*ChEI* – contribution to the concept and design of the study,

и интерпретация данных исследования, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

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

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

*РЮИ* – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных исследования, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

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

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

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

*Ryul* – contribution to the concept and design of the study, data analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (Российские рекомендации). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004; 2-2: 3-36
2. Шальнова С. А., Дсев А. Д., Оганов Р. Г. Факторы, влияющие на смертность от ССЗ в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005; Т. 4(1): 4-9
3. Thom T., Haase N., Rosamond W., Howard V.J., Rumsfeld J., Manolio T. et al. Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2006; 113 (6): e85-e151. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.171600.
4. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):7-122. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>
5. Малай Л. Н. Статины в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: повторение пройденного и оптимизм на будущее. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10 (5): 513-524. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-5-513-524.
6. Погосова Н. В., Оганов Р. Г., Суворов С. В. Почему в Москве смертность от сердечно-сосудистых заболеваний ниже, чем в других регионах российской федерации? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015; 14 (2): 4–12. doi.org/10.15829/1728-8800-2015-2-4-12.
7. Моисеев В.С., Мартынов А.И., Мухин Н.А. Внутренние болезни. Т.1. 3-е изд. М: ГЭОТАР-Медиа; 2015
8. Bäck M. Omega-3 fatty acids in atherosclerosis and coronary artery disease. Future Sci OA. 2017; 3 (4): FSO236. doi: 10.4155/fsoa-2017-0067.
9. Chen X., Liu L., Palacios G., Gao J., Zhang N., Li G., Lu J., Song T., Zhang Y., Lv H. Plasma metabolomics reveals biomarkers of the atherosclerosis. J Sep Sci. 2010; 33 (17-18): 2776-2783. doi: 10.1002/jssc.201000395.
10. Hamazaki K., Iso H., Eshak E.S., Ikehara S., Ikeda A., Iwasaki M., Hamazaki T., Tsugane S., JPHC Study Group. Plasma levels of n-3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: The Japan Public Health Center-based (JPHC). Atherosclerosis. 2018; 272: 226-232. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.004.
11. Kleber M.E., Delgado G.E., Dawczynski C., Lorkowski S., März W., von Schacky C. Saturated fatty acids and mortality in patients referred for coronary angiography-The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study. J Clin Lipidol. 2018; 12 (2): 455-463.e3. doi: 10.1016/j.jacl.2018.01.007.
12. Zehr K.R., Walker M.K. Omega-3 polyunsaturated fatty acids improve endothelial function in humans at risk for atherosclerosis: A review. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2018; 134: 131-140. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2017.07.005.
13. Calder P.C., Deckelbaum R.J. Harmful, harmless or helpful? The n-6 fatty acid debate goes on. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2011; 14 (2): 113-114. doi: 10.1097/MCO.0b013e328343d895.
14. Качева Н.И., Морозов С.В., Стахнёва Е.М., Шрамко В.С., Рагино Ю.И. Хроматографическое определение содержания жирных кислот в различных биологических средах при атеросклеротических повреждениях. Атеросклероз и дислипидемии. 2017; 1 (26): 17-28
15. Waksman R., Seruys P.W. Handbook of the Vulnerable Plaque. London; 2004.
16. Cury R.C., Abbara S., Achenbach S., Agatston A., Berman D.S., Budoff M.J., et al. Coronary Artery Disease - Reporting and Data System (CAD-RADS): An Expert Consensus Document of SCCT, ACR and NASCI: Endorsed by the ACC. JACC Cardiovasc Imaging. 2016; 9 (9): 1099-1113. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.05.005.
17. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. Рабочая группа Европейское Общество кардиологов (ESC). При участии: Ассоциации Сердечной Недостаточности (ACH) в составе ESC. Российский кардиологический журнал 2017; 1 (141): 7–81. doi: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.
18. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии. 2011; 1 (2): 48-56.
19. Falk E., Nakano M., Bentzon J. F., Finn A.V., Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. European Heart Journal. 2013; 34 (10): 719–728. doi: 10.1093/eurheartj/ehs411.
20. Кочергин Н.А., Кочергина А.М., Ганюков В.И., Барбараш О.Л. Нестабильные атеросклеротические бляшки коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7 (3): 65-71. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-65-71.
21. Титов В.Н., Сажина Н.Н., Ариповский А.В., Евтеева Н.М., Тибилова О.А., Кухарчук В.В. Оценка ненасыщенности липидов крови методами физической химии и клинической биохимии. регуляция инсулином метаболизма жирных кислот, числа двойных связей и поглощения клетками глюкозы. Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 61(4): 196-204. doi: 10.18821/0869-2084-2016-61-4-196-209.
22. Listenberger L.L., Schaffer J.E. Mechanisms of lipoprotein apoptosis: implications for human heart disease. Trends Cardiovasc Med. 2002; 12 (3): 134-138. doi: 10.1016/S10501738(02)00152-4.
23. Harvey K.A., Walker C.L., Pavlina T.M., Xu Z., Zaloga G.P., Siddiqui R.A. Long-chain saturated fatty acids induce pro-inflammatory responses and impact endothelial cell growth. Clin Nutr. 2010; 29 (4): 492–500. doi: 10.1016/j.clnu.2009.10.008.
24. Kritchevsky D., Tepper S.A., Czarniecki S.K., Sundram K. Red palm oil in experimental atherosclerosis. Asia Pac J Clin Nutr. 2002; 11 Suppl. 7: S433-7. doi: 10.1046/j.1440-6047.11.s.7.5.x.
25. Duarte M.K., de Araújo J.N., Duarte V.H., de Oliveira K.M., de Oliveira J.M., Ferreira Carioca A.A., et al. The relationship of the oleic acid level and ECHDC3 mRNA expression with the extent of coronary lesion. Lipids Health Dis. 2016; 1 (15): 144. DOI: 10.1186/s12944-016-0312-6.

## REFERENCES

1. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis (Russian recommendations). Cardiovascular therapy and prevention. 2004; 2-2: 3-36 (In Russian).
2. Shalnova S.A., Deev A.D., Oganov R.G. Factors influencing cardiovascular mortality in Russian population. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2005; T. 4(1): 4-9 (In Russian).
3. Thom T., Haase N., Rosamond W., Howard V.J., Rumsfeld J., Manolio T. et al. Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2006; 113 (6): e85-e151. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.171600.
4. Boitsov S.A., Pogoseva N.V. et al. Cardiovascular prevention 2017. National Guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):7-122. (In Russian) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>.
5. Malay L.N. Statins in the treatment and prevention of cardiovascular diseases: repetition of the past and optimism for the future. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2010; 10 (5): 513-524 (In Russian). doi:10.20996/1819-6446-2014-10-5-513-524.
6. Pogoseva N. V., Oganov R. G., Suvorov S. V. Why cardiovascular mortality in Moscow is lower than in other regions of the Russian Federation? Cardiovascular therapy and prevention. 2015; 14(2): 4-12 (In Russian). doi: [10.15829/1728-8800-2015-2-4-12](https://doi.org/10.15829/1728-8800-2015-2-4-12).
7. Moiseev V. S., Martynov A. I., Mukhin N. A. Internal diseases. Vol.1. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2015 (In Russian).
8. Bäck M. Omega-3 fatty acids in atherosclerosis and coronary artery disease. Future Sci OA. 2017; 3 (4): FSO236. doi: 10.4155/foa-2017-0067.
9. Chen X., Liu L., Palacios G., Gao J., Zhang N., Li G., Lu J., Song T., Zhang Y., Lv H. Plasma metabolomics reveals biomarkers of the atherosclerosis. J Sep Sci. 2010; 33 (17-18): 2776-2783. doi: 10.1002/jssc.201000395.
10. Hamazaki K., Iso H., Eshak E.S., Ikehara S., Ikeda A., Iwasaki M., Hamazaki T., Tsugane S., JPHC Study Group. Plasma levels of n-3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: The Japan Public Health Center-based (JPHC). Atherosclerosis. 2018; 272: 226-232. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.004.
11. Kleber M.E., Delgado G.E., Dawczynski C., Lorkowski S., März W., von Schacky C. Saturated fatty acids and mortality in patients referred for coronary angiography-The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study. J Clin Lipidol. 2018; 12 (2) :455-463.e3. doi: 10.1016/j.jacl.2018.01.007.
12. Zehr K.R., Walker M.K. Omega-3 polyunsaturated fatty acids improve endothelial function in humans at risk for atherosclerosis: A review. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2018; 134: 131-140. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2017.07.005.
13. Calder P.C., Deckelbaum R.J. Harmful, harmless or helpful? The n-6 fatty acid debate goes on. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2011; 14 (2): 113-114. doi: 10.1097/MCO.0b013e328343d895.
14. Tkacheva N.I., Morozov S.V., Stakhneva E.M., Shramko V.S., Ragino Yu.I. Chromatographic determination of the content of fatty acids in different biological environments at atherosclerotic damages. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2017; 1 (26): 17-28 (In Russian).
15. Waksman R., Seruys P.W. Handbook of the Vulnerable Plaque. London; 2004.
16. Cury R.C., Abbara S., Achenbach S., Agatston A., Berman D.S., Budoff M.J., et al. Coronary Artery Disease - Reporting and Data System (CAD-RADS): An Expert Consensus Document of SCCT, ACR and NASCI: Endorsed by the ACC. JACC Cardiovasc Imaging. 2016; 9 (9): 1099-1113. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.05.005.
17. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. the task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the european society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Russ J Cardiol. 2017; 1 (141): 7-81 (In Russian). doi: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.
18. Aronov D.M., Lupanov V.P. Atherosclerosis and coronary heart disease: some aspects of pathogenesis. 2011; 1 (2): 48-56 (In Russian).
19. Falk E., Nakano M., Bentzon J. F., Finn A.V., Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. European Heart Journal. 2013; 34 (10): 719-728. doi: 10.1093/eurheartj/ehs411.
20. Kochergin N.A., Kochergina A.M., Ganjukov V.I., Barbarash O.L. Vulnerable atherosclerotic plaques of coronary arteries in patients with stable coronary artery disease. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018; 7 (3): 65-71. (In Russian). doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-65-71.
21. Titov V. N., Sazhina N. N., Aripovsky A.V., Evteieva N.M., Tibilova O.A., Kukharchuk V.V. The evaluation of unsaturation of blood lipids using methods of physical chemistry and clinical biochemistry. The insulin regulation of metabolism of fatty acids, number of double binds and cell absorption of glucose. Clinical laboratory diagnostics. 2016; 61(4): 196-204. (In Russian). doi: 10.18821/0869-2084-2016-61-4-196-209.
22. Listenberger L.L., Schaffer J.E. Mechanisms of lipopapoptosis: implications for human heart disease. Trends Cardiovasc Med. 2002; 12 (3): 134-138. doi: 10.1016/S10501738(02)00152-4.
23. Harvey K.A., Walker C.L., Pavlina T.M., Xu Z., Zaloga G.P., Siddiqui R.A. Long-chain saturated fatty acids induce pro-inflammatory responses and impact endothelial cell growth. Clin Nutr. 2010; 29 (4): 492-500. doi: 10.1016/j.clnu.2009.10.008.
24. Kritchevsky D., Tepper S.A., Czarnecki S.K., Sundram K. Red palm oil in experimental atherosclerosis. Asia Pac J Clin Nutr. 2002; 11 Suppl. 7: S433-7. doi: 10.1046/j.1440-6047.11.s.7.5.x.
25. Duarte M.K., de Araújo J.N., Duarte V.H., de Oliveira K.M., de Oliveira J.M., Ferreira Carioca A.A., et al. The relationship of the oleic acid level and ECHDC3 mRNA expression with the extent of coronary lesion. Lipids Health Dis. 2016; 1 (15): 144. DOI: 10.1186/s12944-016-0312-6.

**Для цитирования:** В.С. Шрамко, С.В. Морозов, Е.И. Черняк, Л.В. Щербаклова, А.В. Кургузов, А.М. Чернявский, Ю.И. Рагино. Клинические характеристики пациентов с атеросклерозом коронарных артерий в зависимости от жирно-кислотного спектра крови. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020; 9 (1): 15-24. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-1-15-24

**To cite:** V.S. Shramko, S.V. Morozov, E.I. Chernyak, L.V. Shcherbakova, A.V. Kurguzov, A.M. Chernyavskiy, Yu.I. Ragino. Clinical characteristics of patients with coronary atherosclerosis depending on blood fatty acids. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2020; 9 (1): 15-24. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-1-15-24

УДК 616.1

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-1-25-33

## ГЕНДЕРНОЕ СРАВНЕНИЕ НЕПОСРЕДСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ КОРОНАРНЫХ ШУНТИРОВАНИЙ НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST

А.А. Фокин<sup>1,2</sup>, К.А. Киреев<sup>1,2</sup> , С.В. Нетисанов<sup>1</sup>

*Негосударственное учреждение здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Челябинск открытого акционерного общества «Российские железные дороги», ул. Доватора, 23, Челябинск, Российская Федерация, 454048; <sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Воровского, 64, Челябинск, Российская Федерация, 454092*

### Основные положения

- Проведен ретроспективный анализ коронарных шунтирований без искусственного кровообращения при остром инфаркте миокарда без подъема сегмента ST в гендерном аспекте.
- С учетом данных о сопутствующих патологии и состояний определены половые особенности пациентов.
- Оценены непосредственные результаты операций и их технические аспекты.

**Цель** Гендерная оценка непосредственных результатов коронарного шунтирования (КШ) на работающем сердце при остром инфаркте миокарда (ОИМ) без подъема сегмента ST.

**Материалы и методы** Ретроспективно проанализированы 101 случай КШ без искусственного кровообращения при остром инфаркте миокарда без подъема сегмента ST, выполненные в 2017–2019 гг. Показанием для КШ являлась сохраняющаяся ишемия миокарда в виде постинфарктной стенокардии при невозможности выполнить чрескожное коронарное вмешательство. Гибридные операции и КШ с коррекцией механических осложнений ОИМ не рассматривались. Пациенты разделены на две группы: в первую (n = 66) вошли пациенты мужского пола, во вторую (n = 35) – женского.

**Результаты** В группах мужчин и женщин медианы предоперационного периода составили 4,0 (3,8; 5,0) и 5,0 (4,0; 6,0) сут. (p<0,05). В отношении технических аспектов КШ группы не имели значимых различий (p>0,05). Летальность у мужчин – 3,0%, женщин – 2,9% (p>0,05). При проведении КШ в первые 72 ч от начала ОИМ летальных исходов не зарегистрировано. Все три летальных случая отмечены после операций, выполненных спустя 72 ч от начала заболевания (p>0,05). Общее количество осложнений – 13 (19,7%) и 5 (14,3%) у мужчин и женщин (p>0,05).

**Заключение** Независимо от гендерной принадлежности непосредственные результаты отсроченных КШ на работающем сердце при ОИМ без подъема сегмента ST характеризовались статистически сопоставимыми летальностью и осложнениями. Независимо от пола пациента КШ в первые 72 ч от начала ОИМ имели статистически сопоставимую летальность в сравнении с операциями, проведенными через 72 ч от дебюта ОИМ, что указывает на возможность безопасных «открытых» реваскуляризаций миокарда в ранние сроки ОИМ без подъема сегмента ST.

**Ключевые слова** Острый инфаркт миокарда • Коронарное шунтирование без искусственного кровообращения • Гендерная принадлежность

*Поступила в редакцию: 16.09.19; поступила после доработки: 06.10.19; принята к печати: 11.11.19*

## GENDER DIFFERENCES IN IMMEDIATE OUTCOMES OF PATIENTS WITH ACUTE NON-ST-ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION UNDERGOING OFF-PUMP CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

A.A. Fokin<sup>1,2</sup>, K.A. Kireev<sup>1,2</sup> , S.V. Netisanov<sup>1</sup>

*Для корреспонденции: Константин Александрович Киреев, [kkireev83@mail.ru](mailto:kkireev83@mail.ru); адрес: ул. Доватора 23, Челябинск, Россия, 454048*

*Corresponding author: Kireev Konstantin A., [kkireev83@mail.ru](mailto:kkireev83@mail.ru); address: 23, Dovatora St., Chelyabinsk, Russian Federation, 454048*

<sup>1</sup>Railway Clinical hospital on station Chelyabinsk "Russian Railway", 23, Dovatora St., Chelyabinsk, Russian Federation, 454048; <sup>2</sup>State Educational Institution of Higher Education "Chelyabinsk State Medical Academy of Federal Agency of Health Care and Social Development", 64, Vorovskogo St., Chelyabinsk, Russian Federation, 454092

### Highlights

- A retrospective analysis of off-pump coronary artery bypass grafting in acute non-ST-elevation myocardial infarction has been performed to determine gender-related differences.
- New evidences on gender-related differences have been obtained.
- Immediate outcomes and technical aspects are discussed.

<b>Aim</b>	To determine gender differences in immediate outcomes of patients with acute non-ST-elevation myocardial infarction undergoing off-pump coronary artery bypass grafting (CABG).
<b>Methods</b>	CABG was indicated to patients with persistent myocardial ischemia (postinfarction angina) who did not meet criteria for percutaneous coronary intervention. Hybrid procedures and CABG aimed at repairing mechanical complications of AMI were not considered. Men (n = 66, 65.3%) were assigned to Group 1, whereas women (n = 35, 34.7%) were assigned to Group 2. Women were older and obese (grades 2-3), had higher GRACE scores, levels of cardiospecific troponin and higher rate of type 2 diabetes (p<0.05). Men and women commonly had three-vessel CAD (3.0; 4.0). The mean SYNTAX score for men and women was 29.0 (24.0; 33.0) and 27.0 (24.0; 28.0), p>0.05.
<b>Results</b>	The median preoperative period was 4.0 days (3.8; 5.0) in male patients and 5.0 (4.0; 6.0) days in female patients (p>0.05). The groups did not have any significant differences in technical aspects of CABG (p>0.05). Mortality was 3.0% in men and 2.9% in women (p>0.05). No deaths were recorded from the onset of AMI till the first 72 hours after CABG. Three patients who under CABG died after 72 hours from the onset of MI (p>0.05). The total number of complications was 13 (19.7%) in men and 5 (14.3%) in women (p>0.05). There were no cases of conversion to cardiopulmonary bypass.
<b>Conclusion</b>	The immediate outcomes of delayed of-pump CABG in both, men and women with acute non-ST-segment myocardial infarction, were comparable in mortality and complications (p>0.05). The immediate outcomes of CABG performed within 72 hours in both, men and women, were comparable in mortality as compared to surgeries performed after 72 hours from the MI onset. Obtained data demonstrated safety of early open-heart surgeries for acute non-ST-elevation myocardial infarction.
<b>Keywords</b>	Acute myocardial infarction • Off-pump coronary artery bypass grafting • Gender

*Received: 16.09.19; received in revised form: 06.10.19; accepted: 11.11.19*

### Список сокращений

КШ	– коронарное шунтирование	GRACE	– шкала оценки риска смерти пациентов с острым инфарктом миокарда (Global Registry of Acute Coronary Events)
ИК	– искусственное кровообращение		
ОИМ	– острый инфаркт миокарда		
ЧКВ	чрескожное коронарное вмешательство		

### Введение

Для снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний разработаны и повсеместно внедрены в клиническую практику программы специализированной медицинской помощи пациентам с острым инфарктом миокарда (ОИМ). Основной акцент в них сделан на чрескожных коронарных вмешательствах (ЧКВ), являющихся приоритетным методом восстановления кровотока при остром коронарном синдроме [1]. В структуре диагнозов ОИМ без подъема сегмента ST составляет 60–70% [2, 3]. Среди этих больных приблизительно 5–10%

пациентов могут нуждаться в коронарном шунтировании (КШ) [4, 5], а с учетом ежегодного увеличения потока urgentных пациентов кардиологического профиля потребность в «открытых» реваскуляризациях будет увеличиваться.

Неотложное КШ при ОИМ без подъема сегмента ST представляет собой вмешательство высокого хирургического риска, поскольку включает не только традиционные операционные факторы неблагоприятных исходов, но геморрагические и ишемические риски, ассоциированные с антитромбоцитарной терапией и собственно инфарктом миокарда.

В данном разделе сердечно-сосудистой хирургии остаются спорными вопросы, связанные с результатами неотложных КШ и сроками их проведения от начала ОИМ. Неизученным остается влияние пола пациентов на летальность и периоперационные осложнения.

**Цель исследования** – гендерная оценка непосредственных результатов коронарного шунтирования без искусственного кровообращения пациентам с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST.

## Материал и методы

Ретроспективное исследование включает 101 операции, проведенные в НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Челябинск ОАО «РЖД» в 2017–2019 гг. Показанием для КШ являлась сохраняющаяся ишемия миокарда на фоне проводимой антиангинозной и антитромбоцитарной терапией в виде постинфарктной стенокардии при невозможности выполнить ЧКВ. Случаи этапных гибридных операций (ЧКВ инфаркт-ответственной артерии с последующим КШ), а также КШ с коррекцией механических осложнений ОИМ (аневризмы левого желудочка,

недостаточности митрального клапана, дефекта межжелудочковой перегородки) не рассматривались. Всем пациентам коронароангиография выполнялась в первые 12 ч с момента поступления. С учетом отказа от ЧКВ консилиум в составе кардиолога, сердечно-сосудистого хирурга, анестезиолога и врача по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению определял тактику КШ, включая сроки операции.

В зависимости от гендерной принадлежности выделены две группы пациентов: в первую вошли пациенты мужского пола,  $n = 66$  (65,3%); во вторую – пациенты женского пола,  $n = 35$  (34,7%). Возраст мужчин варьировал от 47 до 81 года, медиана 62,5 (54,0; 68,3); женщин – от 63 до 81 года, медиана 69,0 (67,0; 71,0).

Пациенты женского пола были статистически значимо старше ( $p < 0,05$ ), чем мужчины. Статистически значимо более высокие показатели ( $p < 0,05$ ) у женщин отмечены в балльной оценке риска смерти по шкале GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) и уровне кардиоспецифического тропонина, а также частоте сахарного диабета 2-го типа и ожирения 2–3-й степени. По всем остальным критериям статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ) не зарегистрировано (табл. 1).

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика исследуемых пациентов  
**Table 1.** Comparative characteristics of the study groups

Показатель / Parameter	Группа мужчин / Male group, n = 66	Группа женщин / Female group, n = 35	P
Возраст, Ме (ИИ), лет / Age, median (IQR), years	62,5 (54,0; 68,3)	69,0 (67,0; 71,0)	<b>&lt;0,001</b>
Поступление в первые 6 ч от начала ОИМ / Admission within the first 6 hours from the onset of AMI, n (%)	20 (30,3)	11 (31,4)	0,91
Время поступления от дебюта ОИМ, Ме (ИИ), часы / Median admission time from the onset of AMI (IQR), hours	11,0 (6,0; 12,0)	11,0 (6,0; 12,0)	0,75
Оценка риска смерти по шкале GRACE, Ме (ИИ), баллы / Median GRACE score (IQR)	143,0 (141,0; 144,0)	144,0 (142,0; 158,0)	<b>0,022</b>
Кардиоспецифический тропонин, Ме (ИИ), нг/мл / Median cardiac-specific troponin (IQR), ng/ml	3,0 (2,3; 4,2)	5,0 (1,9; 5,9)	<b>0,009</b>
Острая сердечная недостаточность по Т. Killip / Acute heart failure class, n (%):			
1	64 (97,0)	31 (88,6)	0,09
2	1 (1,5)	3 (8,6)	0,08
3	1 (1,5)	1 (2,8)	0,65
4	0	0	
Фракция выброса левого желудочка перед КШ, Ме (ИИ) / Median left ventricular ejection fraction before CABG (IQR), %	52,0 (50,0; 55,3)	51,0 (48,0; 55,0)	0,26
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n (%)	64 (97,0)	34 (97,1)	0,96
Предшествующая стенокардия напряжения 1–3 ФК / Preexisting exertional angina, classes 1–3, n (%)	27 (40,9)	15 (42,9)	0,85
ОИМ в анамнезе / Prior AMI, n (%)	10 (15,2)	4 (11,4)	0,61
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе / Prior stroke, n (%)	2 (3,0)	3 (8,6)	0,22
Сахарный диабет 2-го типа / Type 2 diabetes mellitus, n (%)	20 (30,3)	22 (62,9)	<b>0,0016</b>
Ожирение 2–3-й ст. / Obesity, grades 2–3, n (%)	12 (18,2)	21 (60,0)	<b>&lt;0,001</b>
ЧКВ в анамнезе / Prior PCI, n (%)	6 (9,1)	2 (5,7)	0,55

**Примечание:** ИИ – интерквартильный интервал; КШ – коронарное шунтирование; Ме – медиана; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ФК – функциональный класс; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; GRACE – шкала оценки риска смерти пациентов с острым инфарктом миокарда.

**Note:** AMI – acute myocardial infarction; CABG – coronary artery bypass graft; IQR – interquartile range; PCI – percutaneous coronary intervention.

Среди исследуемых мужчин и женщин не зарегистрировано статистических значимых различий ( $p > 0,05$ ) в количестве коронарных артерий диаметром более 2,5 мм со значимыми окклюзионно-стенозическими поражениями. Степень поражения коронарных артерий в соответствии со шкалой SYNTAX в исследуемых группах характеризовалась отсутствием статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ) как в медиане, так и при разделении на соответствующие категории. Статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) получены в отношении случаев гемодинамически значимой патологии ствола левой коронарной артерии (стеноз более 50%) – данный показатель у мужчин оказался практически в 2 раза выше (табл. 2).

При ОИМ пациентам на догоспитальном этапе назначалась двойная антиагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота + блокатор P2Y12-рецепторов тромбоцитов), в госпитальном периоде добавлялся антикоагулянт (фондапаринукс или эноксапарин). После принятия решения о проведении «открытой» реваскуляризации миокарда блокатор

P2Y12-рецепторов тромбоцитов отменялся, притм ацетилсалициловой кислоты продолжался, антикоагулянт вводился вплоть до операции.

### Статистический анализ

Результаты исследования обработаны статистически с помощью компьютерной программы STATISTICA 10.0. Для номинальных переменных указывались абсолютное значение и относительная частота в процентах. Проверку статистических гипотез проводили при помощи критерия хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ). Статистически значимыми считали значения  $p < 0,05$ .

### Результаты

В группах мужчин и женщин медианы общего ожидания КШ (предоперационного периода) составили 4,0 (3,8; 5,0) и 5,0 (4,0; 6,0) сут. соответственно. Данные показатели имели статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ), главным образом за счет статистически более длительного пребывания женщин в отделении реанимации ( $p < 0,05$ ), табл. 3.

**Таблица 2.** Поражение коронарных артерий у исследуемых пациентов  
**Table 2.** Coronary artery disease in the study population

Поражение коронарных артерий / Coronary artery disease	Группа мужчин / Male group, n = 66	Группа женщин / Female group, n = 35	P
Количество коронарных артерий с патологией, Me (ИИ) / The number of coronary arteries with pathology, Me (IQR)	3,0 (3,0; 4,0)	3,0 (3,0; 4,0)	0,11
Двухсосудистое поражение / Two-vessel disease, n (%)	3 (4,5)	2 (5,7)	0,80
Трехсосудистое поражение / Three-vessel disease, n (%)	35 (53,0)	24 (68,6)	0,13
Патология 4 и более коронарных артерий / $\geq 4$ vessel-disease, n (%)	28 (42,4)	9 (25,7)	0,097
Патология ствола левой коронарной артерии ( $\geq 50\%$ ) / Left main coronary artery disease ( $\geq 50\%$ ), n (%)	29 (43,9)	8 (22,9)	0,04
Балл по SYNTAX, Me (ИИ) / SYNTAX score, Me (IQR)	29,0 (24,0; 33,0)	27,0 (24,0; 28,0)	0,28
Умеренное поражение (до 22 баллов) по SYNTAX / low SYNTAX score (<22 scores), n (%)	8 (12,1)	2 (5,7)	0,30
Поражение средней степени (23–32 балла) по SYNTAX / Intermediate SYNTAX score (23–32 scores), n (%)	40 (60,6)	27 (77,1)	0,09
Выраженное (более 33 баллов) поражение по SYNTAX / High SYNTAX score (>33 scores), n (%)	18 (30,3)	6 (17,2)	0,26

**Примечание:** ИИ – интерквартильный интервал; Me – медиана  
**Note:** IQR – interquartile range.

**Таблица 3.** Длительность пребывания пациентов в стационаре в послеоперационном периоде  
**Table 3.** Duration of hospital stay in the postoperative period

Длительность пребывания / In-hospital length of stay	Группа мужчин / Male group, n = 66	Группа женщин / Female group, n = 35	P
Предоперационный период, Me (ИИ), сут. / Preoperative period, Me (IQR), days	4,0 (3,8; 5,0)	5,0 (4,0; 6,0)	<b>0,01</b>
Пребывание в отделении реанимации Me (ИИ), сут. / Length of stay in the ICU, Me (IQR), days	2,0 (1,0; 3,0)	3,0 (2,0; 4,0)	0,04
Пребывание в отделении кардиологии, Me (ИИ), сут. / Length of stay in the Cardiology Department, Me (IQR), days	2,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 3,0)	0,83
Послеоперационный период, Me (ИИ), сут.* / Postoperative period, Me (IQR), days*	15,0 (14,3; 16,0)	14,0 (13,0; 15,0)	<b>0,8</b>
Пребывание в отделении реанимации, Me (ИИ), сут.* / Length of stay in the ICU, Me (IQR), days*	2,0 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 3,0)	<b>0,03</b>
Пребывание в отделении кардиохирургии, Me (ИИ), сут.* / Length of stay in the Cardiac Surgery Department (IQR), days*	13,5 (13,0; 15,0)	13,0 (12,0; 14,0)	0,098

**Примечание:** ИИ – интерквартильный интервал; Me – медиана; \* – рассмотрены только нелетальные случаи.  
**Note:** ICU – Intensive Care Unit; IQR – interquartile range; \* – only non-fatal cases.

Медианы пребывания в отделениях реанимации и кардиологии в предоперационном периоде оказались равными – 2,0 сут. (1,0; 3,0).

Общая длительность послеоперационного лечения и время пребывания в отделении кардиохирургии в обеих группах были статистически сопоставимыми ( $p > 0,05$ ). Продолжительность нахождения в отделении реанимации после КШ оказалась статистически значимо выше среди женщин ( $p < 0,05$ ).

В отношении технических аспектов КШ без ИК при ОИМ исследуемые гендерные группы не имели статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ) как по количеству шунтов и наложенных дистальных анастомозов, так и материалам и технологиям для реваскуляризации (табл. 4).

Летальность среди исследуемых пациентов статистически значимо не различалась ( $p = 0,96$ ,  $p > 0,05$ ): в мужской группе – 3,0% (2 случая), в женской – 2,9% (1 случай). Два случая пришлось на ранний послеоперационный период (первые 6 ч и к концу первых сут.) и были связаны с острой сердечной недостаточностью, развивавшейся интраоперационно. У двух пациентов (мужчина 73 лет и женщина 67 лет) отмечены трехсосудистое поражение коронарных артерий с оценками по шкале SYNTAX 27 и 29 баллов и фракцией выброса левого желудочка 46 и 50% соответственно. При аутопсии у обоих пациентов обнаружены обширные зоны инфаркта миокарда – более 30% всей площади сердечной мышцы с проходимость шунтов.

Мужчина возрастом 71 год скончался на 9-е сут. после КШ с закономерным течением послеоперационного периода. Перед операцией установлены трехсосудистое поражение коронарных артерий с

оценкой по шкале SYNTAX 26 баллов и фракцией выброса левого желудочка 59%. При аутопсии выявлены подострый ИМ не более 10–12% всей площади сердечной мышцы и проходимость шунтов.

При проведении КШ в первые 72 ч от начала ОИМ летальных исходов не зарегистрировано. Все 3 (3,8%) летальных случая отмечены после операций, выполненных спустя 72 ч от начала заболевания (2 случая на 4-е сут. и 1 наблюдение на 5-е сут.).

Структура зарегистрированных осложнений в исследуемых группах представлена в табл. 5.

Общее количество осложнений составило 13 (19,7%) и 5 (14,3%) случаев в группах мужчин и женщин соответственно. По всем осложнениям статистически значимых различий не зарегистрировано ( $p > 0,05$ ). При этом в женской группе, несмотря на статистически более значимую ( $p < 0,05$ ) отягощенность по сахарному диабету и ожирению 2–3-й степени, не зарегистрировано случаев острого нарушения мозгового кровообращения и острого повреждения почек. Из 5 случаев кровотечений, потребовавших рестернотомий, только одно пришлось на группу женщин.

В обеих гендерных группах в статистически равнозначном формате ( $p = 0,83$ ,  $p > 0,05$ ) на догоспитальном этапе назначались блокаторы P2Y12-рецепторов тромбоцитов: клопидогрел/тикагрелор – 41 (62,1%) / 25 (37,9%) у мужчин и 21 (60,0%) / 14 (40,0%) у женщин. Медианы отмены клопидогрела у мужчин и женщин составили 4,0 (4,0; 5,0) и 5,0 (5,0; 6,0) сут. со статистически значимыми различиями ( $p = 0,002$ ,  $p < 0,05$ ). Медианы отмены тикагрелора у мужчин и женщин – 4,0 (3,0; 4,0) сут. без статистически значимых различий ( $p = 0,24$ ,  $p > 0,05$ ).

**Таблица 4.** Технические аспекты коронарного шунтирования  
**Table 4.** Technical aspects of coronary artery bypass grafting

Технический аспект / Technical aspect	Группа мужчин / Male group, n = 66	Группа женщин / Female group, n = 35	P
Количество шунтов, Ме (ИИ) / Number of shunts, Me (IQR)	2,0 (2,0; 2,3)	2,0 (2,0; 2,0)	0,24
Количество дистальных анастомозов, Ме (ИИ) / The number of distal anastomoses, Me (IQR)	3,0 (3,0; 3,0)	3,0 (3,0; 3,0)	0,27
Применение левой внутренней грудной артерии / Left internal thoracic artery harvesting, n (%)	54 (81,8)	30 (85,7)	0,62
Бимаммарное коронарное шунтирование / Bimammary coronary artery bypass grafting, n (%)	9 (13,6)	5 (14,3)	0,93
Применение правой внутренней грудной артерии / Right internal thoracic artery harvesting, n (%)	3 (4,5)	0	0,20
Применение лучевой артерии / Radial artery harvesting, n (%)	34 (51,5)	17 (48,6)	0,78
Применение большой подкожной вены / Great saphenous vein harvesting, n (%)	29 (43,9)	14 (40,0)	0,70
Композитный шунт / Composite shunt, n (%)	56 (84,8)	25 (71,4)	0,11
Секвенциальный шунт / Sequential shunt, n (%)	22 (33,3)	13 (37,1)	0,70
Y – образный шунт / Y – shunt, n (%)	34 (51,5)	12 (34,3)	0,098

**Примечание:** ИИ – интерквартильный интервал; Ме – медиана.  
**Note:** IQR – interquartile range.

Всего в группе КШ без ИК при ОИМ проведено 52 (51,5%) гемотрансфузии: 30 (29,7%) во время операции и 22 (21,8%) в послеоперационном периоде. Частота переливаний компонентов крови оказалась выше среди женщин: 62,9% (22 случая) против 45,5% (30 случаев), без статистически значимых различий ( $p = 0,096$ ,  $p > 0,05$ ).

Статистически значимые различия ( $p = 0,04$ ,  $p < 0,05$ ) коснулись интраоперационных гемотрансфузий: у женщин – 15 (42,9%) наблюдений, у мужчин – 15 (22,7%). Количество послеоперационных переливаний компонентов крови было статистически сопоставимым ( $p = 0,75$ ,  $p > 0,05$ ): 15 (22,7%) и 7 (20,0%) случаев в мужской и женской группах соответственно.

В обеих гендерных группах зарегистрировано статистически значимое ( $p < 0,05$ ) увеличение фракции выброса левого желудочка после КШ без ИК (в группе мужчин  $p < 0,001$ ; в группе женщин  $p = 0,002$ ). Медиана фракции выброса левого желудочка после КШ в группе мужчин составила 56,0 (50,0; 60,0), в группе женщин – 56,0 (49,0; 62,0); данные показатели не имели статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ,  $p = 0,85$ ).

Среди оперированных пациентов не применяли внутриаортальную баллонную контрпульсацию и экстракорпоральную мембранную оксигенацию. Случаев конверсии на ИК не отмечено.

## Обсуждение

В клинических рекомендациях по реваскуляризации миокарда 2018 г. обозначены тактические действия в описанных выше клинических ситуациях, связанных с ОИМ без подъема сегмента ST: кардиологическая команда определяет стратегию реваскуляризации миокарда (ЧКВ инфаркт-ответ-

ственной коронарной артерии, многососудистое ЧКВ или КШ) на основании клинического состояния, сопутствующей патологии и степени поражения коронарных артерий при многососудистой патологии (класс и уровень доказательности I B) [6]. Выбор способа хирургического лечения определяется теми же алгоритмами, которые применяются в отношении больных хронической ишемической болезнью сердца [7]. Оценка коронарной патологии проводится на основании данных коронароангиографии посредством шкалы SYNTAX.

Независимо от гендерной принадлежности получены данные о высокой распространенности патологии трех и более коронарных артерий (мужчины – 95,5%, женщины – 94,7%,  $p > 0,05$ ); медиана балльной оценки по шкале SYNTAX соответствовала средней степени поражения венечных артерий (мужчины – 29,0, женщина – 27,0%,  $p > 0,05$ ). Несмотря на статистически значимые различия по частоте стволовой патологии (мужчины – 43,9%, женщины – 22,9%,  $p < 0,05$ ) и сахарного диабета (мужчины – 30,3%, женщины – 62,9%,  $p < 0,05$ ), уже первых двух критериев было достаточно для выбора КШ в качестве метода восстановления коронарного кровотока с классом и уровнем доказательности I A.

В условиях мировой кардиохирургической концепции, нацеленной на полноценную реваскуляризацию миокарда и долгосрочную проходимость оперированных коронарных бассейнов, в представленных клинических случаях КШ полностью оправдано, тем более с учетом невозможности выполнить ЧКВ. У исследуемых пациентов мужского и женского пола можно констатировать факт полноценной реваскуляризации миокарда, о чем свидетельствуют количество пораженных артерий и наложенных дистальных анастомозов.

**Таблица 5.** Нелетальные осложнения коронарного шунтирования  
**Table 5.** Non-fatal complications after coronary artery bypass grafting

Осложнение / Complication	Группа мужчин / Male group, n = 66	Группа женщин / Female group, n = 35	p
Кровотечение, потребовавшее рестернотомии / Bleeding requiring re-exploration, n (%)	4 (6,1)	1 (2,9)	0,48
Острое нарушение мозгового кровообращения / Stroke, n (%)	3 (4,5)	0	0,20
Периоперационный рецидив инфаркта миокарда / Perioperative myocardial infarction, n (%)	0	1 (2,9)	0,17
Синдром острого повреждения почек / Acute kidney injury, n (%)	2 (3,0)	0	0,30
Нарушение ритма сердца по типу фибрилляции предсердий с электроимпульсной терапией / Heart rhythm disturbance (atrial fibrillation with electropulse therapy), n (%)	1 (1,5)	0	0,46
Нарушение ритма сердца по типу фибрилляции предсердий с медикаментозной коррекцией / Heart rhythm disturbance (atrial fibrillation with drug therapy), n (%)	1 (1,5)	3 (8,6)	0,08
Нарушение проводимости сердца, потребовавшее временной электрокардиостимуляции / Conduction disorders, requiring temporary pacing, n (%)	1 (1,5)	0	0,46
Пневмония / Pneumonia, n (%)	1 (1,5)	0	0,46

По мнению ряда авторов, в рамках клинически значимого атеросклероза женский пол ассоциируется с более высокой частотой сахарного диабета, ожирения, артериальной гипертензии [8–11]. Обращает на себя внимание более старший возраст женщин, поступающих с ОИМ [12]. Женщины имеют более мелкий калибр коронарных артерий, что является фактором хирургического риска [13]. Кроме того, женский пол следует рассматривать как фактор риска геморрагических осложнений. При оценке вероятности крупного кровотечения в стационаре при остром коронарном синдроме без стойких подъемов сегмента ST по шкале CRUSADE женский пол предполагает начисление дополнительных 8 баллов к общему показателю, на основании которого осуществляется конечная стратификация [14].

В представленном исследовании пациенты женского пола с ОИМ без подъема сегмента ST, перенесшие КШ, были старше мужчин ( $p < 0,05$ ). Статистически значимые различия с преобладанием показателей в женской группе коснулись частоты сахарного диабета и ожирения 2–3-й ст. Более высокие уровни кардиоспецифического тропонина и суммарной оценка риска смерти по шкале GRACE зарегистрированы у женщин. При этом летальность и осложнения в обеих гендерных группах не имели статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ).

При анализе послеоперационных кровотечений, потребовавших рестернотомии, данный показатель оказался выше в мужской группе, но без статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ). Представление о женском поле как факторе риска кровотечений подтвердилось статистически значимо большим ( $p < 0,05$ ) количеством интраоперационных переливаний компонентов крови. При этом блокаторы P2Y<sub>12</sub> тромбоцитарных рецепторов в виде клопидогрела и тикагрелора применялись в равнозначном формате, медианы отмены тикагрелора у мужчин и женщин не отличались, а медиана отмены клопидогрела оказалась статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ) у женщин.

Важно подчеркнуть, что медиана балльной оценки по шкале GRACE и у мужчин, и женщин соответствовала высокому риску смерти в стационаре и ближайшие 6 мес. С учетом невозможности ЧКВ отсутствие реперфузионного лечения как в текущую госпитализацию, так и ближайшие сроки после выписки потенциально могло усилить негативный прогноз.

Ограничения исследования связаны с малым количеством пациентов (101 случай) и оценкой исключительно непосредственных результатов.

## Заключение

Независимо от гендерной принадлежности непосредственные результаты отсроченных КШ без ИК при ОИМ без подъема сегмента ST характеризовались статистически сопоставимыми летальностью и осложнениями. «Открытые» реваскуляризации миокарда в послеоперационном периоде способствовали статистически значимому ( $p < 0,05$ ) увеличению фракции выброса левого желудочка в сравнении с исходным уровнем.

Независимо от пола КШ при ОИМ без подъема сегмента ST в первые 72 ч от начала заболевания характеризовались статистически сопоставимой летальностью в сравнении с операциями, проведенными через 72 ч от дебюта ОИМ, что указывает на возможность безопасных «открытых» реваскуляризации миокарда в ранние сроки ОИМ без подъема сегмента ST.

Решения о сроках проведения КШ при ОИМ и отмене антитромбоцитарных препаратов должны приниматься индивидуально для каждого пациента и коллегиально – с привлечением кардиологической команды.

## Конфликт интересов

А.А. Фокин заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье. К.А. Киреев заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье. С.В. Нетисанов заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

## Информация об авторах

Фокин Алексей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель междорожного центра сердечно-сосудистой хирургии негосударственного учреждения здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Челябинск открытого акционерного общества «Российские железные дороги», Челябинск, Российская Федерация; заведующий кафедрой хирургии института дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства

## Author Information Form

Fokin Alexey A., PhD, Professor, Head of the Inter-Road Center for Cardiovascular Surgery, Chelyabinsk, Russian Federation; Head of the Department of Surgery at the Institute of Continuing Professional Education, Chelyabinsk, Russian Federation;

здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация;

*Киреев Константин Александрович*, кандидат медицинских наук, руководитель центра рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения негосударственного учреждения здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Челябинск открытого акционерного общества «Российские железные дороги», Челябинск, Российская Федерация; доцент кафедры хирургии института дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация;

*Нетисанов Сергей Владимирович*, заведующий отделением кардиохирургии негосударственного учреждения здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Челябинск открытого акционерного общества «Российские железные дороги», Челябинск, Российская Федерация.

*Kireev Konstantin A.*, PhD, Head of Interventional Cardiology Center, Railway Clinical Hospital on Station Cheljabinsk "Russian Railway", Chelyabinsk, Russian Federation; Associate Professor at the Department of Surgery, State Educational Institution of Higher Education "Chelyabinsk State Medical Academy of Federal Agency of Health Care and Social Development", Chelyabinsk, Russian Federation;

*Netisanov Sergey V.*, Head of the Cardiac Surgery Department, Railway Clinical Hospital on Station Cheljabinsk "Russian Railway", Chelyabinsk, Russian Federation.

#### Вклад авторов в статью

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

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

*НСВ* – вклад в концепцию исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

#### Author Contribution Statement

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

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

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

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Keeley E.C., Boura J.A., Grines C.L. Primary angioplasty versus thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet*. 2003; 361:13-20
2. Дубачинский Л.Я., Киреев К.А., Фокин А.А. Специализированная медицинская помощь при остром инфаркте миокарда в условиях регионарного сосудистого центра. Челябинск; 2017.
3. Киреев К.А. Трёхлетний опыт оказания специализированной медицинской помощи при остром коронарном синдроме: первые итоги, проблемы, перспективы. *Научные ведомости Белгородского государственного университета*. 2015; 10: 126-130
4. Бокерия Л.А., Ключников И.В. Тактика хирургической реваскуляризации после первичной реперфузии при остром инфаркте миокарда. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*, 2014; 1: 4-10
5. Ranasinghe I., Alprandi-Costa B., Chow V., Elliott J.M., Waites J., Counsell J.T. et al. Risk stratification in the setting of non-ST elevation acute coronary syndromes 1999 – 2007. *American Journal of Cardiology*. 2011;108: 617-624. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.04.005
6. Guidelines on myocardial revascularization 2018 ESC/EACTS. *European Heart Journal*. 2019; 40: 87-165.
7. Chang M., Lee C.W., Ahn J-M., Cavalcante R., Sotomi Y. et al. Comparison of outcome of coronary artery bypass grafting versus drug-eluting stent implantation for non-ST-elevation acute coronary syndrome. *American Journal of Cardiology*. 2017; 120: 380-386. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.04.038
8. Серчелик А., Фетцер Д.В., Туркмен С., Уйгур Ф. Ниязова-Карбен З.А., Озгуль С. и др. Сравнительная оценка факторов риска и госпитальных результатов у пациентов мужского и женского пола, подвергшихся коронарному шунтированию. *Кардиология*. 2012; 11: 12-16
9. Сумин А.Н., Корок Е.В., Гайфулин Р.А., Иванов С.В., Барбараш О.Л. Влияние гендерных особенностей на годовые результаты коронарного шунтирования. *Бюллетень СО РАМН*. 2014; 4: 73-80
10. Бокерия Л.А., Работников В.С., Коваленко О.А., Алшибая М.Д. Хирургическое лечение ишемической болезни сердца у женщин. Москва; 2006
11. Семухина Е.Н., Семухин М.В., Гапон Л.И., Зырянов И.П. Гендерные особенности и тактика лечения острого коронарного синдрома без подъёма сегмента ST у женщины молодого возраста. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2009; 1: 134-139. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-1-134-139>
12. Карамова И.М., Николаева И.Е., Нагаев И.А., Бузаев И.В., Казиева З.А., Яманаева И.Е. Особенности течения острого коронарного синдрома с подъёмом сегмента ST у женщин. *Медицинский вестник Банкортостана*. 2011; 6: 50-53
13. Бокерия Л.А., С.А. Вищипанов С.А., Коваленко О.А., А.С. Вищипанов А.С., Орлов И.Н., Крымов К.В. и др. Женский пол как фактор операционного риска коронарного шунтирования у больных ИБС. *Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН*. 2014; 1: 46-53
14. Subherwal S., Bach R.G., Chen A.Y., Gage B.F., Rao S.V., Newby K. et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2009; 119: 1873-1882. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828541

## REFERENCES

1. Keeley E.C., Boura J.A., Grines C.L. Primary angioplasty versus thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet*. 2003; 361:13-20.
2. Dubachinsky L.Ya., Kireev K.A., Fokin A.A. Specialized medical care for acute myocardial infarction in a regional vascular center. Chelyabinsk; 2017. (In Russian)
3. Kireev K.A. Three years of experience in providing specialized medical care in acute coronary syndrome: first results, problems, prospects. Scientific reports of Belgorod State University. 2015; 10: 126-130. (In Russian)
4. Bokeriya L.A., Klyuchnikov I.V. Tactics of surgical revascularization after primary reperfusion in acute myocardial infarction. *Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2014; 1: 4-10. (In Russian)
5. Ranasinghe I., Alprandi-Costa B., Chow V., Elliott J.M., Waites J., Counsell J.T. et al. Risk stratification in the setting of non-ST elevation acute coronary syndromes 1999 – 2007. *American Journal of Cardiology*. 2011;108: 617-624. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.04.005
6. Guidelines on myocardial revascularization 2018 ESC/EACTS. *European Heart Journal*. 2019; 40: 87-165.
7. Chang M., Lee C.W., Ahn J-M., Cavalcante R., Sotomi Y. et al. Comparison of outcome of coronary artery bypass grafting versus drug-eluting stent implantation for non-ST-elevation acute coronary syndrome. *American Journal of Cardiology*. 2017; 120: 380-386. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.04.038
8. Serchel' A., Fetcer D.V., Turkmen S., Ujgur F. Niyazova-Karben Z.A., Ozgul' S. et al. Comparative assessment of risk factors and hospital outcomes in male and female patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Cardiology*. 2012; 11: 12-16. (In Russian)
9. Sumin A.N., Korok E.V., Gajfulin R.A., Ivanov S.V., Barbarash O.L. *Bulletin SO RAMN*. 2014; 4: 73-80. (In Russian)
10. Bokeriya L.A., Rabotnikov V.S., Kovalenko O.A., Alshibaya M.D. *Hirurgicheskoe lechenie ishemicheskoy bolezni serdca u zhenshchin*. Moscow; 2006. (In Russian)
11. Semukhina E.N., Semukhin M.V., Gapon L.I., Zyryanov I.P. Gender-related differences and treatment for non-ST segment elevation acute coronary syndrome in a young woman. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019; 8 (1): 134-139. (In Russian). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-1-134-139>
12. Karamova I.M., Nikolaeva I.E., Nagaev I.A., Buzaev I.V., Kazieva Z.A., Ymanaeva I.E. Features of the course of acute coronary syndrome with ST segment elevation in women. *Medical Bulletin of Bankortostan*. 2011; 6: 50-53. (In Russian)
13. Bokeriya L.A., S.A. Vishchipanov S.A., Kovalenko O.A., A.S. Vishchipanov A.S., Orlov I.N., Krymov K.V. et al. Female gender as a factor of operational risk of coronary bypass surgery in patients with coronary artery disease. *Bulletin NTSSSH them. A.N. Bakuleva RAMN*. 2014; 1: 46-53. (In Russian)
14. Subherwal S., Bach R.G., Chen A.Y., Gage B.F., Rao S.V., Newby K. et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2009; 119: 1873-1882. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828541

**Для цитирования:** А.А. Фокин, К.А. Киреев, С.В. Нетисанов. Гендерное сравнение непосредственных результатов коронарных шунтирований на работающем сердце при остром инфаркте миокарда без подъема сегмента ST. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020; 9 (1): 25-33. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-1-25-33

**To cite:** A.A. Fokin, K.A. Kireev, S.V. Netisanov. Gender differences in immediate outcomes of patients with acute non-ST-elevation myocardial infarction undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020; 9 (1): 25-33. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-1-25-33



УДК 617-089.844; 617-7

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-1-34-41

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА НЕПОСРЕДСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИМПЛАНТАЦИИ СОВРЕМЕННЫХ КАРКАСНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОТЕЗОВ PERIMOUNT, ASPIRE, HANCOCK II И «ЮНИЛАЙН» В АОРТАЛЬНУЮ ПОЗИЦИЮ

М.А. Сазоненков , Х.Х. Исмаев, С.В. Поповичев, Е.И. Присяжнюк, Е.И. Селюкова, Ю.К. Гречишкина, И.Б. Коваленко, В.Ф. Куликовский

Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», ул. Некрасова 8/9, Белгород, Российская Федерация, 308007

### Основные положения

- Представлено сравнение гемодинамических показателей каркасных биопротезов трех типоразмеров в аортальной позиции.
- Впервые описаны сравнительные результаты биологических протезов четырех производителей.

<b>Цель</b>	Вопрос оптимальной замены аортального клапана еще не решен. Мы использовали каркасные биопротезы четырех производителей для протезирования аортального клапана у пациентов старшей возрастной группы. Задачей исследования было сравнить гемодинамику четырех типов протезов трех размеров (21, 23 и 25 мм).
<b>Материалы и методы</b>	Ретроспективно проанализировано 145 случаев имплантации в аортальную позицию биологических протезов трех типоразмеров – 21 мм (n = 50), 23 мм (n = 66), 25 мм (n = 29), выполненных с 2007 по 2018 г. Использованы каркасные биопротезы четырех производителей: Perimount (Carpentier-Edwards, США), Aspire (Vascutek, США), Hancock II (Medtronic, США) и «ЮниЛайн» (ЗАО «НеоКор», Россия). Функцию биопротезов оценивали по данным трансторакальной эхокардиографии на 10–14-е сутки после операции.
<b>Результаты</b>	Для моделей 21-го типоразмера максимальный градиент давления составил 36,4±9,9 (Hancock II), 28,6±10,1 (Perimount), 24,1±7,0 («ЮниЛайн») мм рт. ст. Соотношение ударного объема (УО) / SV / Δp max / площади поверхности тела (ППТ) было 0,75±0,9 (Hancock II), 1,24±0,55 (Perimount), 1,45±7,0 («ЮниЛайн») мл/мм рт. ст./м <sup>2</sup> соответственно. Для моделей 23-го типоразмера максимальный градиент давления составил 33,1±10,5 (Hancock II), 23,3±8,6 (Perimount), 18,0±5,7 («ЮниЛайн») и 35,9±10,8 (Aspire) мм рт. ст. Соотношение УО / SV / Δp max / ППТ было 0,96±0,35 (Hancock II), 1,56±1,14 (Perimount), 2,10±0,18 («ЮниЛайн») и 0,89±0,33 (Aspire) мл/мм рт. ст./м <sup>2</sup> соответственно. У реципиентов моделей 25-го типоразмера максимальный градиент давления составил 26,7±9,7 (Perimount), 17,6±9,0 («ЮниЛайн») и 27,9±9,1 (Aspire) мм рт. ст. Соотношение УО / SV / Δp max / ППТ было 1,25±0,63 (Perimount), 2,50±0,0,92 («ЮниЛайн») и 1,27±0,27 (Aspire) мл/мм рт. ст./м <sup>2</sup> соответственно.
<b>Заключение</b>	В непосредственном послеоперационном периоде биологические протезы «ЮниЛайн» 21-, 23- и 25-го типоразмеров продемонстрировали наименьший пиковый градиент давления, наибольший ударный объем левого желудочка и лучшую периферическую перфузию тканей, что предполагает их большую долговечность. Также у реципиентов «ЮниЛайн» отмечены улучшение систолической и диастолической функций левого желудочка и более полный регресс его гипертрофии.
<b>Ключевые слова</b>	Каркасные биопротезы • Аортальная позиция • Гемодинамика

Поступила в редакцию: 23.10.19; поступила после доработки: 10.11.19; принята к печати: 03.12.19

## COMPARATIVE ASSESSMENT OF IMMEDIATE OUTCOMES OF AORTIC VALVE REPLACEMENT WITH CE PERIMOUNT, ASPIRE, HANCOCK-2, UNILINE

M.A. Sazonenkov , H.H. Ismatov, S.V. Popovichev, E.I. Prisyazhnyuk, E.I. Selyukova, Yu.K. Grechishkina, I.B. Kovalenko, V.F. Kulikovskij

Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joseph, 8/9, Nekrasova St., Belgorod, Russian Federation, 308007

Для корреспонденции: Максим Александрович Сазоненков, sazonenkov@mail.ru; адрес: ул. Некрасова 8/9, Белгород, Россия, 308007

Corresponding author: Sazonenkov Maksim A., e-mail: sazonenkov@mail.ru; address: Russian Federation, 308007, Belgorod, 8/9, Nekrasova St.

**Highlights**

- Hemodynamic comparison of stented bioprostheses (sizes 21, 23, 25) for aortic valve replacement is reported.
- Clinical outcomes after aortic valve replacement with four different bioprostheses are compared.

**Aim** To compare hemodynamics between four different aortic tissue valves implanted in the elder patients. The stented bioprostheses sizes were 21, 23, and 25. All bioprostheses were produced by different manufacturers.

**Methods** 135 patients who underwent aortic valve replacement at the Belgorod Regional Clinical Hospital in the period from January 01, 2007 to June 01, 2018 were included in the retrospective non-randomized clinical study. Implantation of 21 mm tissue heart valves was performed in 50 patients, 23 mm - in 66 patients, and 25 mm - in 29 patients. Stented bioprostheses Carpentier-Edwards PERIMOUNT (Edwards, USA), Aspire (Vascutek, USA), Hancock-2 (Medtronic, USA), and UniLine (NeoCor, Russia) were used in the study.

**Results** Valve function was estimated by transthoracic echocardiography at days 10-14 postoperatively. Peak gradient, left ventricular stroke volume, the ratio between stroke volume and maximum gradient ( $SV/\Delta p_{max}$ ), the ratio between  $SV/\Delta p_{max}$  and BSA were measured in all patients. The stented UniLine tissue heart valve (NeoCor) demonstrated superior hydrodynamic parameters, whereas stented Hancock-2 tissue heart valve had inferior ones.

**Conclusion** Patients who underwent aortic valve replacement with UniLine (NeoCor) reported low peak gradient, improved stroke volume and better peripheral perfusion in the immediate postoperative period. Obtained data suggest that UniLine is more durable and results in better systolic and diastolic left ventricle function, leading to left ventricle hypertrophy regression.

**Keywords** Stented bioprostheses • Aortic position • Hemodynamic assessment

*Received: 23.10.19; received in revised form: 10.11.19; accepted: 03.12.19*

**Список сокращений**

Q – объемный расход жидкости	ПГ ( $\Delta p_{max}$ ) – пиковый градиент давления на протезе
V – скорость потока крови	ЭПО – эффективное проходное отверстие биопротеза
S – площадь поперечного сечения	ППТ – площадь поверхности тела
УО – ударный объем	ЛЖ – левый желудочек

**Введение**

К техническим характеристикам каркасных биопротезов, снижающим механические нагрузки на биологическую ткань, относятся эффективное отверстие, равная толщина створок, их симметричное расположение [1, 2], правильный выбор материала каркаса и его пропорции [3, 4]. Пульсирующий поток вызывает износ и дегенерацию коллагеновых и эластиновых волокон створок с их последующей кальцификацией. Противостоять этому воздействию можно выбором способа химической обработки створок, в наименьшей мере изменяющей волокнистый каркас створок, их гибкость и эластичность, а также созданием оптимальной конструкции биопротеза. Последняя должна в наибольшей степени демпфировать воздействие пульсирующего потока крови.

Также долговечность биологических протезов клапанов сердца обуславливается биологической инертностью (сниженной иммуногенностью). Общеизвестен постимплантационный иммунный ответ организма на чужеродную биологическую ткань протеза клапана. Этот ответ снижается путем химической стабилизации. Применяются разнообразные методы химической, барометрической и антикальциевой ее обработки, что, несомненно, оказывает изолированное влияние на гемодинамическую характеристику имплантируемого устройства [5, 6].

**Цель исследования:** сопоставить гемодинамическую характеристику биологических протезов клапанов сердца, имплантируемых в аортальную позицию, исходя из характеристик механической нагрузки на клапанный аппарат.

## Материалы и методы

Ретроспективно проанализировано 145 случаев имплантации в аортальную позицию биологических протезов трех типоразмеров: 21 мм (n = 50), 23 мм (n = 66), 25 мм (n = 29). Исследование проведено в ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» с 1 января 2007 г. по 1 июня 2018 г. В пяти случаях протезы клапанов 21-го и в двух 23-го размеров имплантированы при помощи дополнительной задней аортопластики по Nicks. Использовали современные модели каркасных биологических протезов четырех производителей: Perimount (Carpentier-Edwards, США), Aspire (Vascutek, США), Hancock II (Medtronic, США) и «ЮниЛайн» (ЗАО «Нео-кор», Россия). Функцию каркасных биопротезов исследовали при помощи трансторакальной эхокардиографии на 10–14-е сут. после операции. Из набора эхокардиографических параметров оценивали пиковый транспротезный градиент давления и ударный объем левого желудочка (ЛЖ) (расчет по методике Симпсона).

Согласно закону гидродинамики при движении жидкости по трубам её расход равен произведению скорости потока на поперечное сечение (формула 1).

### Формула 1:

$$Q = V \times S \text{ или, } S = Q/V,$$

где Q – объемный расход жидкости, V – скорость потока, S – поперечное сечение.

Данная формула потока применима к потоку крови через биопротез в систолу – объемный расход Q соответствует ударному объему ЛЖ, скорость потока V – пиковому градиенту давления (рассчитывается по формуле  $G = 4V^2$ ), S – эффективной площади отверстия биопротеза (ЭПО). Таким образом, составлена формула 2, основанная на данных эхокардиографии и применимая для анализа механической нагрузки на створки.

### Формула 2:

$$УО = ПГ \times ЭПО \text{ или, } ЭПО = УО/ПГ,$$

где УО – ударный объем (метод Симпсона), ПГ – пиковый градиент, ЭПО – эффективное проходное отверстие биопротеза.

Для оценки и сравнения использовались следующие эхокардиографические данные и соотношения:

- 1) ударный объем ЛЖ;
- 2) пиковый градиент на протезе;
- 3) расчетное отношение ударного объема ЛЖ к пиковому градиенту давления (УО/ПГ), характеризующее пропускную способность клапана и соответственно систолическую нагрузку на створки;
- 4) расчет отношения частного УО/ПГ к площади поверхности тела (индекс УО/ПГ/ППТ). Индекс характеризует как пропускную способность собственно протеза, так и косвенно отражает перфузию периферических тканей.

Названные измерения были произведены в каждой группе имплантированных клапанов в зависимости от типоразмера (21-, 23-, 25-го размеров), а также отдельно для биопротезов различных производителей одного размера.

## Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США). Количественные данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Достоверность различий определяли с помощью критерия Манна – Уитни. Значимость критерия принимали при  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Оценка показателей гемодинамики в группе биопротезов 21-го типоразмера

В группе пациентов с 21-м типоразмером имплантировано 50 биопротезов: Hancock II (n = 10), Perimount (n = 14), «ЮниЛайн» (n = 26) (табл. 1). Площадь поверхности тела у реципиентов Hancock II составила  $1,82 \pm 0,1$  м<sup>2</sup>, Perimount –  $1,78 \pm 0,13$  м<sup>2</sup>, «ЮниЛайн» –  $1,86 \pm 0,15$  м<sup>2</sup>. Показатели гемодинамики представлены в табл. 1.

Таким образом, наилучшие показатели кровотока – пиковый перепад давления, величина ударного объема, отношение УО/ПГ, отношение УО/ПГ/ППТ – продемонстрировали каркасные биологические протезы «ЮниЛайн». Наихудший вариант по всем

**Таблица 1.** Показатели гемодинамики протезов Hancock II, Perimount и «ЮниЛайн» 21-го типоразмера  
**Table 1.** Hemodynamic parameters after 21 mm Hancock-2, CE Perimount, UniLine implantation

Показатель / Parameter	Hancock II, n = 10	Perimount, n = 14	«ЮниЛайн» / UniLine, n = 26	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
Δp max, мм рт. ст. / mm Hg, M (SD)	36,4±9,9	28,6±10,1	24,1±7,0	0,073	0,001	0,058
УО ЛЖ, мл / LV SV, mL, M (SD)	47,3±9,9	55,6±8,8	59,4±11,7	0,070	0,003	0,150
УО / SV / Δp max, мл/мм рт. ст. / mL/mm, Hg M (SD)	1,37±0,34	2,2±0,91	2,7±1,1	0,014	0,001	0,099
УО / SV / Δp max / ППТ / BSA, мл/мм рт. ст./м <sup>2</sup> / mL/mm Hg/m <sup>2</sup> , M (SD)	0,75±0,19	1,24±0,55	1,45±0,55	0,012	0,001	0,213

**Примечание:** ЛЖ – левый желудочек; ППТ – площадь поверхности тела; УО – ударный объем; p<sub>1-2</sub> – достоверность различий между группами Hancock II и Perimount, p<sub>1-3</sub> – Hancock II и «ЮниЛайн», p<sub>2-3</sub> – Perimount и «ЮниЛайн»; M (SD) – среднее значение и стандартное отклонение.

**Note:** p<sub>1-2</sub> – significant differences between Hancock-2 and Perimount; p<sub>1-3</sub> – significant differences between Hancock-2 and UniLine; p<sub>2-3</sub> – significant differences between Perimount and UniLine; BSA – body surface area; LV SV – left ventricular stroke volume.

показателям транспротезной гемодинамики наблюдали у реципиентов ксеноортального биопротеза Hancock II 21-го типоразмера.

### Оценка показателей гемодинамики у протезов 23-го типоразмера

В группе 23-го размера имплантировано 66 биопротезов: Hancock II (n = 17), Perimount (n = 8), «ЮниЛайн» (n = 29), Aspire (n = 12) (табл. 2). Площадь поверхности тела в группах четырех типов биопротезов составила: Hancock II 1,87±0,18 м<sup>2</sup>, Perimount 1,93±2,1 м<sup>2</sup>, «ЮниЛайн» 1,86±0,14 м<sup>2</sup>, Aspire 1,96±0,22 м<sup>2</sup>.

Так же, как и в группе 21-го типоразмера, у реципиентов 23-го типоразмера протезов наилучшие показатели кровотока – пиковый перепад давления, величина ударного объема, отношение УО/ПГ, отношение УО/ПГ/ППТ – отмечены у каркасного биопротеза «ЮниЛайн». Сопоставимые с протезом «ЮниЛайн» характеристики, но менее оптимальные по результатам показал биопротез Perimount 23-го типоразмера. Самые неблагоприятные показатели гемодинамики были получены у каркасных ксеноортальных биопротезов Hancock II и Aspire.

### Оценка показателей гемодинамики у протезов 25-го типоразмера

В группе 25-го размера имплантировано 29 биопротезов: Aspire (n = 11), Perimount (n = 11), «ЮниЛайн» (n = 7) (табл. 3). Площадь поверхности тела у реципиентов биологических протезов 25-го типоразмера составила: Aspire 2,0±0,11 м<sup>2</sup>, Perimount 1,96±0,19 м<sup>2</sup>, «ЮниЛайн» 2,0±0,14 м<sup>2</sup>.

Биологический ксеноперикардиальный протез «ЮниЛайн» 25-го типоразмера продемонстрировал значительно лучшие, чем у ксеноортальных биопротезов Aspire и Perimount, гемодинамические показатели: наименьшее значение величины пикового градиента, наибольшие параметры ударного объема ЛЖ и показателя соотношения УО/ПГ/ППТ.

### Обсуждение

Для оценки гемодинамики каркасных биопротезов применен аналог физической формулы, показатели эхокардиографических измерения использованы как компоненты формулы. Подобный аналог позволяет описать момент выброса крови и прохождения ее через протез клапана сердца. С функциональной точки зрения биологический протез

**Таблица 2.** Показатели гемодинамики протезов Hancock II, Perimount, «ЮниЛайн» и Aspire 23-го типоразмера  
**Table 2.** Hemodynamic parameters after 23 mm Hancock-2, CE Perimount, UniLine and Aspire implantation

Показатель / Parameter	Hancock II, n = 17	Perimount, n = 8	«ЮниЛайн» / UniLine, n = 29	Aspire, n = 12	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>	P <sub>1-4</sub>	P <sub>2-4</sub>	P <sub>3-4</sub>
Δp max, мм рт. ст. / mm Hg, M (SD)	33,1±10,5	23,3±8,6	18,0±5,7	35,9±10,8	0,003	0,001	0,042	0,480	0,013	0,001
УО ЛЖ, мл / LV SV, ml, M (SD)	57,5±14,8	58,9±18,7	66,7±13,3	57,8±12,8	0,819	0,030	0,096	0,954	0,869	0,052
УО / SV / Δp max, мл / мм рт. ст. / mL/mm Hg, M (SD)	1,75±0,66	3,1±2,23	4,0±1,34	1,72±0,53	0,128	0,001	0,146	0,931	0,056	0,001
УО / SV / Δp max / ППТ / BSA, мл/мм рт. ст./м <sup>2</sup> / mL/mm Hg/m <sup>2</sup> , M (SD)	0,96±0,35	1,56±1,14	2,10±0,18	0,89±0,33	0,176	0,001	0,095	0,690	0,070	0,001

**Примечание:** ЛЖ – левый желудочек; ППТ – площадь поверхности тела; УО – ударный объем; p<sub>1-2</sub> – достоверность различий между группами Hancock II и Perimount, p<sub>1-3</sub> – между группами Hancock II и «ЮниЛайн», p<sub>2-3</sub> – Perimount и «ЮниЛайн», p<sub>1-4</sub> – Hancock II и Aspire, p<sub>2-4</sub> – Perimount и Aspire, p<sub>3-4</sub> – «ЮниЛайн» и Aspire; M (SD) – среднее значение и стандартное отклонение.  
**Note:** p<sub>1-2</sub> – significant differences between Hancock-2 and CE Perimount, p<sub>1-3</sub> – significant differences between Hancock-2 and UniLine, p<sub>2-3</sub> – significant differences between Perimount and UniLine, p<sub>1-4</sub> – significant differences between Hancock-2 and Aspire, p<sub>2-4</sub> – significant differences between Perimount and Aspire, p<sub>3-4</sub> – significant differences between UniLine and Aspire; BSA – body surface area; LV SV – left ventricular stroke volume.

**Таблица 3.** Показатели гемодинамики протезов Aspire, Perimount и «ЮниЛайн» 25-го типоразмера  
**Table 3.** Hemodynamic parameters after 25 mm Aspire, CE Perimount, and UniLine implantation

Показатель / Parameter	Aspire, n = 11	Perimount, n = 11	«ЮниЛайн» / UniLine, n = 7	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
Δp max, мм рт. ст. / mm Hg, M (SD)	27,9±9,1	26,7±9,7	17,6±9,0	0,761	0,031	0,064
УО ЛЖ, мл / LV SV, mL, M (SD)	66,7±9,9	56,6±12,8	73,1±9,9	0,051	0,199	0,100
УО / SV / Δp max, мл/мм рт. ст. / mL/mm Hg, M (SD)	2,5±0,53	2,4±1,1	4,9±1,7	0,805	0,001	0,001
УО / SV / Δp max / ППТ / BSA, мл/мм рт. ст./м <sup>2</sup> / mL/mm Hg/m <sup>2</sup> , M (SD)	1,27±0,27	1,25±0,63	2,5±0,92	0,900	0,001	0,004

**Примечание:** ЛЖ – левый желудочек; ППТ – площадь поверхности тела; УО – ударный объем; p<sub>1-2</sub> – достоверность различий между группами Aspire и Perimount, p<sub>1-3</sub> – Aspire и «ЮниЛайн», p<sub>2-3</sub> – Perimount и «ЮниЛайн»; M (SD) – среднее значение и стандартное отклонение.  
**Note:** p<sub>1-2</sub> – significant differences between Aspire and Perimount; p<sub>1-3</sub> – significant differences between Aspire and UniLine, p<sub>2-3</sub> – significant differences between Perimount and UniLine; BSA – body surface area; LV SV – left ventricular stroke volume.

имеет два проходных отверстия различного диаметра. Первое – это отверстие просвета посадочного кольца каркаса, второе – отверстие, расположенное на уровне краев аортальных створок в момент их открытия. Последнее будет меньше по площади, чем отверстие посадочного кольца, так как три створки протеза неспособны раскрыться на 90° и сформировать выходную площадь, равную по площади отверстию посадочного кольца. Наиболее адекватным описанием гемодинамики протеза было бы измерение скорости потока на уровне краев максимально раскрытых створок. По ряду объективных причин это не всегда выполнимо, прежде всего, в силу ограниченности метода эхокардиографии. В условиях стандартного протокола проведения эхокардиографического исследования эффективная площадь отверстия клапана рассчитывалась как соотношение УО ЛЖ к максимальному значению пикового градиента давления, полученного в ходе измерений из всех доступных проекций.

Индекс УО/ПГ/ППТ был использован для усреднения и уточнения величины УО/ПГ. Известно, что величина ударного объема левого желудочка увеличивается по причине гиперволемии, гипердинамии или ожирения, что влечет за собой рост объема циркулирующей крови. Увеличенный по названным причинам ударный объем ЛЖ может приводить к появлению завышенного градиента давления на клапане, однако данный градиент не будет связан с конструкцией собственно протеза. В этой ситуации индекс УО/ПГ/ППТ усредняет и уточняет отношение УО/ПГ, исключая влияние на него фактора увеличенного объема циркулирующей крови.

Анализ результатов выявил, что ксеноперикардимальные биопротезы «ЮниЛайн» и Perimount имели статистически значимо лучшую гемодинамику, чем ксеноаортальные Hancock II и Aspire. Различий показателей гемодинамики между ксеноперикардимальными биопротезами «ЮниЛайн» и Perimount практически не получено, равно как и при сравнении Hancock II и Aspire.

Подобный результат может объясняться особенностями технологии производства биопротезов. Створчатая часть ксеноаортальных биопротезов формируется из корня аорты свиньи, фиксированного на жестком каркасе. При этом ксеноаорта теряет естественную систолическую растяжимость аортального кольца и синотубулярного соединения, позволяющую увеличивать ЭПО. Часто створки ксенокорня не одинаковы по размеру и расположены на разном уровне. В растяжимом корне эта несимметричность сглаживается. На каркасе же подобная невыгодная анатомия сохраняется [7, 8].

Разработчик ксеноперикардимальных биопротезов может выбрать оптимальные параметры гибкости, формы каркаса, пропорции стоек и его кольца, а также толщину, раскрой и технологию фиксации

створок. Сочетание лучших решений позволяет получить большую амплитуду движения створок и, следовательно, больший просвет отверстия на уровне их краев в систолу [1]. В протезе «ЮниЛайн» применены технологии моделирования створчатого аппарата и высокоточного лазерного раскроя, обеспечивающие максимальную однородность используемого материала по толщине с профилактикой усталостных изменений. Судя по результатам эхокардиографии, у биопротеза клапана сердца «ЮниЛайн» совокупность технологических решений была лучшей.

Установлено, что высокий перепад давления на биопротезе влияет на ЛЖ. После коррекции клапанного порока происходит снижение внутрижелудочкового конечных диастолического и систолического давлений. Высокая степень регресса гипертрофии, диастолической жесткости ЛЖ улучшает прогноз отдаленной выживаемости [9–11]. Также необходимо отметить, что величина послеоперационного ударного объема ЛЖ напрямую связана с периферическим кровообращением. Конечно, для минутного объема кровообращения имеет значение частота сердечных сокращений, однако данный важный момент не входил в цели нашего исследования. Для биопротезов клапана сердца периферический кровоток приобретает особенное значение в связи с тем, имплантируют их возрастным пациентам с часто скомпрометированной функцией внутренних органов. Рассчитанный нами показатель УО/ПГ/ППТ в том числе отражает и объемный периферический кровоток. Величина периферического кровотока позволяет спрогнозировать длительность жизни пациента после протезирования [12]. По результатам нашего исследования, биопротез клапана сердца «ЮниЛайн» во всех типоразмерах продемонстрировал лучшие показатели соотношения УО/ПГ/ППТ.

### Заключение

Согласно непосредственным послеоперационным данным эхокардиографического исследования, биопротезы клапана сердца «ЮниЛайн» всех типоразмеров демонстрировали наименьший пиковый градиент давления, наибольший ударный объем левого желудочка и лучшую периферическую перфузию тканей по сравнению с остальными биологическими протезами, что предполагает их большую долговечность. После имплантации биопротезов клапана сердца «ЮниЛайн» у пациентов отмечено улучшение систолической и диастолической функций левого желудочка и процесса ремоделирования миокарда.

### Конфликт интересов

М.А. Сазоненков заявляет об отсутствии конфликта интересов. Х.Х. Исмагов заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.В. Поповичев заявляет

об отсутствии конфликта интересов. Е.И. Присяжнюк заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.И. Селюкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.К. Гречишкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Б. Коваленко заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Ф.

Куликовский заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

#### Информация об авторах

*Сазоненков Максим Александрович*, доктор медицинских наук, профессор, сердечно-сосудистый хирург Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород, Российская Федерация;

*Исмаатов Хушбахтджон Хасанович*, аспирант кафедры госпитальной хирургии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Российская Федерация;

*Поповичев Сергей Владимирович*, сердечно-сосудистый хирург Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород, Российская Федерация;

*Присяжнюк Евгений Игоревич*, сердечно-сосудистый хирург Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород, Российская Федерация;

*Селюкова Екатерина Игоревна*, сердечно-сосудистый хирург Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород, Российская Федерация;

*Гречишкина Юлия Константиновна*, сердечно-сосудистый хирург Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород, Российская Федерация;

*Коваленко Игорь Борисович*, кандидат медицинских наук, заведующий кардиохирургическим отделением Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород, Российская Федерация;

*Куликовский Владимир Федорович*, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Российская Федерация.

#### Вклад авторов в статью

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

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

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

#### Author Information Form

*Sazonenkov Maxim A.*, PhD, Professor, cardiovascular surgeon at the Regional State Budget Public Health Institution “Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joseph”, Belgorod, Russian Federation;

*Ismatov Hushbahtjon H.*, PhD student at the Department of Hospital Surgery, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Belgorod State National Research University”, Belgorod, Russian Federation;

*Popovichev Sergei V.*, cardiovascular surgeon at the Regional State Budget Public Health Institution “Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joseph”, Belgorod, Russian Federation;

*Prisyazhnyuk Eugene I.*, cardiovascular surgeon at the Regional State Budget Public Health Institution “Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joseph”, Belgorod, Russian Federation;

*Selyukova Ekatherina I.*, cardiovascular surgeon at the Regional State Budget Public Health Institution “Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joseph”, Belgorod, Russian Federation;

*Grechishkina Yulia K.*, cardiovascular surgeon at the Regional State Budget Public Health Institution “Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joseph”, Belgorod, Russian Federation;

*Kovalenko Igor B.*, PhD, Head of the Department of Cardiac Surgery, Regional State Budget Public Health Institution “Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joseph”, Belgorod, Russian Federation;

*Kulikovskij Vladimir F.*, PhD, Head of the Department of Hospital Surgery, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Belgorod State National Research University”, Belgorod, Russian Federation.

#### Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Константинов Б.А., Шилов А.М. Хирургическая техника протезирования аортальных клапанов с применением армированных гетеропротезов. Грудная хирургия. 1971; 5: 16-19.
2. Бокерия Л. А., Скопин И. И., Сазоненков М. А., Тумаев Е. Н. К вопросу об анатомии корня аорты. Соотношение диаметров аортального кольца и синотубулярного соединения в норме у взрослых. Идеальная геометрическая модель корня аорты. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2008; 9 (4): 77-85.
3. Geha A. Evaluation of Newer Heart Valve Prostheses. In: Roberts A. G., Conti C. R.: Current Surgery of the Heart. London. Lippincott Comp.; 1987.P.79-87. C
4. Jia R., Ma Y., Gu Z., Pan Y, Liu S., Qiao A., Guo C, Dong N., Li X., Liu Y. Experimental study of the effects of sinotubular junction taper on artificial bioprosthesis valve in pulsatile flow condition. Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi 2017 Jun 1;34(3):365-370. DOI: 10.7507/1001-5515.201605021
5. Jorge-Herrero E, Fonseca C, Barge A.P., Turnay J, Olmo N, Fernandes P, Lizarbe M/A., Garcia Paez J.M. Biocompatibility and calcification of bovine pericardium employed for the construction of cardiac bioprosthesis treated with different chemical crosslink methods. Artif Organs. 2010;34(5):E168-76. doi: 10.1111/j.1525-1594.2009.00978.x
6. Караськов А.М., Железнев С.И., Роггулина Н.В., Сапегин А.В., Одаренко Ю.Н., Левадин Ю.В., Рутковская Н.В., Барбараш Л.С. Отечественный биологический протез нового поколения «ЮниЛайн» в хирургии митрального порока: первый опыт. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2017; 59 (2): 98–104. DOI: 10.24022/0236-2791-59-2-98-104
7. Christ T, Holinski S, Zhigalov K, Zielinski C.B., Grubitzsch H. Hemodynamics of Pericardial Aortic Valves: Contemporary Stented versus Stentless Valves in a Matched Comparison. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2017;23(6):298-303. doi: 10.5761/atcs.0a.17-00061
8. Бокерия Л. А., Муратов Р. М., Бабенко С. И., Соболева Н. Н., Камолов С. Р., Бакулева Н. П. Протезирование аортального клапана ксенобиопротезом «БиоЛАБ»: промежуточные результаты. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2008; 1: 45-52.
9. Gavina C, Falcao-Pires I, Rocha-Goncalves F, Leite-Moreira A. Left ventricular hypertrophy in isolated aortic stenosis: primetime for the ventricle. Curr Pharm Biotechnol. 2012;13(13):2503-14.
10. Gelsomino S, Luca F, Parise O, Lorusso R, Rao C.M., Vizzardi E, Gensini G.F., Maessen JG. Longitudinal strain predicts left ventricular mass regression after aortic valve replacement for severe aortic stenosis and preserved left ventricular function. Heart Vessels. 2013;28(6):775-84. doi: 10.1007/s00380-012-0308-8
11. Роггулина Н.В., Сизова И.Н., Горбунова Е.В. Левые отделы сердца после коррекции митрального порока протезами: «МИКС», «МЕДИНЖ-2», «КемКор», «ПериКор». Российский кардиологический журнал. 2013;(5):35-39. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2013-5-35-39>
12. Torrado H, Lopez-Delgado J.C., Farrero E, Rodrigues-Castro D, Castro M.J., Periche E, Carrio M.L., Toscano J.E., Pinseau A, Javierre C, Ventura J.L. Five-year mortality in cardiac surgery patients with low cardiac output syndrome treated with levosimendan: prognostic evaluation of NT-proBNP and C-reactive protein. Minerva Cardioangiol. 2016;64(2):101-13.

## REFERENCES

1. Konstantinov B.A., SHilov A.M. Hirurgicheskaya tekhnika protezirovaniya aortal'nyh klapanov s primeneniem armirovannyh geteroprotezov. Grudnaya hirurgiya. 1971; 5: 16-19. (In Russian)
2. Bokeriya L. A., Skopin I. I., Sazonenkov M. A., Tumaev E. N. K voprosu ob anatomii kornya aorty. Sootnoshenie diametrov aortal'nogo kol'ca i sinotubulyarnogo soedineniya v norme u vzroslyh. Ideal'naya geometricheskaya model' kornya aorty. Byulleten' NCSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN. 2008; 9 (4): 77-85. (In Russian)
3. Geha A. Evaluation of Newer Heart Valve Prostheses. In: Roberts A. G., Conti C. R.: Current Surgery of the Heart. London. Lippincott Comp.; 1987.P.79-87. C
4. Jia R., Ma Y., Gu Z., Pan Y, Liu S., Qiao A., Guo C, Dong N., Li X., Liu Y. Experimental study of the effects of sinotubular junction taper on artificial bioprosthesis valve in pulsatile flow condition. Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi 2017 Jun 1;34(3):365-370. DOI: 10.7507/1001-5515.201605021
5. Jorge-Herrero E, Fonseca C, Barge A.P., Turnay J, Olmo N, Fernandes P, Lizarbe M/A., Garcia Paez J.M. Biocompatibility and calcification of bovine pericardium employed for the construction of cardiac bioprosthesis treated with different chemical crosslink methods. Artif Organs. 2010;34(5):E168-76. doi: 10.1111/j.1525-1594.2009.00978.x
6. Karas'kov A.M, Zheleznev S.I., Rogulina N.V., Sapegin A.V., Odarenko Yu.N., Levadin Yu.V., Rutkovskaya N.V., Barbarash L.S. Next generation russian biological prosthesis

“UniLin” for mitral valve replacement: first experience. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya (Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery)*. 2017; 59 (2): 98–104. (In Russian) doi: 10.24022/0236-2791-59-2-98-104

7. Christ T, Holinski S, Zhigalov K, Zielinski C.B., Grubitzsch H. Hemodynamics of Pericardial Aortic Valves: Contemporary Stented versus Stentless Valves in a Matched Comparison. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;23(6):298-303. doi: 10.5761/atcs.0a.17-00061

8. Bokeriya L. A., Muratov R. M., Babenko S. I., Soboleva N. N., Kamolov S. R., Bakuleva N. P. Protezirovanie aortal'nogo klapana ksenobioprotezom «BioLAB»: promezhutochnye rezul'taty. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya hirurgiya*. 2008; 1: 45-52. (In Russian)

9. Gavina C, Falcao-Pires I, Rocha-Goncalves F, Leite-Moreira A. Left ventricular hypertrophy in isolated aortic stenosis: primetime for the ventricle. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13(13):2503-14.

10. Gelsomino S, Luca F, Parise O, Lorusso R, Rao C.M., Vizzardi E, Gensini G.F., Maessen JG. Longitudinal strain predicts left ventricular mass regression after aortic valve replacement for severe aortic stenosis and preserved left ventricular function. *Heart Vessels*. 2013;28(6):775-84. doi: 10.1007/s00380-012-0308-8

11. Rogulina N.V., Sizova I.N., Gorbunova E.V. Left cardiac chambers after implantation of mitral valve prostheses “MIX”, “MEDINGE-2”, “KemCor”, and “PeriCor”. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;(5):35-39. (In Russian.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2013-5-35-39>

12. Torrado H, Lopez-Delgado J.C., Farrero E, Rodrigues-Castro D, Castro M.J., Periche E, Carrio M.L., Toscano J.E., Pinseau A, Javierre C, Ventura J.L. Five-year mortality in cardiac surgery patients with low cardiac output syndrome treated with levosimendan: prognostic evaluation of NT-proBNP and C-reactive protein. *Minerva Cardioangiol*. 2016;64(2):101-13.

---

**Для цитирования:** М.А. Сазоненков, Х.Х. Исмаилов, С.В. Поповичев, Е.И. Присяжнюк, Е.И. Селюкова, Ю.К. Грецишккина, И.Б. Коваленко, В.Ф. Куликовский. Сравнительная оценка непосредственных результатов имплантации современных каркасных биологических протезов Perimount, Aspire, Hancock II и «ЮниЛайн» в аортальную позицию. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020; 9 (1): 34-41. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-1-34-41

**To cite:** M.A. Sazonenkov, H.H. Ismatov, S.V. Popovichev, E.I. Prisyazhnyuk, E.I. Selyukova, Yu.K. Grechishkina, I.B. Kovalenko, V.F. Kulikovskij. Comparative assessment of immediate outcomes of aortic valve replacement with CE Perimount, Aspire, Hancock-2, UniLine. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020; 9 (1): 34-41. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-1-34-41



УДК 616.13-004.6-089

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-1-42-51

## ОТДАЛЕННЫЕ ИСХОДЫ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА И МОЗГА ПРИ ПОМОЩИ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ И КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРАКТОМИИ В ГИБРИДНОМ И ПОЭТАПНОМ РЕЖИМАХ

А.И. Данилович , Р.С. Тарасов

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

### Основные положения

- Оценены результаты госпитального и отдаленного периода у пациентов с гибридной реваскуляризацией головного мозга и миокарда (чрескожное коронарное вмешательство и каротидная эндартерэктомия).
- Определены преимущества и недостатки гибридной реваскуляризации головного мозга и миокарда в сравнении с поэтапной хирургической стратегией (чрескожное коронарное вмешательство и каротидная эндартерэктомия в различной последовательности).
- Обоснованы показания к гибридной стратегии.

### Цель

Оценка госпитальных и отдаленных исходов реваскуляризации головного мозга и миокарда при помощи чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и каротидной эндартерэктомии (КЭЭ) в поэтапном и гибридном режимах.

### Материалы и методы

С 2011 по 2017 г. выполнено 263 реваскуляризации миокарда и головного мозга с использованием ЧКВ и КЭЭ у пациентов с мультифокальным атеросклерозом с сочетанным поражением церебральных и коронарных артерий. В зависимости от выбранных стратегий лечения пациенты были разделены на две группы: 1-я группа (n = 133) – поэтапные вмешательства (КЭЭ и ЧКВ); 2-я группа (n = 130) – гибридные вмешательства (КЭЭ + ЧКВ). Средний период наблюдения составил 3,5 года.

### Результаты

В группе гибридных операций реваскуляризация двух сосудистых бассейнов (коронарных и внутренних сонных артерий) выполнена в 100% случаев. В группе поэтапной тактики полный объем запланированной реваскуляризации получили лишь 81,35% пациентов, тогда как в 3,01% случаев выполнено только ЧКВ, в 6,77% случаев – только КЭЭ, а в 1,5% – не выполнен ни один этап реваскуляризации. Самыми распространенными причинами неполной реваскуляризации явились изменение тактики реваскуляризации миокарда (6,02%) или головного мозга (0,75%), в оставшихся случаях пациенты не являлись на второй этап лечения по субъективным причинам или его выполнение было сопряжено с крайне высоким риском, в связи с чем тактика была пересмотрена в пользу консервативной терапии.

### Заключение

Гибридные вмешательства продемонстрировали 100% доступность реваскуляризации миокарда и головного мозга в течение одной госпитализации, что значительно сокращало летальность пациентов от инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения в период ожидания следующего этапа лечения при поэтапной стратегии (почти на 5%). Гибридные вмешательства могут применяться у пациентов с высоким риском «открытых» операций на сердце, тяжелой сопутствующей патологией (ожирением, сахарным диабетом, нарушением функции почек), значимым поражением коронарных и церебральных артерий с высоким риском инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения. Недостатком гибридной стратегии явилась более высокая частота (почти на 7%) нефатального инфаркта миокарда в отдаленном периоде наблюдения.

### Ключевые слова

Мультифокальный атеросклероз • Реваскуляризация головного мозга и миокарда • Гибридная реваскуляризация • Каротидная эндартерэктомия • Чрескожное коронарное вмешательство

Поступила в редакцию: 02.10.19; поступила после доработки: 09.11.19; принята к печати: 04.12.19

Для корреспонденции: Арина Игоревна Данилович, arishok25@mail.ru; адрес: Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Россия, 650002

Corresponding author: Danilovich Arina I., arishok25@mail.ru, address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosonoviy Blvd.

## LONG-TERM OUTCOMES OF MYOCARDIAL AND CEREBRAL REVASCULARIZATION WITH COMBINED OR STAGED PERCUTANEOUS INTERVENTIONS AND CAROTID ENDARTERECTOMY

A.I. Danilovich ✉, R.S. Tarasov

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

### Highlights

- In-hospital and long-term outcomes have been assessed in patients after hybrid myocardial and cerebral revascularization (PCI + CEA);
- The advantages and disadvantages of hybrid myocardial and cerebral revascularization (PCI + CEA) have been determined in comparison with staged surgical strategies (Stage 1 – PCI; Stage 2 – CEA);
- Evidences of use of the hybrid strategy and the optimal timing for the staged approach have been reported.

**Aim** To evaluate in-hospital and long-term outcomes of myocardial and cerebral revascularization with combined or staged PCI and carotid endarterectomy.

**Methods** 263 myocardial and cerebral revascularizations with PCI and CEA in patients with combined cerebral and coronary artery lesions in the period from 2011 to 2017 were performed. Patients were divided into two groups depending on the surgical strategy. Patient (n = 133) who underwent a staged intervention (CEA and PCI) were included in Group 1, whereas patients (n = 130) who underwent a hybrid intervention (CEE+PCI CA) were included in Group 2. The mean follow-up was 3.5 years.

**Results** 100% of patients in Group 2 underwent coronary and internal carotid revascularization according to the results of in-hospital and long-term follow-up. 81.35% of patient in Group 1 underwent PCI and CEA, whereas 3.01% of patients underwent only PCI and 6.77% of patients – CEA. 1.5% of patients in Group 1 did not receive any surgical treatment. The most common causes of incomplete revascularization were the subsequent change of the initially defined treatment for myocardial (6.02%) or cerebral revascularization (0.75%). The rest refused the second stage, or it was associated with extremely high risk and the strategy was switched to the conservative therapy.

**Conclusion** 100% of patients received hybrid myocardial and cerebral revascularization during one hospitalization. It allowed reducing mortality from MI and stroke during the waiting period for the next stage of the treatment in Group 1 (almost 5%). Hybrid interventions can be used in patients with high risk for open-heart surgery, severe comorbidities (obesity, diabetes, renal dysfunction), significant coronary and cerebral artery lesions with high risk of MI and stroke. However, hybrid approach was associated with high rate (almost 7%) of non-fatal MI in the long-term follow-up.

**Keywords** Polyvascular disease • Myocardial and cerebral revascularization • Hybrid revascularization • Carotid endarterectomy • PCI

*Received: 02.10.19; received in revised form: 09.11.19; accepted: 04.12.19*

### Список сокращений

АКШ – аортокоронарное шунтирование	МФА – мультифокальный атеросклероз
ВСА – внутренняя сонная артерия	ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ИМ – инфаркт миокарда	СД – сахарный диабет
КА – коронарная артерия	ТИА – транзиторная ишемическая атака
КЭЭ – каротидная эндалтерэктомия	ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

### Введение

В последние годы особую распространенность среди сердечно-сосудистых заболеваний получил мультифокальный атеросклероз (МФА). Такие клинические проявления атеросклероза, как ишемическая болезнь

сердца, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), отдельно или в сочетании, являются основной причиной смертности и инвалидизации населения во всем мире, а также наносят значительный экономический урон большинству развитых стран [1, 2].

По оценкам Всемирной организации здравоохранения ежегодно в мире от сердечно-сосудистых заболеваний погибают более 17 млн человек, причем 90% смертей приходится на основные проявления атеросклероза. В свою очередь это составляет примерно половину смертных случаев в целом по популяции и является причиной около 1/3 летальных исходов у лиц в возрасте 35–65 лет [3].

Согласно данным Росстата, в 2016 г. смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составила 615 случаев на 100 тыс. населения, абсолютные потери – около 900 тыс. человек [4].

При рассмотрении вопроса о тактике хирургического лечения такие пациенты представляют особую сложность, в особенности если клинические и морфологические проявления атеросклероза коронарной и прецеребральной локализации сопоставимы [5]. Выбор неоптимальной хирургической стратегии может привести к осложнениям или неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям в отдаленном периоде наблюдения. Поэтому при выборе способа лечения необходимо тщательно оценить морфологию и функциональные показатели измененных артериальных бассейнов, клинические проявления, рассмотреть возможность сочетанного и поэтапного лечения [6–9].

Одним из оптимальных методов лечения является гибридная реваскуляризация, которая сочетает хирургический и эндоваскулярный подходы в период одной госпитализации или одного дня. Наибольшее распространение эта тактика получила при реваскуляризации миокарда посредством сочетания миниинвазивного маммарокоронарного анастомоза на передней нисходящей артерии и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [10, 11]. Значительное распространение эта технология получила и при МФА с поражением нескольких артериальных бассейнов, в том числе при атеросклерозе коронарного бассейна и внутренних сонных артерий (ВСА) [12]. Гибридный метод позволяет в короткий интервал времени с использованием хирургической и эндоваскулярной техники выполнить коррекцию двух артериальных бассейнов, таким образом профилируя неблагоприятные ишемические события головного мозга и миокарда [13, 14]; может обладать преимуществами для пациентов пожилого возраста, имеющих избыточную массу тела или тяжелый коморбидный фон [9, 15].

**Цель исследования** – оценка госпитальных и отдаленных исходов реваскуляризации головного мозга и миокарда при помощи ЧКВ и каротидной эндартеректомии (КЭЭ) в поэтапном и гибридном режимах.

## Материалы и методы

В ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» с 2011 по 2017 гг. выполнено 263 реваскуляризации миокарда и головного мозга с исполь-

зованием ЧКВ и КЭЭ у пациентов с МФА с сочетанным поражением церебральных и коронарных артерий (КА). Исследование одобрено локальным этическим комитетом учреждения. Все пациенты подписали информированное согласие на участие.

В зависимости от выбранной стратегии лечения все пациенты разделены на две группы: в первую группу ( $n = 133$ ) вошли больные с поэтапными вмешательствами (КЭЭ и ЧКВ); во вторую ( $n = 130$ ) – больные, которым выполнено гибридное вмешательство (КЭЭ + ЧКВ).

Стратегию лечения определяла мультидисциплинарная команда в составе сердечно-сосудистого хирурга, рентгенэндоваскулярного хирурга, ангиохирурга, кардиолога и невролога согласно лабораторным, инструментальным, ангиографическим и данным объективного осмотра, а также оценки поражения коронарных артерий по шкале SYNTAX и риска хирургического вмешательства по шкале EuroScore II.

Функция левого желудочка пациентов оценивалась по фракции выброса, в которой мы выделили три градации: 1 – норма – 50% и выше; 2 – умеренно снижена – 49–40%; 3 – значительно снижена <40%.

Исходно детально оценивался клинический, анатомо-ангиографический и периоперационный статус пациентов. Конечными точками исследования на госпитальном и отдаленном этапах (в среднем период составил 3–3,5 года) являлись такие неблагоприятные сердечно-сосудистые события, как смерть, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), нефатальное ОНМК / транзиторная ишемическая атака (ТИА), повторная незапланированная реваскуляризация миокарда; комбинированная конечная точка (смерть + ИМ + ОНМК/ТИА + повторная реваскуляризация миокарда). Также изучали частоту кровотечений, потребовавших ревизию послеоперационной раны или гемотрансфузию (оценена при помощи шкалы BARC).

Информация о состоянии пациентов и событиях отдаленного периода получена путем телефонного опроса, данных медицинской документации о пребывании в стационаре и карт амбулаторного приема. Однако в 21,05% случаев (28 человек) в первой группе и в 10% случаев (13 человек) во второй получить какую-либо информацию о пациентах не удалось.

## Статистический анализ

Полученные результаты обработаны при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., США). Описательные статистические данные представлены в виде медианы и 25-го и 75-го квартилей – Me (25%; 75%) – для количественных переменных, в виде частоты встречаемости  $n$  (%) – для качественных. При сравнении количественных признаков в группах использовали критерий Манна – Уитни. При сравнении динамики показателей внутри групп применяли критерий Уилкоксона. Для оценки качественных признаков использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса.

## Результаты

Средний период наблюдения составил 3–3,5 года. Средний возраст пациентов – 65–66 лет, в обеих группах преобладали пациенты мужского пола. Группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим (табл. 1) и ангиографическим (табл. 2) характеристикам.

У пациентов группы гибридной хирургии чаще

выявляли МФА, тогда как в группе поэтапных операций большее количество пациентов имели инфаркт миокарда в анамнезе.

Пациентам группы поэтапной стратегии лечения в 60,15% случаев определены: первым этапом – ЧКВ, вторым – КЭЭ; в 39,85% случаев – обратная последовательность вмешательств. В большинстве случаев средний интервал времени между этапами

**Таблица 1.** Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов  
**Table 1.** Baseline clinical and demographic data

Показатель / Gender	Поэтапные вмешательства / Staged interventions		Гибридные вмешательства / Hybrid interventions		p
	n = 133	%	n = 130	%	
Пол / Gender	м – 92 ж – 41	69,17 30,83	м – 85 ж – 45	65,38 34,62	0,513
Возраст, годы / Age, years	66 [60;73]	–	65 [59;71]	–	0,121
Мультифокальный атеросклероз / Polyvascular disease	25	18,8	46	35,38	0,003
Одностороннее поражение ВСА / Unilateral ICA stenosis	87	65,41	93	71,54	0,286
Двустороннее поражение ВСА / Bilateral ICA stenosis	46	34,59	37	28,46	0,286
Ранее КЭЭ / Prior CEA	6	4,51	6	4,62	0,966
Ранее стентирование ВСА / Prior ICA stenting	1	0,75	0	0	0,323
Ранее ЧКВ / Prior PCI	18	13,53	22	16,92	0,445
Ранее АКШ / Prior CABG	9	6,77	4	3,08	0,168
Постинфарктный кардиосклероз / Postinfarction cardiosclerosis	61	45,86	37	28,46	0,004
ФК стенокардии / Stable angina class	I – 13	9,77	I – 22	16,92	0,088
	II – 79	59,4	II – 70	53,85	0,365
	III – 11	8,27	III – 18	13,85	0,149
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	133	100	130	100	0
Острое нарушение мозгового кровообращения / Stroke	47	35,39	62	47,69	0,043
Транзиторная ишемическая атака / Transient ischemic attack	1	0,75	3	2,31	0,302
Хроническая болезнь почек / Chronic kidney disease	3	2,26	3	2,31	0,978
Хроническая обструктивная болезнь легких / Chronic obstructive pulmonary disease	6	4,51	4	3,08	0,545
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	31	23,31	38	29,23	0,276
Фракция выброса левого желудочка / Left ventricular ejection fraction	64 [62; 66]	–	62 [56; 65]	–	0,004
Функция левого желудочка / The left ventricular function	n = 118	88,72	n = 122	93,85	0,142
	Умер. ↓ – 9	6,77	Умер. ↓ – 6	4,62	0,453
	Знач. ↓ – 6	4,51	Знач. ↓ – 2	1,54	0,162

**Примечание:** АКШ – аортокоронарное шунтирование; ВСА – внутренняя сонная артерия; КЭЭ – каротидная эндартерэктомия; ФК – функциональный класс; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

**Note:** CABG – coronary artery bypass grafting; CEA – carotid endarterectomy; ICA – internal carotid artery; PCI – percutaneous coronary intervention.

**Таблица 2.** Ангиографическая характеристика пациентов  
**Table 2.** Angiographic characteristics

Показатель / Parameter	Поэтапные вмешательства / Staged interventions		Гибридные вмешательства / Hybrid interventions		p
	n = 133	%	n = 130	%	
Однососудистое поражение КА / Single-vessel disease	56	42,11	51	39,23	0,635
Двусосудистое поражение КА / Two-vessel disease	43	32,33	48	36,92	0,440
Трехсосудистое поражение КА / Three-vessel disease	33	24,81	28	24,54	0,531
Поражение ствола ЛКА + 1 КА / LMCA+1 CA	1	0,75	3	2,31	0,302
EuroScore II, баллы / scores	1,9 [1,36; 2,76]	–	1,7 [1,28; 2,29]	–	0,062
SYNTAX, баллы / scores	8 [4;12]	–	8 [5;12]	–	0,819

**Примечание:** КА\* – коронарные артерии; ЛКА – левая коронарная артерия.

**Note:** CA\* – coronary artery; LMCA – left main coronary artery.

не превысил 6 мес. и не выходил за пределы 12 мес. Во второй группе в 100% случаев предполагалось гибридное вмешательство – ЧКВ + КЭЭ из ВСА.

В большинстве случаев пациентам обеих групп выполнялась классическая КЭЭ, а время пережатия в среднем составило 25 мин. Также в обеих группах при стентировании наиболее часто использовался трансрадиальный доступ. В группе поэтапной хирургии чаще использовали стенты без лекарственного покрытия, в группе гибридной хирургии – с покрытием, однако статистически значимых различий по этому показателю не получено. В послеоперационном периоде все пациенты получали двойную антитромбоцитарную терапию. Средняя длина стентируемого сегмента и средний диаметр стента совпадали в обеих группах. В первой группе наибольшее количество стентирований пришлось на правую коронарную артерию, во второй группе

– на переднюю нисходящую артерию и правую коронарную артерию. По показателю резидуального SYNTAX пациенты были сопоставимы (табл. 3).

За весь госпитальный период летальных исходов в обеих группах не выявлено. Также по числу кровотечений группы оказались сопоставимы. Однако в группе гибридного вмешательства зарегистрирована большая встречаемость нефатальных ИМ (3,08%). Комбинированная конечная точка тоже оказалась выше в группе гибридных вмешательств. В одном случае причиной ИМ явился тромбоз стента на вторые сутки после имплантации, что потребовало повторной незапланированной реваскуляризации. В другом случае причиной стало технически сложное стентирование, осложнившееся диссекцией стентируемой артерии типа В. В двух других случаях видимой морфологической причины ИМ не выявлено (табл. 4).

**Таблица 3.** Периоперационные данные пациентов  
**Table 3.** Perioperative data

Показатель / Parameter	Поэтапные вмешательства / Staged interventions		Гибридные вмешательства / Hybrid interventions		p
	n = 133	%	n = 130	%	
Эверсионная КЭЭ / Eversion CEA	21	15,79	14	10,77	0,232
Классическая КЭЭ / Classical CEA	105	78,95	112	86,15	0,125
Время пережатия ВСА, мин / ICA cross-clamping time, min	25 [23; 29]	–	25 [22; 30]	–	0,371
Доступ при стентировании / Stenting access	R – 89 F – 28	66,92 21,05	R – 111 F – 15	85,38 11,54	0,001 0,037
Длина стентируемого сегмента, мм / Length of the stented segment, mm	18 [15; 23]	–	18 [13; 22]	–	0,245
Средний диаметр стента, мм / Average stent diameter, mm	3 [2,75; 3,5]	–	3 [2,75; 3,5]	–	0,562
Резидуальный SYNTAX / Residual SYNTAX	3,5 [0; 7]	–	3 [0; 8]	–	0,888
Группа резидуального SYNTAX / Group of residual Syntax	I – 29 II – 104	21,8 78,2	I – 25 II – 105	19,23 80,77	0,607 0,607

**Примечание:** ВСА – внутренняя сонная артерия; КЭЭ – каротидная эндартерэктомия; F – феморальный доступ; R – радиальный доступ; группы резидуального SYNTAX: I ≤ 8; II > 9.

**Note:** CEA – carotid endarterectomy; ICA – internal carotid artery; F – femoral access; R – radial access; group of residual SYNTAX: I < or equal to 8; II > 9.

**Таблица 4.** Госпитальные данные пациентов  
**Table 4.** In-hospital data

Показатель / Parameter	Поэтапные вмешательства / Staged interventions		Гибридные вмешательства / Hybrid interventions		p
	n = 133	%	n = 130	%	
Смерть / Death	0	0	0	0	0
Нефатальный инфаркт миокарда / Non-fatal myocardial infarction	0	0	4	3,08	0,042
Кровотечение с ревизией / Bleeding with revision	2	1,5	2	1,54	0,979
Повторная незапланированная реваскуляризация / Repeat non-elective revascularization	1	0,75	2	1,54	0,547
Шкала BARC, степень / BARC scale, grade	1 2	0,75 1,5	1 2	0,77 1,54	0,985 0,979
Комбинированная конечная точка MACE (смерть + ИМ + ОНМК/ТИА + повторная реваскуляризация миокарда / Composite endpoint (death + MI + stroke/TIA + repeat revascularization) MACE	0	0	4	3,08	0,042

**Примечание:** ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака.

**Note:** MI – myocardial infarction; TIA – transient ischemic attack.

В группе гибридной операции реваскуляризации двух сосудистых бассейнов (КА и ВСА) выполнена в 100% случаев. В группе поэтапной тактики полный объем запланированной реваскуляризации получил лишь 81,35% пациентов, тогда как в 3,01% выполнено только ЧКВ, в 6,77% случаев – только КЭЭ, а в 1,5% – не выполнен ни один этап реваскуляризации. Самыми распространенными причинами неполной реваскуляризации явились изменение тактики реваскуляризации миокарда (6,02%) или головного мозга (0,75%), в оставшихся случаях пациенты не являлись на второй этап лечения по субъективным причинам или его выполнение было сопряжено с крайне высоким риском, в связи с чем тактика была пересмотрена в пользу консервативной терапии.

Несмотря на исходно отягощенный клинический и анатомо-ангиографический статус пациентов исследуемой выборки и несколько худшие результаты госпитального периода в группе гибридной реваскуляризации, количество летальных исходов в ней в отдаленном периоде оказалось меньше, чем в груп-

пе поэтапных вмешательств, почти на 5%. Таким образом, выживаемость в группе гибридной операции на протяжении 3,5 года составила 89,6%, тогда как в группе поэтапных операций – 84,8% ( $p = 0,2$ ).

Однако по частоте нефатального ИМ группа гибридных операций уступала поэтапной стратегии (табл. 5).

### Обсуждение

Крайняя вариабельность пациентов с поражением ВСА и КА по клиническим и ангиографическим показателям требует реализации широкого спектра стратегий для реваскуляризации миокарда и головного мозга, одной из которых является гибридный метод [16].

Нерешенными остаются ряд вопросов, связанных с гибридной технологией лечения при сочетанном поражении ВСА и коронарных артерий. В таком случае существует два вида лечения, сочетающих хирургические и эндоваскулярные методы: первый – стентирование сонных артерий и коронарное шунтирование; второй – КЭЭ и ЧКВ.

**Таблица 5.** Результаты отдаленного периода наблюдения

**Table 5.** Log-term follow-up data

Показатель / Indicator	Поэтапные вмешательства / Staged interventions		Гибридные вмешательства / Hybrid interventions		p
	n = 105	%	n = 117	%	
Смерть / Death	16	15,24	12	10,34	0,274
Нефатальный инфаркт миокарда / Non-fatal myocardial infarction	1	0,95	9	7,76	0,015
Рецидив стенокардии / Recurrent angina	53	50	61	52,14	0,750
Нефатальные ОНМК/ТИА / Non-fatal stroke/TIA	5	4,76	7	6,03	0,677
Повторная незапланированная реваскуляризация КА / Repeat non-elective revascularization of the CA	ЧКВ / PCI – 1	0,95	ЧКВ / PCI – 5	4,31	0,125
	АКШ / CABG – 0	0	АКШ / CABG – 2	1,72	0,178
	ЧКВ др. КА / PCI of the other CA – 4	3,81	ЧКВ др. КА / PCI of the other CA – 1	0,86	0,154
Повторная запланированная реваскуляризация КА / Repeat elective revascularization of the CA	ЧКВ / PCI – 1	0,95	ЧКВ / PCI – 2	1,7	0,629
	АКШ / CABG – 2	1,9	АКШ / CABG – 3	2,56	0,741
	ЧКВ др. КА / PCI of the other CA – 6	5,71	ЧКВ др. КА / PCI of the other CA – 12	10,26	0,216
Рестеноз ВСА / Restenosis of the ICA	7	6,67	9	7,76	0,755
Повторное незапланированное вмешательство на ВСА / Repeat non-elective revascularization of the ICA	Реоперация / Redo – 0	0	Реоперация / Redo – 1	0,86	0,342
	ЧКВ ВСА / PCI of the ICA – 0	0	ЧКВ ВСА / PCI of the ICA – 2	1,72	0,178
Повторное запланированное вмешательство на ВСА / Repeat elective revascularization of the ICA	Реопер. / Redo – 1	0,94	Реопер. / Redo – 1	0,85	0,943
	ЧКВ ВСА / PCI of the ICA – 2	1,89	ЧКВ ВСА / PCI of the ICA – 1	0,85	0,502
	Операция на другой ВСА / Intervention on another ICA – 15	14,15	Операция на другой ВСА / Intervention on another ICA – 15	12,82	0,772
Экстренная госпитализация / Urgent hospitalization	17	16,04	24	20,51	0,391
Комбинированная конечная точка MACE (смерть + ИМ + ОНМК/ТИА + повторная реваскуляризация миокарда) / Composite endpoint (death + MI + stroke/TIA + repeat revascularization) MACE	23	21,9	26	22,22	0,954

**Примечание:** АКШ – аортокоронарное шунтирование; ВСА – внутренняя сонная артерия; ИМ – инфаркт миокарда; КА – коронарные артерии; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

**Note:** CA – coronary artery; CABG – coronary artery bypass grafting; ICA – internal carotid artery; MI – myocardial infarction; PCI – percutaneous coronary intervention; TIA – transient ischemic attack.

А.М. Чернявский и соавт. отметили, что при одномоментном подходе количество ишемических и цереброваскулярных осложнений, а также летальность в первые 30 дней после вмешательства были существенно ниже, чем при поэтапном. Отличные результаты оказались и в отдаленном периоде, а степень рестеноза стентов ВСА была незначительной [1]. Но так как нередко анатомия, характер поражения ВСА и другие технические причины не позволяют выполнить стентирование, данная стратегия применяется не часто.

Современные рекомендации не предлагают четких алгоритмов выбора оптимальной стратегии [17–21]. ЧКВ является доминирующим методом реваскуляризации миокарда, в том числе при сложной анатомии коронарных артерий [22–24]. КЭЭ в свою очередь остается методом выбора при тяжелом атеросклерозе ВСА и КА [25, 26].

Сочетание ЧКВ и КЭЭ в различных режимах может быть перспективным для целого ряда пациентов с МФА, при этом данных литературы о гибридном подходе и его сравнении с этапным практически нет [8]. Важным достоинством гибридного метода является единовременность выполнения: коррекция МФА за одну госпитализацию или даже наркоз, с увеличением доступности реваскуляризации. Кроме этого, такой способ лечения более удобен для пациента, так как избавляет от повторной госпитализации. При этапном подходе высок процент невыполнения какого-либо этапа по разным причинам и развития церебральной или миокардиальной ишемии, даже при условии небольшого интервала между вмешательствами.

С учетом крайней разнородности клинических проявлений и морфологических характеристик атеросклеротических поражений ВСА и коронарного русла данная стратегия может быть обоснованной для ряда пациентов [9, 27].

В нашей работе исходно включались сложные пациенты с МФА, имеющие в анамнезе ИМ, стенокардию, ОНМК, двустороннее значимое поражение ВСА, сахарный диабет, артериальную гипертензию, нередко множественное поражение КА, с ранее выполненными «открытыми» или малоинвазивными вмешательствами на коронарных или внутренних сонных артериях. С учетом сопутствующей патологии, нередко пожилого возраста, а также значимого поражения как КА, так и ВСА с клиническими проявлениями применение каких-либо других методов хирургического лечения (аортокоронарное шунтирование, стентирование ВСА), как отмечалось ранее, было сопряжено с высоким риском неблагоприятных периоперационных событий и нередко было технически невозможно [24, 28–31].

В представленном исследовании впервые показаны госпитальные и отдаленные результаты двух стратегий реваскуляризации: гибридной (ЧКВ +

КЭЭ) и поэтапной (ЧКВ и КЭЭ) у пациентов со значимым поражением коронарного и церебрального русла, которые продемонстрировали сопоставимые результаты. При этом основным преимуществом гибридного подхода стала 100% доступность реваскуляризации миокарда и головного мозга, тогда как доступность реваскуляризации двух сосудистых бассейнов в поэтапной группе составила только 81,35%. Это реализовалось в несколько большем проценте отдаленной выживаемости пациентов в группе гибридной реваскуляризации (летальность 15,24 против 10,34%) [32].

Преимуществом же поэтапной стратегии стала меньшая частота нефатальных ИМ по сравнению с гибридным подходом (0,95 против 7,76%). Возможно, такие показатели связаны с большим количеством в этой группе фатальных ИМ, которые связаны с меньшей доступностью реваскуляризации миокарда [12].

Сроки выполнения поэтапной тактики реваскуляризации, как показывают данные литературы и наши результаты, разнообразны: от нескольких дней до нескольких недель, а в некоторых случаях до года и более. Ни в исследованиях, ни в клинических рекомендациях не определены оптимальные сроки между этапами реваскуляризации миокарда и головного мозга [18]. В каждом случае применяется индивидуальный подход с учетом морфологии поражения, клинических проявлений и сопутствующей патологии.

### Заключение

Гибридные вмешательства продемонстрировали 100% доступность реваскуляризации миокарда и головного мозга в течение одной госпитализации, что значительно сокращало летальность пациентов от ИМ и ОНМК в период ожидания следующего этапа лечения при поэтапной стратегии (почти на 5%). Гибридные вмешательства могут применяться у пациентов с высоким риском «открытых» операций на сердце, тяжелой сопутствующей патологией (ожирение, сахарный диабет, нарушение функции почек), значимым поражением коронарных и церебральных артерий с высоким риском ИМ и ОНМК. Недостатком гибридной стратегии явилась более высокая частота (почти на 7%) нефатального ИМ в отдаленном периоде наблюдения.

### Конфликт интересов

Р.С. Тарасов входит в редакционную коллегию журнала КПССЗ. А.И. Данилович заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

**Информация об авторах**

*Данилович Арина Игоревна*, врач – 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; **ORCID** 0000-0002-9894-8224

*Тарасов Роман Сергеевич*, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3882-709X

**Author Information Form**

*Danilovich Arina I.*, cardiovascular surgeon, PhD student at the Cardiac Surgery Department, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9894-8224

*Tarasov Roman S.*, PhD, Head of the Laboratory for Reconstructive Surgery of Multivessel and Polyvascular Disease, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3882-709X

**Вклад авторов в статью**

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

*TRC* – анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

**Author Contribution Statement**

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

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

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Чернявский А. М., Чернявский М. А., Виноградова Т. Е., Едемский А. Г. Гибридные технологии при хирургическом лечении сочетанного атеросклеротического поражения коронарных и сонных артерий. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2013; 17(1):45-53. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2013-1-45-53>
2. Шевченко Ю.Л., Попов Л.В., Батрашев В.А., Байков В.Ю. Результаты хирургического лечения пациентов с сочетанным атеросклеротическим поражением коронарных и брахиоцефальных артерий. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2014; 9 (1): 14-17.
3. Байков В.Ю. Сочетанное атеросклеротическое поражение коронарных и брахиоцефальных артерий – выбор хирургической тактики. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2013; 8 (4): 108-111.
4. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М. и авт. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Рекомендации. 2017; 3: 5-22.
5. Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., Иванов С.В., Каган Е.С., Глинчиков К.Е., Барбараш Л.С. Персонализированный выбор оптимальной тактики реваскуляризации у пациентов с сочетанным поражением коронарных и брахиоцефальных артерий: результаты тестирования автоматизированной системы поддержки принятия решения в клинической практике. Кардиологический вестник. 2018; 13 (1): 30-39. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin201813130-39>
6. П.О. Казанчян, П.Г. Сотников, М.Г. Козорин, Р.Н. Ларьков. Хирургическое лечение мультифокальных поражений с нарушением кровообращения в нескольких артериальных бассейнах. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2013; 55 (4): 31-38.
7. Захаров П.И., Тобохов А.В. Тактика хирургического лечения генерализованного атеросклероза с сочетанным гемодинамически значимым поражением коронарных и сонных артерий. Якутский медицинский журнал. 2013; 2(42): 52-55.
8. Григорук С.П. Роль эндоваскулярных операций в комплексном хирургическом лечении сочетанных атеросклеротических поражений церебральных и коронарных артерий. Эндоваскулярна нейрорентгенохирургія. 2014; 1(7): 20-22.
9. Чарчян Э.Р., Степаненко А.Б., Белов Ю.В., Генс А.П., Кабанова М.Н., Тураев М.М. Одномоментные хирургические вмешательства на коронарном и каротидном бассейнах в лечении мультифокального атеросклероза. Кардиология. 2014; 54 (9): 46-51.
10. Шилов А.А., Кочергин Н.А., Ганюков В.И. Гибридная реваскуляризация миокарда при многососудистом поражении коронарного русла. Современное состояние вопроса. Интервенционная кардиология. 2015; 41: 22-29.
11. Алекаян Б.Г., Карапетян Н.Г. Гибридная хирургия при лечении ишемической болезни сердца. Эндоваскулярная хирургия. 2017; 4 (1): 5-17.
12. Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А., Лупанов В.П., Панченко Е.П., Комаров А.Л., Ширяев А.А., Самко А.Н., Соболева Г.Н., Сорокин Е.В. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Кардиологический вестник. 2015. Т. 10. № 3. С. 3-33.
13. Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., Иванов С.В., Бурков Н.Н., Ануфриев А.И., Барбараш Л.С. Хирургическое лечение мультифокального атеросклероза: патология коронарного и брахиоцефального бассейнов и предикторы развития ранних неблагоприятных событий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16(4):37-44. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-4-37-44>
14. Тарасов Р.С., Иванов С.В., Казанцев А.Н., Бурков Н.Н., Ануфриев А.И., Зинец М.Г., Барбараш Л.С. Госпитальные результаты различных стратегий хирургического лечения пациентов с сочетанным поражением коронарного русла и внутренних сонных артерий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2016;(4):15-24. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2016-4-15-24>
15. Хубулава Г.Г., Козлов К.Л., Седова Е.В., Кравчук В.Н., Михайлов С.С., Шишкевич А.Н., Олексюк И.Б. Значение и роль рентгенэндоваскулярных методов в диагностике и лечении генерализованного атеросклероза у пациентов пожилого и старческого возраста. Клиническая геронтология. 2014, т. 20. № 5-6. С. 35-40.
16. Xu RW, Liu P, Fan XQ, Wang Q, Zhang JB, Ye ZD. Feasibility and Safety of Simultaneous Carotid Endarterectomy and Carotid Stenting for Bilateral Carotid Stenosis: A Single-

Center Experience using a Hybrid Procedure. *Ann Vasc Surg.* 2016 May;33:138-43. doi: 0.1016/j.avsg.2015.11.017. Epub 2016 Feb 21.

17. Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS) при участии Европейской ассоциации интервенционных кардиологов 2018 г. *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(8):151-226 <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-8-151-226>

18. Рекомендации ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(8):164-221. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-164-221>

19. Aboyans V., Ricco J.-B., Bartelink M.-L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T., et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018; 39 (9), 763-816 doi: 10.1093/eurheartj/ehx095

20. Neumann F.-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019; 40 (2), 87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394

21. Авилова М.В., Космачева Е.Д. Мультифокальный атеросклероз: проблема сочетанного атеросклеротического поражения коронарного и брахиоцефального бассейнов. *Креативная кардиология.* 2013; (1): 5-13.

22. Мовсесянц М.Ю., Вищукаев В.В., Бобков Ю.А., Завгородний В.Н., Трунин И.В., Юсупов А.И., Скруберт В.С., Водянов И.С., Макальский П.Д. Двухэтапная гибридная реваскуляризация миокарда. *Эндовазкулярная хирургия.* 2017; 4 (2): 146-150.

23. Иоселиани Д.Г., Янушевская Т.И., Галактионова А.С., Роган С.В., Попов Р.Ю. Успешное поэтапное стентирование сосудов разных бассейнов сердечно-сосудистой системы у пациентки с мультифокальным атеросклерозом и высоким риском коронарного шунтирования (клинический пример). *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии.* 2013; 33: 48-55.

24. Ahn J.M., Park D.W., Lee C.W., Chang M., Cavalcante R., Sotomi Y., Onuma Y., Tenekecioglu E., Han M., Lee P.H., Kang S.J., Lee S.W., Kim Y.H., Park S.W., Serruys P.W., Park S.J. Comparison of stenting versus bypass surgery according to the completeness of revascularization in severe coronary

artery disease: Patientlevel pooled analysis of the SYNTAX, PRECOMBAT, and BEST Trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:1415-1424. doi: 10.1016/j.jcin.2017.04.037

25. Стафеева И.В., Вознюк И.А., Дуданов И.П. Каротидная эндартерэктомия в остром периоде ишемического инсульта: клинические и нейрофизиологические критерии эффективности. *Методические рекомендации.* Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Петрозаводский государственный университет. СПб.: Фирма «Стикс»; 2017. 40 с.

26. Печенкин А.А., Лычиков А.А. Каротидная эндартерэктомия: исходы и перспективы. *Новости хирургии.* 2014; 22(2): 231-238.

27. Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., Иванов С.В., Ганюков В.И., Барбараш Л.С. Взгляд на проблему выбора стратегии реваскуляризации головного мозга и миокарда у пациентов с атеросклерозом внутренних сонных артерий и коронарного русла: место персонифицированной медицины. *Эндовазкулярная хирургия.* 2018; 5(2): 241-249.

28. Hawkins B.M., Kennedy K.F., Aronow H.D., Nguyen L.L., White C.J., Rosenfield K., Normand S.L., Spertus J.A., Yeh R.W. Hospital variation in carotid stenting outcomes. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;6:858-863. doi: 10.1016/j.jcin.2015.01.026

29. Kallmayer M.A., Tsantilas P., Knappich C., Haller B., Storck M., Stadlbauer T., Kuhn A., Zimmermann A., Eckstein H.H. Patient characteristics and outcomes of carotid endarterectomy and carotid artery stenting: analysis of the German mandatory national quality assurance registry - 2003 to 2014. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2015;56:827-836.

30. Werner N., Zeymer U., Hochadel M., Hauptmann K.E., Jung J., Janicke I., Haase H., Leschke M., Mudra H., Zahn R. Fifteen-year experience with carotid artery stenting (from the carotid artery stenting-registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte). *Am J Cardiol.* 2015;115:360-366. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.11.009

31. Bangalore S., Guo Y., Samadashvili Z., Blecker S., Xu J., Hannan E.L. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for multivessel coronary disease. *N Engl J Med.* 2015;372:1213-1222. doi: 10.1056/NEJMoa1412168

32. Барбараш Л.С., Барбараш О.Л., Артамонова Г.В., Сумин А.Н. Оптимизация организованных подходов к оказанию помощи пациентам с атеросклерозом. *Кардиология.* 2014; 54 (10): 78-85.

## REFERENCES

1. Chernyavskij A. M., Chernyavskij M. A., Vinogradova T. E., Edemskij A. G. Gibridnye tekhnologii pri hirurgicheskom lechenii sochetannogo ateroskleroticheskogo porazheniya koronarnyh i sonnyh arterij. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiohirurgiya.* 2013;17(1):45-53. (In Russian) <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2013-1-45-53>

2. Shevchenko Yu.L., Popov L.V., Batrashev V.A., Bajkov V.Yu. Rezultaty hirurgicheskogo lecheniya pacientov s sochetannym ateroskleroticheskim porazheniem koronarnyh i brahiocfal'nyh arterij. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center.* 2014; 9 (1): 14-17. (In Russian)

3. Bajkov V.Yu. Combined atherosclerotic coronary and brachiocephalic arteries – choice of surgical tactics. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center.* 2013; 8 (4): 108-111. (In Russian)

4. M.V. Ezhov, I.V. Sergienko, D.M. Aronov. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis Russian recommendations VI revision. 2017; 3: 5-22. (In Russian)

5. R.S. Tarasov, A.N. Kazantsev, S.V. Ivanov, E.S. Kagan, K.E. Glinchikov, L.S. Barbarash. Personalized choice of the optimal revascularization strategy in patients with combined lesions of coronary and brachiocephalic arteries: results of testing an automated decision support system in clinical practice. *Russian Cardiology Bulletin.* 2018; 13 (1): 30-39. (In

Russian) <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin201813130-39>

6. P.O. Kazanchyan, P.G. Sotnikov, M.G. Kozorin, R.N. Lar'kov. Surgical treatment of multifocal lesions in impaired blood circulation of several arterial territories. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2013; 55 (4): 31-38. (In Russian)

7. Zaharov P.I., Tobohov A.V. Taktika hirurgicheskogo lecheniya generalizovannogo ateroskleroza s sochetannym gemodinamicheski znachimym porazheniem koronarnyh i sonnyh arterij. *Yakut medical journal.* 2013; 2(42): 52-55. (In Russian)

8. Grygoruk S.P. The role of endovascular techniques in surgical treatment of simultaneous cerebral and coronary atherosclerotic lesions. *Endovascular Neuroradiology.* 2014; 1(7): 20-22. (In Russian)

9. Charchyan E.R., Stepanenko A.B., Belov Yu.V., Gens A.P., Kabanova M.N., Turayev M.M. One-Stage Carotid and Coronary Artery Surgeries in the Treatment of Multifocal Atherosclerosis. *Kardiologiya.* 2014; 54 (9): 46-51. (In Russian)

10. Shilov A.A., Kochergin N.A., Ganyukov V.I. Gibridnaya revaskulyarizaciya miokarda pri mnogososudistom porazhenii koronarnogo rusla. *Sovremennoe sostoyanie voprosa. Intervencionnaya kardiologiya.* 2015; 41: 22-29. (In Russian)

11. Alekyan B.G., Karapetyan N.G. Hybrid surgery in the treatment of coronary heart disease. *Russian journal of Endovascular surgery.* 2017; 4 (1): 5-17. (In Russian)

12. Karpov Yu.A., Kukharchuk V.V., Lupanov V.P., Panchenko E.P., Komarov A.L., Shiryayev A.A., Samko A.N., Soboleva G.N., Sorokin E.V. Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease. *Russian Cardiology Bulletin*. 2015. T. 10. № 3. C. 3-33
13. Tarasov R.S., Kazantsev A.N., Ivanov S.V., Burkov N.N., Anufriev A.I., Barbarash L.S. Surgical treatment of multifocal atherosclerosis: coronary and brachiocephalic pathology and predictors of early adverse events development. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(4):37-44. (In Russian.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-4-37-44>
14. Tarasov R.S., Ivanov S.V., Kazantsev A.N., Burkov N.N., Anufriev A.I., Zinets M.G., Barbarash L.S. Hospital results of the different strategies of surgical treatment of patients with concomitant coronary disease and internal carotid arteries stenoses. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2016;(4):15-24. (In Russian.) <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2016-4-15-24>
15. G.G. Khubulava, K.L. Kozlov, E. V. Sedova, V. N. Kravchuk, S.S.Mikhaylov, A.N.Shishkevich, I.B. Oleksyuk. Importance and role of endovascular techniques in the diagnosis and treatment of generalized atherosclerosis in patients of elderly and senile age (Lecture). *Clinical gerontology*. 2014, т. 20. № 5-6. C. 35-40. (In Russian)
16. Xu RW, Liu P, Fan XQ, Wang Q, Zhang JB, Ye ZD. Feasibility and Safety of Simultaneous Carotid Endarterectomy and Carotid Stenting for Bilateral Carotid Stenosis: A Single-Center Experience using a Hybrid Procedure. *Ann Vasc Surg*. 2016 May;33:138-43. doi: 0.1016/j.avsg.2015.11.017. Epub 2016 Feb 21.
17. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(8):151–226 <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-8-151-226> (In Russian)
18. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the european society for vascular surgery (ESVS). *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(8):164-221. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-164-221> (In Russian)
19. Aboyans V., Ricco J.-B., Bartelink M.-L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T., et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018; 39 (9), 763-816 doi: 10.1093/eurheartj/ehx095
20. Neumann F.-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019; 40 (2), 87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394
21. M.V. Avilova, E.D. Kosmacheva. Multifocal atherosclerosis: the problem of combined atherosclerotic lesion of arteries. 2013; (1): 5-13. (In Russian)
22. Movsesyanc M.YU., Vicukaev V.V., Bobkov YU.A., Zavgorodnij V.N., Trunin I.V., YUsupov A.I., Skrubert V.S., Vodyanov I.S., Makal'skij P.D. Two-staged hybrid coronary revascularization. *Russian journal of Endovascular surgery*. 2017; 4 (2): 146-150. (In Russian)
23. D.G. Iosseliani, T.I. Yanushevskaya, A.S. Galaktionova, S.V. Rogan, R.Yu. Popov. Successful staged stenting of the vessels form different cardiovascular territories in a female patient with multifocal atherosclerosis at high risk for coronary artery bypass grafting (clinical case). *International Journal of Interventional Cardioangiology*. 2013; 33: 48-55. (In Russian)
24. Ahn J.M., Park D.W., Lee C.W., Chang M., Cavalcante R., Sotomi Y., Onuma Y., Tenekecioglu E., Han M., Lee P.H., Kang S.J., Lee S.W., Kim Y.H., Park S.W., Serruys P.W., Park S.J. Comparison of stenting versus bypass surgery according to the completeness of revascularization in severe coronary artery disease: Patientlevel pooled analysis of the SYNTAX, PRECOMBAT, and BEST Trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:1415–1424. doi: 10.1016/j.jcin.2017.04.037
25. Stafeeva I.V., Voznjuk I.A., Dudanov I.P. Karotidnaja jendarterektomija v ostrom periode ishemicheskogo insulta: klinicheskie i nefrofiziologicheskie kriterii jeffektivnosti. Metodicheskie rekomendacii. Sankt-Peterburgskij NII skoroj pomoshhi im. I.I. Dzhanelidze, Petrozavodskij gosudarstvennyj universitet. Sankt-Peterburg: Firma Stiks; 2017. 40 p. (In Russian)
26. A.A. Pechenkin, A.A. Lyzikov. Carotid endarterectomy: outcomes and prospects. *Novosti Khirurgii*. 2014; 22(2): 231-238. (In Russian)
27. Tarasov R.S., Kazantsev A.N., Ivanov S.V., Ganyukov V.I., Barbarash L.S. Choosing a strategy for brain and myocardial revascularization in patients with atherosclerosis of the internal carotid and coronary arteries: a place for personified medicine. *Russian journal of Endovascular surgery*. 2018; 5(2): 241-249. (In Russian)
28. Hawkins B.M., Kennedy K.F., Aronow H.D., Nguyen L.L., White C.J., Rosenfield K., Normand S.L., Spertus J.A., Yeh R.W. Hospital variation in carotid stenting out-comes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;6:858–863. doi: 10.1016/j.jcin.2015.01.026
29. Kallmayer M.A., Tsantilas P., Knappich C., Haller B., Storck M., Stadlbauer T., Kuhn A., Zimmermann A., Eckstein H.H. Patient characteristics and outcomes of carotid endarterectomy and carotid artery stenting: analysis of the German mandatory national quality assurance registry - 2003 to 2014. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2015;56:827–836.
30. Werner N., Zeymer U., Hochadel M., Hauptmann K.E., Jung J., Janicke I., Haase H., Leschke M., Mudra H., Zahn R. Fifteen-year experience with carotid artery stenting (from the carotid artery stenting-registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte). *Am J Cardiol*. 2015;115:360–366. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.11.009
31. Bangalore S., Guo Y., Samadashvili Z., Blecker S., Xu J., Hannan E.L. Everolimuseluting stents or bypass surgery for multivessel coronary disease. *N Engl J Med*. 2015;372:1213–1222. doi: 10.1056/NEJMoa1412168
32. Barbarash L.S., Barbarash O.L., Artamonova G.V., Sumin A.N. Optimization of Organizational Approaches to Management of Patients With Atherosclerosis. *Kardiologiya*. 2014; 54 (10): 78-85. (In Russian)

**Для цитирования:** А.И. Данилович, Р.С. Тарасов. Отдаленные исходы реваскуляризации миокарда и мозга при помощи чрескожных коронарных вмешательств и каротидной эндартерэктомии в гибридном и поэтапном режимах. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020; 9 (1): 42-51. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-1-42-51

**To cite:** A.I. Danilovich, R.S. Tarasov. Long-term outcomes of myocardial and cerebral revascularization with combined or staged percutaneous interventions and carotid endarterectomy. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020; 9 (1): 42-51. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-1-42-51



УДК 616-035.1

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-1-52-62

## КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ПЛАТФОРМЫ ПЕРВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО СТЕНТА С ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ

Е.И. Кретов<sup>1</sup>, В.И. Байструков<sup>1</sup>, А.А. Бойков<sup>1</sup>, Д.У. Малаев<sup>1</sup>, М.Б. Васильева<sup>1</sup>,  
Д.С. Сергеевичев<sup>1</sup>, В.В. Демин<sup>2</sup>, Д.В. Демин<sup>2</sup>, Д.В. Требушат<sup>3</sup>, К.В. Козырь<sup>1</sup>, А.Р. Таркова<sup>1</sup>,  
А.А. Прохорихин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Речкуновская, 15, Новосибирск, Российская Федерация, 630055; <sup>2</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Оренбургская областная клиническая больница», Оренбург, ул. Аксакова, 23, Российская Федерация, 460018; <sup>3</sup>ООО «Ангиолайн интервенционный девайс», ул. Инженерная, 18, Новосибирск, Российская Федерация, 630090

### Основные положения

- Обосновано внедрение в широкую клиническую практику отечественного коронарного стента «Калипсо» (ООО «Ангиолайн», Россия) для лечения пациентов с ишемической болезнью сердца.
- Оценено неоинтимальное заживление российского стента с лекарственным покрытием.

<b>Актуальность</b>	Актуальность работы обусловлена необходимостью доступных российских лекарственных стентов с доказанной клинической безопасностью и эффективностью для лечения пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе острым коронарным синдромом.
<b>Цель</b>	Клинико-экспериментальное обоснование внедрения в широкую клиническую практику отечественного коронарного стента «Калипсо» (ООО «Ангиолайн», Россия).
<b>Материалы и методы</b>	Научно-исследовательская работа выполнена в четыре этапа. Первый этап включал исследование, направленное на поиск платформы стента с наилучшими показателями заживления. Далее проведено доклиническое исследование отечественных коронарных стентов, в основе которых лежала платформа, показавшая наилучший результат на первом этапе. В рамках третьего этапа с целью подтверждения доклинических результатов проведено клиническое исследование с использованием оптической когерентной томографии. Финальная часть работы, целью которой было подтверждение эффективности и безопасности российского стента в клинической практике, включала сравнительный анализ ангиографических данных через 12 мес. после начала исследования.
<b>Результаты</b>	На первом этапе платформа стента с биодеградируемым покрытием, выделяющим сиролimus, показала наиболее высокий профиль заживления в сравнении с другими исследуемыми платформами: показатель шкалы неоинтимального заживления для группы стента Orsiro (Biotronik, Германия) составил $18,0 \pm 14,97$ в сравнении с группой Xience (Abbott Vascular, США) $25,6 \pm 1,0$ и Synergy (Boston Scientific, США) $32,5 \pm 20,3$ ( $p < 0,001$ ). Отечественный аналог последовательно продемонстрировал высокий профиль заживления в доклиническом и клиническом исследованиях с применением оптической когерентной томографии. Результаты финального, сравнительного, клинического исследования показали, что российский стент обладает сопоставимым профилем безопасности и эффективности в сравнении с одним из лучших зарубежных стентов (статистически значимой разницы по частоте бинарного рестеноза между группами не выявлено, $p > 0,05$ ).
<b>Заключение</b>	Отечественный сиролimus-покрытый стент с биодеградируемым полимером «Калипсо» продемонстрировал показатели полного неоинтимального заживления без признаков хронического воспаления в эксперименте. Данный стент характеризовался высоким уровнем неоинтимального заживления по данным клинического исследования с использованием ОКТ. По данным ангиографического контроля не выявлено статистически значимой разницы

Для корреспонденции: Евгений Иванович Кретов, [sibvolna2005@yandex.ru](mailto:sibvolna2005@yandex.ru); адрес: ул. Речкуновская, 15, Новосибирск, Россия, 630055

Corresponding author: Kretov Evgeny I., [sibvolna2005@yandex.ru](mailto:sibvolna2005@yandex.ru); address: 15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630055

в частоте бинарного рестеноза между российским сиролимус-выделяющим стентом с биодеградируемым покрытием и эверолимус-выделяющим стентом с постоянным полимером через 12 мес. после имплантации ( $p>0,05$ ).

**Ключевые слова**

Коронарный стент • Оптическая когерентная томография • Неинтимальное заживление • Доклиническое исследование

Поступила в редакцию: 17.02.2020; поступила после доработки: 29.02.2020; принята к печати: 02.03.2020

## CLINICAL RATIONALE AND EXPERIMENTAL FEASIBILITY OF THE FIRST NATIONAL DRUG-ELUTING STENT PLATFORM

E.I. Kretov<sup>1</sup>✉, V.I. Baystrukov<sup>1</sup>, A.A. Boykov<sup>1</sup>, D.U. Malaev<sup>1</sup>, M.B. Vasilyeva<sup>1</sup>,  
D.S. Sergeevichev<sup>1</sup>, V.V. Demin<sup>2</sup>, D.V. Demin<sup>2</sup>, D.V. Trebushat<sup>3</sup>, K.V. Kozyr<sup>1</sup>, A.R. Tarkova<sup>1</sup>,  
A.A. Prokhorikhin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630055; <sup>2</sup>State Budgetary Healthcare Institution “Orenburg Regional Clinical Hospital”, 23, Aksakova St., Orenburg, Russian Federation, 460018; <sup>3</sup>Angioline Interventional Device, LCC, 18, Inzhenernaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630090

**Highlights**

- Rationale for the clinical use of the Russian coronary stent “Calypso” (“Angioline” LLC, Russian Federation) for treating patients with coronary artery disease is provided.
- Neointimal healing pattern of the Russian drug-eluting stent is evaluated.

**Background**

The availability of drug-eluting stents with evidence-based clinical safety and efficacy produced in the Russian Federation is one of the relevant goals for successful treating of patients with coronary artery disease, including acute coronary syndrome.

**Aim**

To confirm clinical rationale and experimental feasibility of the first Russian drug-eluting stent, Calypso (Angioline, LLC, Russian Federation), for the clinical practice.

**Methods**

The study included four phases. The first phase was aimed at selecting the optimal stent platform with superior healing properties. Then, the selected Russian coronary stents based on the optimal platforms underwent preclinical studies. The third phase included the clinical assessment using optical coherence tomography (OCT) in order to confirm the preclinical results. The last phase was focused on assessing clinical safety and efficacy of the Russian coronary stent based on the comparative analysis of angiographic findings within the 12-months follow-up.

**Results**

At the first phase, biodegradable polymer sirolimus-eluting stent showed superior healing properties in comparison with the healing score of  $18\pm 14.97$  for Orsiro stents (Biotronik, Germany) versus  $25.6\pm 1.0$  for Xience stents (Abbott Vascular, USA) versus  $32.5\pm 20.3$  for Synergy (Boston Scientific, USA),  $p<0.001$ . The Russian stent consistently demonstrated a high healing profile in preclinical and OCT clinical studies. The results of the comparative clinical study proved the clinical safety and efficacy of the Russian stent that was similar to the best foreign stents. None of the differences in the incidence of binary restenosis were found between the groups ( $p<0.05$ ).

**Conclusion**

The biodegradable polymer sirolimus-eluting stent Calypso manufactured in the Russian Federation demonstrated superior neointimal healing pattern with no signs of chronic inflammation in the experiment. This stent reported high neointimal healing properties according to the clinical OCT study. According to the angiographic findings, the incidence of binary restenosis between the Russian biodegradable polymer sirolimus-eluting stent and durable polymer everolimus-eluting stents was similar at the 12-months follow-up ( $p>0.05$ ).

**Keywords**

Coronary stent • Optical coherence tomography • Neointimal healing • Preclinical study

Received: 17.02.2020; received in revised form: 29.02.2020; accepted: 02.03.2020

## Список сокращений

ОКТ – оптическая когерентная томография ШНЗ – шкала неоинтимального заживления

## Введение

В России ежегодно имплантируют около 250 тыс. коронарных стентов [1]. При этом, несмотря на сохраняющийся прирост стентирования коронарных артерий в 12–15%, соотношение между голометаллическими и лекарственными стентами остается на уровне 1:1. Кроме того, количество интервенционных вмешательств при ишемической болезни сердца в России не достигает показателя развитых стран. Во многом это связано с высокой стоимостью импортных устройств. Ввиду этого наличие на российском рынке доступных лекарственных стентов с обоснованной клинической безопасностью и эффективностью является одним из приоритетных направлений лечения пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе с острым коронарным синдромом. При этом новые лекарственные стенты не должны нести повышенный риск устройство-ассоциированных осложнений в сравнении с предшественниками и должны быть оценены факторы, которые могут спровоцировать тромбоз как наиболее грозное осложнение [2–8]. Таким образом, выбор платформы и антипролиферативного агента для создания отечественного стента с лекарственным покрытием требует клиничко-экспериментального обоснования.

**Цель** представленной работы – обоснование внедрения в широкую клиническую практику российского стента с лекарственным покрытием «Калипсо» (ООО «Ангиолайн», Россия) и оценка его неоинтимального заживления.

## Материалы и методы

## План работы

Научно-исследовательская работа включала че-

тыре этапа. Целью первого этапа было определить платформу коронарного стента с наилучшими показателями неоинтимального заживления. Для этого исследованы платформы стентов с различными покрытиями (постоянным/биodeградируемым) и типами лекарственных препаратов. На основании результатов первого этапа выбрана платформа, которую затем использовали как основу для создания отечественного стента, изученного на втором этапе – в доклиническом исследовании. Третьим этапом проведена клиническая оценка неоинтимального заживления отечественного коронарного стента с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ). Четвертый этап заключался в сравнительной оценке ангиографических данных в рамках рандомизированного клинического исследования.

## Первый этап

Первый этап включал ретроспективное исследование профиля неоинтимального заживления различных платформ стентов. Устройствами исследования были: сиролимус-покрытый стент с биodeградируемым полимером Orsiro (Biotronik, Германия) – 19 пациентов, эверолимус-покрытый стент с биodeградируемым полимером Synergy (Boston Scientific, США) – 25 пациентов – и эверолимус-покрытый стент с постоянным полимером Xience (Abbott Vascular, США) – 25 пациентов (табл. 1). Через 3 мес. после включения в исследование с помощью ОКТ в качестве первичной конечной точки оценивался показатель шкалы неоинтимального заживления (ШНЗ). Вторичной конечной точкой исследования была оценка процента покрытия страт.

Таблица 1. Сравнительная характеристика исследуемых платформ стентов

Table 1. Comparative characteristics of the study stent samples

	Стент Orsiro (Biotronik, Германия) / Orsiro (Biotronik, Germany)	Стент Synergy (Boston Scientific, США) / Synergy (Boston Scientific, USA)	Стент Xience (Abbott Vascular, США) / Xience (Abbott Vascular, USA)
Материал основания / Base material	Кобальт-хром / Cobalt-chromium	Платина-хром / Platinum-chromium	Кобальт-хром / Cobalt-chromium
Носитель лекарства / Drug carrier	Биodeградируемый полимер (полимолочная кислота) / Biodegradable polymer (polylactic acid)	Биodeградируемый полимер (полимолочная кислота) / Biodegradable polymer (polylactic acid)	Постоянный полимер (фторполимер) / Durable polymer (fluoropolymer)
Характер покрытия / Coating characteristic	Циркулярное покрытие (толщина 5–7 мкм) / Circular coating (thickness 5–7 microns)	Аблминальное покрытие (толщина 4 мкм) / Abluminal coating (thickness 4 μm)	Циркулярное покрытие (толщина 7–8 мкм) / Circular coating (thickness 7–8 microns)
Антипролиферативный агент / Antiproliferative agent	Сиролимус 140 мкг/см <sup>2</sup> / Sirolimus 140 mcg/cm <sup>2</sup>	Эверолимус 100 мкг/см <sup>2</sup> / Everolimus 100 mcg/cm <sup>2</sup>	Эверолимус 100 мкг/см <sup>2</sup> / Everolimus 100 mcg/cm <sup>2</sup>
% выделения антипролиферативного агента через 3 мес. / % antiproliferative agent release after 3 months	87±2	90±2	91±2

Показатель ШНЗ рассчитывался по формуле:

$$\text{ШНЗ} = (\% \text{ИДН} \times 4) + (\% \text{МНС} \times 3) + (\% \text{НС} \times 2) + (\% \text{МС} \times 1),$$

где ИДН – интралюминальный дефект наполнения (пролабирующий тромб и т. п.); МНС – малаппозированные непокрытые страты; НС – непокрытые страты; МС – малаппозированные страты.

### Второй этап

На втором этапе двум животным имплантированы четыре отечественных сиролимус-покрытых коронарных стента с биодеградируемым полимером. Всех животных наблюдали в течение 4 мес. после включения в исследование. После завершения эксперимента проведен гистологический анализ тканей сегмента коронарной артерии с имплантированным стентом. Препараты заливались в парафин по стандартной методике, готовились поперечные гистологические срезы артерий каждой группы толщиной 5 мкм. Все стекла окрашивали гематоксилином и эозином. Фотофиксация гистологического материала проводилась на микроскопе с объективами 5 (шкала 200 мкм), 10 (шкала 100 мкм), 40 (шкала 20 мкм). Анализ образцов проводился в зоне расположения страт стента, а именно неинтимального слоя и частично медици целевой коронарной артерии. Первичной конечной точкой исследования был процент покрытия страт через 4 мес. Вторичные точки исследования: признаки хронического воспаления и тромбоза в месте имплантированных стентов.

### Третий этап

Третьим этапом проведено исследование профиля неинтимального заживления отечественного коронарного стента «Калипсо» в условиях клинической практики. Всего в исследование включено 11 пациентов. Через 4 мес. после включения с помощью ОКТ оценивали показатели ШНЗ и процент покрытия страт стента.

### Четвертый этап

Заключительным этапом выполнена сравнительная оценка безопасности и эффективности отечественного стента «Калипсо» в рандомизированном исследовании «ПАТРИОТ». В рамках данного исследования через 12 мес. наблюдения проводился ангиографический контроль в отобранной методом рандомизации группе пациентов, составившей 20% общей выборки. Ангиографическая конечная точка исследования включала частоту бинарного рестеноза и определялась как наличие стеноза  $\geq 50\%$  в целевом поражении или сегменте по данным контрольной ангиографии [9].

Через этические комитеты были проведены первый и четвертый этап (проспективные клинические исследования), второй этап проводился как

ретроспективное наблюдательное исследование. Перед включением в исследование все пациенты подписывали форму информированного согласия. Имплантацию стентов, послеоперационное и амбулаторное ведение пациентов осуществляли в соответствии с локальной клинической практикой, без дополнительных вмешательств.

### Статистический анализ

Количественные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения либо медианы и 25–75%-го перцентилей, качественные – в виде абсолютных и относительных (%) значений. Межгрупповые сравнения количественных переменных выполняли с помощью теста Стьюдента для несвязанных выборок или теста Манна – Уитни. Бинарные качественные признаки сравнивали с применением точного теста Фишера. Статистическая значимость устанавливалась при вероятности ошибки первого типа менее 5%. Все расчеты выполняли с применением программного статистического пакета IBM SPSS Statistics (версия 23).

### Результаты

Первый этап исследования включал 69 пациентов, которым выполнена имплантация эверолиму-покрытого стента с постоянным полимером Xience (Abbott Vascular, США),  $n = 25$ , эверолиму-покрытого стента с биодеградируемым полимером Synergy (Boston Scientific, США),  $n = 25$ , и сиролимус-покрытого стента с биодеградируемым полимером Orsiro (Biotronik, Германия),  $n = 19$  (табл. 2).

В общей сложности с помощью ОКТ изучено 14 366 страт через 3 мес. наблюдения. Среднее число страт, анализируемых в одном поражении, составило 208. В группе Xience изучено 4 430 страт, 177 страт на одно поражение; в группе Synergy – 4 380 страт, 175 страт на одно поражение; в группе Orsiro исследовано 5 556 страт, 292 страт на одно поражение. Через 3 мес. после имплантации стентов показатель ШНЗ в группе Orsiro составил  $18 \pm 14,97$  в сравнении с группами Xience ( $25,6 \pm 12,3$ ;  $p < 0,001$ ) и Synergy ( $32,5 \pm 20,3$ ;  $p < 0,001$ ) (табл. 3). Различий между группами 1 и 2 не отмечалось ( $p = 0,325$ ). Количество покрытых страт в группе Orsiro составило  $86 \pm 8,90\%$  в сравнении с группами Xience ( $86,12 \pm 11,84\%$ ;  $p > 0,999$ ) и Synergy ( $80,6 \pm 14,16\%$ ;  $p = 0,129$ ). Различий между группами 1 и 2 не отмечалось ( $p = 0,122$ ).

Результаты ОКТ-анализа через 3 мес. показали статистически значимое преимущество группы Orsiro в сравнении с группами Xience и Synergy по показателю первичной конечной точки, шкале неинтимального заживления.

С учетом того что на первом этапе исследования наилучший показатель заживления определен

**Таблица 2.** Основные демографические характеристики пациентов  
**Table 2.** Clinical and demographic data of the study population

Показатель / Variable	Группа 1, Xience / Group 1, Xience, n = 25	Группа 2, Synergy / Group 2, Synergy, n = 25	Группа 3, Orsiro / Group 3, Orsiro, n = 19	Сравнение групп / Group comparison	
				М (SD) % [95% ДИ] / [95% CI]	Разница [95% ДИ] / Difference [95% CI] / P
Возраст, лет / Age, years	60,12±7,33	63,08±7,33	60,3±12,45	1-2: 4 [-1; 7] 2-3: 3,0 [-2,7; 8,5] 1-3: 0,2 [-5,8; 4,8]	1-2: 0,125 2-3: 0,331 1-3: 0,943
Пол, мужской / Sex, men	22,88 [70; 96]	21,84 [65; 94]	13,68 [46; 85]	1-2: 0,7 [0,1; 4,8] 2-3: 0,4 [0,1; 2,2] 1-3: 0,3 [0; 1,7]	1-2: >0,999 2-3: 0,287 1-3: 0,144
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	6,24 [11; 43]	2,8 [2; 25]	6,32 [15; 54]	1-2: 0,3 [0; 1,8] 2-3: 5,1 [0,8; 58,8] 1-3: 1,4 [0,3; 6,8]	1-2: 0,247 2-3: 0,060 1-3: 0,735
Дислипидемия / Dyslipidemia	17,68 [48; 83]	11,44 [27; 63]	13,68 [46; 85]	1-2: 0,4 [0,1; 1,3] 2-3: 2,7 [0,7; 11,8] 1-3: 1 [0,2; 4,5]	1-2: 0,154 2-3: 0,135 1-3: >0,999
Постинфарктный кардиосклероз / Postinfarction cardiosclerosis	13,52 [33; 70]	11,44 [27; 63]	6,32 [15; 54]	1-2: 0,7 [0,2; 2,5] 2-3: 0,6 [0,1; 2,4] 1-3: 0,4 [0,1; 1,7]	1-2: 0,778 2-3: 0,535 1-3: 0,227
ЧКВ в анамнезе / Prior PCI	12,48 [30; 67]	15,60 [41; 77]	12,63 [41; 81]	1-2: 1,6 [0,5; 5,8] 2-3: 1,1 [0,3; 4,7] 1-3: 1,8 [0,5; 7,5]	1-2: 0,571 2-3: >0,999 1-3: 0,372
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	21,84 [65; 94]	24,96 [80; 99]	16,84 [62; 94]	1-2: 4,4 [0,4; 23,4] 2-3: 0,2 [0; 3,2] 1-3: 1 [0,1; 7,9]	1-2: 0,349 2-3: 0,300 1-3: >0,999
Фракция выброса левого желудочка / Left ventricular ejection fraction	62,04±7,95	56,8±15,56	56±15,57	1-2: -3 [-13; 3] 2-3: -1,1 [-10,1; 9,6] 1-3: 4,1 [-3,1; 11,6]	1-2: 0,264 2-3: 0,789 1-3: 0,245
Длина стента, мм / Stent length, mm	18,92±7,45	18,16±7,21	27,2±15,12	1-2: -1 [-5; 3] 2-3: -5,1 [-12,7; 2,2] 1-3: -3,7 [-11,8; 3,1]	1-2: 0,726 2-3: 0,184 1-3: 0,286
Диаметр стента, мм / Stent diameter, mm	3,9±0,2	3,94±0,17	3,2±0,44	1-2: 0 [0; 0] 2-3: 0,7 [0,5; 0,9] 1-3: 0,7 [0,5; 0,9]	1-2: 0,531 2-3: <0,001 1-3: <0,001
Давление на стент, атм / Pressure to stent, atm	13,44±3,34	13,64±3,17	12,8±2,22	1-2: 0 [-2; 2] 2-3: 1,1 [-1; 2,9] 1-3: 1 [-1,3; 3,0]	1-2: 0,860 2-3: 0,342 1-3: 0,553
Преддилатация / Predilation	13,52 [33; 70]	8,32 [17; 52]	12,63 [41; 81]	1-2: 0,4 [0,1; 1,6] 2-3: 3,5 [0,9; 15,4] 1-3: 1,6 [0,4; 6,4]	1-2: 0,252 2-3: 0,066 1-3: 0,547
Постдилатация / Post-dilatation	17,68 [48; 83]	20,80 [61; 91]	2,11 [3; 31]	1-2: 1,9 [0,4; 8,7] 2-3: 0 [0; 0,2] 1-3: 0,1 [0; 0,3]	1-2: 0,520 2-3: <0,001 1-3: <0,001

**Примечание:** ДИ – доверительный интервал; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; М (SD) – среднее значение и стандартное отклонение

**Note:** CI – Confidence Interval; PCI – percutaneous coronary intervention.

**Таблица 3.** Данные ОКТ-исследования через 3 мес. наблюдения

**Table 3.** OCT findings at 3 months follow-up

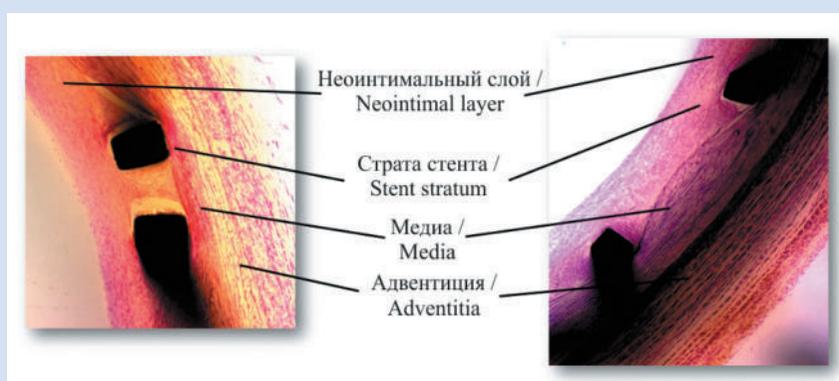
Показатель / Variable	Группа 1, Xience / Group 1, Xience, n = 25	Группа 2, Synergy / Group 2, Synergy, n = 25	Группа 3, Orsiro / Group 3, Orsiro, n = 19	Сравнение групп / Group comparison	
				М (SD)	Разница [95% ДИ] / Difference [95% CI] / P
Процент покрытия страт / Percentage of stratum coverage	86,12±11,84	80,6±14,16	86,0±8,90	1-2: -6 [-13; 2] 2-3: -6[-15; 2,6] 1-3: 0 [-7,85; 6,13]	1-2: 0,122 2-3: 0,129 1-3: >0,999
Шкала неинтимального заживления / Neointimal healing scale	25,6±12,3	32,5±20,3	18,0±14,97	1-2: 4,23 [-5,5; 14,87] 2-3: -10 [-19,2; -1,1] 1-3: -7 [-18,3; 0]	1-2: 0,325 2-3: <0,001 1-3: <0,001

**Примечание:** М (SD) – среднее значение и стандартное отклонение.

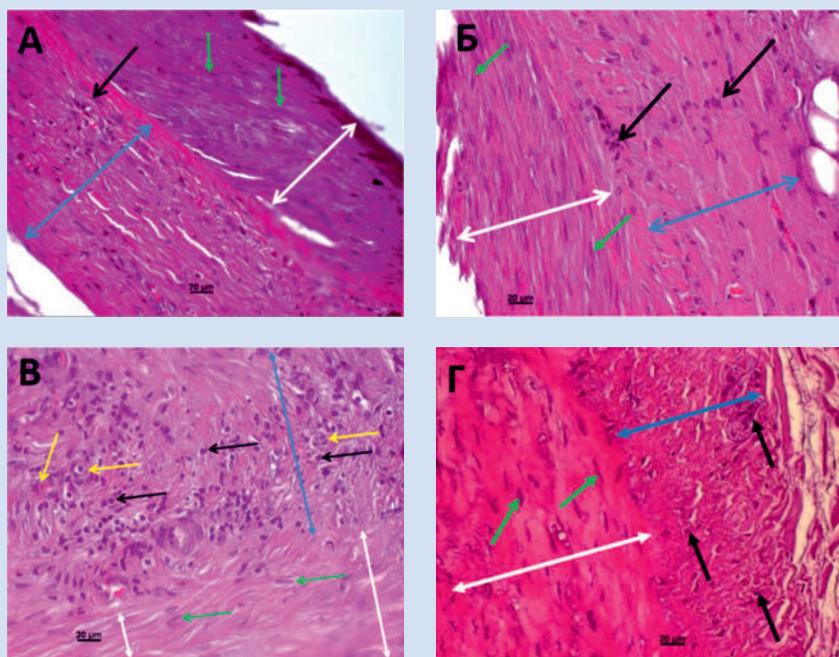
в группе стента Orsiro, для изучения неинтимального заживления отечественного стента «Калипсо» выбрана платформа сиролимус-покрытого стента с биodeградируемым полимером.

На втором этапе после завершения периода наблюдения 4 мес. животные с имплантированными стентами выводились из эксперимента с последующим гистологическим анализом стентированных участков артерии. Анализ данных включал определение признаков первичной и вторичных точек при оценке неинтимального покрытия (комплекса соединительнотканых волокон и клеток фибробластного и гладкомышечного рядов, расположенного на поверхности собственной стенки сосуда и обращенного в просвет сосуда), ткани в пределах страт стента и меди (рис. 1).

На всех образцах стентов неоинтима четко сформирована и полностью покрывала площадь страт (каркаса) стентов. Структура неоинтимы была двухслойной: первый слой (ближний к просвету сосуда) представлен гладкомышечно-подобными клетками, второй (ближний к меди стенки сосуда) преимущественно состоял из коллагеновых волокон. Внутренний просвет неоинтимы характеризовался как гладкий, покрытый эндотелиальными клетками. В препаратах четко визуализировалась вновь сформированная внутренняя эластическая мембрана под слоем эндотелиальных клеток. При анализе данных отмечалось полное покрытие страт стента неоинтимальной тканью во всех случаях, ни в одном из исследуемых образцов не обнаружено признаков внутрипросветных тромбов или воспалительной реакции (рис. 2).



**Рисунок 1.** Гистологический срез стентированного участка артерии  
**Figure 1.** Typical histological image of the stented artery segment



**Рисунок 2.** Исследуемый стент 1 (А), исследуемый стент 2 (Б), исследуемый стент 3 (В), исследуемый стент 4 (Г).  
**Примечание:** Фрагмент плотного сращения неоинтимы (белая стрелка) и собственной стенки артерии (синяя стрелка). Единичные мононуклеарные клетки (черная стрелка) в зоне контакта неоинтимы и собственной стенки артерии. В зоне неоинтимы преобладают клетки фибробластного ряда (зеленая стрелка). Имеются вновь сформированные сосуды малого калибра (желтые стрелки).

**Figure 2.** Stent sample 1 (A), stent sample 2 (B), stent sample 3 (B), stent sample 4 (D)

**Note:** Neointima dense adhesions (white arrow) and the intrinsic artery wall (blue arrow). Single mononuclear cells (black arrow) in the contact zone of the neointima with the native artery wall. Fibroblast cells (green arrow) predominate in the neointima zone. Small-diameter neovessels (yellow arrows).

В третий этап исследования включено 11 пациентов, перенесших имплантацию отечественного сиролимус-покрытого стента с биодеградируемым полимером «Калипсо». Средний возраст пациентов составил  $62 \pm 5,9$  года. Все пациенты были мужского пола. Дислипидемия выявлена в 64% случаев, постинфарктный кардиосклероз в 36%, чрескожные коронарные вмешательства в анамнезе отмечены в 73% случаев. Артериальная гипертензия выявлена у всех пациентов. Длина стента составила  $27,5 \pm 6,4$  мм, диаметр стента –  $3,4 \pm 0,33$  мм, среднее давление при имплантации стента –  $10,8 \pm 2,44$  атм. Всего 3 018 страт у 11 пациентов (11 целевых поражений) изучены посредством ОКТ через 4 мес. наблюдения.

Первичная конечная точка исследования, 4-месячный показатель ШНЗ стента «Калипсо», составила  $0,76 \pm 0,56$ . Процент покрытия страт – 99,9%. Таким образом, результаты ОКТ-анализа через 4 мес. наблюдения показали практически полное заживление стентированных артерий.

Клинико-демографическая характеристика пациентов заключительного этапа работы, а также результаты клинической эффективности и безопасности отечественного сиролимус-выделяющего стента с биодеградируемым покрытием «Калипсо» опубликованы ранее [10]. В заключительной части исследования проанализированы результаты контрольной коронарографии у 121 пациента (83 пациента – группа «Калипсо», 38 пациентов – группа Xience Prime). Определены ангиографические характеристики 195 целевых поражений (126 – группа «Калипсо», 69 – группа Xience Prime) (табл. 4).

Статистически значимой разницы между группами по минимальному диаметру просвета сосуда до и после имплантации стента, степени стеноза в зоне целевого поражения и локализации целевого

поражения не наблюдалось ( $p > 0,05$ ). Частота возникновения бинарного рестеноза статистически значимо между группами не различалась ( $p > 0,05$ ).

### Обсуждение

Результаты сравнительного анализа внутрисудистой характеристики стентов и профиля неинтимального покрытия между тремя различными платформами стентов с лекарственным покрытием показали, что сиролимус-выделяющий стент с биодеградируемым покрытием имеет лучшие характеристики профиля заживления через 3 мес. после имплантации. По истечении срока наблюдения показатель ШНЗ был лучшим в группе сиролимус-покрытого стента с биодеградируемым покрытием и составил  $18,0 \pm 14,97$  при среднем значении покрытых страт  $86,0 \pm 8,90\%$ . Полученные данные послужили основанием для выбора биодеградируемого полимера в качестве платформы для отечественного стента и сиролимуса в качестве лекарственного препарата.

По результатам доклинического исследования установлено, что после 4 мес. наблюдения все образцы были покрыты неоинтимальной тканью на 100%. Ни в одном случае на клеточном и тканевом уровнях не выявлено признаков хронического воспаления: можно предположить, что полимер стента с лекарственным препаратом не содержит веществ, провоцирующих локальную воспалительную реакцию и, соответственно, отсроченную эндотелизацию страт стента. Несмотря на обнадеживающие данные доклинического исследования, положительное влияние выбранной платформы на процесс заживления сосудистой стенки требовало подтверждения в клинической практике. Для этого третьим этапом проведен анализ неоинтимального покрытия российского стента «Калипсо» в клинической практике.

**Таблица 4.** Результаты качественного анализа ангиографических данных  
**Table 4.** Results of the qualitative analysis of the angiographic findings

			Группа «Калипсо» / Calypso group, n = 126	Группа Xience / Xience group, n = 69	P
Минимальный диаметр просвета артерии / Minimum artery diameter	До имплантации / Before implantation	M (SD)	$0,73 \pm 0,52$	$0,63 \pm 0,45$	0,206
		Медиана Q1:Q3 / Median Q1:Q3	0,72 [0,40:0,94]	0,61 [0,30:0,90]	
	После имплантации / After implantation	M (SD)	$2,85 \pm 0,49$	$2,84 \pm 0,45$	0,991
		Медиана Q1:Q3 / Median Q1:Q3	2,75 [2,50:3,20]	2,80 [2,52:3,10]	
Степень стеноза / Stenosis severity		M (SD)	$76,45 \pm 15,30$	$78,85 \pm 13,94$	0,429
		Медиана Q1:Q3 / Median Q1:Q3	74,10 [65,00:84,95]	76,44 [67,33:91,48]	
Бинарный рестеноз / Binary restenosis			7 (5,56)	0 (0,00)	0,053
Локализация стента / Stent localization	ПНА / LAD	n (%)	64 (50,79)	30 (43,48)	0,371
	ПКА / RCA		35 (27,78)	19 (27,54)	0,999
	ОА / Cx		24 (19,05)	19 (27,54)	0,07
	СтЛКА / LMCA		3 (2,38)	1 (1,45)	0,999

**Примечание:** ОА – основная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; СтЛКА – ствол левой коронарной артерии; M (SD) – среднее значение и стандартное отклонение; Q1:Q3 – первый и третий квартили.  
**Note:** Cx – circumflex artery; LAD – left anterior descending; LMCA – left main coronary artery; RCA – right coronary artery.

Через 4 мес. показатель ШНЗ изучаемого стента составил  $0,76 \pm 0,56$ . Процент покрытия страт – 99,9%. Полученные результаты как в доклиническом, так и клиническом исследованиях позволяют сделать вывод о высоких показателях биосовместимости и неинтимального заживления исследуемой отечественной платформы после имплантации. Это характеризует выбранную платформу как обладающую высоким профилем безопасности, поскольку риск тромбоза стента сведен к минимуму. С другой стороны, высокие показатели неинтимального заживления на ранних этапах могут свидетельствовать о риске избыточной гиперплазии неинтимы в отдаленные периоды наблюдения.

С целью опровержения данного предположения проведен анализ ангиографических данных сравнительного исследования безопасности и эффективности отечественного сиролimus-покрытого стента (исследование «ПАТРИОТ»). Согласно данным исследования, не выявлено достоверной разницы по частоте возникновения бинарного рестеноза между отечественным сиролimus выделяющим стентом с биодеградируемым покрытием и эверолимус выделяющим стентом с постоянным полимером через 12 месяцев после имплантации ( $p > 0,05$ ).

Следует отметить, что в исследовании не выявлено разницы по клиническим точкам, косвенно связанным с ангиографическими данными, так как не установлено разницы по показателям реваскуляризации целевого сосуда по клиническим показаниям, что косвенно подтверждает гипотезу о низком риске рестеноза российского стента. Кроме того, в ранее проведенных регистровых исследованиях не выявлены признаки повышенного риска рестеноза отечественного стента с лекарственным покрытием [11, 12].

## Заключение

Отечественный сиролimus-покрытый стент с биодеградируемым покрытием «Калипсо» характеризуется высоким уровнем неинтимального

заживления по данным клинического исследования с использованием ОКТ. По данным ангиографического контроля не выявлено статистически значимой разницы в частоте бинарного рестеноза между российским сиролimus- выделяющим стентом с биодеградируемым покрытием «Калипсо» и эверолимус-выделяющим стентом с постоянным полимером Xience через 12 мес. после имплантации ( $p > 0,05$ ). Таким образом, отечественный стент, разработанный на базе сиролimus-выделяющей платформы с биодеградируемым покрытием, продемонстрировал высокий уровень эндотелизации страт, а также клинической безопасности и эффективности, ввиду чего его внедрение в клиническую практику можно считать обоснованным.

## Конфликт интересов

Е.И. Кретов заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.И. Байструков заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Бойков заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.У. Малаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Б. Васильева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.С. Сергеевичев заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.В. Демин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.В. Демин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.В. Требушат является сотрудником ООО «Ангиолайн интервенционал девайс» – компании-производителя исследуемого стента (Новосибирск, Российская Федерация). К.В. Козырь является сотрудником ООО «Ангиолайн интервенционал девайс» – компании-производителя исследуемого стента (Новосибирск, Российская Федерация). А.Р. Таркова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Прохорихин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Финансирование

Исследование четвертого этапа проводилось при финансовой поддержке ООО «Ангиолайн интервенционал девайс».

## Информация об авторах

*Кретов Евгений Иванович*, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация;

*Байструков Виталий Игоревич*, кандидат медицинских наук, врач рентгенэндоваскулярной диагностики и лечению Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация;

*Бойков Андрей Александрович*, стажер исследователь Федерального государственного бюджетного учреждения

## Author Information Form

*Kretov Evgeny I.*, PhD, leading researcher at the Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation;

*Baystrukov Vitaliy I.*, PhD, interventional cardiologist at the Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation;

*Boykov Andrey A.*, research assistant at the Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Healthcare

«Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация;

*Малаев Дастан Урматович*, аспирант Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация;

*Васильева Мария Борисовна*, научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация;

*Сергеевичев Давид Сергеевич*, научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация;

*Демин Виктор Владимирович*, доктор медицинских наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Оренбургская областная клиническая больница», Оренбург, Российская Федерация;

*Демин Дмитрий Викторович*, врач рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Оренбургская областная клиническая больница», Оренбург, Российская Федерация;

*Требушат Дмитрий Владимирович*, руководитель разработок компании «Ангиолайн интервенционал девайс», Новосибирск, Российская Федерация;

*Козырь Константин В.*, стажер-исследователь Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация;

*Таркова Александра Романовна*, кандидат медицинских наук, сердечно-сосудистый хирург Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация;

*Прохорихин Алексей Андреевич*, стажер-исследователь Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация.

of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation;

*Malaev Dastan U.*, PhD student at the Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation;

*Vasilyeva Maria B.*, researcher at the Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation;

*Sergeevichev David S.*, researcher at the Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation;

*Demin Viktor V.*, PhD, Head of the Interventional Cardiology Department, State Budgetary Healthcare Institution “Orenburg Regional Clinical Hospital”, Orenburg, Russian Federation;

*Demin Dmitry V.*, interventional cardiologist at the State Budgetary Healthcare Institution “Orenburg Regional Clinical Hospital”, Orenburg, Russian Federation;

*Trebushat Dmitry V.*, Head of the R&D Department, Angioline Interventional Device, LCC, Novosibirsk, Russian Federation;

*Kozyr Konstantin V.*, research assistant at the Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation;

*Tarkova Alexandra R.*, PhD, cardiovascular surgeon at the Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation;

*Prokhorikhin Alexey A.*, research assistant at the Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation.

#### Вклад авторов в статью

*КЕИ* – получение данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*БВИ* – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

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

*МДУ* – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*ВМБ* – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для

#### Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

публикации, полная ответственность за содержание;

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

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

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

*ТДВ* – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*ККВ* – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*ТАР* – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*ПАА* – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

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

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

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

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

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

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

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алекаян Б. Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В., Карапетян Н.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации-2017 год. Эндоваскулярная хирургия. 2018; 5(2): 93-240. doi: 10.24183/2409-4080-2018-5-2-93-240
2. Byrne R. A., Joner M., Kastrati A. Polymer coatings and delayed arterial healing following drug-eluting stent implantation. *Minerva cardioangiologica*. 2009; 57(5): 567-584.
3. Cook S., Wenaweser P., Togni M., Billinger M., Morger C., Seiler C., Vogel R., Hess O., Meier B., Windecker S. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation*. 2007; 115 (18): 2426-2434. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.658237
4. Iakovou I., Schmidt T., Bonizzi E., Ge L., Sangiorgi G.M., et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *Jama*. 2005; 293(17): 2126-2130.
5. Joner M., Finn A.V., Farb A., Mont E.K., Kolodgie F.D., Ladich E., Kutys R., Skorija K., Gold H.K., Virmani R. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 48 (1): 193-202. doi: 10.1016/j.jacc.2006.03.042
6. Daemen J., Wenaweser P., Tsuchida K., Abrecht L., Vaina S., Morger C., et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *The Lancet*. 2007; 369 (9562): 667-678. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60314-6
7. Moreno R., Fernández C., Hernández R., Alfonso F., Angiolillo D.J., Sabaté M. et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005; 45 (6): 954-959. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.11.065
8. Nebeker J. R., Virmani R., Bennett C.L., Hoffman J.M., Samore M.H., Alvarez J. et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of

available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006. 47 (1): 175-181. doi: 10.1016/j.jacc.2005.07.071

9. Прохорихин А. А., Верин В.В., Осиев А.Г., Ганюков В.И., Протопопов А.В., Демин В.В., Абугов С.А., Байструков В.И., Гражданкин И.О., Пономарев Д.Н., Кретов Е.И. Простое слепое проспективное рандомизированное мультицентровое исследование эффективности и безопасности сиролимус-доставляющего коронарного стента «Калипсо» по сравнению с эверолимус-доставляющим стентом Xience Prime: дизайн и обоснование клинического исследования «ПАТРИОТ». *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2016; 20(4): 96-101. doi: 10.21688/1681-3472-2016-4-96-101

10. Прохорихин А. А., Байструков В. И., Гражданкин И. О., Пономарев Д. Н., Верин В. В., Осиев А. Г., Ганюков В. И., Протопопов А. В., Демин В. В., Абугов С. А., Бойков А. А., Малаев Д. У., Караськов А. М., Покушалов Е. А., Кретов Е. И. Простое слепое проспективное рандомизированное мультицентровое исследование эффективности и безопасности сиролимус-доставляющего коронарного стента «Калипсо» и эверолимус-доставляющего коронарного стента XiencePrime: результаты исследования «ПАТРИОТ». *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2017;21(3):76-85. doi: 10.21688/1681-3472-2017-3-76-85

11. Воробьев В. Л. , А. А. Семенихин , Н. И. Грачев , В. В. Верин. Проспективное исследование однолетних клинических результатов использования коронарного стента «Калипсо» у пациентов с острым коронарным синдромом. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2017; 21(1): 44-49. doi: 10.21688/1681-3472-2017-1-44-49

12. Лопотовский П. Ю., Пархоменко М. В., Коков Л. С. Предварительные результаты Регистра ретроспективного исследования практики применения российских стентов "Синус" и "Калипсо". *Вестник Росздравнадзора*. 2015; 5: 44-49.

## REFERENCES

1. Alekyan B.G., Grigor'yan A.M., Staferov A.V., Karapetyan N.G. Endovascular diagnostics and treatment in the russian federation (2017). *Russian journal of Endovascular surgery*. 2018; 5(2): 93-240. (In Russian)

2. Byrne R. A., Joner M., Kastrati A. Polymer coatings and delayed arterial healing following drug-eluting stent implantation. *Minerva cardioangiologica*. 2009; 57(5): 567-584.
3. Cook S., Wenaweser P., Togni M., Billinger M., Morger C., Seiler C., Vogel R., Hess O., Meier B., Windecker S. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation*. 2007; 115 (18): 2426-2434. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.658237
4. Iakovou I., Schmidt T., Bonizzi E., Ge L., Sangiorgi G.M., et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *Jama*. 2005; 293(17): 2126-2130.
5. Joner M., Finn A.V., Farb A., Mont E.K., Kolodgie F.D., Ladich E., Kutys R., Skorija K., Gold H.K., Virmani R. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 48 (1): 193-202. doi: 10.1016/j.jacc.2006.03.042
6. Daemen J., Wenaweser P., Tsuchida K., Abrecht L., Vaina S., Morger C., et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *The Lancet*. 2007; 369 ( 9562): 667-678. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60314-6
7. Moreno R., Fernández C., Hernández R., Alfonso F., Angiolillo D.J., Sabaté M. et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005; 45 (6): 954-959. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.11.065
8. Nebeker J. R., Virmani R., Bennett C.L., Hoffman J.M., Samore M.H., Alvarez J. et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006. 47 (1): 175-181. doi: 10.1016/j.jacc.2005.07.071
9. Prokhorikhin A.A., Verin V.V., Osiev A.G., Ganyukov V.I., Protopopov A.V., Dyomin V.V., Abugov S.A., Baystrukov V.I., Grazhdankin I.O., Ponomaryov D.N., Kretov E.I. Prospective rAndomized, single-blind, mulTicenter control clinical study of sirolimus-eluting coRonary stent "Calypso" vs everolimus-elutIng cOronary sTent "Xience Prime": design and rationale for "PATRIOT" trial. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2016; 20(4): 96-101. doi: 10.21688/1681-3472-2016-4-96-101 (in Russian)
10. Prokhorikhin A.A., Baystrukov V.I., Grazhdankin I.O., Ponomarev D.N., Verin V.V., Osiev A.G., Ganyukov V.I., Protopopov A.V., Dyomin V.V., Abugov S.A., Boykov A.A., Malaev D.U., Karaskov A.M., Pokushalov E.A., Kretov E.I. Prospective randomized, single-blind, mulTicenter study of sirolimus-eluting coronary stent "Calypso" vs everolimus-eluting coronary stent "XiencePrime": results of the PATRIOT trial. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2017;21(3):76-85. doi: 10.21688/1681-3472-2017-3-76-85 (In Russian)
11. Vorobev V.L., Semenihih A.A., Grachev N.I., Verin V.V. Clinical outcomes of one-year prospective study on application of Calypso coronary stents in patients with acute coronary syndrome. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 21(1): 44-49. doi: 10.21688/1681-3472-2017-1-44-49 (In Russian)
12. Lopotovskiy P.Y., Parkhomenko M.V., Kokov L.S. Preliminary results of a retrospective study register for the use of Russian stents "Sinus" and "Calypso". *Vestnik Roszdravnadzora*. 2015; 5: 44-49. (In Russian)

---

**Для цитирования:** Е.И. Кретов, В.И. Байструков, А.А. Бойков, Д.У. Малаев, М.Б. Васильева, Д.С. Сергеевичев, В.В. Демин, Д.В. Демин, Д.В. Требушат, К.В. Козырь, А.Р. Таркова, А.А. Прохорихин. Клинико-экспериментальное обоснование выбора платформы первого отечественного стента с лекарственным покрытием. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020; 9 (1): 52-62. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-1-52-62

**To cite:** E.I. Kretov, V.I. Baystrukov, A.A. Boykov, D.U. Malaev, M.B. Vasilyeva, D.S. Sergeevichev, V.V. Demin, D.V. Demin, D.V. Trebushat, K.V. Kozyr, A.R. Tarkova, A.A. Prokhorikhin. *Clinical rationale and experimental feasibility of the first national drug-eluting stent platform. Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020; 9 (1): 52-62. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-1-52-62

---

УДК 616.126.3-007-1-089.844

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-1-63-73

## ВЛИЯНИЕ БИОЦИДНЫХ РАСТВОРОВ И ВЛАЖНОГО ХРАНЕНИЯ ТКАНЕЙ НА БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СТЕНКИ АОРТЫ У СВИНЕЙ

М.Б. Васильева<sup>1</sup> ✉, Е.В. Кузнецова<sup>1</sup>, Я.Л. Русакова<sup>1</sup>, Е.В. Чепелева<sup>1</sup>, А.А. Докучаева<sup>1</sup>,  
Л.Н. Букреева<sup>2</sup>, Д.С. Сергеевичев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Речкуновская 15, Новосибирск, Российская Федерация, 630055; <sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт геологии и минералогии имени В.С. Соболева Сибирского отделения Российской академии наук, пр. Академика Коптюга 3, Новосибирск, Российская Федерация, 630090

### Основные положения

- Исследовано влияние длительного влажного хранения материалов для трансплантации клапана сердца в биоцидных растворах различного состава на выраженность деградации соединительнотканного каркаса образцов.
- В эксперименте *in vivo* оценено накопление кальция в материалах для трансплантации клапана сердца после длительного хранения в биоцидных растворах различного состава.

<b>Цель</b>	Оценить влияние длительного влажного хранения фрагментов стенок аорт свиньи в биоцидных растворах (глутаральдегиде, коктейле антибиотиков, смеси спирта-глицерина, комплексном спиртовом растворе) на выраженность деградации соединительнотканного каркаса образцов и его способность аккумулировать соли кальция при подкожной имплантации мелким лабораторным животным в динамике (1 и 3 мес.).
<b>Материалы и методы</b>	Проведен гистологический анализ свежесобранного материала по истечении 50 сут. хранения в различных биоцидных растворах и после подкожной имплантации образцов крысам WAG на 1 и 3 мес. Количественное определение содержания кальция выполнено методом атомно-абсорбционной спектроскопии после 3 мес. подкожной имплантации экспериментальной ткани.
<b>Результаты</b>	По данным гистологического анализа образцов после хранения в экспериментальных средах выявлено, что в группах глутаральдегида, антибиотиков и комплексного спиртового раствора состояние соединительнотканного каркаса наиболее близко к норме (за исключением некоторой утраты клеточности в образцах). После месяца имплантации отмечалось прогрессирование деградации соединительной ткани, максимально выраженное в группе спирта-глицерина. После 3 мес. имплантации наиболее внешне сохранным соединительнотканнный каркас выглядел в образцах группы глутаральдегида, в то время как материал группы спирта-глицерина имел самые выраженные нарушения. Однако именно в группе глутаральдегида кальцификация стромы препарата визуально была максимальной, в группе спирта-глицерина – минимальной. Методом атомно-абсорбционной спектроскопии установлено, что содержание кальция в группах комплексного спиртового раствора и спирта-глицерина статистически значимо ниже, чем в группе глутаральдегида. Содержание кальция в группе антибиотиков не имело статистически значимых отличий от группы глутаральдегида.
<b>Заключение</b>	На основании данных комплексной оценки влияния различных сред хранения на устойчивость соединительнотканного каркаса к последующей деградации и его способности накапливать кальций можно сделать вывод, что предпочтительной средой для длительного влажного хранения ксенопротезной сосудистой ткани является комплексный спиртовой раствор.
<b>Ключевые слова</b>	Ксенографт • Трансплантация • Антимикробные свойства • Минерализация тканей • Соединительнотканнный каркас

Поступила в редакцию: 03.12.19; поступила после доработки: 27.12.19; принята к печати: 19.01.20

Для корреспонденции: Мария Борисовна Васильева, [m\\_vasilyeva@meshalkin.ru](mailto:m_vasilyeva@meshalkin.ru); адрес: ул. Речкуновская 15, Новосибирск, Россия, 630055

Corresponding author: Vasilyeva Maria B., [m\\_vasilyeva@meshalkin.ru](mailto:m_vasilyeva@meshalkin.ru); address: 15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630055

## EFFECTS OF BIOCIDAL SOLUTIONS AND WET TISSUE TREATMENT ON THE BIOLOGICAL PROPERTIES OF PORCINE AORTIC WALL

M.B. Vasilyeva<sup>1</sup> ✉, E.V. Kuznetsova<sup>1</sup>, Y.L. Rusakova<sup>1</sup>, E.V. Chepeleva<sup>1</sup>, A.A. Dokuchaeva<sup>1</sup>, L.N. Bukreeva<sup>2</sup>, D.S. Sergeevichev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630055; <sup>2</sup>Sobolev Institute of Geology and Mineralogy Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 3, Academician Koptyug Av., Novosibirsk, Russian Federation, 630090

### Highlights

- This article reports the effects of long-term wet treatment of materials for transplantation in biocide solutions of various compositions on the severity of degradation of the connective matrix of samples.
- In vivo experimental assessment of calcium in materials for heart valve transplantation after long-term treatment with biocide solutions of various compositions was performed.

<b>Aim</b>	To evaluate the effects of long-term wet treatment of porcine aortic wall fragments with biocidal solutions (glutaraldehyde, antibiotics, alcohol-glycerin mixture, complex alcohol solution (CAS)) on the severity of degradation of samples' connective matrix and their long-term ability to accumulate calcium during subcutaneous implantation in laboratory rats (1 and 3 months).
<b>Methods</b>	Histological analysis of freshly collected material was performed after 50 days of treatment with various biocidal solutions and after subcutaneous implantation of samples in small laboratory animals at 1 and 3 months. Calcium was measured with the atomic absorption spectroscopy after 3 months of subcutaneous implantation.
<b>Results</b>	Histological analysis reported that connective matrix of samples treated with glutaraldehyde, antibiotics, and CAS was similar to the native one (with the exception of partial loss of cellular components in samples). After 1 month of implantation, a moderate degradation of connective tissue was found. The treatment with the alcohol-glycerin mixture was associated with the most severe degradation. After 3 months of implantation, glutaraldehyde-treated samples had the most preserved connective matrix, while alcohol-glycerin-treated samples demonstrated severe connective matrix injury. However, severe calcific deposits were found in samples treated with glutaraldehyde, whereas mild ones were detected in samples treated with alcohol-glycerin. Atomic absorption spectroscopy reported that calcific deposits in Cas- and alcohol-glycerin-treated samples were 2.3 and 1.8 times lower than those in glutaraldehyde-treated samples. The calcium content in samples treated with antibiotics did not differ significantly from those in glutaraldehyde-treated samples.
<b>Conclusion</b>	The comprehensive analysis of the effects of various treatment media on the stability of connective matrix to subsequent degradation and its ability to accumulate calcium found that CAS was the most preferred medium for long-term wet treatment of xenoprosthetic vascular tissue.
<b>Keywords</b>	Xenograft • Transplantology • Antimicrobial properties • Tissue mineralization • Connective tissue matrix

Received: 03.12.19; received in revised form: 27.12.19; accepted: 19.01.20

### Список сокращений

АБ — антибиотики	СГ — спирт-глицерин
ГА — глутаральдегид	СТК — соединительнотканый каркас
КСР — комплексный спиртовой раствор	

### Введение

Реконструкция патологически измененного восходящего отдела аорты является одной из сложных проблем современной сердечно-сосудистой хирургии. На сегодняшний день одним из широко исполь-

зуемых методов оперативного лечения патологии клапанов сердца является их протезирование различными клапаносодержащими кондуитами [1–3]. Самый физиологичный вариант протезов для замены поврежденных элементов сердечно-сосудистой

системы – аллогенный донорский материал: обладает максимально сходными гемодинамическими характеристиками, устойчив к имеющейся у реципиента инфекции, отличается низкой тромбогенностью [4]. Также при его использовании отмечается самый высокий уровень свободы от повторных операций по поводу структурной дезорганизации ткани [1]. Однако широкое клиническое применение биологических протезов из донорского материала лимитировано ограниченной долговечностью ткани и, как следствие, структурными дисфункциями, большинство из которых обусловлено кальциевой дегенерацией [5].

Современные подходы к решению проблемы продления сроков службы донорских клапанов реализуются в нескольких направлениях, включающих улучшение их конструктивных характеристик, оптимизацию методов предимплантационной обработки и исследование факторов, потенциальное воздействующих на темпы кальцификации биоматериала [5]. До имплантации пациенту аллогraft, как правило, либо подвергают криоконсервации, либо хранят в растворе антибактериальных и фунгицидных препаратов, воздействующих на максимально возможный спектр патогенов. Как показывает опыт, оба метода не идеальны. При нарушении методики замораживания и/или оттаивания материала возможно появление зон микро- и макроповреждения структуры аллогraftа, которые могут быть обнаружены только на хирургическом этапе или же скажутся на скорости деградации соединительнотканного каркаса (СТК) и кальцификации протеза после его установки [6, 7]. Показано, что использование graftов, которые хранились в коктейле антибиотиков без криоконсервации, приводит к снижению частоты реопераций, связанных с кальцификацией и деградацией протеза [8]. При этом влажное хранение аллогraftов в растворе смеси антибиотиков возможно в течение ограниченного периода времени (не более двух недель) [9], после чего аллогraft рекомендуется заморозить для более длительного хранения. Также известно, что остаточные количества антибиотиков в ткани аллогraftа являются частой причиной аллергических реакций [10].

Таким образом, по-прежнему существует потребность в поиске универсальной биоцидной среды для хранения аллогraftов без замораживания. Такая среда должна предупреждать рост большинства типичных инфекционных агентов, сохранять исходную механическую прочность донорской ткани в течение определенного времени и полностью удаляться из ткани в течение 60 мин. На предыдущем этапе поисковых работ были выбраны растворы для исследования морфологического состояния СТК материала после хранения в данных биоцидных средах и последующей подкожной импланта-

ции мелким лабораторным животным [11].

При поиске и разработке оптимальной среды для влажного хранения исследователи сталкиваются с технической трудностью – для экспериментальной работы по подбору оптимального состава биоцидной среды требуется большое количество аллогенного материала, что по понятным причинам невозможно (помимо этических моментов существуют строгие критерии отбора посмертных донорских тканей для изъятия аллогraftов) [12]. Представленное в статье экспериментальное исследование по подбору оптимальной биоцидной среды, сохраняющей гистологическую структуру исследуемой ткани, проведено на ксеноматериале (фрагментах аорт свиней). Оценено гистологическое состояние экспериментальных тканей в течение 50 сут. хранения в четырех различных средах с биоцидными свойствами – глутаральдегиде (ГА), антибиотиках (АБ), спирте-глицерине (СГ), комплексном спиртовом растворе (КСР) – и при последующей подкожной имплантации образцов мелким лабораторным животным (крысам линии WAG) сроком на 1 и 3 мес.

## Материалы и методы

### Экспериментальный материал

В эксперименте использовали фрагменты восходящего отдела аорты свиней. Материал забирали чистым способом в цехе убоя скота мясокомбината. Полученные образцы аорт помещали в охлажденный стерильный физиологический раствор и транспортировали в лабораторию. Дальнейшие манипуляции с материалом проводили в стерильном боксе. Материал аорт был очищен от остатков прилегающих тканей и разрезан на фрагменты 5 x 5 мм (без видимых повреждений и естественных отверстий). Полученные фрагменты случайным образом распределены по исследуемым растворам (см. далее) и хранились в них в течение 50 сут. в стерильных условиях при комнатной температуре. Контрольные образцы (для оценки общего гистологического строения нативной экспериментальной ткани) фиксировали в формалине сразу после выделения. Непосредственно перед имплантацией образцы трехкратно промывали в стерильном физиологическом растворе по 20 мин. при комнатной температуре. Схема эксперимента представлена на рис. 1.

### Исследуемые растворы

Состав исследуемых растворов:

I – ГА: раствор глутаральдегида с концентрацией 0,625% в дистиллированной воде;

II – АБ: культуральная среда RPMI-1640 (ООО «БиолоТ», Россия), метронидазол 0,27 мг/мл, гентамицин 0,53 мг/мл, цефазолин 6,66 мг/мл, ампициллин 2,22 мг/мл, оксациллин 1,11 мг/мл, флуконазол 0,027 мг/мл. Через первые 48 ч раствор заменен на свежий с такими же концентрациями АБ;

III – СГ: этанол (10%) и глицерин (20%) в культуральной среде RPMI-1640 (ООО «БиолоТ», Россия);

IV – КСР: смесь, содержащая 1,2-октандиол, феноксиэтанол, сорбиновую кислоту и этанол (патент RU 2580621C1) [13].

#### Условия содержания и правила работы с экспериментальными животными

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России и проведено в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (EST № 123 от 18.03.1986 г., Страсбург), и приказом Минздрава России «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» (№ 199н от 01.04.2016 г.). Крысы линии WAG, самцы (массой  $100 \pm 10$  г), возрастом 3–4 нед. получены из ФИЦ ИЦиГ СО РАН. Животные содержались в стандартных условиях вивария и имели свободный доступ к воде и корму.

#### Подкожная имплантация образцов крысам

Фрагменты аорт ( $5 \times 5$  мм) всех групп имплантировали 19 крысам. Животных погружали в наркоз севофлюраном (Abbott Laboratories Ltd., Великобритания) с использованием аппарата искусственной вентиляции легких для мелких животных (Harvard Apparatus 683, США) и системы газовой анестезии (UgoBasile, Италия). На предварительно обработанной антисептиком спине животного делали четыре параллельных надреза и тупым способом в подкожной клетчатке формировали карманы, в которые помещали исследуемые образцы. Всего каждому животному имплантировали по четыре образца. Через месяц 4 крыс вывели из эксперимента эвтаназией с применением углекислого газа. По 4 образца каждой группы помещены в 10% раствор формалина для последующего гистологического анализа. Через 3 мес.

оставшихся 15 животных вывели из эксперимента. По 4 образца из этой партии материала взяты для гистологического анализа, оставшиеся образцы отправлены для определения количественного содержания кальция. Гистологический анализ образцов материала после хранения (50 сут.) в различных типах бицидных сред забирали на доимплантационном этапе.

#### Гистологическое исследование

Проводку материалов и приготовление парафиновых блоков выполняли по общепринятой методике. На ротационном микротоме HM 340E (Microm International GmbH, Германия) готовили гистологические срезы толщиной 5 мкм. Материалы окрашивали гематоксилином и эозином (по общепринятой методике) и выполняли окраску по Коссу (ООО «БиоВитрум», Россия) согласно рекомендациям производителя.

#### Атомно-абсорбционный метод анализа

Высушенные на воздухе образцы растворяли в 5 мл 14M  $\text{HNO}_3$  при  $70^\circ\text{C}$ . Далее смешивали 1 мл 12N  $\text{HCl}$  и 0,1 мл 25% буферного раствора  $\text{LaCl}_3$ . Содержание кальция определяли с использованием атомно-абсорбционного спектрофотометра Solaar M6 (Thermo Fisher Scientific, США). Калибровочную кривую строили по набору из стандартных растворов кальция (в восходящих концентрациях) в дистиллированной воде.

#### Статистический анализ

Результаты исследования обработаны методом вариационной статистики на программном обеспечении Statistica 8 (StatSoft Inc., США) с использованием критерия Стьюдента. Нормальность распределения и однородность дисперсии проверяли при помощи критерия Шапиро – Уилка и теста Левена. Данные на графике представлены в виде средних значений и ошибки среднего.

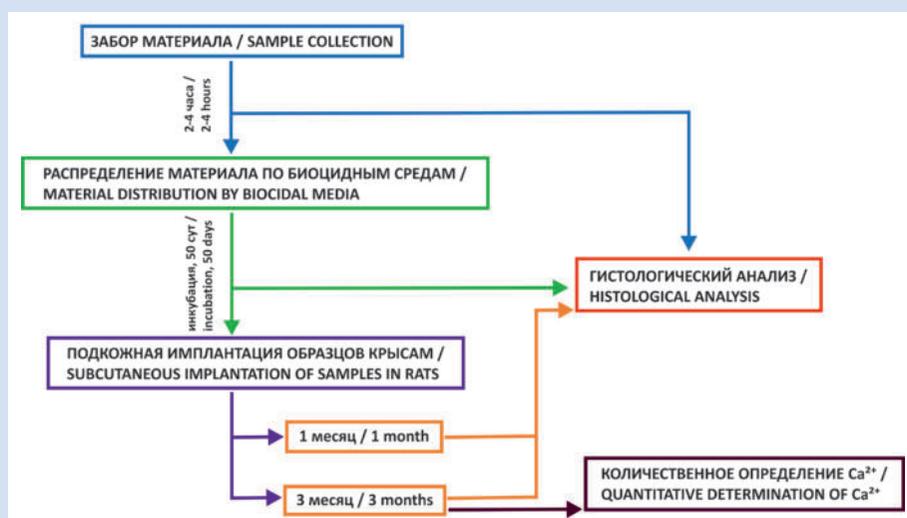


Рисунок 1. Дизайн эксперимента  
Figure 1. Experimental design

## Результаты

### Гистологическое исследование

Гистологический анализ образцов материала после хранения (50 сут.) в различных типах биоцидных сред на доимплантационном этапе показал, что клеточность во всех группах была снижена в сравнении с нативной тканью (рис. 2).

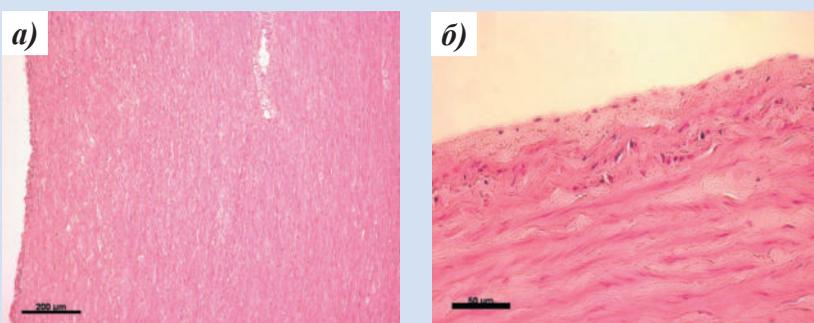
Материал групп ГА, АБ и КСР имел схожую с нативной тканью архитектуру соединительнотканного каркаса. Образцы из группы ГА были несколько уплотнены в сравнении с нативным материалом. СГ-обработанные препараты отличались заметной деградацией СТК, волокна коллагена в препаратах фрагментированы и очагами утрачены, а волокна эластина распрямлены (рис. 3).

Исследование образцов после первого месяца имплантации показало разную степень выраженности деградации СТК эксплантов. Наиболее сохранным матриксом в этот период обладал материал

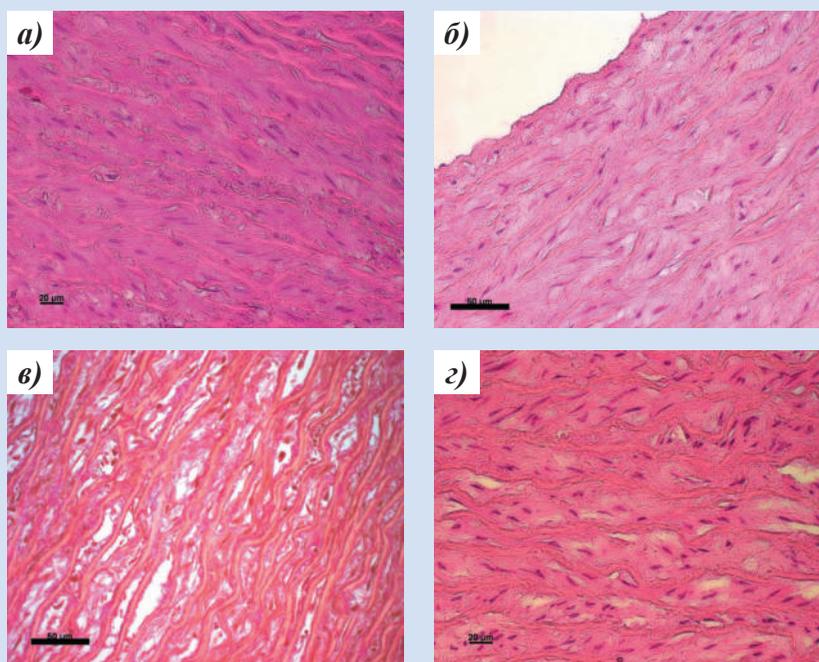
группы ГА, максимально деградированными были препараты группы СГ. Для образцов, обработанных АБ, характерны признаки межволоконного отека, для группы КСР – фрагментация эластиновых пучков на отдельных участках (рис. 4).

При визуальной оценке срезов максимальная кальцификация обнаружена в группе ГА (по глыбчато-рассыпчатому типу), минимальная – в группе СГ (единичные мелкие кристаллы, находящиеся преимущественно с адвентициальной стороны препаратов и контурирующие эластин). Препараты групп КСР и АБ продемонстрировали умеренную степень минерализации по глыбчато-рассыпчатому типу без привязки к локализации.

При анализе гистологических образцов после 3 мес. имплантации во всех группах наблюдалась деструкция СТК, максимально выраженная в группе СГ, где имелась выраженная утрата коллагеновых фибрилл, остатки которых агрегировали на измененные



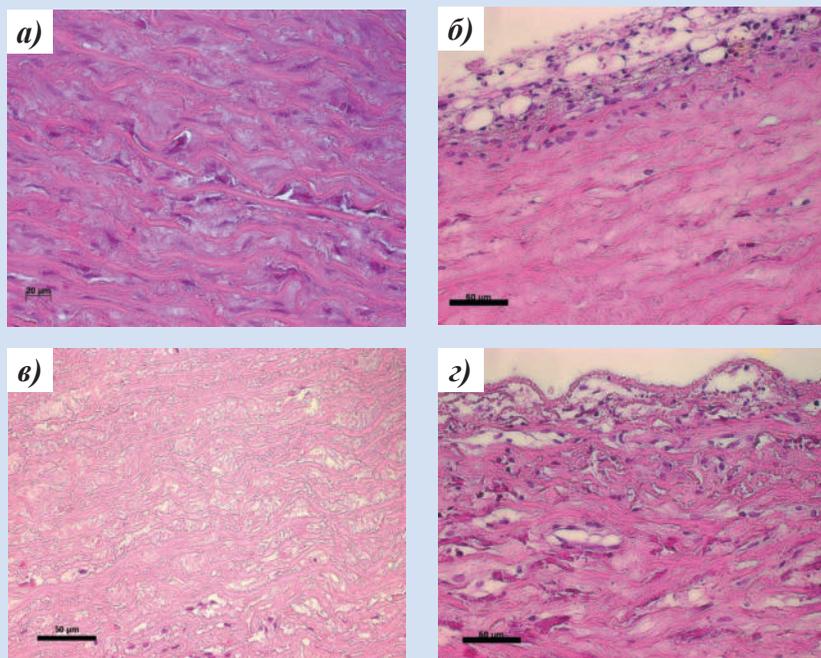
**Рисунок 2.** Структура соединительнотканного каркаса исходного материала без дополнительных обработок  
**Примечание:** а) – обзорный снимок препарата, б) – эндотелиальная поверхность, фрагмент. Окраска гематоксилином и эозином.  
**Figure 2.** Structure of native extracellular matrix without any additional processing  
**Note:** а) – typical image overview, б) – a fragment of endothelial surface. Hematoxylin - eosin staining.



**Рисунок 3.** Структура соединительнотканного каркаса после 50 дней хранения  
**Примечание:** а) глутаральдегид, б) антибиотики, в) спирт-глицерин, г) комплексный спиртовой раствор. Окраска гематоксилином и эозином.  
**Figure 3.** Structure of native extracellular matrix after a 50-day treatment  
**Note:** а) – glutaraldehyde, б) – antibiotics, в) – alcohol-glycerin mixture, г) – complex alcohol solution. Hematoxylin - eosin staining.

разглаженные эластиновые нити с формированием характерной картины, напоминающей колючую проволоку. ГА-фиксированные препараты были наиболее близки к нативным по расположению эластиновых волокон (присутствовала их микрофрагментация). Для препаратов групп АБ и КСР были свойственны

признаки межволоконного отека и гомогенизации коллагеновой компоненты, однако эти препараты отличались по состоянию эластиновых волокон – в группе АБ они менее фрагментированы, извитость сохранена; в образцах группы КСР ход волокон нарушен, отмечались множественные разрывы (рис. 5).

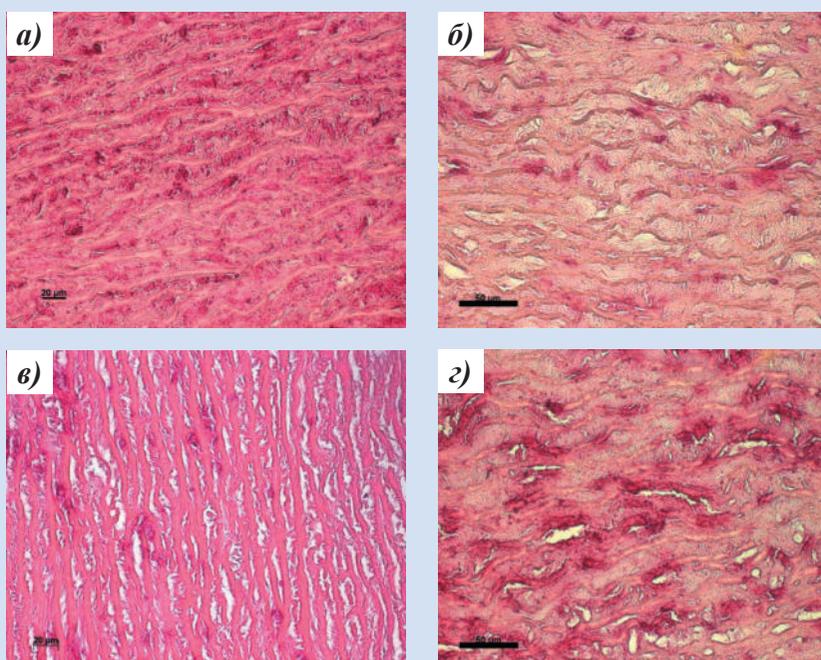


**Рисунок 4.** Состояние соединительнотканного каркаса после месяца подкожной имплантации экспериментальному животному

**Примечание:** а) глутаральдегид, б) антибиотики, в) спирт-глицерин, г) комплексный спиртовой раствор. Окраска гематоксилином и эозином.

**Figure 4.** Structure of native extracellular matrix after 1 month of subcutaneous implantation

**Note:** a) – glutaraldehyde, b) – antibiotics, c) – alcohol-glycerin mixture, d) – complex alcohol solution. Hematoxylin - eosin staining.



**Рисунок 5.** Состояние соединительнотканного каркаса спустя 3 мес. имплантации

**Примечание:** а) глутаральдегид, б) антибиотики, в) спирт-глицерин, г) комплексный спиртовой раствор. Окраска гематоксилином и эозином.

**Figure 5.** Structure of native extracellular matrix after 3 months of subcutaneous implantation

**Note:** a) – glutaraldehyde, b) – antibiotics, c) – alcohol-glycerin mixture, d) – complex alcohol solution. Hematoxylin - eosin staining.

При гистологическом исследовании образцов после 3 мес. имплантации максимальная интенсивность кальцификации стромы отмечалась в группе ГА. Отложения кальция диффузно рассеяны по всей толще препаратов как по глыбчато-рассыпчатому типу, так и в виде пылевидных частиц, что согласуется с работами, опубликованными ранее [14]. Сходные по степени минерализации результаты получены для группы АБ. Для групп КСР и СГ обнаружено наличие диффузно расположенных отложений, контурирующих эластин. Содержание солей кальция в этих группах было значительно ниже, чем в остальных (рис. 6).

Также отличительной чертой группы ГА являлось контурирование отложениями кальция не только эластиновых волокон, но и коллагена (во всех остальных группах кальций откладывался в перифибриллярное пространство и непосредственно на нити эластина).

Лимфоцитарная инфильтрация исследуемых образцов клетками реципиента не характерна для проб со сроком наблюдения месяц и представлена единичными клетками. После 3 мес. имплантации лимфоцитарная инфильтрация была более значительной. Она характерна для образцов, обработанных СГ и АБ, но наиболее выражена в группе АБ. В группе КСР лимфоцитарная инфильтрация была на уровне наблюдений первого месяца.

Наиболее плотная фиброзная капсула развивалась вокруг образцов групп СГ и АБ на сроке наблюдения 3 мес. Для остальных способов обработки развитие оформленной фиброзной капсулы не характерно в обеих временных точках, она пред-

ставлена тонкой, просветленной полоской рыхлой соединительной ткани.

#### Атомно-абсорбционный метод анализа

По данным атомно-абсорбционной спектроскопии определено, что наибольшее содержание кальция свойственно группам ГА и АБ, между которыми не выявлено статистически значимых отличий. Наименьшая степень кальцификации отмечалась в группах СГ и КСР. Статистически значимые отличия получены при сравнении групп ГА и СГ, ГА и КСР, АБ и СГ, АБ и КСР. Между СГ- и КСР-сохраненными образцами отличий не найдено (рис. 7).

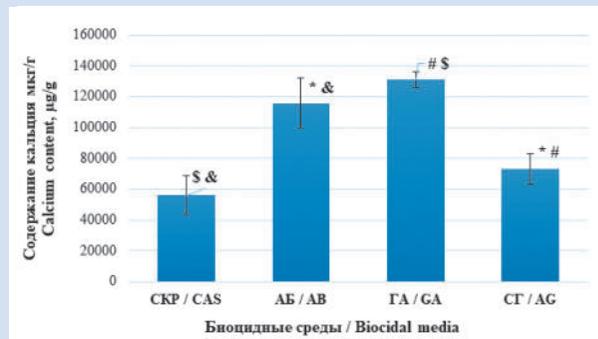


Рисунок 7. Содержание кальция в образцах различных групп фрагментов аорт свиней после трехмесячной подкожной имплантации

Примечание: АБ – антибиотики; ГА – глутаральдегид; СГ – спирт-глицерин; КСР – комплексный спиртовой раствор; \*, #, &, \$ –  $p < 0,05$

Figure 7. Calcium content in samples of porcine aortic fragments after a three-month subcutaneous implantation  
Note: AB – antibiotics; AG – alcohol-glycerin; CAS – complex alcohol solution; GA – glutaraldehyde; \*, #, &, \$ –  $p < 0,05$

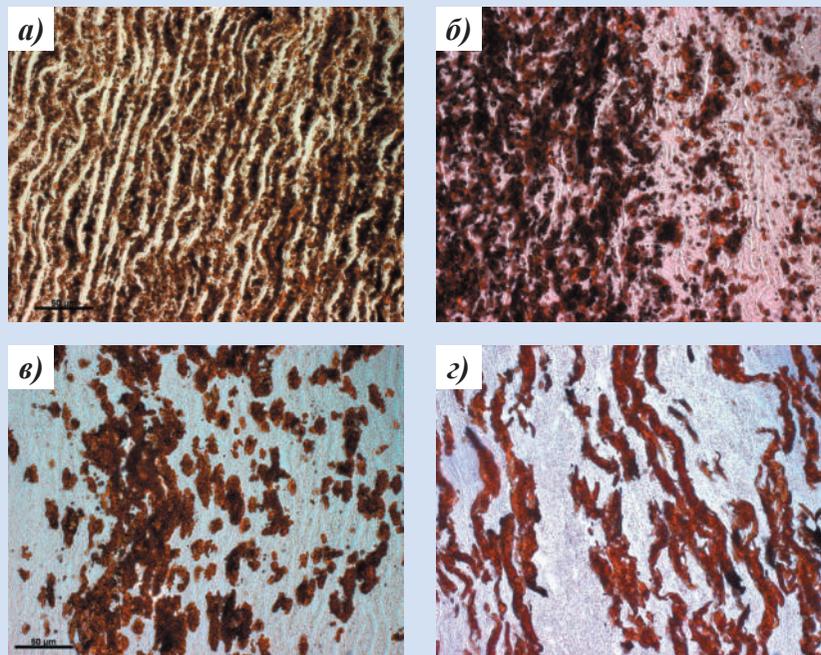


Рисунок 6. Распределение отложений солей Са через 3 мес. имплантации

Примечание: а) глутаральдегид (контурирование коллагена), б) антибиотики, в) спирт-глицерин, г) комплексный спиртовой раствор. Окраска по Коссу.

Figure 6. Calcific deposits after 3 months of subcutaneous implantation

Note: а) – glutaraldehyde, б) – antibiotics, в) – alcohol-glycerin mixture, г) – complex alcohol solution. Von Kossa staining.

## Обсуждение

Выбор представленных потенциальных сред хранения (с бицидными свойствами) сделан на основе полученных ранее результатов [10]. Согласно данным микробиологического анализа и исследования биомеханических свойств стенок аорт свиней, наиболее предпочтительной средой для длительного влажного хранения сосудов является КСР, поскольку обладает антимикробным действием и в наименьшей степени влияет на структуру сосудистой стенки. Однако длительное воздействие данного раствора на ткани стенки аорты животных еще не исследовано. Наряду с этим удовлетворительные результаты бицидной активности и в технических испытаниях проявили растворы АБ и СГ.

Группа ГА включена в исследование как «золотой стандарт» консервации ксеногенных тканей. В первую очередь нам была важна интенсивность накопления кальция в обработанной данным способом ксеноткани в модели подкожной имплантации. По нашим представлениям, идеальная среда должна иметь более низкую способность к кальцификации.

Гистологические исследования тканей проводили в сравнении с контрольной группой (фиксированные фрагменты восходящего отдела аорты свиньи), оценивая ряд основных параметров. При окраске гематоксилином и эозином определяли структурные несоответствия тканей нормальному строению, состояние СТК и взаиморасположение волокон в нем, степень инвазии лимфоцитов реципиента в строму импланта, признаки дегенеративных изменений коллагена и эластина, выраженность (клеточность и фибриллярность) окружающей эксплант капсулы. При окраске по Коссу оценивали структуру и локализацию солей кальция в образцах по отношению к слоям аортальной стенки.

Модель подкожной имплантации у молодых крыс широко используется для скрининга потенциальных стратегий по торможению кальцификации в различных тканях. Благодаря быстрому уровню метаболизма подкожная имплантация является удобным способом оценки скорости кальцификации объектов *in vivo* [15–18].

Обращает внимание, что в первой контрольной точке (50 сут. хранения до имплантации) заметно худшее состояние СТК в группе СГ, разряжение коллагеновых фибрилл, формирование межэластических пустот и снижение степени извитости эластина. После подкожной имплантации в группе СГ также отмечена выраженная и продолжающаяся дегградация СТК.

Строма материалов оставшихся групп (после длительного хранения в КСР и АБ) имела в сравнении с нативом меньшее количество клеточных

ядер, что объясняется постепенной резорбцией остатков клеток и закономерной дегградацией клеточных элементов. Однако значительных визуальных изменений в структуре коллагена и эластина не выявлено. Наши данные согласуются с работой L.C. Wollmann с соавт., в которой авторы указывают на то, что сохранность децеллюляризованного тканевого матрикса не нарушается в течение длительного срока влажного хранения (до 12 мес.) [19].

В группе ГА при окраске срезов по Коссу мы обнаружили кальций не только в проекции эластических волокон, но и коллагена. В остальных группах кальций контурировал исключительно эластин. М.Е. Tedder с соавт. сообщали, что коллагеновые каркасы из децеллюляризованного и очищенного перикарда свиньи не кальцифицировались *in vivo*, тогда как обработанные ГА каркасы были значительно минерализованы [20]. Таким образом, ГА может быть в значительной степени ответственен за кальцификацию коллагена.

Снижение интенсивности накопления кальция тканью аорты после хранения в КСР (в сравнении с ГА) совпадает с данными других исследователей [14]. Но в качестве объяснения низкого значения содержания кальция в группе СГ (как визуально на гистологических препаратах, так и при количественном измерении) нам представляется возможным следующий механизм: гидроксильные группы компонентов СГ-смеси взаимодействуют с резидуальными альдегидными группами СТК, что приводит к редукции потенциально активных зон на волокнах СТК [14] и замедлению накопления солей кальция в тканях.

## Заключение

Текущее исследование посвящено подбору универсальной бицидной среды для влажного хранения аллогraftов длительное время – 50 сут. с момента забора материала. Исследование показывает, что на данный момент не удалось объединить в одном растворе сочетание бицидных свойств, а также свойств, препятствующих кальцификации и дегградации СТК ксеноматериала. Основным недостатком классической обработки ксеноматериала глутаральдегидом является выраженная минерализация тканей. Применение КСР и СГ продемонстрировало умеренную скорость дегградации и среднюю выраженность минерализации СТК (в сравнении с обработкой глутаральдегидом). Хотя СГ-смесь вызывает повышенный клеточный ответ реципиента. Дальнейшее исследование растворов для длительного влажного хранения тканей продолжится подбором оптимальных условий хранения биологических протезов клапанов сердца с последующей имплантацией крупным лабораторным животным.

## Конфликт интересов

М.Б. Васильева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Кузнецова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Я.Л. Русакова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Чепелева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Докучаева заявляет об отсутствии конфликта инте-

ресов. Л.Н. Букреева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.С. Сергеевичев заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

### Информация об авторах

*Васильева Мария Борисовна*, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории экспериментальной хирургии и морфологии центра новых технологий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация;

*Кузнецова Елена Викторовна*, лаборант-исследователь центра новых технологий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация;

*Русакова Янина Леонидовна*, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной хирургии и морфологии центра новых технологий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация;

*Чепелева Елена Васильевна*, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной хирургии и морфологии центра новых технологий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация;

*Докучаева Анна Андреевна*, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной хирургии и морфологии центра новых технологий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация;

*Букреева Лидия Николаевна*, ведущий инженер лаборатории геохимии благородных и редких элементов (218) федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт геологии и минералогии имени В.С. Соболева Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация;

*Сергеевичев Давид Сергеевич*, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией экспериментальной хирургии и морфологии центра новых технологий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация.

### Вклад авторов в статью

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

*КЕВ* – получение данных исследования, корректировка

### Author Information Form

*Vasilyeva Maria B.*, PhD, researcher at the Laboratory of Experimental Surgery and Morphology, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation;

*Kuznetsova Elena V.*, laboratory assistant at the New Surgical Technologies Center, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation;

*Rusakova Yanina L.*, research assistant at the Laboratory of Experimental Surgery and Morphology, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation;

*Chepeleva Elena V.*, research assistant at the Laboratory of Experimental Surgery and Morphology, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation;

*Dokuchaeva Anna A.*, research assistant at the Laboratory of Experimental Surgery and Morphology, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation;

*Bukreeva Lidiya N.*, leading engineer at the Laboratory of Noble and Rare Elements, Geochemistry and Ecogeochemistry, Sobolev Institute of Geology and Mineralogy, Novosibirsk, Russian Federation;

*Sergeevichev David S.*, PhD, Head of the Laboratory of Experimental Surgery and Morphology, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation.

### Author Contribution Statement

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

*KEV* – data collection, editing, approval of the final version,

статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

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

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

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

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

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

fully responsible for the content;

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

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

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

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

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Takkenberg J.J.M., Bogers A.J.J.C. Allografts for aortic valve and root replacement: Veni vidi vici? *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2004; 2(1):97-105.
- Arabkhani B., Bekkers J.A., Andrinopoulou E.R., Roos-Hesselink J.W., Takkenberg J.J.M., Bogers A.J.J.C. Allografts in aortic position: Insights from a 27-year, single-center prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016; 152(6):1572-1579. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.08.013
- Демидов Д. П., Астапов Д. А., Богачев-Прокофьев А. В., Железнев С. И. Оценка качества жизни после протезирования аортального клапана биологическими протезами у пациентов пожилого возраста. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2017;21(3):40-47. doi: 10.21688/1681-3472-2017-3-40-47
- Спиридонов С.В., Одинцов В.О., Щетинко Н.Н., Мозгова Е.А., Гринчук И.И., Островский Ю.П. Аортальные аллогraftы в мировой кардиохирургии: исторические аспекты внедрения в клиническую практику и обзор результатов использования. *Медицинский журнал.* 2015; 1: 55-67.
- Одаренко Ю.Н., Рутковская Н.В., Рогулина Н.В., Стацев А.Н., Кокорин С.Г., Каган Е.С., Барбараш Л.С. Анализ 23-летнего опыта использования ксеноаортальных эпоксиобработанных биопротезов в хирургии митральных пороков сердца. Исследование факторов реципиента с позиций влияния на развитие кальциевой дегенерации. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015;(4):17-25.
- Lisy M., Kalender G., Schenke-Layland K., Brockbank K.G.M., Biermann A., Stock U.A. Allograft Heart Valves: Current Aspects and Future Applications. *Biopreserv Biobank.* 2017; 15(2):148-157. doi: 10.1089/bio.2016.0070
- Brockbank K.G.M., Lightfoot F.G., Song Y.C., Taylor M.J. Interstitial ice formation in cryopreserved homografts: A possible cause of tissue deterioration and calcification in vivo. *J Heart Valve Dis.* 2000; 9(2): 200-206.
- Cebotari S., Tudorache I., Ciubotaru A., Boethig D., Sarikouch S., Goerler A., Lichtenberg A., Cheptanaru E., Barnaciuc S., Cazacu A., Maliga O., Repin O., Maniuc L., Breyman T., Haverich A. Use of fresh decellularized allografts for pulmonary valve replacement may reduce the reoperation rate in children and young adults: Early report. *Circulation.* 2011; 124 (11 SUPPL 1):115-123. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.012161
- Barratt-Boyes B.G., Roche A.H.G., Subramanian R., Pemberton J.R., Whitlock R.M. Long-term follow-up of patients with the antibiotic-sterilized aortic homograft valve inserted freehand in the aortic position. *Circulation.* 1987; 75(4): 768-777.
- Gatto C., Giurgola L., D'Amato Tothova J. A suitable and efficient procedure for the removal of decontaminating antibiotics from tissue allografts. *Cell Tissue Bank.* 2013; 14(1):107-115. doi: 10.1007/s10561-012-9305-5
- Васильева М. Б., Красильникова А. А., Кузнецова Е. В., Лунина М. В., Самойлова Л. М., Русакова Я. Л., Чепелева Е. В., Докучаева А. А., Сергеевичев Д. С. Исследование альтернативных биоцидных сред для влажного хранения аллогенного материала для протезирования элементов сердечно-сосудистой системы. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2018; 22(4):95-102. doi: 10.21688/1681-3472-2018-4-95-102
- Cheung D.T., Weber P.A., Grobe A.C., Shomura Y., Choo S.J., Luo H.H., Marchion D.C., Duran C.M. A new method for the preservation of aortic valve homografts. *J Heart Valve Dis.* 2001;10(6):728-34.
- Журавлева И.Ю. Биоцидная композиция для асептического хранения консервированного протезного материала из тканей животного происхождения. Патент РФ на изобретение RU 2580621C1. Бюлл. No 10 (от 10.04.2016).
- Журавлева И.Ю., Васильева М.Б., Тимченко Т.П., Ничай Н. П., Григорьев И. А., Богачев-Прокофьев А.В. Кальцификация эластин-содержащих ксеногенных биоматериалов: влияние консервантов и бисфосфонатов. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2017;37(6):28-37.
- Zhuravleva IY, Nichay NR, Kulyabin YY, Timchenko TP, Korobeinikov AA, Polienko YF, Shatskaya SS, Kuznetsova EV, Voitov AV, Bogachev-Prokophiev AV, Karaskov AM. In search of the best xenogeneic material for a paediatric conduit: an experimental study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018; 26(5):738-744. doi: 10.1093/icvts/ivx445
- Gallyamov M. O., Chaschin I. S., Khokhlova M. A., Grigorev T. E., Bakuleva N. P., Lyutova I. G., et al. Collagen tissue treated with chitosan solutions in carbonic acid for improved biological prosthetic heart valves. *MaterSciEng.* 2014; 37:127-40. doi: 10.1016/j.msec.2014.01.017
- Eliaz N (Ed). *Degradation of Implant Materials.* New York: Springer Science+Business Media; 2012. 521p.
- Levy R J, Schoen F J, Levy J T, Nelson A C, Howard S L, Oshry L J. Biologic determinants of dystrophic calcification and osteocalcin deposition in glutaraldehyde-preserved porcine aortic valve leaflets implanted subcutaneously in rats. *Am J Pathol* 1983; 113:143-55.
- Wollmann L.C., Suss P.H., Kraft L., Stadler Ribeiro V., Noronha L., da Costa F.D.A., Tuon F.F. Histological and biomechanical characteristics of human decellularized allograft heart valves after eighteen months of storage in saline solution. *Biopreserv Biobank.* 2020; doi: 10.1089/bio.2019.0106. Готовится к публикации.
- Tedder M.E., Liao J., Weed B., Stabler C., Zhang H., Simionescu A., Simionescu D.T. Stabilized collagen scaffolds for heart valve tissue engineering. *Tissue Eng Part A.* 2009; 15:1257-1268.

## REFERENCES

1. Takkenberg J.J.M., Bogers A.J.J.C. Allografts for aortic valve and root replacement: Veni vidi vici? *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2004; 2(1):97-105.
2. Arabkhani B., Bekkers J.A., Andrinopoulou E.R., Roos-Hesselink J.W., Takkenberg J.J.M., Bogers A.J.J.C. Allografts in aortic position: Insights from a 27-year, single-center prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016; 152(6): 1572-1579.
3. Demidov D.P., Astapov D.A., Bogachev-Prokophiev A.V., Zheleznev S.I. Quality of life after aortic valve replacement with biological prostheses in elderly patients. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2017; 21(3):40-47. (in Russian). doi: 10.21688/1681-3472-2017-3-40-47
4. Spiridonov S.V., Odincov V.O., Schetinko N.N., Mozgova E.A., Grinchuk I.I., Ostrovskiy Y.P. Aortic allografts in world cardiac surgery: Historical aspects of implementation in clinical practice and review of results of use. *Medical Journal.* 2015; 1:55-67. (in Russian).
5. Odarenko Y.N., Rutkovskaya N.V., Rogulina N.V., Stasev A.N., Kokorin S.G., Kagan E.S., Barbarash L.S. Analysis of 23-year experience epoxy treated xenoaortic bioprosthesis in surgery mitral heart disease. Research factors of recipients by positions of influence on the development of calcium degeneration. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2015;(4):17-25. (in Russian).
6. Lisy M., Kalender G., Schenke-Layland K., Brockbank K.G.M., Biermann A., Stock U.A. Allograft Heart Valves: Current Aspects and Future Applications. *Biopreserv Biobank.* 2017; 15(2):148-157. doi: 10.1089/bio.2016.0070
7. Brockbank K.G.M., Lightfoot F.G., Song Y.C., Taylor M.J. Interstitial ice formation in cryopreserved homografts: A possible cause of tissue deterioration and calcification in vivo. *J Heart Valve Dis.* 2000; 9(2): 200-206.
8. Cebotari S., Tudorache I., Ciubotaru A., Boethig D., Sarikouch S., Goerler A., Lichtenberg A., Cheptanaru E., Barnaciuc S., Cazacu A., Maliga O., Repin O., Maniuc L., Breyman T., Haverich A. Use of fresh decellularized allografts for pulmonary valve replacement may reduce the reoperation rate in children and young adults: Early report. *Circulation.* 2011;124(11SUPPL.1):115-124. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.012161
9. Barratt-Boyes B.G., Roche A.H.G., Subramanian R., Pemberton J.R., Whitlock R.M. Long-term follow-up of patients with the antibiotic-sterilized aortic homograft valve inserted freehand in the aortic position. *Circulation.* 1987; 75(4):768-777.
10. Gatto C., Giurgola L., D'Amato Tothova J. A suitable and efficient procedure for the removal of decontaminating antibiotics from tissue allografts. *Cell Tissue Bank.* 2013; 14(1):107-115. doi: 10.1007/s10561-012-9305-5
11. Vasilyeva M.B., Krasilnikova A.A., Kuznetsova E.V., Lunina M.V., Samoylova L.M., Rusakova Y.L., Chepeleva E.V., Dokuchaeva A.A., Sergeevichev D.S. Alternative biocidal solutions for storage of allogeneic vascular grafts used for the replacement of cardiovascular elements. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2018;22(4):95-102. (in Russian). doi: 10.21688/1681-3472-2018-4-95-102
12. Cheung D.T., Weber P.A., Grobe A.C., Shomura Y., Choo S.J., Luo H.H., Marchion D.C., Duran C.M. A new method for the preservation of aortic valve homografts. *J Heart Valve Dis.* 2001;10(6):728-34.
13. Zhuravleva I.Y. Biocidal composition for aseptic storage of prosthetic material from animal tissue. RF patent for invention RU 2580621C1. *Bull. No. 10 (10.04.2016).*
14. Zhuravleva I.Y., Vasilieva M.B., Timchenko T.P., Kuznetsova E.V., Polienko Y.F., Nichay N.R., Grigoryev I.A., Bogachev-Prokofiev A.V. Calcification of elastin-containing xenogenic biomaterials: influence of conservants and bisphosphonates *The Siberian Scientific Medical Journal.* 2017; 37(6):28-37. (in Russian).
15. Zhuravleva I.Y., Nichay N.R., Kulyabin Y.Y., Timchenko T.P., Korobeinikov A.A., Polienko Y.F., Shatskaya S.S., Kuznetsova E.V., Voitov A.V., Bogachev-Prokophiev A.V., Karaskov A.M. In search of the best xenogenic material for a paediatric conduit: an experimental study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018; 26(5):738-744. . doi: 10.1093/icvts/ivx445
16. Gallyamov M. O., Chaschin I. S., Khokhlova M. A., Grigorev T. E., Bakuleva N. P., Lyutova I. G., et al. Collagen tissue treated with chitosan solutions in carbonic acid for improved biological prosthetic heart valves. *MaterSciEng.* 2014; 37:127-40. doi: 10.1016/j.msec.2014.01.017
17. Eliaz N (Ed). *Degradation of Implant Materials.* New York: Springer Science+Business Media; 2012.521p.
18. Levy R J, Schoen F J, Levy J T, Nelson A C, Howard S L, Oshry L J. Biologic determinants of dystrophic calcification and osteocalcin deposition in glutaraldehyde-preserved porcine aortic valve leaflets implanted subcutaneously in rats. *AmJPathol* 1983; 113: 143-55.
19. Wollmann L.C., Suss P.H., Kraft L., Stadler Ribeiro V., Noronha L., da Costa F.D.A., Tuon F.F. Histological and biomechanical characteristics of human decellularized allograft heart valves after eighteen months of storage in saline solution. *Biopreserv Biobank.* 2020; doi: 10.1089/bio.2019.0106. In press.
20. Tedder M.E., Liao J., Weed B., Stabler C., Zhang H., Simionescu A., Simionescu D.T. Stabilized collagen scaffolds for heart valve tissue engineering. *Tissue Eng Part A.* 2009; 15:1257-1268.

**Для цитирования:** М.Б. Васильева, Е.В. Кузнецова, Я.Л. Русакова, Е.В. Чепелева, А.А. Докучаева, Л.Н. Букреева, Д.С. Сергеевичев. Влияние биоцидных растворов и влажного хранения тканей на биологические свойства стенки аорты у свиней. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2020; 9 (1): 63-73. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-1-63-73

**To cite:** M.B. Vasilyeva, E.V. Kuznetsova, Y.L. Rusakova, E.V. Chepeleva, A.A. Dokuchaeva, L.N. Bukreeva, D.S. Sergeevichev. Effects of biocidal solutions and wet tissue treatment on the biological properties of porcine aortic wall. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2020; 9 (1): 63-73. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-1-63-73



УДК 616.13-089

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-1-74-81

## ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ СОЧЕТАННОГО АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ И СОННЫХ АРТЕРИЙ

А.В. Марченко<sup>1</sup>, А.С. Вронский<sup>2</sup> , П.А. Мяслюк<sup>1</sup>, М.С. Каменских<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Маршала Жукова, 35, Пермь, Российская Федерация, 614000; <sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Петропавловская, 26, Пермь, Российская Федерация, 614000; <sup>3</sup>Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета, наб. реки Фонтанки, 154, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 190103

### Основные положения

- Проанализированы результаты основных зарубежных и российских исследований по лечению пациентов с сочетанным атеросклеротическим поражением коронарных и брахиоцефальных артерий. Описаны изменения рекомендаций по реваскуляризации миокарда с момента появления в них раздела по лечению мультифокального атеросклероза.

### Резюме

В работе сделан акцент на проблеме выбора тактики лечения пациентов с мультифокальным атеросклерозом. Сложность состоит в том, что на сегодняшний день объем и этапность хирургических вмешательств у данных пациентов являются спорными. В клинической практике тактику лечения определяют степень поражения коронарных и сонных артерий, а также симптоматика пациентов. Существуют две крупные стратегии лечения: этапный подход, при котором в первую очередь вмешательство происходит в наиболее пораженном бассейне, и синхронный, при котором каротидную эндартерэктомию и аортокоронарное шунтирование выполняют одновременно во время одного наркоза. Пациенты с ишемической болезнью сердца, которым проводят каротидную эндартерэктомию, имеют высокий риск периоперационного инфаркта миокарда. В то же время атеросклероз сонных артерий увеличивает риск инсульта во время аортокоронарного шунтирования. При этом до сих пор отсутствуют крупные рандомизированные исследования, посвященные данной проблеме. В обзоре проанализированы исторические аспекты и современные исследования, посвященные мультифокальному атеросклерозу, а также клинические рекомендации по ведению данной когорты пациентов.

### Ключевые слова

Мультифокальный атеросклероз • Аортокоронарное шунтирование • Каротидная эндартерэктомия

Поступила в редакцию: 24.10.19; поступила после доработки: 14.11.19; принята к печати: 26.12.19

## HISTORICAL ASPECTS AND THE CURRENT STATE OF TREATMENT OF COMBINED CORONARY AND CAROTID ARTERY DISEASE

A.V. Marchenko<sup>1</sup>, A.S. Vronskiy<sup>2</sup> , P.A. Myalyuk<sup>1</sup>, M.S. Kamenskikh<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Federal Centre of Cardiovascular Surgery named after S.G. Sukhanov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 35, Marshala Zhukova St., Perm, Russian Federation, 614000; <sup>2</sup>Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 26, Petropavlovskaya St., Perm, Russian Federation, 614000; <sup>3</sup>Clinic of High Medical Technologies named after N.I. Pirogov at the Saint Petersburg State University, 154, Fontanka Qy., Saint-Petersburg, Russian Federation, 190103

### Highlights

- This article shows the results of collecting and analyzing data concerning the problem of treatment

Для корреспонденции: Алексей Сергеевич Вронский, ASVronskiy@gmail.com, адрес: ул. Петропавловская, 26, Пермь, Россия, 614000

Corresponding author: Vronskiy Alexei S., ASVronskiy@gmail.com; address: 6, Petropavlovskaya St., Perm, 614000, Russian Federation

of combined atherosclerotic lesions of brachiocephalic and coronary arteries, including both foreign and russian studies. Additionally, it describes changes in the recommendations since the introduction of treatment for multifocal atherosclerosis.

### Abstract

In this study the primary focus will be on the problem of choosing the treatment tactic in patients with multifocal atherosclerosis. Nowadays, optimal timing of surgical interventions in these patients is controversial. In clinical practice it is usually determined by the severity of the combined coronary and carotid artery disease and the symptoms in patients. There are two main strategies: a staged approach, in which the most affected arteries are primarily revascularized, and a synchronous approach, in which carotid endarterectomy (CEA) and coronary revascularization are performed simultaneously. The presence of severe carotid artery disease is an important incremental risk factor for myocardial infarction after coronary artery bypass grafting (CABG) and needs either concomitant or staged surgical correction. In the absence of randomized controlled trials, guidelines regarding the management of these patients are based on data from single-center retrospective studies. The article indicates historical aspects and current research on multifocal atherosclerosis, as well as clinical guidelines for the management of these patients.

### Keywords

Multifocal atherosclerosis • Coronary artery bypass grafting • Carotid endarterectomy

*Received: 24.10.19; received in revised form: 14.11.19; accepted: 26.12.19*

### Список сокращений

АКШ – аортокоронарное шунтирование

ДИ – доверительный интервал

КАС – каротидная ангиопластика со стентированием

КЭЭ – каротидная эндартерэктомия

ОР – относительный риск

### Введение

Объем и этапность хирургического вмешательства у пациентов с сочетанным атеросклеротическим поражением коронарных и сонных артерий является одной из самых сложных задач, с которыми сердечно-сосудистые хирурги сталкивались в течение последних четырех десятилетий [1].

Инсульт – одно из основных некардиальных осложнений аортокоронарного шунтирования (АКШ). Риск инсульта, связанного с АКШ, составляет 2% у пациентов без значительного стеноза сонной артерии [2] и 3% – у пациентов с бессимптомным тяжелым стенозом сонных артерий [3]. Эти показатели увеличиваются до 5% у пациентов с двусторонним стенозом сонных артерий и до 7–11% – у пациентов с окклюзией сонных артерий [3]. При этом риск инфаркта миокарда после изолированной каротидной эндартерэктомии (КЭЭ) у пациентов, дополнительно нуждающихся в АКШ, составляет 8% [4].

### Исторические аспекты

Первое крупное исследование, посвященное хирургическому лечению сочетанного атеросклеротического поражения коронарных и сонных артерий, опубликовано V.M. Bernhard и соавт. в 1972 году [5]. В исследование вошел 31 пациент: 15

пациентам первым этапом выполнено вмешательство на сонных артериях, 16 больным проведена сочетанная операция. В первой группе после первого этапа, КЭЭ, умерли три пациента, во второй группе летальных случаев не отмечено. Выявлен один случай неврологического дефицита, который авторы связывали с искусственным кровообращением. Таким образом, авторы пришли к выводу, что одномоментные КЭЭ и реваскуляризация миокарда являются эффективным методом снижения риска инфаркта миокарда и потенциальных неврологических нарушений.

Затем последовало активное изучение проблемы мультифокального атеросклероза, но даже на сегодняшний день отсутствует оптимальный метод лечения данных пациентов. В клинической практике объем и этапность вмешательства определяют степень поражения коронарных и сонных артерий, а также симптоматика пациентов. Стратегии хирургического лечения включают поэтапный подход, при котором в первую очередь реваскуляризируют наиболее пораженный орган, и симультанный, при котором КЭЭ и реваскуляризацию миокарда выполняют одномоментно во время одного наркоза. Хотя атеросклероз сонных артерий увеличивает риск инсульта во время АКШ, пациенты с ишемической болезнью сердца, которые подвергаются КЭЭ,

имеют высокий риск периоперационного инфаркта миокарда. Однако до сих пор отсутствуют масштабные рандомизированные исследования, посвященные данной проблеме [1].

#### Данные зарубежных исследований

В систематическом обзоре частота инсульта после 190 449 процедур АКШ составила 1,7% (95% ДИ 1,5–1,9) [3]. Более одной трети периоперационных инсультов (38%) происходит в течение 24 ч после АКШ, при этом большинство случаев (62%) – в течение 7 дней после операции. Почти четверть пациентов (23%), перенесших инсульт после аортокоронарного шунтирования, умирают [6, 7].

В Рекомендациях ESC/ESVS по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017 г. [7] представлена таблица из метаанализа К.І. Paraskevas и соавт. [8], в которой приведены 30-дневные риски летальности, инсульта и инфаркта миокарда при семи различных стратегиях вмешательств у пациентов с сочетанным поражением коронарных и брахиоцефальных артерий, включающих:

(а) одномоментные КЭЭ и АКШ, где КЭЭ выполнена перед началом искусственного кровообращения, – летальность 4,5%, инсульт 4,5%, ИМ 3,6%;

(б) одномоментные КЭЭ и АКШ, где КЭЭ выполнялась во время искусственного кровообращения, – летальность 4,7%, инсульт 3,8%, ИМ 2,9%;

(в) одномоментные КЭЭ и АКШ, где АКШ выполнялось без использования искусственного кровообращения, – летальность 1,5%;

(г) первым этапом КЭЭ, вторым этапом АКШ – летальность 3,9%, инсульт 2,7%, ИМ 6,5%;

(д) первым этапом АКШ, вторым этапом КЭЭ – летальность 2%, инсульт 6,3%, ИМ 0,9%;

(е) первым этапом КАС, вторым этапом АКШ – летальность 4,5%, инсульт 5,3%, ИМ 2,4%;

(ж) одномоментные КАС + АКШ – летальность 4,5%, инсульт 3,1%, ИМ 1,8%.

Из-за разнородности (способа представления, различной экстренности вмешательств на сердце, дву- и одностороннего поражения сонных артерий) было невозможно статистически сравнить результаты семи стратегий лечения. Например, пациентам с нестабильной стенокардией или анамнезом недавнего инсульта/транзиторной ишемической атаки чаще проводили синхронные КЭЭ и АКШ, в то время как неврологически бессимптомным и пациентам со стабильной стенокардией как правило выполняли этапные процедуры.

Большой опыт среди зарубежных исследований принадлежит А.Р. Naylor и соавт. Исследователи опубликовали три систематических обзора, посвященных проблеме мультифокального атеросклероза: в первом оценен риск инсульта после АКШ с

учетом поражения сонных артерий в патогенезе [3], во втором – результаты этапных и одномоментных вмешательств [6].

Основные выводы первого систематического обзора заключались в том, что инсульт возникает в 2,0% случаев всех АКШ, большинство (62%) – спустя 24 ч от начала операции. Во-вторых, хотя три «каротидных» фактора были в значительной степени предикторами повышенного риска инсульта после АКШ (шум на сонной артерии, предыдущие транзиторная ишемическая атака/инсульт, критический стеноз/окклюзия сонной артерии), приблизительно при 50% инсультов не было никаких признаков выраженного стеноза сонной артерии и 60% не имели предшествующего нарушения мозгового кровообращения при вскрытии/компьютерной томографии. В-третьих, хотя риск инсульта после АКШ увеличивался при критическом и двустороннем поражении сонных артерий (риск инсульта у пациентов без поражений сонных артерий составил 1,8%, при одностороннем стенозе 50–99% – 3,2%, у пациентов с двусторонним поражением 50–99% – 5,2%), наибольший риск наблюдался у пациентов с окклюзией сонной артерии (7–12%), которым никогда не рассматривали этапные и одномоментные операции [3].

Во втором обзоре летальность была самой высокой у пациентов, подвергшихся одномоментным КЭЭ и АКШ (4,6%, 95% ДИ 4,1–5,2), в то время как этапные вмешательства (АКШ, затем КЭЭ) связаны с наибольшим риском инсульта (6,3%, 95% ДИ 1,0–11,7). Риск периоперационного инфаркта миокарда был самым низким после этапных АКШ и КЭЭ (0,9%, 95% ДИ 0,5–1,4) и самым высоким у пациентов, перенесших КЭЭ, затем АКШ (6,5%, 95% ДИ 3,2–9,7). Однако статистически значимых различий ни в одном из результатов не выявлено. Тем не менее около 10–12% пациентов, перенесших этапные или одномоментные процедуры, умерли или перенесли нефатальный инсульт или инфаркт миокарда [6].

Целью третьего исследования было проанализировать определенные подгруппы пациентов, подвергающихся синхронным КЭЭ и АКШ, чтобы выявить закономерности рисков [9].

Не было очевидной разницы в каком-либо исходе, когда КЭЭ выполняли до или во время искусственного кровообращения. И наоборот, наилучшие результаты (1,0% летальность/инсульт) наблюдались в центрах, где сначала проводили КЭЭ, затем АКШ без искусственного кровообращения и пережатия аорты.

В 2010 г. опубликована статья R.R. Gopaldas и соавт., в которой представлены 10-летние результаты одномоментных и этапных вмешательств на коронарных и брахиоцефальных артериях. В исследование вошли 6 153 (28,9%) пациента, которым

проведены этапные вмешательства, и 16 639 (71,1%) пациентов с одномоментным вмешательством. Смертность (4,2 против 4,5%) или неврологические осложнения (3,5 против 3,9%) были одинаковыми в группах ( $p > 0,7$  для обеих групп). У пациентов с этапным вмешательством отмечено большее количество осложнений (48,4 против 42,6%; ОШ, отношение шансов, 1,8; 95% ДИ, доверительный интервал, 1,5–2,2;  $p < 0,001$ ): кардиальных, раневых, респираторных и почечных. У пациентов, подвергшихся одномоментному вмешательству с использованием искусственного кровообращения, выше риск инсульта (ОШ 1,6; 95% ДИ, от 1,3 до 1,9;  $p < 0,001$ ) [10].

V. Sharma и соавт. в 2014 г. представили метаанализ 12 исследований с участием 17 469 и 7 552 пациентов в одномоментной и этапной группах соответственно. Анализ не выявил различий в смертности (ОР, относительный риск, 1,36 [0,78, 2,36];  $p = 0,27$ ), послеоперационном инсульте (ОР 1,14 [0,99, 1,31],  $p = 0,07$ ), комбинированной конечной точке смерти или инсульта (ОР 1,08 [0,98, 1,20],  $p = 0,11$ ) и комбинированной конечной точке инфаркта миокарда или инсульта (ОР 0,75 [0,48, 1,17; I<sup>2</sup> = 11%],  $p = 0,2$ ) между двумя хирургическими тактиками [11].

В исследование M.H. Shishehbor и соавт. вошли 350 пациентов: 45 больным выполнено этапные КЭЭ и АКШ, 195 больным – одномоментные КЭЭ и АКШ, 110 пациентов получили этапное лечение в объеме КАС и АКШ. По показателю первичной комбинированной конечной точки (смерть от всех причин, инсульт и инфаркт миокарда) этапная стратегия КАС и АКШ и комбинированное вмешательство КЭЭ и АКШ продемонстрировали одинаковые результаты в краткосрочной перспективе, причем результаты этих стратегий лучше, чем при этапных КЭЭ и АКШ [12].

В 2017 г. опубликована статья, посвященная 9-летнему опыту США в лечении пациентов с мультифокальным атеросклерозом. С 2004 по 2012 г. выполнена 22 501 операция на коронарных и брахиоцефальных артериях: 15 402 (68,4%) пациента получили комбинированное лечение КЭЭ и АКШ, 6 297 (28,0%) – этапные КЭЭ и АКШ, 802 (3,6%) пациентам выполнены этапные КАС и АКШ [13].

Частота внутрибольничной смерти при комбинированной стратегии КЭЭ + АКШ составила 4,4%, для этапных КЭЭ и АКШ – 3,8%, для этапных КАС и АКШ – 1,9% ( $p < 0,01$ ). Частота послеоперационного инсульта существенно не различалась между всеми пациентами ( $p = 0,37$ ). Частота смерти или инсульта для одномоментных КЭЭ и АКШ составила 6,8%, этапных КЭЭ и АКШ – 5,4%, этапных КАС и АКШ – 4,2% ( $p < 0,01$ ).

#### Данные российских исследований

В 2001 г. Ю.В. Белов и соавт. представили ис-

следование 197 пациентов с мультифокальным атеросклерозом, которым поэтапно выполнены КЭЭ и АКШ. Совокупный риск инсульта и летальности составил 1,0% [14].

В 2006 г. А.М. Чернявский и соавт. опубликовали результаты хирургического лечения 164 пациентов с мультифокальным атеросклерозом: 50 пациентам выполнены одномоментные операции, 114 – этапные. Ученые сделали вывод, что этапная коррекция является более безопасным и эффективным методом лечения этой категории больных. Риск интраоперационных инфаркта миокарда и инсульта при данном подходе был ниже, чем в группе с одномоментными вмешательствами [15].

По данным М.Л. Гордеева и соавт., результаты одномоментных вмешательств у пациентов с односторонним поражением сонных артерий сопоставимы со стратегией изолированной реваскуляризации миокарда (летальность 2,8%, инфаркт 2,8%). При двустороннем поражении сонных артерий результаты могут быть улучшены при использовании гипотермической перфузии, однако риск неврологических осложнений остается высоким [16].

Л.С. Барбараш и соавт. отдают предпочтение этапным операциям: одномоментные вмешательства проводят при критическом поражении сонных артерий (2,46%). При этом оптимальными считают наименее агрессивные эндоваскулярные вмешательства [17].

Для определения стратегии лечения Б.Н. Козлов и соавт. проводили нагрузочные пробы, в зависимости от результатов которых пациентам выполняли этапные или одномоментные вмешательства. 28 пациентам одновременно выполнены КЭЭ и АКШ, 40 больным – последовательно КЭЭ и АКШ. Согласно результатам исследования, одномоментные операции целесообразны у больных со сниженным резервом как коронарного, так и мозгового кровообращения. Риск церебральных и кардиальных послеоперационных осложнений сопоставим с результатами поэтапных операций [18].

В 2013 г. А.М. Чернявский с соавт. представили новый подход к лечению мультифокального атеросклероза. Пациентам выполнены гибридные одномоментные вмешательства. После стернотомии и выделения кондуитов пациентам через восходящую аорту проведены КАС, с последующим аорткоронарным шунтированием – всего выполнено 125 гибридных вмешательств. В ближайшем послеоперационном периоде (30 дней) нефатальные инфаркт миокарда и инсульт зарегистрированы в одном (0,8%) и двух (1,6%) случаях соответственно. Летальность отмечена в трех случаях: два пациента (1,6%) с инсультом в бассейне контрлатеральной окклюзированной внутренней сонной артерии и один – с фатальным инфарктом миокарда (0,8%).

Авторы считают, что гибридный подход позволяет осуществлять контроль за операцией, осложнения могут быть устранены сразу же, в любой момент можно выполнить ангиографию [19].

Ю.А. Шнейдер и соавт., проанализировав 475 пациентов, пришли к выводу, что при использовании современных методов хирургического лечения, новейших средств анестезиологического пособия и послеоперационного ведения больных этапные операции на каротидном бассейне и сосудах сердца могут успешно выполняться с результатами, сопоставимыми с изолированным АКШ [20].

И.Ю. Сигаев с соавт. считают, что необходима комплексная оценка резерва перфузии головного мозга, а также коронарного и миокардиального резерва со стратификацией риска. В исследовании авторы показали, что этапная коррекция является более безопасным и эффективным методом хирургического лечения больных мультифокальным атеросклерозом с поражением коронарных и брахиоцефальных артерий [21].

#### **Рекомендации по лечению пациентов с мультифокальным атеросклерозом**

На сегодняшний день в клинических рекомендациях не утверждена стратегия лечения пациентов с сочетанным атеросклеротическим поражением коронарных и брахиоцефальных артерий.

Первые рекомендации по лечению пациентов с мультифокальным атеросклерозом появились в 2011 г. в США [22]. Согласно руководству, каротидная эндартерэктомия или каротидная ангиопластика со стентированием показаны перед или одновременно с АКШ у симптомных пациентов со стенозом сонной артерии >80% (класс IIa, уровень доказательности C).

В Рекомендациях ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2014 г. сообщается, что временные параметры вмешательства (одномоментно или поэтапно) следует определять согласно локальному опыту и клинической картине, начиная с проблемы, имеющей наиболее выраженную клинику (класс IIa, уровень доказательности C) [23]. Рекомендации ESC/ESVS по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017 г. по проблеме сочетанного атеросклероза коронарных и сонных артерий содержат единственное положение: для рева-

скуляризации сонной артерии у пациентов, нуждающихся в АКШ, рекомендуется индивидуальное обсуждение показаний (и, если таковые имеются, то определение метода и времени) многопрофильной командой специалистов, в том числе неврологом (класс I, уровень доказательности C) [7]. Все остальные положения имеют низкий уровень и класс доказательности. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018 г. по данной проблеме повторяют рекомендации по ведению больных с заболеванием периферических артерий 2017 г. [24].

Российские рекомендации по лечению пациентов с патологией брахиоцефальных артерий, разработанные под руководством академика А.В. Покровского, датируются 2013 г. Согласно руководству, пока не получены результаты рандомизированных исследований, хирургический подход к лечению пациентов с критическим сочетанным поражением коронарного и каротидного русла индивидуален, основывается на специфическом уровне риске для каждого пациента и опыте учреждения [25].

#### **Заключение**

Хирургическое лечение сочетанного атеросклеротического поражения коронарных и сонных артерий на протяжении десятилетий является проблемой для клиницистов. В отсутствие рандомизированных контролируемых исследований рекомендации по ведению этих пациентов основаны на результатах одноцентровых ретроспективных исследований. Множество вариантов хирургического лечения обоих состояний затрудняет достижение четкого консенсуса относительно оптимального клинического подхода.

#### **Финансирование**

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

#### **Конфликт интересов**

А.В. Марченко заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.С. Вронский заявляет об отсутствии конфликта интересов. П.А. Мялюк заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.С. Каменских заявляет об отсутствии конфликта интересов.

#### **Информация об авторах**

*Марченко Андрей Викторович*, доктор медицинских наук, врач – сердечно-сосудистый хирург федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Российская Федерация;

*Вронский Алексей Сергеевич*, ординатор кафедры сердечно-сосудистой хирургии и инвазивной кардиологии федерального государственного бюджетного образовательного

#### **Author Information Form**

*Marchenko Andrei V.*, PhD, cardiovascular surgeon at the Federal Centre of Cardiovascular Surgery named after S.G. Sukhanov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, Russian Federation;

*Vronskiy Alexei S.*, resident at the Department of Cardiovascular Surgery and Interventional Cardiology, Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner

учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0465-8964

*Мялюк Павел Анатольевич*, врач – сердечно-сосудистый хирург федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Российская Федерация;

*Каменских Максим Сергеевич*, врач – сердечно-сосудистый хирург Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Российская Федерация.

of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0465-8964

*Myalyuk Pavel A.*, cardiovascular surgeon at the Federal Centre of Cardiovascular Surgery named after S.G. Sukhanov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, Russian Federation;

*Kamenskikh Maxim S.*, cardiovascular surgeon at the Clinic of High Medical Technologies n.a. N.I. Pirogov at the Saint Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russian Federation.

#### Вклад авторов в статью

*МAB* – получение и анализ данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*VAC* – получение и анализ данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*МПА* – получение и анализ данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*КМС* – получение и анализ данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

#### Author Contribution Statement

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

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

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

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Naylor A.R. Managing patients with symptomatic coronary and carotid artery disease. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther.* 2010; 22: 70–76. doi: 10.1177/1531003510381134

2. P.W. Serruys, M.C. Morice, P. Kappetein, Colombo A., Holmes D.R., Mack M.J. et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009; 360(10): 961–972. doi: 10.1056/NEJMoa0804626

3. Naylor, A.R., Mehta, Z., Rothwell, P.M., Bell, P.R. Carotid artery disease and stroke during coronary artery bypass: a critical review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002; 23: 283–294. doi: 10.1053/ejvs.2002.1609

4. Reul G.J., Morris G.C., Howell J.F., Crawford E.S., Stelter W.Y. Current concepts in coronary artery surgery: A critical analysis of 1287 patients. *Ann Thorac Surg.* 2012;14:243–259. DOI: 10.1016/s0003-4975(10)65227-7

5. Bernhard V.M., Johnson W.D., Peterson J.J. Carotid artery stenosis: Association with surgery for coronary artery disease. *Arch Surg.* 1972; 105 (5), pp. 837–840. DOI: 10.1001/archsurg.1972.04180120018005

6. Naylor A.R., Cuffe R.L., Rothwell P.M., Bell P.R. A systematic review of outcomes following staged and synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003; 25 (5): 380–389. doi: 10.1053/ejvs.2002.1895

7. Aboyans V., Ricco J.-B., Bartelink M.-L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T., Collet J.-P. et al; ESC Scientific Document Group 2017 ESC/ESVS. Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery. *Eur Heart J.* 2018; 39 (9): 763–816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095

8. Paraskevas K.I., Nduwayo S., Saratzis A., Bown M.J., Naylor A.R. Carotid stenting and coronary bypass surgery: an

updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017;53:309–319. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.12.019

9. Naylor, A.R., Cuffe, R.L., Rothwell, P.M., Loftus, I.M., Bell, P.R. A systematic review of outcome following synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass: influence of surgical and patient variables. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;26: 230–241. doi: 10.1053/ejvs.2002.1975

10. Gopaldas R.R., Chu D., Dao T.K., Huh J., LeMaire S.A., Lin P., Coselli J.S., Bakaeen F. G. Staged Versus Synchronous Carotid Endarterectomy and Coronary Artery Bypass Grafting: Analysis of 10-Year Nationwide Outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2011; 91 (5): 1323–1329. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.02.053

11. Sharma V., Deo S.V., Park S.J., Joyce L.D. Meta-Analysis of Staged Versus Combined Carotid Endarterectomy and Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg.* 2014; 97 (1): 102–109. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.07.091

12. Shishehbor M.H., Venkatachalam S., Sun Z., Rajeswaran J., Kapadia S.R., Bajzer C. et al. A Direct Comparison of Early and Late Outcomes With Three Approaches to Carotid Revascularization and Open Heart Surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62 (21): 1948–1956. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.094

13. Feldman D.N., Swaminathan R.V., Geleris J.D., Okin P., Minutello R.M., Krishnan U. et al. Comparison of Trends and In-Hospital Outcomes of Concurrent Carotid Artery Revascularization and Coronary Artery Bypass Graft Surgery: The United States Experience 2004 to 2012. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017; 13;10(3):286–298. doi: 10.1016/j.jcin.2016.11.032

14. Белов Ю.В., Кузьмин А.Л. Каротидная эндартерэктомия под местной анестезией у больных с изолированными и сочетанными поражениями брахиоцефальных артерий. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2002; 8(3): 76 – 80.

15. Чернявский А.М., Караськов А.М., Мироненко С.П., Ковляков В.А. Хирургическое лечение мультифокального

атеросклероза. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2006; 26 (2): 126-131.

16. Бендов Д.В., Наймушин А. В., Баканов А. Ю., Гордеев М. Л. Одномоментная каротидная эндартерэктомия и коронарное шунтирование у пациентов с двусторонним поражением сонных артерий. Артериальная гипертензия. 2009; 15 (4): 502-506.

17. Иванов С. В., Сумин А. Н., Казачек Я. В., Филиппов Д. Е., Гусев С. М., Малышенко Е. С., Барбараш Л. С. Пути оптимизации результатов реваскуляризации у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013;(3):26-35. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2013-3-26-35>

18. Кузнецов М.С., Козлов Б.Н., Насрашвили Г.Г., Панфилов Д.С., Плотников М.П., Андриянова А.В., Шипулин В.М. Анализ результатов хирургического лечения сочетанного атеросклеротического поражения сонных и коронарных артерий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2016;(3):35-42. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2016-3-35-42>

19. Чернявский А.М., Едемский А.Г., Чернявский М.А., Виноградова Т.Е. Гибридные технологии при хирургическом лечении сочетанного атеросклеротического поражения коронарных и сонных артерий. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2013;17(1):45-53. doi: <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2013-1-45-53>.

20. Непосредственные и среднеотдаленные результаты этапных операций на сонных артериях в сочетании с коронарным шунтированием. Шнейдер Ю.А., Цой В.Г., Павлов А.А. Ангиология и сосудистая хирургия. 2019;25(3):95-100.

10.33529/ANGIO2019304

21. Бокерия Л.А., Сигаев И.Ю., Дарвиш Н.А., Озолиньш А.А., Есенеев М.Ф., Моллаев Э.Б., Валиева Р.Р., Гветадзе И.А. Тактика лечения больных с сочетанным атеросклеротическим поражением брахиоцефальных и коронарных артерий. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(2):22-28. doi: 10.17116/jnevro20161162122-28

22. 2011ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS. Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease. Circulation. 2011; 124 (4): 489-532. doi: 10.1161/CIR.0b013e31820d8d78

23. 2014ESC/EACTS. Guidelines on myocardial Revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed With the Special Contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur J Cardiothorac Surg. 2014; 46 (4): 517-592. doi: 10.1093/ejcts/ezu366

24. Neumann F.-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019; 40 (2), 87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394

25. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. Режим доступа: [www.angiolsurgery.org/recommendations/2013/recommendations\\_brachiocephalic.pdf](http://www.angiolsurgery.org/recommendations/2013/recommendations_brachiocephalic.pdf) (дата обращения 03.02.2020).

## REFERENCES

1. Naylor A.R. Managing patients with symptomatic coronary and carotid artery disease. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther.* 2010; 22: 70–76. doi: 10.1177/1531003510381134

2. P.W. Serruys, M.C. Morice, P. Kappetein, Colombo A., Holmes D.R., Mack M.J. et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009; 360(10): 961-972. doi: 10.1056/NEJMoa0804626

3. Naylor, A.R., Mehta, Z., Rothwell, P.M., Bell, P.R. Carotid artery disease and stroke during coronary artery bypass: a critical review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002; 23: 283–294. doi: 10.1053/ejvs.2002.1609

4. Reul G.J., Morris G.C., Howell J.F., Crawford E.S., Stelter W.Y. Current concepts in coronary artery surgery: A critical analysis of 1287 patients. *Ann Thorac Surg.* 2012;14:243–259. DOI: 10.1016/s0003-4975(10)65227-7

5. Bernhard V.M., Johnson W.D., Peterson J.J. Carotid artery stenosis: Association with surgery for coronary artery disease. *Arch Surg.* 1972; 105 (5), pp. 837-840. DOI: 10.1001/archsurg.1972.04180120018005

6. Naylor A.R. , Cuffe R.L. , Rothwell P.M. , Bell P.R. A systematic review of outcomes following staged and synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003; 25 (5): 380-389. doi: 10.1053/ejvs.2002.1895

7. Aboyans V., Ricco J.-B., Bartelink M.-L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T., Collet J.-P. et al; ESC Scientific Document Group 2017 ESC/ESVS. Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery. *Eur Heart J.* 2018; 39 (9): 763-816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095

8. Paraskevas K.I., Nduwayo S., Saratzis A., Bown M.J., Naylor A.R. Carotid stenting and coronary bypass surgery: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017;53:309–319. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.12.019

9. Naylor, A.R., Cuffe, R.L., Rothwell, P.M., Loftus, I.M.,

Bell, P.R. A systematic review of outcome following synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass: influence of surgical and patient variables. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;26: 230–241. doi: 10.1053/ejvs.2002.1975

10. Gopaldas R.R., Chu D., Dao T.K., Huh J., LeMaire S.A., Lin P., Coselli J.S., Bakaeen F. G. Staged Versus Synchronous Carotid Endarterectomy and Coronary Artery Bypass Grafting: Analysis of 10-Year Nationwide Outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2011; 91 (5): 1323-1329. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.02.053

11. Sharma V., Deo S.V., Park S.J., Joyce L.D. Meta-Analysis of Staged Versus Combined Carotid Endarterectomy and Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg.* 2014; 97 (1): 102-109. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.07.091

12. Shishehbor M.H., Venkatachalam S., Sun Z., Rajeswaran J., Kapadia S.R., Bajzer C. et al. A Direct Comparison of Early and Late Outcomes With Three Approaches to Carotid Revascularization and Open Heart Surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62 (21): 1948-1956. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.094

13. Feldman D.N., Swaminathan R.V., Geleris J.D., Okin P., Minutello R.M., Krishnan U. et al. Comparison of Trends and In-Hospital Outcomes of Concurrent Carotid Artery Revascularization and Coronary Artery Bypass Graft Surgery: The United States Experience 2004 to 2012. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017; 13;10(3):286-298. doi: 10.1016/j.jcin.2016.11.032

14. Belov YU.V., Kuz'min A.L. Karotidnaya endarterektomiya pod mestnoj anesteziyey u bol'nyh s izolirovannymi i sochetannymi porazheniyami brahiocefal'nyh arterij. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya.* 2002; 8(3): 76 – 80. (In Russian)

15. Chernyavsky A.M., Karaskov A.M., Mironenko S.P., Kovlyakov V.A. Surgical correction of multifocal atherosclerosis. *The Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences.* 2006; 26 (2): 126-131. (In Russian)

16. Bendov D., Naimushin A.V., Bakanov A.U., Gordееv M.L. Simultaneous carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting in patients with bilateral carotid stenosis. *Arterial'naya Gipertenziya.* 2009; 15 (4): 502-506. (In Russian)

17. Ivanov S.V., Sumin A.N., Kazachek Y.V., Philipiev D.E., Gusev S.M., Malysenko E.S., Barbarash L.S. Options for revascularization outcomes optimization in patients with polyvascular disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2013; (3):26-35. (In Russian). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2013-3-26-35>
18. Kuznetsov M.S., Kozlov B.N., Nasrashvili G.G., Panfilov D.S., Plotnikov M.P., Andriyanova A.V., Shipulin V.M. Analysis of the surgical outcomes of combined atherosclerotic lesions of carotid and coronary arteries. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2016;(3):35-42. (In Russian) <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2016-3-35-42>
19. Chernyavsky A.M., Edemsky A.G., Chernyavsky M.A., Vinogradova T.E. Hybrid technologies in surgical treatment of patients with concomitant atherosclerotic lesions of carotid and coronary arteries. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya*. 2013;17(1):45-53. (In Russian) doi: <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2013-1-45-53>
20. Schneider Yu.A., Tsoi V.G., Pavlov A.A. Immediate and intermediate results of staged carotid endarterectomy in combination with coronary artery bypass grafting. *Angiology and vascular surgery*. 2019;25(3):95-100. doi: 10.33529/ANGIO2019304 (In Russian)
21. L.A. Bokeria, I.Yu. Sigaeв, N.A. Darvish, A.A. Ozolinsh, M.F. Eseneev, E.B. Mollaev, R.R. Valieva, I.A. Gvetadze. Treatment tactics for patients with combined atherosclerotic lesions of brachiocephalic and coronary arteries. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(2):22-28. doi: 10.17116/jnevro20161162122-28 (In Russian)
22. 2011ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS. Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease. *Circulation*. 2011; 124 (4): 489-532. doi: 10.1161/CIR.0b013e31820d8d78
23. 2014ESC/EACTS. Guidelines on myocardial Revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed With the Special Contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014; 46 (4): 517-592. doi: 10.1093/ejcts/ezu366
24. Neumann F.-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019; 40 (2), 87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394
25. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. Режим доступа: [www.angiolsurgery.org/recommendations/2013/recommendations\\_brachiocephalic.pdf](http://www.angiolsurgery.org/recommendations/2013/recommendations_brachiocephalic.pdf) (дата обращения 03.02.2020).

**Для цитирования:** А.В. Марченко, А.С. Вронский, П.А. Мялюк, М.С. Каменских. Исторические аспекты и современное состояние проблемы лечения сочетанного атеросклеротического поражения коронарных и сонных артерий. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020; 9 (1): 74-81. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-1-74-81

**To cite:** A.V. Marchenko, A.S. Vronskiy, P.A. Myalyuk, M.S. Kamenskikh. Historical aspects and the current state of treatment of combined coronary and carotid artery disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020; 9 (1): 74-81. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-1-74-81



УДК 616.1

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-1-82-91

## ТРАНСКАТЕТЕРНАЯ КОРРЕКЦИЯ ДЕФЕКТОВ МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ У ДЕТЕЙ: ФОКУС НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА

П.А. Шушпанников, Р.С. Тарасов ✉

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

### Основные положения

- Изложено современное представление о способах лечения детей в возрасте от 1 до 18 лет с изолированным дефектом межпредсердной перегородки.

### Резюме

Среди врожденных пороков сердца изолированный дефект межпредсердной перегородки занимает второе место после септального дефекта межжелудочковой перегородки. До настоящего времени нет крупных рандомизированных исследований, показывающих спектр изменений как до, так и после закрытия дефекта. В литературе представлены единичные наблюдения с ограниченными данными. В связи с этим четко не определены временные сроки для коррекции данного порока. В обзоре проанализированы современные данные литературы о ремоделировании сердца у детей в возрасте до 18 лет после эндоваскулярной коррекции дефекта межпредсердной перегородки.

### Ключевые слова

Врожденные пороки сердца • Дефект межпредсердной перегородки • Эндоваскулярная коррекция • Хирургическая коррекция

Поступила в редакцию: 02.10.19; поступила после доработки: 06.11.19; принята к печати: 21.12.19

## ENDOVASCULAR CLOSURE OF ATRIAL SEPTAL DEFECTS IN CHILDREN: HEART REMODELING

P.A. Shushpannikov, R.S. Tarasov ✉

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

### Highlights

- The review article provides an update on the treatment of isolated atrial septal defect in children aged 1 to 18 years.

### Abstract

Isolated atrial septal defect is the second leading congenital heart defect after ventricular septal defect. To date, there are few studies showing the range of changes both before and after the defect closure, except single studies with limited data. Therefore, the optimal timing for the ASD closure is not clearly defined. The review presents an update on heart remodeling in children under 18 years of age after endovascular closure of atrial septal defects.

### Keywords

Congenital heart disease • Atrial septal defect • Endovascular closure • Surgical repair

Received: 02.10.19; received in revised form: 06.11.19; accepted: 21.12.19

### Список сокращений

ДМПП – дефект межпредсердной перегородки	АСС – Американский колледж кардиологии (англ. American College of Cardiology)
ЛЖ – левый желудочек	АНА – Американская ассоциация сердца (англ. American Heart Association)
ПЖ – правый желудочек	
РС – ремоделирование сердца	
ЭхоКГ – эхокардиография	

Для корреспонденции: Роман Сергеевич Тарасов, roman.tarasov@mail.ru; адрес: Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Россия, 650002

Corresponding author: Tarasov Roman S., roman.tarasov@mail.ru; address: 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation

## Введение

Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) – это сообщение между правым и левым предсердиями. Дефект может быть изолированным или в сочетании с другими врожденными пороками сердца. ДМПП занимает второе место по встречаемости после дефекта межжелудочковой перегородки и составляет, по данным ряда авторов, 5–15% всех врожденных пороков сердца [1]. Частота вторичных ДМПП – около 75% всех септальных дефектов с преобладанием женской популяции 2:1 [2, 3]. Патологический лево-правый сброс приводит к объемным перегрузкам правого предсердия и желудочка (изменению геометрии полостей сердца), а также гиперволемии малого круга кровообращения. Длительное существование дефекта ведет к осложнениям, в частности нарушению ритма (желудочковой тахикардии, фибрилляции или трепетанию предсердий), сердечной недостаточности, прогрессирующей легочной гипертензии, а также частым легочным инфекциям, легочным, системным или церебральным эмболиям [4].

Целесообразность эндоваскулярной коррекции ДМПП, не дающих значимых клинических манифестаций у детей первых лет жизни, остается под вопросом. По некоторым литературным данным, оптимальным для коррекции ДМПП считается возраст пациентов более трех лет [5]. Другие авторы считают, что закрытие асимптомного ДМПП можно отложить до достижения пациентом 2–4 или даже 4–6 лет [6, 7]. Согласно клиническим рекомендациям по лечению детей с врожденными пороками сердца под редакцией Л.А. Бокерии, чрескожное закрытие ДМПП также не показано детям раннего возраста [8]. Однако чем старше пациенты, тем более выражены и устойчивы изменения структурно-функциональных показателей сердца [9].

### Эндоваскулярные методы лечения детей с дефектом межпредсердной перегородки: доказательная база, преимущества и ограничения в сравнении с хирургическими способами

Первые сообщения о хирургическом закрытии дефекта межпредсердной перегородки появились в конце 1940-х – начале 1950-х гг. [10, 11]. С ростом опыта «открытых» операций за последние десятилетия показатели осложнений и смертности снизились. На современном этапе операция на «открытом» сердце в условиях искусственного кровообращения является методом выбора при коррекции дефектов межпредсердной перегородки [11]. Классический подход лечения септальных дефектов заключается в срединной стернотомии.

Клинические результаты традиционной, хирур-

гической, коррекции вторичных ДМПП представлены в 1996 г. С. Mavroudis, который опубликовал опыт чикагского центра за 10-летний период – с 1985 по 1995 г. В исследование вошли 212 человек: 47% пациентам выполнена пластика заплатой из аутоперикарда, 53% пациентов – ушивание дефекта. Летальность, повторные операции по поводу кровотечения, неврологические осложнения и резидуальный септальный шунт отсутствовали [12]. Позже, в 2001 г., D.A. Jones и соавт. представили ретроспективный 4-летний опыт австралийского центра. В обзор включили 87 детей возрастом от 2 мес. до 15 лет. Летальных исходов не отмечено, но в 24% случаях в послеоперационном периоде выявлен перикардальный выпот, требовавший дренирования перикарда [13].

В последнее время широкое распространение получили миниинвазивные технологии лечения врожденных пороков сердца, снижающие риск осложнений [14]. Начало этому направлению положено в 1990-х гг. В 2001 г. D.P. Bichell и соавт. из детского госпиталя в Бостоне представили результаты хирургического лечения 135 пациентов в возрасте от 6 мес. до 25 лет, которым использовали малоинвазивный доступ для коррекции дефекта межпредсердной перегородки [15]. Современные методы хирургии, такие как торакоскопическая видео- и робот-ассистенция, на данном этапе более безопасны, позволяют улучшить косметические результаты и сократить период пребывания пациента в стационаре [16, 17].

В 1974 г. T.D. King и N.L. Mills первыми выполнили рентгенэндоваскулярное закрытие ДМПП с использованием окклюзирующего устройства – это ознаменовало начало периода транскатетерной хирургии септальных дефектов. Конструкция устройства была представлена в виде двойного зонтика, состоящего из стальных спиц, расположенных радиально от центра, между которыми была натянута дакроновая ткань [18]. Эксперимент выполнен на собаках, которым искусственно закрыт центральный ДМПП, что доказало возможность лечения патологии эндоваскулярным методом. При этом устройство и система доставки требовали совершенствования.

Позже, в 1976 г., эти же исследователи опубликовали результаты успешного использования рентгенохирургической техники для закрытия ДМПП размерами от 13 до 30 мм у людей [19]. Тогда же они определили основные показания и противопоказания для эндоваскулярного закрытия ДМПП. Но на тот период устройство имело ряд недостатков: большие размеры доставляющих устройств, частые поломки конструкций, их смещение, неполное закрытие ДМПП, перфорация сердца при установке.

Через несколько лет после первых успешных закрытий ДМПП, в 1983 г., W. Rashkind разработал устройство для закрытия открытого артериального протока и септального дефекта [20]. Устройство имело ненадежное крепление и сложности при установке, что в некоторых случаях требовало экстренной «открытой» операции. В конце 1980-х и в течение 1990-х гг. активно разрабатывали окклюдеры для закрытия ДМПП [21]. Опубликованы клинические исследования, в которых хоть и сообщалось об успешном применении и обнадеживающих результатах различных устройств, но они имели ряд недостатков. У устройства ASDOS (Sulzer Osycka, Rheinfelden, Германия) часто возникали тромбозы, после имплантации требовалось хирургическое вмешательство, присутствовал резидуальный сброс и хирурги отказывались от его имплантации. Устройство Transcatheter Patch (Foamex, Media, США) требовало длительное пребывание пациента в отделении реанимации со строгим постельным режимом до момента ожидания фиксации окклюдера. В некоторых случаях происходили миграции устройства Das Angel Wings (Microvena Corporation, США).

В 1996 г. представлен отличающийся от предшественников окклюдер, который активно используется и в настоящее время, является самораскрывающимся и самоцентрирующимся – AMPLATZER Septal Occluder (AGA Medical Corporation, США). По данным мультицентрового исследования, закрытие септального дефекта с использованием данного окклюдирующего устройства и системы доставки показало себя эффективным и безопасным методом в 2-летнем наблюдении [22].

С учетом положительных результатов эндоваскулярного закрытия вторичного ДМПП в 2002 г. опубликовано многоцентровое нерандомизированное исследование, в котором сравнивались «открытый» хирургический и эндоваскулярный методы [23]. Исследование проведено в 29 педиатрических кардиологических центрах с марта 1998 г. по март 2000 г. Группу эндоваскулярной хирургии составили 442 пациента, «открытой» – 154 пациента. По результатам однолетнего наблюдения летальных исходов в обеих группах не отмечено. Частота осложнений и средняя продолжительность пребывания в стационаре среди пациентов эндоваскулярной группы были статистически значимо ниже. Показатели эффективности между группами не отличались.

В 2011 г. опубликован систематический обзор исследований, проведенных до 2008 г. и включавших более 20 пациентов [24]. Общее количество составило 13 нерандомизированных исследований (3 082 пациента). Анализ показал значительно меньшую частоту ранних осложнений у пациентов с чрескожным закрытием ДМПП в сравнении

с хирургическим.

В 2016 г. опубликованы результаты многоцентрового исследования, в которое вошли около 10 тысяч детей в возрасте от 1 до 17 лет. Пациентам выполнена как хирургическая, так и эндоваскулярная коррекция ДМПП [25]. Продемонстрированы ряд преимуществ эндоваскулярной коррекции перед «открытой» хирургией: снижение риска летальности, инфекционных осложнений и срока пребывания в стационаре. Все эти факторы имели и клинико-финансовую целесообразность, уменьшая затраты на лечение пациентов.

В небольших исследованиях существенных различий между «открытым» и эндоваскулярным вмешательствами не выявлено [26].

В 2008 г. эндоваскулярный метод закрытия дефекта межпредсердной перегородки внесен в Рекомендации Американского колледжа кардиологии и Американской ассоциации сердца (ACC/AHA) и отнесен к первому классу показаний [27].

В 2019 г. опубликован анализ «открытых» и эндоваскулярных вмешательств в Великобритании и Ирландии у пациентов с изолированными септальными дефектами [28]. Оценены результаты коррекции за 16 лет. Согласно данным обсервационного исследования, количество эндоваскулярных процедур в год с 323 в 2000–2001 гг. возросло до 708 в 2015–2016 гг. как среди детей, так и взрослых (преимущественно за счет взрослой группы). При этом число «открытых» вмешательств почти не изменилось за этот период и составляет 370–430 операций в год. Эндоваскулярный метод, по данным авторов, в настоящее время является стандартом лечения пациентов с анатомически подходящими ДМПП. «Открытое» хирургическое вмешательство показано пациентам, у которых края перегородки составляют менее 5 мм. У пациентов с функционально значимым сбросом и без легочной гипертензии эндоваскулярная коррекция септального дефекта ассоциируется с лучшими отдаленными результатами: меньшим количеством предсердных аритмий, улучшением функции сердца и выживаемости.

Несмотря на то что интервенционный метод получил статус «операции выбора» для пациентов с изолированным ДМПП, ряд ограничений транскатетерных технологий не позволяет полностью отказаться от «открытых» хирургических вмешательств. При ДМПП большого размера, анатомии перегородки с выраженным дефицитом краев, делающим невозможным адекватное позиционирование окклюдера или использование системы доставки нужного диаметра, предпочтение отдается операциям на «открытом» сердце [8].

Следует учитывать, что центральные ДМПП имеют тенденцию к спонтанному закрытию в течение первого года жизни, однако в абсолютном

большинстве случаев дети первого года жизни не являются кандидатами для транскатетерной коррекции порока. Если у ребенка выраженная сердечная недостаточность на фоне значимого ДМПП, предпочтение отдается «открытому» вмешательству.

По данным российских рекомендаций, хирургическая коррекция ДМПП размером менее 5 мм не показана детям младше 6 мес. с неосложненным дефектом (без признаков перегрузки объемом правого желудочка (ПЖ), парадоксальной эмболии), а эндоваскулярная – детям от 2 до 6 лет [8], так как такие дефекты не влияют на продолжительность жизни. У пациентов с дефектами более 5 мм с признаками перегрузки объемом ПЖ (по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) симптомы появляются уже к концу первого года жизни. Коррекция этих врожденных пороков предпочтительна в детском возрасте для профилактики отдаленных осложнений: снижения толерантности к физической нагрузке, недостаточности трехстворчатого клапана, наджелудочковых аритмий и сброса крови справа налево. Эндоваскулярное закрытие не показано при дефекте венозного синуса, венечного синуса и первичных дефектах, а ДМПП с большой аневризмой перегородки или фенестрированной межпредсердной перегородкой требуют тщательной оценки и консультации сердечно-сосудистого хирурга перед транскатетерным закрытием.

В настоящее время представлена широкая линейка окклюдеров для закрытия ДМПП и систем доставок меньшего сечения, уменьшающих риск осложнений и не вызывающих трудностей при транскатетерном закрытии ДМПП, в том числе у пациентов первых лет жизни.

Согласно данным литературы, эндоваскулярная коррекция ДМПП является оптимальным и эффективным методом лечения детей с подходящей анатомией, включая случаи с множественными дефектами по типу перфорированной аневризмы и дефицитом краев [29–31]. Успех вмешательства и отсутствие осложнений связано с тщательным отбором пациентов и зависит от опыта центра [32].

Малая инвазивность транскатетерной коррекции ДМПП в сравнении с «открытой» хирургией, требующей искусственного кровообращения, вентилиции легких и стерно- или торакотомии, стала одним из главных аргументов в пользу доминирования эндоваскулярной технологии у пациентов с подходящей анатомией порока.

В настоящее время соотношение «открытых» и эндоваскулярных операций составляет примерно 1 к 7. Увеличение за последние два десятилетия количества эндоваскулярных вмешательств при изолированных ДМПП по отношению к хирургическим методам подтверждают это. Изменения отражены и в клинических рекомендациях – транскатетерная окклюзия стала операцией выбора [28].

### Патологическое ремоделирование сердца при дефекте межпредсердной перегородки и потенциал обратного ремоделирования после эндоваскулярной и хирургической коррекции

Понятие «ремоделирование» введено в начале 80-х гг. прошлого столетия. Сначала термин применяли для обозначения постинфарктных изменений левого желудочка (ЛЖ), которые включали гипертрофию и дилатацию, что приводило к нарушению систоло-диастолической функции [33]. Позже, после серии исследований, термин «ремоделирование» приобрел более широкий смысл. В настоящее время процесс ремоделирования подразумевает молекулярные, клеточные, интерстициальные и генные перестройки, клинически проявляющиеся изменением размеров, формы и функции сердца после его повреждения или структурных изменений [33, 34].

Исследование этого сложного процесса началось с изучения ремоделирования сердца (РС) у пациентов с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий [35–37]. Для оценки показателей РС используются неинвазивные методы исследования: ЭхоКГ, магнитно-резонансная и мультиспиральная компьютерная томографии. Наиболее доступным методом визуализации является ЭхоКГ [38], но его эффективность зависит от опыта врача и качества визуализации, что приводит к вариабельности при оценке результатов [39]. Современные методы визуализации, магнитно-резонансная и мультиспиральная компьютерная томографии, демонстрируют высокое качество изображений и точные характеристики контуров полостей в нескольких проекциях, поэтому их используют все чаще [40, 41]. Хотя ряд авторов, несмотря на высокую информативность методов, признают немаловажную роль 3D-ЭхоКГ в диагностике РС [42].

При ДМПП сначала возникает перегрузка объемом правого предсердия. После увеличения в объеме правого предсердия происходит изменение фиброзного кольца трикуспидального клапана с возникновением регургитации на клапане, что в свою очередь приводит к перегрузке ПЖ и легочного кровотока, тем самым повышается давление в малом круге кровообращения. Этот патологический круг приводит к ухудшению систолической и диастолической функций ПЖ. Увеличение давления в правом желудочке приводит к изменению функциональных свойств и геометрии левого [43]. Если не устранять септальный дефект в детском возрасте, в последующем у пациентов развиваются суправентрикулярные нарушения ритма, фибрилляция и трепетание предсердий [44, 45].

Известно, что обратное РС вследствие эндоваскулярной или хирургической коррекции заболевания может наблюдаться уже в раннем послеоперационном периоде [5].

В 2006 г. опубликовано исследование, в котором приведены результаты изменения систолической и диастолической функций сердца после коррекции ДМПП у детей эндоваскулярным и хирургическим методами [46]. Средний возраст пациентов составил  $7,39 \pm 4,53$  и  $9,82 \pm 5,6$  года. Период наблюдения – более 2 лет. Авторы показали, что после коррекции ДМПП при долгосрочном исследовании происходит уменьшение объема ПЖ, увеличение объема и улучшение диастолической функции ЛЖ как в группе эндоваскулярных, так и «открытых» вмешательств. Но при чрескожной коррекции процесс ремоделирования протекал быстрее.

Позже, в 2007 г., российские исследователи изучили влияние хирургической коррекции митральных, митрально-аортальных пороков и ДМПП на течение ремоделирования ПЖ сердца [47]. Обследованы пациенты старше 18 лет. На основе полученных данных сделан вывод о том, что патологическое ремоделирование ПЖ определяется не возрастом, а степенью наступивших в миокарде изменений. При ДМПП выявили критерий перехода адаптивного ремоделирования правого желудочка в патологическое: дооперационный передне-задний размер ПЖ 4,0 см и размер короткой оси в 4-камерной позиции 4,7 см. Если показатели превышают эти значения, то устранение объемной перегрузки хирургическим путем не приводит к уменьшению размеров правого желудочка до нормальных значений.

Существуют и другие исследования, в которых приводятся данные РС после эндоваскулярного и хирургического лечения вторичного ДМПП [4]. В исследование включили 100 детей, средний возраст которых составил  $5,7 \pm 4,3$  и  $5,2 \pm 4,4$  года для двух групп. Авторы установили, что дилатация правых отделов сердца ввиду сброса большого объема крови через ДМПП слева направо и объемной недогрузки ЛЖ приводит к диастолическому ремоделированию. Эндоваскулярная коррекция уже в раннем послеоперационном периоде приводит к восстановлению диастолической функции ЛЖ, тогда как после «открытой» операции этот процесс протекает более длительно – в течение 6 мес. Дилатация правых отделов сердца наблюдалась в госпитальном периоде и сохранялась в поздних сроках наблюдения независимо от метода коррекции.

Также в литературе приводятся данные сравнения РС при естественном течении и эндоваскулярном лечении атриосептальных дефектов у детей [48]. Установлено, что у детей старше 3 лет имеется значимая дилатация правых отделов сердца и легочной артерии. Выраженные проявления РС, обусловленного ДМПП, выявлены у детей старше 6 лет. Эндоваскулярная коррекция ДМПП у детей любого возраста сопровождается нормализацией

объема правого предсердия в течение года.

Несмотря на появление новых исследований, процесс РС у детей разного возраста при ДМПП остается не до конца изученным. При этом исследование роли обратного РС у детей имеет важное значение.

### **Роль возраста детей с дефектом межпредсердной перегородки в эндоваскулярной коррекции, связь возраста и потенциала обратного ремоделирования сердца**

Вопрос о том, в каком возрасте целесообразно выполнять коррекцию ДМПП исследуется давно, но по-прежнему остается дискуссионным. Лечение септального дефекта в раннем возрасте может приводить к неблагоприятным событиям, а в поздние сроки ассоциировано с прогрессированием патологического РС. Дети первых лет (1–3 года) жизни имеют малый диаметр бедренной вены и малый размер МПП. Возможность коррекции дефекта у таких детей ограничена из-за высокого риска осложнений как со стороны места доступа, так и сердца, в связи с чем в ряде случаев необходима отсрочка вмешательства. Это связано с тем, что требуемая система доставки окклюдера может превышать диаметр бедренной вены и привести к ее повреждению. Также необходимо учитывать соотношение размеров дисков окклюдера с длиной МПП: размер устройства может превышать размер перегородки, что приведет к компрометации внутрисердечных структур и/или риску гемотампонады. У детей более старшего возраста можно беспрепятственно использовать как системы доставки, так и окклюдеры большего диаметра.

Современная линейка окклюдеров для закрытия ДМПП и систем доставки меньшего сечения уменьшает риск осложнений и не вызывает трудностей при эндоваскулярной окклюзии дефекта, в том числе у пациентов первых лет жизни [49]. Ранее мы уже отметили, что это подтверждают данные недавнего крупного исследования [25]. Также обоснование ранней эндоваскулярной коррекции ДМПП представлено в крупном обзоре, опубликованном в 2014 г. [50]. Авторы обзора ссылаются на исследование [51], включавшее 227 человек, из них 164 детей в возрасте от 9 мес. до 15 лет и 149 взрослых от 15 до 78 лет, в котором продемонстрировано преимущество чрескожного закрытия ДМПП в детской возрастной группе. Также в обзоре сообщается о важности ранней диагностики и наблюдения за ДМПП, которые позволяют избежать поздних осложнений: сердечной недостаточности, аритмий и инсультов [52].

О положительном влиянии эндоваскулярной коррекции ДМПП на патологическое ремоделирование правых отделов сердца сообщалось ранее [53, 54].

В 2001 г. представлены результаты исследования, в котором изучались сроки нормализации перегруженного объемом ПЖ после транскатетерного закрытия ДМПП у детей и взрослых [55]. С июля 1999 г. по апрель 2001 г. 68 пациентов с изолированным септальным дефектом подверглись чрескожной окклюзии ДМПП с использованием устройства AMPLATZER Septal Occluder (AGA Medical Corporation, США). Все пациенты имели соотношение Qp/Qs 1,5:1 с лево-правым шунтом или перегрузки объемом ПЖ. Два пациента выбыло из исследования из-за отсутствия предварительного ЭхоКГ-обследования, включены оставшиеся 66 пациентов (24 мужчины и 42 женщины) в возрасте от 1 до 81 года (медиана 30). Вес пациентов колебался от 8,3 до 125,0 кг (медиана 62,8). В исследовании показано, что нормализация размера ПЖ (более расширенного), перегруженного объемом после окклюзии септального дефекта, протекала медленнее у взрослых пациентов, чем у молодых (с менее расширенным ПЖ). Также отмечено пропорциональное увеличение размера ЛЖ ввиду перераспределения кровотока. Высказано предположение, что ранняя коррекция данной патологии приводит к менее выраженным изменениям полостей сердца.

В исследовании 2014 г., в которое вошли 683 ребенка с естественным течением ДМПП в возрасте от 8 мес. до 18 лет, 495 пациентам выполнена эндоваскулярная коррекция порока. В течение госпитализации, через 6 и 12 мес. после коррекции 225 детям выполнена оценка нормализации объема правого предсердия. Пациентов разделили на две группы: первую составили дети до 6 лет ( $n = 100$ ), вторую – дети в возрасте 7–18 лет ( $n = 125$ ). Согласно результатам исследования, систолическая функция ЛЖ не меняется у детей в зависимости от возраста, тогда как недостаточная насосная функция выявлена у больных старше 6 лет. У детей старше 6 лет более выражено проявление РС, обусловленное ДМПП. Через год после эндоваскулярной окклюзии ДМПП у детей любого возраста нормализуются объемы правого предсердия [48].

Помимо структурно-функционального РС у детей проводятся исследования электрического ремоделирования.

В 2018 г. опубликовано проспективное исследо-

вание электрического РС педиатрической группы [56]. В исследование вошли 30 детей с изолированным септальным дефектом и подходящими краями перегородки, которым успешно выполнено закрытие ДМПП. Оценивалось изменение параметров в 12 отведениях электрокардиограммы в период госпитализации, через 1 и 6 мес. после операции. Улучшение электрического ремоделирования у детей после коррекции окклюдером происходит уже через 24 ч после закрытия дефекта. По данным электрокардиограммы отмечались прогрессивное и устойчивое улучшение продолжительности зубца Р, дисперсия Р зубца, длительность и дисперсия QT, которые после 6 мес. наблюдения. Таким образом, коррекция ДМПП в педиатрической группе играет важную профилактическую роль в развитии предсердных аритмий через обратное электрическое ремоделирование.

### Заключение

Для оценки целесообразности транскатетерной коррекции ДМПП в раннем возрасте необходим персонифицированный подход, включающий тщательный отбор пациентов с детальной оценкой анатомии порока по данным ЭхоКГ на аппарате экспертного класса, а также выбор параметров окклюдера и системы доставки с учетом размера межпредсердной перегородки и диаметра общей бедренной вены пациента.

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о взаимосвязи возраста ребенка и обратного ремоделирования сердца после закрытия ДМПП. Однако результаты исследований не отвечают на целый ряд вопросов, связанных с потенциалом обратного ремоделирования у детей разного возраста и его особенностями в разные сроки после транскатетерного закрытия дефекта.

### Конфликт интересов

П.А. Шушпанников заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.С. Тарасов входит в редакционную коллегию журнала КПССЗ.

### Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

#### Информация об авторах

*Шушпанников Павел Андреевич*, младший научный сотрудник лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения отдела мультифокального атеросклероза федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7928-1121

*Тарасов Роман Сергеевич*, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией реконструктивной хирургии

#### Author Information Form

*Shushpannikov Pavel A.*, research assistant at the Laboratory of Interventional Cardiology, Department of Polyvascular and Multivessel Disease, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7928-1121

*Tarasov Roman S.*, MD, PhD, Head of the Laboratory of Reconstructive Surgery for Multivessel and Polyvascular

мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3882-709X

Disease, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3882-709X

#### Вклад авторов в статью

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

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

#### Author Contribution Statement

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

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

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоконь Н.А., Подзолков В.П. Врожденные пороки сердца. М.: Медицина; 1991.
2. Crawford M.H. Current diagnosis and treatment: cardiology. 3 edn. Lange McGraw Hill. San Francisco; 2009. P. 379-384
3. Gabriels C., De Meester P., Pasquet A., De Backer J., Paelinck B.P., Morissens M., Van De Bruaene A., Delcroix M., Budts W. Affiliations expand et al. A different view on predictors of pulmonary hypertension in secundum atrial septal defect. *Int J Cardiol.* 2014; 176 (3): 833-840. doi:10.1016/j.ijcard.2014.08.009
4. Нечкина И.В., Соколов А.А., Ковалев И.А., Варваренко В.И., Кривошеков Е.В. Ремоделирование сердца у детей после эндоваскулярной и хирургической коррекции дефекта межпредсердной перегородки. *Сибирский медицинский журнал.* 2012; 27 (3): 77-81.
5. De Meester P., Van De Bruaene A., Herijgers P., Voigt J.-U., Vanhees L., Budts W. Increased pulmonary artery pressures during exercise are related to persistent tricuspid regurgitation after septal defect closure. *Acta Cardiol.* 2013; 68 (4): 365-372. doi:10.1016/j.amjcard.2009.05.017
6. Kim N.K., Park Su-Jin, Choi J.Yo. Transcatheter Closure of Atrial Septal Defect: Does Age Matter? *Korean Circ J.* 2011; 41 (11): 633–638. doi:10.4070/kcj.2011.41.11.633
7. Badran H.M., Soltan G.M., Alrefaey Atwa M.A. Atrial septal defects: clinical presentation and recent approach in its diagnosis and treatment. *Menoufia Med J* 2014; 27: 145-151. doi:10.4137/CMC.S15715
8. Клинические рекомендации по ведению детей с врожденными пороками сердца. Под ред. Л.А. Бокерия. М.: НИЦСХ им. А.Н. Бакулева; 2014. С. 342. Режим доступа: [https://racvs.ru/custom/files/clinic/Nac\\_rec\\_VPS\\_deti.pdf](https://racvs.ru/custom/files/clinic/Nac_rec_VPS_deti.pdf) (дата обращения: 09.02.2020)
9. Siwińska A., Mroziński V., Górzna-Kamiska H., Pawelec-Wojtalik M., Wojtalik M., Bobkowski W., Zachwieja J., Maciejewski J. Echocardiographic parameters of left ventricular systolic and diastolic function in infants, children and adolescents before and after surgical correction of secundum atrial septal defect. *Kardiologia Pol.* 2002; 57 (11): 422-434.
10. Bailey C.P., Nichols H.T., Bolton H.E., Jamison W. L., Gomez-Almeida M. Surgical treatment of forty-six interatrial septal defect by atrio-septopexy. *Ann. Surg.* 1954; 140: 805-820. doi: 10.1097/00000658-195412000-00004
11. Lewis F.J., Taufic M. Closure of atrial septal defects with the aid of hypothermia; experimental accomplishments and the report of one successful case. *Surgery.* 1953; 33: 52-59.
12. Mavroudis C. VATS ASD closure: a time not yet come. *Ann Thorac Surg.* 1996; 62: 638–639. doi:10.1016/s0003-4975(96)00503-6
13. Jones D.A., Radford D.J., Pohlner P.G. Outcome following surgical closure of secundum atrial septal defect. *J Paediatr Child Health* 2001; 37: 274-277.
14. Nagendran J., Habib H.F., Kiai B., Chu M.W. Minimally invasive endoscopic repair of atrial septal defects via right minithoracotomy. *Multimed Man Cardiothorac Surg.* 2016. doi:10.1093/mmcts/mmv042
15. Bichell D.P., Geva T., Bacha E.A., Mayer J.E., Jonas R.A., del Nido P.J. Minimal access approach for the repair of atrial septal defect: the initial 135 patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 70: 115-118. doi:10.1016/s0003-4975(00)01251-0
16. Suematsu Y., Kiai B., Bainbridge D.T., del Nido P.J., Novick R.J. Robotic-assisted closure of atrial septal defect under real-time three-dimensional echo guide: in vitro study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007; 32: 573-576. doi:10.1016/j.ejcts.2007.06.026
17. Burkhart H.M., Suri R.M.. Minimally invasive video assisted surgical closure of secundum atrial septal defect. *Ann Cardiothorac Surg* 2017; 6: 60-63. doi:10.21037/acs.2017.01.05
18. King T.D., Mills N. L. Nonoperative closure of atrial septal defects. *Surgery.* 1974; 75 (3): 383-388.
19. King T.D., Mills N. L. Nonoperative closure of left-to-right shunts. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1976; 72 (3): 371–377.
20. Rashkind W. Transcatheter treatment of congenital heart disease. *Circulation.* 1983; 67 (4): 711-716. doi:10.1161/01.cir.67.4.711
21. Лазарев С.М., Агаркова Е.Ю. Эволюция эндоваскулярной хирургии дефектов межпредсердной перегородки. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2008; 167 (6): 132-136.
22. Turner D.R., Owada C.Y. Closure of Secundum Atrial Septal Defects With the AMPLATZER Septal Occluder: A Prospective, Multicenter, Post-Approval Study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017; 10 (8). doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004212
23. Du Z.D., Hijazi Z.M., Kleinman C.S., Silverman N.H., Larntz K. Amplatzer Investigators. Comparison between transcatheter and surgical closure of secundum atrial septal defect in children and adults: results of a multicenter nonrandomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 1836-1844.
24. Butera G., Biondi-Zoccai G., Sangiorgi G., Abella R., Giamberti A., Bussadori C., Sheiban I., Saliba Z., Santoro T., Pelissero G., Carminati M., Frigiola A. Percutaneous versus surgical closure of secundum atrial septal defects: a systematic review and meta-analysis of currently available clinical evidence. *EuroIntervention.* 2011; 7: 377-385. doi:10.4244/EIJV7I3A63
25. Ooi Y.K., Kelleman M., Ehrlich A., Glanville M., Porter A., Kim D., Kogon B., Oster M.E. Transcatheter Versus Surgical Closure of Atrial Septal Defects in Children: A Value Comparison. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016 Jan 11; 9 (1): 79-86. doi:10.1016/j.jcin.2015.09.028
26. Thomson J.D., Aburawi E.H., Watterson K.G., Van Doorn C., Gibbs J. L. Surgical and transcatheter (Amplatzer) closure of atrial septal defects: a prospective comparison

- of results and cost. *Heart*. 2002; 87: 466-469. doi:10.1136/heart.87.5.466
27. Warnes C.A., Williams R.G., Bashore T.M., Child J.S., Connolly H.M., Dearani J.A., del Nido P., Fasules J.W., Graham T.P., Jr, Hijazi Z.M. Hunt S.A., King M.E., Landzberg M.J., Miner P.D., Radford M.J., Walsh E.P., Webb G.D., Smith S.C., Jr, Jacobs A.K., Adams CD., Anderson J.L., Antman E.M., Buller C.E., Creager M.A., Ettinger S.M., Halperin J.L., Hunt S.A., Krumholz H.M., Kushner F.G., Lytle B.W., Nishimura R.A., Page R.L., Riegel B., Tarkington L.G., Yancy C.W. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease); American Society of Echocardiography; Heart Rhythm Society; International Society for Adult Congenital Heart Disease; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 143-263.
28. Farooqi M., Stickley J., Dhillon R., Barron D.J., Stumper O., Jones T.J., Clift P.F., Brawn W.J., Drury N.E. Trends in surgical and catheter interventions for isolated congenital shunt lesions in the UK and Ireland. *Heart* 2019; 0: 1-6. doi:10.1136/heartjnl-2018-314428
29. Butera G., Saracino A., Danna P., Sganzerla P., Chessa M., Carminati M. Transcatheter PFO closure with GORE septal occluder: early and mid-term clinical results. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; 82: 944-949. doi:10.1002/ccd.25106
30. Qiu X., Lü B., Xu N., Yan C.W., Ouyang W.B., Liu Y., Zhang F.W., Yue Z.Q., Pang K.J., Pan X.B. Feasibility of device closure for multiple atrial septal defects using 3D printing and ultrasound-guided intervention technique. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2017; 25; 97 (16): 1214-1217. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.16.006
31. Knop M.T., Białkowski J., Szkutnik M., Fiszer R., Smerdziński S., Gałeczka M., Litwin L. Transcatheter closure of atrial septal defects type 2 in children under 3 years of age. *Kardiologia Pol.* 2018; 4. doi:10.5603/KP.a2018.0113
32. Turner D.R., Owada C.Y., Sang C.J. Jr, Khan M., Lim D.S. Closure of Secundum atrial septal defects with the AMPLATZER septal occluder: A Prospective, Multicenter, Post-Approval Study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017; 10 (8). doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004212
33. Pfeffer M.A., Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990; 81 (4): 1161-1172. doi:10.1161/01.cir.81.4.1161
34. Кузьмина О.К., Рутковская Н.В. Ремоделирование миокарда при поражениях клапанов сердца. *Сибирское медицинское обозрение* 2017; 2 (104): 5-14. doi:10.20333/2500136-2017-2-5-14
35. Tadic M, Cuspidi C. Childhood obesity and cardiac remodeling: from cardiac structure to myocardial mechanics. *Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown)*. 2015; 16 (8): 538-46. doi:10.2459/JCM.0000000000000261
36. Karaye K.M., Bonny A. Right ventricular dysfunction in systemic hypertension: A call to action. *International Journal of Cardiology*. 2016; 206: 51-3. doi:10.1016/j.ijcard.2016.01.049
37. Коков А.Н., Семенов С.Е., Масенко В.Л., Хромов А.А., Портнов Ю.М. Мультиспиральная компьютерная томография в диагностике врожденных пороков сердца у детей первых лет жизни. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013;(4):42-49. doi:https://doi.org/10.17802/2306-1278-2013-4-42-49
38. Hagendorff A, Stoebe S, Tarr A, Pfeiffer D. Standardized transthoracic echocardiography in patients with primary and secondary mitral valve regurgitation. *Ultraschall in der Medizin*. 2015; 36 (1): 10-34. doi:10.1055/s-0034-1385684
39. Бокерия Л.А., Косарева Т.И., Куц Э.В., Макаренко В.Н., Мироненко В.А. Оценка ремоделирования полостей сердца при патологии митрального клапана методами эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. 2013; 3 (14): 19-26. doi:10.20333/2500136-2017-2-5-14
40. Habibi M., Lima J.A., Khurram I.M., Zimmerman S.L., Zipunnikov V., Fukumoto K., Spragg D., Ashikaga H., Rickard J., Marine J.E., Calkins H., Nazarian S. Association of left atrial function and left atrial enhancement in patients with atrial fibrillation: cardiac magnetic resonance study. *Circulation. Cardiovascular Imaging*. 2015; 8 (2). doi:10.1161/CIRCIMAGING.114.002769
41. Rebergen S.A., de Roos A. Congenital heart disease. Evaluation of anatomy and function by MRI. *Herz*. 2000; 25 (4): 365-383. doi:10.1007/s0005900050029
42. Muraru D., Badano L.P., Peluso D., Dal Bianco L., Casablanca S., Kocabay G., Zoppellaro G., Iliceto S. Comprehensive analysis of left ventricular geometry and function by three-dimensional echocardiography in healthy adults. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013; 26 (6): 618-628. doi:10.1016/j.echo.2013.03.014
43. Соколов А.А., Марцинкевич Г.И., Кривошеков Е.В. Раннее ремоделирование сердца у детей первого года жизни после хирургической коррекции дефекта межжелудочковой перегородки. *Сибирский медицинский журнал*. 2009; 1 (1): 96-97.
44. Smith B., Thomson J., Crossland D., Spence M. S., Morgan G. J. UK multicenter experience using the gore septal occluder (GSO (TM)) for atrial septal defect closure in children and adults. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2014; 83 (4): 581-586. doi:10.1002/ccd.25216
45. Swan L., Gatzoulis M. A. Closure of atrial septal defects is the debate over? *Eur. Heart. J.* 2003; 24 (2): 130-132. doi:10.1016/s0195-668x(02)00527-4
46. Pawelec Wojtalik M., Wojtalik M., Mrowczynski W., Surmacz R., Ahmed S. Quereshi Comparison of cardiac function in children after surgical and Amplatzer occluder closure of secundum atrial septal defects. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006; 29 (1): 89-92. doi: 10.1016/j.ejcts.2005.10.017
47. Цеханович В.Н., Морова Н.А., Ярославская Е.И. Влияние хирургической коррекции митральных, митрально-аортальных пороков и дефекта межпредсердной перегородки на течение ремоделирования правого желудочка сердца. *ПКиК*. 2007; 4.
48. Соколов А. А., Марцинкевич Г. И., Кривошеков Е. В. Ремоделирование сердца при естественном лечении и при эндоваскулярной коррекции атрио-септальных дефектов у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2014; 17 (4): 9-13.
49. Bissessor N. Current perspectives in percutaneous atrial septal defect closure devices. *Med Devices (Auckl)*. 2015 Jul 15; 8: 297-303. doi:10.2147/MDER.S49368
50. Badran H.M., Soltan G.M., Alrefaey Atwa M.A. Atrial septal defects: clinical presentation and recent approach in its diagnosis and treatment. *Menoufia Med J* 2014; 27: 145-51. doi:10.4103/1110-2098.132788
51. Wilson N.J., Smith J., Prommete B., O'Donnell C., Gentles T.L., Ruygrok P.N. Transcatheter closure of secundum atrial septal defects with the Amplatzer septal occluder in adults and children—follow-up closure rates, degree of mitral regurgitation and evolution of arrhythmias. *Heart Lung Circ* 2008; 17: 318-324. doi: 10.1016/j.hlc.2007.10.013
52. Steele P.M., Fuster V., Cohen M., Ritter D.G., McGoon D.C. Isolated atrial septal defect with pulmonary vascular obstructive disease — long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction. *Circulation* 1987; 76: 1037-1042. doi: 10.1161/01.cir.76.5.1037
53. Тарасов Р.С., Карташян Э.С., Ганюков В.И., Сизова И.Н., Моисеенков Г.В. Результаты эндоваскулярной коррекции дефекта межпредсердной перегородки у детей раннего и дошкольного возраста. *Сибирский медицинский журнал*. 2012; 27 (1). doi:10.15829/1560-4071-2018-11-27-33

54. Тарасов Р.С., Шушпанников П.А., Ганюков В.И., Сизова И.Н. Результаты эндоваскулярной коррекции дефекта межпредсердной перегородки и раннее ремоделирование сердца у детей дошкольного и школьного возраста. *Российский кардиологический журнал*. 2018; 11: 27-33. doi:10.15829/1560-4071-2018-11-27-33

55. Du Z.D., Cao Q.L., Koenig P., Heitschmidt M., Hijazi Z.M. Speed of normalization of right ventricular volume

overload after transcatheter closure of atrial septal defect in children and adults. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1450-1453. doi:10.1016/s0002-9149(01)02135-x

56. Roushdy A.M., Attia H., Nossir H. Immediate and short term effects of percutaneous atrial septal defect device closure on cardiac electrical remodeling in children. *Egypt Heart J*. 2018 Dec; 70 (4): 243-247. doi:10.1016/j.ehj.2018.02.005

## REFERENCES

1. Belokon N.A., Podzolkov V.P. Congenital heart diseases. Moscow: The medicine; 1991 (In Russian)

2. Crawford M.H. Current diagnosis and treatment: cardiology. 3 edn. Lange McGraw Hill. San Francisco; 2009. P. 379-384

3. Gabriels C., De Meester P., Pasquet A., De Backer J., Paelinck B.P., Morissens M., Van De Bruaene A., Delcroix M., Budts W. Affiliations expand et al. A different view on predictors of pulmonary hypertension in secundum atrial septal defect. *Int J Cardiol*. 2014; 176 (3): 833-840. doi:10.1016/j.ijcard.2014.08.009

4. Nechkina I.V., Sokolov A.A., Kovalev I.A., Varvarenko V.I., Krivoshchekov E.V. Heart remodeling in children after endovascular and surgical repair of atrial septal defect. *Siberian J. Medical*. 2012; 27 (3): 77-81. (In Russian)

5. De Meester P., Van De Bruaene A., Herijgers P., Voigt J.-U., Vanhees L., Budts W. Increased pulmonary artery pressures during exercise are related to persistent tricuspid regurgitation after septal defect closure. *Acta Cardiol*. 2013; 68 (4): 365-372. doi:10.1016/j.amjcard.2009.05.017

6. Kim N.K., Park Su-Jin, Choi J.Yo. Transcatheter Closure of Atrial Septal Defect: Does Age Matter? *Korean Circ J*. 2011; 41 (11): 633-638. doi:10.4070/kcj.2011.41.11.633

7. Badran H.M., Soltan G.M., Alrefaey Atwa M.A. Atrial septal defects: clinical presentation and recent approach in its diagnosis and treatment. *Menoufia Med J* 2014; 27: 145-151. doi:10.4137/CMC.S15715

8. Clinical recommendations for management of children with congenital heart disease. Bockeria L.A. edit. Moscow; 2014. Available from: [https://racvs.ru/custom/files/clinic/Nac\\_rec\\_VPS\\_deti.pdf](https://racvs.ru/custom/files/clinic/Nac_rec_VPS_deti.pdf) (accessed 09.01.2029) (In Russian)

9. Siwińska A., Mroziński V., Górzna-Kamiska H., Pawelec-Wojtalik M., Wojtalik M., Bobkowski W., Zachwieja J., Maciejewski J. Echocardiographic parameters of left ventricular systolic and diastolic function in infants, children and adolescents before and after surgical correction of secundum atrial septal defect. *Kardiol. Pol.* 2002; 57 (11): 422-434.

10. Bailey C.P., Nichols H.T., Bolton H.E., Jamison W. L., Gomez-Almeida M. Surgical treatment of forty-six interatrial septal defect by atrio-septopexy. *Ann. Surg.* 1954; 140: 805-820. doi: 10.1097/00000658-195412000-00004

11. Lewis F.J., Taufic M. Closure of atrial septal defects with the aid of hypothermia; experimental accomplishments and the report of one successful case. *Surgery*. 1953; 33: 52-59.

12. Mavroudis C. VATS ASD closure: a time not yet come. *Ann Thorac Surg*. 1996; 62: 638-639. doi:10.1016/s0003-4975(96)00503-6

13. Jones D.A., Radford D.J., Pohlner P.G. Outcome following surgical closure of secundum atrial septal defect. *J Paediatr Child Health* 2001; 37: 274-277.

14. Nagendran J., Habib H.F., Kiaii B., Chu M.W. Minimally invasive endoscopic repair of atrial septal defects via right minithoracotomy. *Multimed Man Cardiothorac Surg*. 2016. doi:10.1093/mmcts/mmv042

15. Bichell D.P., Geva T., Bacha E.A., Mayer J.E., Jonas R.A., del Nido P.J. Minimal access approach for the repair of atrial septal defect: the initial 135 patients. *Ann. Thorac. Surg*. 2000; 70: 115-118. doi:10.1016/s0003-4975(00)01251-0

16. Suematsu Y., Kiaii B., Bainbridge D.T., del Nido P.J., Novick R.J. Robotic-assisted closure of atrial septal defect under real-time three-dimensional echo guide: in vitro study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007; 32: 573-576. doi:10.1016/j.ejcts.2007.06.026

17. Burkhart H.M., Suri R.M.. Minimally invasive video assisted surgical closure of secundum atrial septal defect. *Ann Cardiothorac Surg* 2017; 6: 60-63. doi:10.21037/acs.2017.01.05

18. King T.D., Mills N. L. Nonoperative closure of atrial septal defects. *Surgery*. 1974; 75 (3): 383-388.

19. King T.D., Mills N. L. Nonoperative closure of left-to-right shunts. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1976; 72 (3): 371-377.

20. Rashkind W. Transcatheter treatment of congenital heart disease. *Circulation*. 1983; 67 (4): 711-716. doi:10.1161/01.cir.67.4.711

21. Lazarev S.M., Agarkova E.Yu. The evolution of endovascular surgery of atrial septal defects. *Bulletin of Surgery them. I.I. Grekov*. 2008; 167 (6): 132-136. (In Russian)

22. Turner D.R., Owada C.Y. Closure of Secundum Atrial Septal Defects With the AMPLATZER Septal Occluder: A Prospective, Multicenter, Post-Approval Study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017; 10 (8). doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004212

23. Du Z.D., Hijazi Z.M., Kleinman C.S., Silverman N.H., Larntz K. Amplatzer Investigators. Comparison between transcatheter and surgical closure of secundum atrial septal defect in children and adults: results of a multicenter nonrandomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 1836-1844.

24. Butera G., Biondi-Zoccai G., Sangiorgi G., Abella R., Giamberti A., Bussadori C., Sheiban I., Saliba Z., Santoro T., Pelissero G., Carminati M., Frigiola A. Percutaneous versus surgical closure of secundum atrial septal defects: a systematic review and meta-analysis of currently available clinical evidence. *EuroIntervention*. 2011; 7: 377-385. doi:10.4244/EIJV7I3A63

25. Ooi Y.K., Kelleman M., Ehrlich A., Glanville M., Porter A., Kim D., Kogon B., Oster M.E. Transcatheter Versus Surgical Closure of Atrial Septal Defects in Children: A Value Comparison. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 Jan 11; 9 (1): 79-86. doi:10.1016/j.jcin.2015.09.028

26. Thomson J.D., Aburawi E.H., Watterson K.G., Van Doorn C., Gibbs J. L. Surgical and transcatheter (Amplatzer) closure of atrial septal defects: a prospective comparison of results and cost. *Heart*. 2002; 87: 466-469. doi:10.1136/heart.87.5.466

27. Warnes C.A., Williams R.G., Bashore T.M., Child J.S., Connolly H.M., Dearani J.A., del Nido P., Fasules J.W., Graham T.P., Jr, Hijazi Z.M. Hunt S.A., King M.E., Landzberg M.J., Miner P.D., Radford M.J., Walsh E.P., Webb G.D., Smith S.C., Jr, Jacobs A.K., Adams CD., Anderson J.L., Antman E.M., Buller C.E., Creager M.A., Ettinger S.M., Halperin J.L., Hunt S.A., Krumholz H.M., Kushner F.G., Lytle B.W., Nishimura R.A., Page R.L., Riegel B., Tarkington L.G., Yancy C.W. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease); American Society of Echocardiography; Heart Rhythm Society; International Society for Adult Congenital Heart Disease; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular

Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 143-263.

28. Farooqi M., Stickley J., Dhillon R., Barron D.J., Stumper O., Jones T.J., Clift P.F., Brawn W.J., Drury N.E. Trends in surgical and catheter interventions for isolated congenital shunt lesions in the UK and Ireland. *Heart* 2019; 0: 1-6. doi:10.1136/heartjnl-2018-314428

29. Butera G., Saracino A., Danna P., Sganzerla P., Chessa M., Carminati M. Transcatheter PFO closure with GORE septal occluder: early and mid-term clinical results. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; 82: 944-949. doi:10.1002/ccd.25106

30. Qiu X., Lü B., Xu N., Yan C.W., Ouyang W.B., Liu Y., Zhang F.W., Yue Z.Q., Pang K.J., Pan X.B. Feasibility of device closure for multiple atrial septal defects using 3D printing and ultrasound-guided intervention technique. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2017; 25; 97 (16): 1214-1217. doi: 10.3760/cma.j.isn.0376-2491.2017.16.006

31. Knop M.T., Białkowski J., Szkutnik M., Fiszer R., Smerdziński S., Gałeczka M., Litwin L. Transcatheter closure of atrial septal defects type 2 in children under 3 years of age. *Kardiol Pol*. 2018; 4. doi:10.5603/KP.a2018.0113

32. Turner D.R., Owada C.Y., Sang C.J. Jr., Khan M., Lim D.S. Closure of Secundum atrial septal defects with the AMPLATZER septal occluder: A Prospective, Multicenter, Post-Approval Study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017; 10 (8). doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004212

33. Pfeiffer M.A., Braunwald E. Ventricular remodeling alter myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990; 81 (4): 1161-1172. doi:10.1161/01.cir.81.4.1161

34. Kuzmina O.K., Rutkowskaya N.V. Myocardial remodeling in patients with lesions of the heart valves. *Siberian medical review* 2017; 2 (104): 5-14. (In Russian) doi:10.20333/2500136-2017-2-5-14

35. Tadic M, Cuspidi C. Childhood obesity and cardiac remodeling: from cardiac structure to myocardial mechanics. *Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown)*. 2015; 16 (8): 538-46. doi:10.2459/JCM.0000000000000261

36. Karaye K.M., Bonny A. Right ventricular dysfunction in systemic hypertension: A call to action. *International Journal of Cardiology*. 2016; 206: 51-3. doi:10.1016/j.ijcard.2016.01.049

37. Kokov A.N., Semenov S.E., Masenko V.L., Khromov A.A., Portnov Y.M. Multislice computed tomography in the diagnosis of congenital heart disease in children early years. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2013;(4):42-49. (In Russian) doi:https://doi.org/10.17802/2306-1278-2013-4-42-49

38. Hagendorff A, Stoebe S, Tarr A, Pfeiffer D. Standardized transthoracic echocardiography in patients with primary and secondary mitral valve regurgitation. *Ultraschall in der Medizin*. 2015; 36 (1): 10-34. doi:10.1055/s-0034-1385684

39. Bockeria L.A., Kosareva T.I., Kuts E.V., Makarenko V.N.I, Mironenko V.A. Estimation of remodeling of the heart chambers in the condition of mitral valve pathology by methods of echocardiography and magnetic resonance tomography. *The Bulletin of Bakoulev Center Cardiovascular Diseases*. 2013; 3 (14): 19-26. (In Russian) doi:10.20333/2500136-2017-2-5-14

40. Habibi M., Lima J.A., Khurram I.M., Zimmerman S.L., Zipunnikov V., Fukumoto K., Spragg D., Ashikaga H., Rickard J., Marine J.E., Calkins H., Nazarian S. Association of left atrial function and left atrial enhancement in patients with atrial fibrillation: cardiac magnetic resonance study. *Circulation. Cardiovascular Imaging*. 2015; 8 (2). doi:10.1161/CIRCIMAGING.114.002769

41. Rebergen S.A., de Roos A. Congenital heart disease. Evaluation of anatomy and function by MRI. *Herz*. 2000; 25 (4): 365-383. doi:10.1007/s000590050029

42. Muraru D., Badano L.P., Peluso D., Dal Bianco

L., Casablanca S., Kocabay G., Zoppellaro G., Iliceto S. Comprehensive analysis of left ventricular geometry and function by three-dimensional echocardiography in healthy adults. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013; 26 (6): 618-628. doi:10.1016/j.echo.2013.03.014

43. Sokolov A. A., Martsinkevich G.I., Krivoshechekov E.V. Early cardiac remodeling in children the first year of life after surgical correction of ventricular septal defect. *Siberian medical journal*. 2009; 1 (1): 96-97. (In Russian)

44. Smith B., Thomson J., Crossland D., Spence M. S., Morgan G. J. UK multicenter experience using the gore septal occluder (GSO (TM)) for atrial septal defect closure in children and adults. *Catheter. Cardiovasc. Interv*. 2014; 83 (4): 581-586. doi:10.1002/ccd.25216

45. Swan L., Gatzoulis M. A. Closure of atrial septal defects is the debate over? *Eur. Heart. J*. 2003; 24 (2): 130-132. doi:10.1016/s0195-668x(02)00527-4

46. Pawelec Wojtalik M., Wojtalik M., Mrowczynski W., Surmacz R., Ahmed S. Quereshi Comparison of cardiac function in children after surgical and Amplatzer occluder closure of secundum atrial septal defects. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2006; 29 (1): 89-92. doi: 10.1016/j.ejcts.2005.10.017

47. Tsekanovich V. N., Morova N. Ah. Yaroslavskaya E. I. Effect of surgical correction of mitral, mitral-aortic defects and atrial septal defect on the course of right ventricular remodeling. *PBCCS*. 2007; 4. (In Russian)

48. Sokolov A. A., Martsinkevich G. I., Krivoshechenkov E. V., Varvarenko V. I. Cardiac remodeling in the natural course and endovascular correction of atrial septal defects in children. *Russian pediatric journal*. 2014; 17. (4): 9-13. (In Russian)

49. Bissessor N. Current perspectives in percutaneous atrial septal defect closure devices. *Med Devices (Auckl)*. 2015 Jul 15; 8: 297-303. doi:10.2147/MDER.S49368

50. Badran H.M., Soltan G.M., Alrefaey Atwa M.A. Atrial septal defects: clinical presentation and recent approach in its diagnosis and treatment. *Menoufia Med J* 2014; 27: 145-51. doi:10.4103/1110-2098.132788

51. Wilson N.J., Smith J., Prommete B., O'Donnell C., Gentles T.L., Ruygrok P.N. Transcatheter closure of secundum atrial septal defects with the Amplatzer septal occluder in adults and children-follow-up closure rates, degree of mitral regurgitation and evolution of arrhythmias. *Heart Lung Circ* 2008; 17: 318-324. doi: 10.1016/j.hlc.2007.10.013

52. Steele P.M., Fuster V., Cohen M., Ritter D.G., McGoon D.C. Isolated atrial septal defect with pulmonary vascular obstructive disease — long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction. *Circulation* 1987; 76: 1037-1042. doi: 10.1161/01.cir.76.5.1037

53. R.S. Tarasov, E.S. Kartashyan, V.I. Ganyukov, I.N. Sizova, G.V. Moiseenkov. Results of endovascular correction of atrial septal defect in preschool children. *Siberian Medical Journal*. 2012; 27 (1). (In Russian) doi:10.15829/1560-4071-2018-11-27-33

54. Tarasov R.S., Shushannikov P.A., Ganiukov V.I. et al. The results of endovascular correction of atrial septal defect and early remodeling of the heart in children of preschool and school age. *Russian cardiology journal*. 2018; 11: 27-33. (In Russian) doi:10.15829/1560-4071-2018-11-27-33

55. Du Z.D., Cao Q.L., Koenig P., Heitschmidt M., Hijazi Z.M. Speed of normalization of right ventricular volume overload after transcatheter closure of atrial septal defect in children and adults. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1450-1453. doi:10.1016/s0002-9149(01)02135-x

56. Roushdy A.M., Attia H., Nossir H. Immediate and short term effects of percutaneous atrial septal defect device closure on cardiac electrical remodeling in children. *Egypt Heart J*. 2018 Dec; 70 (4): 243-247. doi:10.1016/j.ehj.2018.02.005

**Для цитирования:** П.А. Шушпанников, Р.С. Тарасов. Транскатетерная коррекция дефектов межпредсердной перегородки у детей: фокус на ремоделирование сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020; 9 (1): 82-91. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-1-82-91

**To cite:** P.A. Shushpannikov, R.S. Tarasov. Endovascular closure of atrial septal defects in children: heart remodeling. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020; 9 (1): 82-91. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-1-82-91



УДК 603:616-089.844

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-1-92-102

## СКАФФОЛДЫ КАК СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

М.Н. Егорихина<sup>1</sup>, П.А. Мухина<sup>2</sup>, И.И. Бронникова<sup>2</sup> ✉

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Нижний Новгород, Российская Федерация, 603005; <sup>2</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», пр. Гагарина, 23, Нижний Новгород, Российская Федерация, 603950

### Основные положения

- Скаффолды – это структура биоматериала, которая служит субстратом и направляющей для регенерации тканей.
- Скаффолды – особый класс современных локализованных систем доставки веществ с регулируемыми свойствами.
- Скаффолды – сложная интегральная многофункциональная система, задачей которой является не только доставка веществ, но обеспечение оптимальных условий для регенеративного процесса.

### Резюме

В статье проанализированы и систематизированы современные данные об использовании скаффолдов как систем контролируемой доставки веществ. Рассматриваются предпосылки и основания для использования скаффолдов в качестве систем доставки. Обсуждаются текущие стратегии создания систем контролируемой доставки биологически активных и лекарственных веществ на основе продуктов скаффолд-технологий. Приводится классификация систем доставки веществ на основе скаффолдов. Отдельное внимание уделено разработкам двухфазных систем доставки веществ с использованием наночастиц. Показано разнообразие наночастиц и их преимущества как носителей веществ, применяемых в двухкомпонентных системах доставки. Приводятся современные примеры разработок систем доставки веществ и перспективы развития регенеративной медицины.

### Ключевые слова

Скаффолд • Биологически активные вещества • Лекарственные вещества • Системы контролируемой доставки веществ

Поступила в редакцию: 15.11.19; поступила после доработки: 06.12.19; принята к печати: 30.12.19

## SCAFFOLDS AS DRUG AND BIOACTIVE COMPOUND DELIVERY SYSTEMS

M.N. Egorikhina<sup>1</sup>, P.A. Mukhina<sup>2</sup>, I.I. Bronnikova<sup>2</sup> ✉

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University, 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603950; <sup>2</sup>Lobachevsky State University, 23, Gagarin Av., Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603950

### Highlights

- A scaffold is “a biomaterial structure that serves as a substrate and a guide for tissue repair and regeneration”.
- A scaffold is a special class of target substance delivery systems with controlled properties.
- A scaffold is not a simple carrier of substances aimed at target delivery, but a complex integrated multifunctional system developed for providing optimal conditions ensuring regenerative process.

### Abstract

The article updates the existing data on the use of scaffolds as target and controlled substance delivery systems. The prerequisites and grounds for using scaffolds as substance delivery systems are being considered. Current tissue-engineered strategies for developing target drug and bioactive substance delivery using scaffolds

Для корреспонденции: Марфа Николаевна Егорихина, egorikhina.marfa@yandex.ru; адрес: пл. Минина и Пожарского, 10/1, Нижний Новгород, Россия, 603005

Corresponding author: Egorikhina Marfa N., egorikhina.marfa@yandex.ru; address: 22, Semashko Str., Nizhny Novgorod, 603600, Russian Federation

are being discussed. A classification of scaffold-based substance delivery systems is provided. Special attention is given to the development of two-phase substance delivery systems using various types of nanoparticles. A variety of nanoparticles and the benefits of their use as carriers of substances in a two-component delivery systems are shown. Recent developments in the substance delivery systems for regenerative medicine and future prospects are presented.

#### Keywords

Scaffold • Biologically active substances • Medicinal substances • Controlled substance delivery systems

*Received: 15.11.19; received in revised form: 06.12.19; accepted: 30.12.19*

#### Список сокращений

БАВ – биологически активные вещества	PDGF – тромбоцитарный фактор роста (Platelet-derived growth factor)
ЛВ – лекарственные вещества	PRP – обогащенная тромбоцитами плазма (Platelet-rich plasma)
ФР – фактор(ы) роста	VEGF – фактор роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor)
BMP – костные морфогенетические белки (Bone morphogenetic proteins)	
DDS – системы контролируемой доставки веществ (Drug delivery systems)	

#### Введение

Восстановление тканей – сложный физиологический процесс, включающий взаимодействие различных типов клеток, компонентов внеклеточного матрикса и биологически активных веществ (БАВ), продуцируемых клетками организма человека. БАВ обеспечивают микроокружение, поддерживающее условия для миграции, пролиферации и дифференцировки клеток регенерирующей ткани. Однако при серьезных повреждениях часто возникает дефицит БАВ, что негативно сказывается на регенеративном процессе. Когда уровень эндогенной выработки биологически активных молекул клетками организма недостаточен, экзогенное введение данных веществ может повысить эффективность лечения поврежденных тканей и обеспечить активный регенеративный процесс [1]. Кроме того, часто в месте повреждения тканей могут наблюдаться выраженная воспалительная реакция и инфекции, требующие использования лекарственных веществ (ЛВ).

Направленное введение БАВ и ЛВ в место повреждения ткани считалось одной из передовых стратегий на ранних этапах развития регенеративной медицины. Однако довольно скоро исследователи столкнулись с рядом проблем, связанных с потерей биологической активности молекул в раневом ложе, высокой скоростью диффузии и всасывания, неравномерным распределением вещества в зоне повреждения ткани, а также отсутствием пролонгированного высвобождения [2]. Новым этапом стало создание и применение различных систем контролируемой доставки веществ (Drug delivery systems, DDS). С их помощью соединения, спо-

собствующие регенеративному процессу, транспортируются в область повреждения с минимальным влиянием на жизненно важные ткани и органы, при этом нежелательные побочные эффекты сводятся к минимуму. DDS помогают улучшить биодоступность БАВ и ЛВ, оптимизировать фармакокинетику и снизить частоту дозирования [3]. Кроме того, DDS защищают вещества от быстрой деградации или клиренса, а также повышают их концентрацию в тканях-мишенях, что позволяет использовать соединения в низких дозах [4].

В настоящее время широкое развитие получило направление, основанное на использовании продуктов тканевой инженерии – скаффолдов – в качестве систем контролируемой доставки веществ [5]. На раннем этапе исследований в области скаффолд-технологий считалось, что основной задачей скаффолдов является временная механическая поддержка клеток, включенных в состав тканеинженерной конструкции или мигрировавших в нее из соседних тканей. Однако вскоре стало ясно, что скаффолд, не обладающий достаточной биологической активностью, препятствует созданию в нем благоприятного микроокружения для успешных клеточных событий и активного регенеративного процесса. Это послужило толчком для нового этапа в развитии регенеративной медицины – создания функционализированных скаффолдов и рассмотрение их в качестве систем контролируемой доставки веществ.

Включение в состав скаффолда БАВ и ЛВ позволяет повысить уровень биологической активности готового продукта, создать условия для успешной миграции, пролиферации и дифференцировки клеток в месте повреждения ткани, обеспечить

локальное снижение воспалительного ответа, подавить местную болезнетворную микрофлору, следовательно, обеспечить благоприятные условия для регенеративного процесса [6].

**Цель** обзора – анализ и систематизация данных, связанных с использованием скаффолдов в качестве систем доставки веществ.

### Что доставляют?

В основе стратегии использования скаффолдов в качестве DDS лежит принцип функционализации скаффолдов БАВ и/или ЛВ. БАВ – обширное понятие, включающее соединения, которые благодаря своим физико-химическим свойствам имеют специфическую активность и выполняют, изменяют и/или влияют на каталитическую, энергетическую, пластическую, регуляторную и другие функции в организме. Спектр БАВ достаточно широк – факторы роста (ФР), цитокины, хемокины, антитела, протеазы, углеводы, липиды, нуклеиновые кислоты, медиаторы, гормоны, витамины и др. Многие из них являются непосредственными участниками различных этапов естественного регенеративного процесса. Например, цитокины и витамины действуют на ряд клеточных процессов, регулируя пролиферацию, миграцию, дифференцировку и секрецию эндогенных цитокинов, осуществляют компенсацию воспалительных реакций [7]. Однако дефицит БАВ в зоне повреждения приводит к нарушению процесса регенерации и увеличению сроков восстановления ткани [8]. Использование БАВ в регенеративной медицине позволяет значительно повысить эффективность восстановительной терапии путем регулирования клеточных процессов непосредственно в месте повреждения ткани.

### Факторы роста

Среди БАВ, используемых в регенеративной медицине, особую роль играют факторы роста – растворимые белки, способные регулировать клеточные процессы путем связывания со специфическими трансмембранными рецепторами на поверхности клеток-мишеней. Связывание рецепторов с ФР запускает каскад внутриклеточных механизмов передачи сигнала, что приводит к активации цитоплазматических белков, или факторов транскрипции, обеспечивающих синтез новых белков. Этот процесс играет решающую роль в формировании воспалительных реакций, образовании грануляционной ткани и развитии ангиогенеза, что является неотъемлемой частью успешного регенеративного процесса [9]. В *таблице* представлены ФР, играющие ключевую роль в регенерации тканей.

Дефицит ФР может наблюдаться при различных хронических повреждениях тканей и приводить к серьезным осложнениям. Так, снижение уровней трансформирующего ФР- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), ФР фиброблас-

тов (bFGF) и/или эпидермального фактора роста (EGF) может возникать при пролежнях, а тромбоцитарного (PDGF) – при хронических язвах, в том числе диабетической язве стопы [9]. Истощение костных морфогенетических белков (BMPs) при переломах костей может сопровождаться нарушением восстановления костной ткани, приводить к формированию длительно несрастающихся переломов и остеопороза [18].

### Цитокины

Цитокины – БАВ, представленные группой низкомолекулярных регуляторных белков. Выделяют три семейства цитокинов: интерлейкины, интерфероны и колониестимулирующие факторы. Интерлейкины – обширная группа белков, участвующих в регуляции иммунного ответа. Интерфероны известны своим прямым и косвенным цитотоксическим действием, благодаря которому успешно применяются для лечения опухолей. Колониестимулирующие факторы осуществляют регуляцию пролиферации и дифференцировки клеток гемопоэза, роста и миграции эндотелиоцитов. Цитокины играют важную роль в дифференцировке клеток и регуляции воспалительного ответа в месте повреждения ткани [19].

### Обогащенная тромбоцитами плазма

Использование отдельных факторов роста и цитокинов в регенеративной медицине достаточно распространено и в ряде случаев может быть эффективно. Однако в настоящее время уже не вызывает сомнения, что комплекс, или так называемый коктейль, факторов роста позволяет достичь лучшего результата. Естественным коктейлем факторов роста и цитокинов является обогащенная тромбоцитами плазма (Platelet-rich plasma, PRP) [20]. Источником факторов роста в PRP служат тромбоциты, содержащие множество ФР и цитокинов, в том числе изоформы тромбоцитарного ФР (PDGF-AA и -BB), TGF- $\beta$ , EGF, ФР гепатоцитов (HGF), нейротрофический фактор мозга (BDNF), инсулиноподобный ФР-1 (IGF-1), ФР эндотелия сосудов (VEGF), основной ФР фибробластов (bFGF / FGF-2), ФР соединительной ткани (CTGF), костные морфогенетические белки (BMP-2, -4, -6), фактор тромбоцитов 4 (PF4), матриксные металлопротеиназы (MMP-1, -2, -9), тромбоспондин и др. [21]. Помимо ФР PRP содержит белки, обладающие выраженной биологической активностью: фибриноген, фибронектин и витронектин [22].

Благодаря уникальному составу и свойствам PRP и другие тромбоцитарные продукты (лизат тромбоцитов, отдельные ФР, выделенные из тромбоцитов) нашли широкое применение в кардиохирургии, травматологии и ортопедии, различных областях регенеративной медицины [23]. В то же время

использование PRP не всегда эффективно. Часто неудовлетворительные результаты связаны со слишком быстрым выбросом ФР в области применения и их истощением в краткосрочный период. Данную проблему решают путем многократного введения PRP. Однако это не позволяет обеспечить постоянный уровень факторов роста в области применения и стабильный пролонгированный терапевтический

эффект. Все это обуславливает необходимость поиска новых путей доставки PRP, которые позволят поддерживать длительное стабильное поступление ФР в поврежденные ткани.

### Гормоны

Гормоны – это БАВ, осуществляющие гуморальную регуляцию в организме. Гормоны широко

**Таблица.** Факторы роста, участвующие в восстановлении физиологической целостности ткани  
**Table.** Growth factors stimulating tissue repair

Фактор роста / Growth Factor	Основные функции / Main functions	Публикации / Reference
Тромбоцитарный / Platelet derived growth factor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• стимуляция ангиогенеза / stimulation of angiogenesis</li> <li>• стабилизация вновь образованных сосудов / stabilization of newly formed vessels</li> <li>• стимуляция синтеза коллагена и гликозаминогликанов / stimulation of the synthesis of collagen and glycosaminoglycans</li> <li>• усиление образования грануляционной ткани / increased formation of granulation tissue</li> <li>• хемотаксис фибробластов, нейтрофилов, моноцитов и гладкомышечных клеток / recruitment via chemotaxis of fibroblasts, neutrophils, monocytes and smooth muscle cells</li> <li>• активация фибробластов, макрофагов, миоцитов гладкомышечной ткани / activation of fibroblasts, macrophages, smooth muscle myocytes</li> <li>• формирование костной ткани с участием костных морфогенетических белков / bone formation through bone morphogenetic proteins</li> </ul>	[10]
Трансформирующий / Transforming growth factor-β	<ul style="list-style-type: none"> <li>• поддержание баланса самообновления и дифференцировки стволовых клеток / maintaining a balance of self-renewal and differentiation of stem cells</li> <li>• способствование миграции взрослых стволовых клеток, чтобы вывести их из уникальной ниши для восстановления поврежденных тканей / promotes the migration of adult stem cells to remove them from a unique niche for damaged tissue restoration</li> <li>• усиление синтеза белков межклеточного матрикса / enhancing the synthesis of proteins of the intercellular matrix</li> <li>• регуляция апоптоза / regulation of apoptosis</li> <li>• регуляция метаболизма костной ткани / regulation of bone tissue metabolism</li> <li>• регуляция регенерации нерва и фенотипическая модуляция нервных клеток / regulation of nerve regeneration and phenotypic modulation of nerve cells</li> </ul>	[11]
Фактор роста эндотелия сосудов / Vascular endothelial growth factor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• регуляция васкуляризации поврежденных тканей / regulation of vascularization of damaged tissues</li> <li>• стимуляция неоангиогенеза / stimulation of the development of neoangiogenesis</li> <li>• стимуляция митогенеза и миграции эндотелиальных клеток / stimulation of mitogenesis and migration of endothelial cells</li> <li>• развитие и поддержание лимфатической системы / development and maintenance of the lymphatic system</li> </ul>	[12]
Инсулиноподобный / Insulin-like growth factor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• стимуляция пролиферации клеток костной и хрящевой ткани / stimulation of cell proliferation of bone and cartilage tissue</li> <li>• регуляция репарации мышечной ткани / regulation of muscle tissue repair</li> <li>• активация ангиогенеза / activation of angiogenesis</li> </ul>	[13]
Фактор роста фибробластов / Fibroblast growth factor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• регуляция миграции, пролиферации, дифференцировки и выживания различных типов клеток / regulation of migration, proliferation, differentiation and survival of various cell types</li> <li>• стимуляция ангиогенеза / stimulation of the development of angiogenesis</li> <li>• регуляция экспрессии других факторов, участвующих в регенеративном ответе / regulation of the expression of other factors involved in the regenerative response</li> </ul>	[14]
Эпидермальный / Epidermal growth factor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• регуляция миграции кератиноцитов / regulation of keratinocyte migration</li> <li>• стимуляция митогенеза / stimulation of mitogenesis</li> <li>• участие в ангиогенезе / participation in the development of angiogenesis</li> <li>• стимуляция пролиферации нейронных стволовых клеток / клеток-предшественников / stimulation of proliferation of neural stem cells / progenitor cells</li> </ul>	[15]
Костные морфогенетические белки / Bone morphogenetic proteins	<ul style="list-style-type: none"> <li>• индукция остео- и хондрогенеза / induction of osteogenesis and chondrogenesis</li> <li>• поддержание гомеостаза костной ткани / maintaining of bone homeostasis</li> </ul>	[16]
Ангиопоэтин-1 / Angiopoietin-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• стимуляция ангиогенеза / stimulation of angiogenesis development</li> </ul>	[17]

распространены в терапии заболеваний. Их часто применяют, когда организм пациента не может самостоятельно синтезировать гормоны или их выработка недостаточна. Не всегда для лечения заболеваний используют естественные гормоны. Так, для стимуляции регенерации костной ткани используют дексаметазон – синтетический глюкокортикостероид, усиливающий пролиферацию и направляющий дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток в остеогенную линию [24]. Известно, что гормоны воздействуют в очень малых концентрациях, в то время как большие дозы могут привести к негативным эффектам. Также следует учитывать, что многие повреждения требуют длительного лечения, а значит, гормоны должны поступать постоянно, не нарушая общую регуляцию в организме и не вызывая единовременного всплеска. Поэтому необходимо тщательно подбирать концентрацию гормонов и системы их доставки.

### Лекарственные вещества

Помимо БАВ для восстановления поврежденных тканей могут использоваться ЛВ, среди которых наиболее распространены антибиотики. Так, антибиотики являются стандартной мерой снижения риска возможных осложнений после операции на сердце, вызванных инфекцией и связанных с нарушением регенеративных процессов. Также широко используются нестероидные противовоспалительные препараты. Это обширная группа различных по химической структуре веществ, объединенных общим механизмом фармакологического действия: блокадой фермента циклооксигеназы, снижением синтеза простагландинов в очаге воспаления или повреждения ткани и способностью оказывать обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие. При лечении заболеваний костной ткани применяют бисфосфонаты – аналоги пирофосфатов, способные усилить остеокальцификацию, а также уменьшить активность остеокластов, способствуя их апоптозу [5].

### Пролекарства

Кроме лекарственных препаратов для лечения повреждений также применяют пролекарства – вещества, которые обладают незначительной или меньшей активностью в отношении фармакологической мишени, чем их основные метаболиты. Пролекарства, в отличие от ЛВ, обладают меньшей токсичностью и способны обеспечить облегченную доступность для определенных клеток или тканей [25].

Все вышеперечисленные БАВ и ЛВ широко используются в медицине и биомедицине. Однако часто разовое или системное введение этих веществ в организм пациента сопряжено с рядом нежелательных эффектов, в том числе:

- резким локальным всплеском концентрации вводимого вещества с последующим спадом;
- быстрой потерей активности и/или деградацией;
- токсическим действием на окружающие ткани и органы, не являющиеся мишенями для вводимого вещества;
- преждевременной активацией ферментами (например, пролекарств);
- низкой биодоступностью.

Зачастую классическое введение БАВ и ЛВ не позволяет долгосрочно поддерживать терапевтическую концентрацию вещества в месте повреждения тканей. Поэтому разработка локальных контролируемых систем доставки веществ приобретает все большее значение в медицине. Функционализированные скаффолды, способные осуществлять контролируемую доставку БАВ и/или ЛВ, не только обеспечивают локальный терапевтический эффект, опосредованный действием доставляемого вещества, но и замещают утраченные ткани, повышают эффективность регенеративного процесса поврежденных тканей за счет собственной структуры и свойств. Именно поэтому в последние годы в регенеративной медицине наблюдается повышенный интерес к созданию таких систем.

### Скаффолд как основа локальной доставки веществ

В 2018 г. на согласительной конференции Definitions of Biomaterials for the Twenty-first Century в Китае (Elsevier; 2019. <https://doi.org/10.1016/C2018-0-02529-3>) сформулировано понятие скаффолда, как структуры биоматериала, которая служит субстратом и направляющей для регенерации тканей. Это определение включает обширную концепцию скаффолдов и поглощает более конкретизированные формулировки, например понятие о скаффолдах как о продуктах тканевой инженерии, представляющих собой трехмерные структуры на основе природных и/или синтетических материалов и имеющих определенные размер, форму, механические, физико-химические и биологические свойства, необходимые для восстановления тканей [26].

Несмотря на то, что для каждой ткани и определенного характера повреждения ткани необходим индивидуальный набор характеристик скаффолда, можно выделить ряд общих свойств, определяющих возможность его использования: биосовместимость, гипоиммуногенность, отсутствие цитотоксичности, наличие адгезивной поверхности для клеток. Биологическая активность – одно из ключевых свойств, которым должен обладать скаффолд. Именно это качество определяет скаффолд как субстрат и направляющую для регенерации тканей. Отсутствие или недостаточный уровень биологической активности, как правило, негативно отражается на клеточных событиях и в конечном счете

может привести к отрицательному результату при имплантации скаффолда. Одной из причин недостаточной биологической активности являются свойства материалов, из которых изготовлен скаффолд. Часто используют синтетические полимеры, позволяющие создать конструкты с хорошими механическими свойствами, но не способные в полной мере обеспечить протекание процессов адгезии, миграции, пролиферации и дифференцировки клеток. Для решения данной проблемы скаффолды функционализируют, включая в их состав БАВ [6]. Однако включение БАВ и/или ЛВ в состав скаффолда не гарантирует успеха. Необходимо обеспечить обмен этими веществами внутри скаффолда и с окружающими тканями. Эти процессы во многом будут определяться другими свойствами скаффолда. Одним из качеств, которым обязательно должен обладать скаффолд, является имитация структуры внеклеточного матрикса, осуществляющая механическую поддержку клеток [27]. Функциональность скаффолда как поддерживающей структуры связана прежде всего с его внутренней архитектурой. Трехмерная внутренняя структура позволяет клеткам заселить скаффолд и определяет трехмерную структуру будущей ткани, непосредственно влияя на клеточные процессы [28]. Структурные свойства скаффолдов также во многом определяют эффективность их функционализации БАВ и ЛВ. Так, например, в структуре скаффолдов выделяют несколько видов пор: макропоры (от 50 нм до 300 мкм), опосредующие миграцию клеток, мезопоры (от 2 до 50 нм) и микропоры (менее 2 нм), обеспечивающие транспорт веществ и метаболитических продуктов, поддерживая условия для жизнедеятельности клеток [29]. Исходя из этого идеальный вариант – это гетерогенная структура, в которой представлены все виды пор. Поры размером более 50 нм обеспечат заселение скаффолда клетками, а менее 50 нм будут способствовать циркуляции БАВ и ЛВ в структуре скаффолда и их высвобождению путем диффузии в окружающие ткани.

Y. Sun и соавт. показали, что иерархически организованная макромезопористая структура скаффолда обеспечит устойчивое замедленное высвобождение ФР (IGF-1), продлевая его период полураспада и увеличивая пролиферацию и миграцию стволовых клеток сердца [30]. Не менее важным свойством, способным обеспечить контроль над высвобождением БАВ и ЛВ, является скорость биodeградации скаффолда, которая зависит от свойств полимеров, из которых он изготавливается [31]. Также регуляция скорости биodeградации возможна посредством введения в состав скаффолдов ингибиторов протеолитических ферментов, таких как апротинин [32].

В настоящий момент не вызывает сомнения, что для создания DDS с возможностью точного количественного контроля высвобождаемого вещества

и времени его высвобождения необходимы новые носители. Основной задачей исследователей является получение систем доставки с определенной архитектурой и физико-химическими свойствами, которые способны регулировать профиль высвобождения веществ для лечения конкретных повреждений. Системы доставки веществ также должны соответствовать определенным характеристикам, в том числе обладать биосовместимостью, регулируемой скоростью биodeградации, механической стабильностью, отсутствием цитотоксичности и влияния вещества на структуру матрицы носителя [33]. Вышеперечисленные требования не отличаются от требований, предъявляемых к скаффолдам. Поэтому скаффолды рассматривают как особый класс современных локализованных систем доставки веществ с регулируемыми свойствами [5]. В то же время при рассмотрении скаффолдов как систем доставки БАВ и ЛВ необходимо учитывать, что это не просто «контейнер» для переноса веществ, а сложная интегральная многофункциональная система, задачей которой является обеспечение оптимальных условий для регенеративного процесса.

### Классификация систем доставки веществ на основе скаффолдов

Существует несколько подходов к классификации систем доставки веществ. Один из них предполагает деление DDS на две основные группы: неконтролируемые и контролируемые. Первые характеризуются тем, что скорость высвобождения вещества зависит от физико-химических свойств материалов носителя [34]. Например, высвобождение веществ из обычных полимерных частиц обычно контролируется диффузным механизмом и деградацией матрицы. В контролируемых системах выход вещества может регулироваться посредством взаимодействия материала носителя и его окружения (рН, концентрация ферментов в раневом ложе, температура, интенсивность падающего света). Также при изменении параметров структуры носителя возможно создание контролируемой системы доставки веществ из неконтролируемой [35, 36].

Наиболее распространенной классификацией систем доставки является их деление, основанное на способе взаимодействия вещества с носителем – скаффолдом. Выделяют два основных типа связывания: нековалентное и ковалентное [37]. Нековалентные взаимодействия веществ со скаффолдом часто используются для размещения БАВ и ЛВ на носителе. Нековалентные взаимодействия могут реализовываться посредством пассивной адсорбции вещества на поверхности скаффолда, физического захвата молекул вещества в скаффолде-носителе путем образования водородных связей, ионных и гидрофобных взаимодействий за счет сил Ван-дер-Ваальса [38].

Адсорбция веществ на поверхности структуры скаффолдов считается одним из самых доступных методов организации DDS. Высвобождение молекул вещества, загруженного адсорбционным методом, осуществляется путем десорбции и биодеградации скаффолда. Кинетика высвобождения вещества имеет высокую степень зависимости от свойств материала носителя и самого вещества [39]. Основными недостатками данных систем доставки БАВ и ЛВ являются недостаточный контроль кинетики высвобождения и низкий уровень эффективности их загрузки. Такие системы доставки характеризуются взрывным характером высвобождения, за которым следует выход веществ, опосредованный процессом биодеградации скаффолда.

Способ физической инкапсуляции/иммобилизации веществ в скаффолд с целью создания DDS заключается в смешивании БАВ и ЛВ с полимерами до их гелеобразования или отверждения, то есть до формирования трехмерной структуры носителя [40]. Для создания таких скаффолдов используют природные и синтетические полимеры, такие как коллаген, фибрин, хитозан и полилактид. Ключевое преимущество физической иммобилизации заключается в том, что в процессе включения вещества в скаффолд не используются агрессивные химические вещества, что снижает риск потери активности БАВ и ЛВ. Так, в обзоре S. Huang и соавт. обсуждается ряд кардиологических скаффолдов на основе различных материалов, нагруженных посредством физической инкапсуляции факторами роста и продемонстрировавших выраженный проангиогенный потенциал в исследованиях *in vitro* и *in vivo* [41].

Ионное комплексообразование представляет собой один из вариантов нековалентной иммобилизации веществ в DDS. Оно базируется на создании полиионных комплексов из молекул веществ, функционализирующих скаффолд, с различными изоэлектрическими точками заряженных структурообразующих молекул материала скаффолда. Одним из примеров данного вида транспорта является использование полиэлектролитной многослойной пленки, например в качестве носителя для BMP-2, применение которой увеличивает скорость заживления кости [42]. Однако в некоторых случаях образование ионных комплексов может сопровождаться уменьшением биологической активности иммобилизованного вещества.

Частным случаем нековалентного связывания является аффинное связывание – иногда его выделяют в отдельный тип [38]. Ряд полимеров, таких как фибрин, обладают специфическими биологическими сайтами, имеющими высокую степень сродства с определенными участками молекул БАВ или ЛВ. Как правило, системы DDS, основанные на аффинном связывании, имеют более устойчивый профиль высвобождения по сравнению с DDS

с нековалентным связыванием. Этот метод включения физиологичен и на сегодняшний день позиционируется как один из наиболее подходящих для доставки БАВ. Например, FGF-2 и VEGF связываются с фибрином и контролируемая доставка из фибриновых гидрогелей усиливает их влияние на пролиферацию эндотелиальных клеток и реперфузию крови после инфаркта миокарда или ишемии конечностей [37].

Ковалентная иммобилизация представляет собой химическое взаимодействие биологически активных веществ с матрицей с образованием ковалентных связей. Как правило, для осуществления данного подхода к доставке БАВ и ЛВ важно, чтобы молекулы содержали реакционноспособные функциональные группы, например тиолы, акрилаты, азиды. Ковалентное связывание вещества со скаффолдом применяется не так широко, однако данный способ иммобилизации необходим, если молекулы загружаемого вещества не способны к нековалентному взаимодействию с материалом скаффолда или эффективность нековалентной загрузки крайне низкая. Известно, что данный метод может обеспечить длительное высвобождение БАВ. Кинетика выхода вещества в данном случае будет реализовываться гидролизом или клеточно-опосредованным ферментативным расщеплением. Одним из положительных свойств ковалентной иммобилизации является контроль над количеством и распределением веществ в составе скаффолда [43]. Однако у данного подхода конструкцией имеются недостатки, которые связаны со сложностью и высокой стоимостью его реализации. Также ковалентная иммобилизация может привести к конформационным нарушениям молекул БАВ и ЛВ, что может существенно повлиять на их биологическую активность.

Разнообразие вышеперечисленных DDS дает исследователям возможность широкого выбора способов загрузки веществ в скаффолды. В то же время каждый из способов имеет преимущества и недостатки. Последнее не позволяет получить желаемый результат, особенно когда в систему необходимо ввести несколько веществ для доставки. Разработка более совершенных подходов к доставке веществ является одним из ведущих направлений в области DDS. Один из возможных вариантов оптимизации – комбинирование способов загрузки веществ в носитель.

H. Awada и соавт., разработали пространственно-временную систему доставки факторов роста и продемонстрировали ее высокую эффективность на модели инфаркта миокарда у крыс. При создании DDS авторы руководствовались физиологической потребностью ФР при регенеративном процессе и восстановлении функциональной активности тканей сердечной мышцы. Так, для ангиогенеза

на ранней стадии необходим VEGF, инициирующий образование неососудов, в то время как PDGF-BB нужен позднее для стабилизации новообразованных сосудов. Чтобы добиться последовательного высвобождения факторов, исследователи инкапсулировали VEGF в фибриновый гель, а PDGF – в коацерват на основе гепарина, который распределялся в том же фибриновом геле. Показано, что комбинированная система обеспечивала быстрое высвобождение VEGF с последующим медленным и продолжительным высвобождением PDGF [44].

### **Двухфазные системы доставки веществ в тканевой инженерии**

Особое место среди различных подходов к доставке биологически активных веществ занимают двухфазные системы, которые основаны на включении в состав скаффолда наноразмерных частиц, нагруженных необходимыми для регенерации веществами. Двухфазные системы доставки имеют несколько преимуществ, отличающих их от других систем. Наночастицы могут быть загружены одним или несколькими веществами и инкапсулированы в скаффолд. Малый размер и большая удельная поверхность обеспечивают высокую эффективность загрузки веществ. Состав и физико-химические свойства позволяют защитить соединения, загруженные в частицы, от действия ферментов и других агрессивных агентов в раневом ложе.

Одним из преимуществ использования наночастиц является возможность точного контроля их поведения посредством внешних стимулов, таких как магнитные поля [45]. Они обеспечивают пространственно-временной контроль высвобождения веществ, создавая благоприятные условия для клеточных событий внутри скаффолда. В некоторых случаях частицы влияют на физико-механические свойства скаффолда, например повышают механическую прочность конструкта [46]. Наночастицы могут иметь различный состав, размер, форму, поверхностный заряд. Возможно создание частиц с низкой цитотоксичностью, хорошей биосовместимостью, способностью доставлять плохо растворимые вещества. Разрабатываются наночастицы, чувствительные к различным физико-химическим факторам, например магнитному полю, температуре, ферментам, pH и свету.

Несомненным преимуществом использования наночастиц в тканевой инженерии является возможность введения в их состав метки (флуоресцентной, радиоактивной), которая позволяет на этапе доклинических исследований (*in vitro* и *in vivo*) оценить ряд дополнительных параметров, в том числе отследить судьбу самих частиц или клеток, в которые они способны проникать [47]. Потенциал формирования наночастиц с заданными характеристиками чрезвычайно высок, что обеспечивает индивидуальный

подход при формировании DDS [48].

Наночастицы могут быть классифицированы по нескольким критериям: состав, морфология, структура, технология изготовления и др. В зависимости от источника и материала наночастицы могут быть разделены на углеродные, металлические, керамические, полимерные, полупроводниковые и липидные [49]. По морфологии, которая может определять макроскопическое поведение частиц и эффективность их использования в качестве носителей веществ, наночастицы можно разделить на наносферы, нанокапсулы, полимерсомы, дендримеры, микросферы, липосомы, наногели и др. [50, 51]. Методы изготовления частиц можно разделить на механические, химические и биологические синтезы. Среди технологий подготовки наночастиц наиболее распространены различные формы эмульгирования, нанопреципитация, высаливание и диализ, золь-гель метод, радиочастотный (RF) плазменный метод, импульсный лазерный метод, термолиз и метод сжигания раствора [49, 52, 53]. Следует отметить, что иммобилизация наночастиц в скаффолдах как правило реализуется посредством способов, которые были описаны ранее для иммобилизации БАВ и ЛВ (нековалентное и ковалентное связывание).

Использование наночастиц с целью создания двухфазных DDS нашло широкое применение в тканевой инженерии. Разрабатываются сложные системы контролируемой локальной доставки веществ с индивидуальными контролируемыми свойствами для различных тканей организма. Например, известно, что возрастная дегенерация структуры сетчатки глаза в первую очередь связана с инвазией аномальных кровеносных сосудов из сосудистой оболочки в сетчатку, называемой неоваскуляризацией сосудистой оболочки. Основной стратегией лечения в таких случаях является подавление ангиогенеза.

T.W. Lin и соавт. предложили использовать модифицированный плазмой полидиметилсилоксановый скаффолд с иммобилизованными липосомами, нагруженными ламинином и дексаметазоном. На верхнюю поверхность скаффолда ковалентно прививали липосомы с ламинином и использовали ее для культивирования пигментных эпителиальных клеток сетчатки. Чтобы достичь цели ингибирования ангиогенеза, нижнюю поверхность скаффолда загружали дексаметазон-содержащими липосомами через связь «биотин – стрептавидин». Авторы продемонстрировали, что высеянные на верхней поверхности скаффолда клетки могут пролиферировать, экспрессировать нормальные RPE-специфичные гены и сохранять свой фенотип. В то же время нижняя поверхность скаффолда была способна подавлять индуцированный окислительным стрессом ангиогенез, что проявлялось в снижении секреции VEGF клетками и подавлении васкуляризации [54].

Y. Li и соавт. разработали двухфазную систему DDS для регенерации костной ткани на основе скаффолда из поликапролактона и липосом с аспирином. В эксперименте на мышах показана более выраженная остеоиндуктивность скаффолдов, нагруженных липосомами с аспирином, по сравнению с только поликапролактоновыми скаффолдами [55].

Другие исследователи предложили DDS для тканевой инженерии крупных дефектов кости на основе коллагена и наночастиц, нагруженных дексаметазоном [56]. Достаточно часто наночастицы DDS нагружают антибиотиками, что позволяет предотвратить потерю их биологической активности и ускоренное выведение клубочковой фильтрацией. В результате антибиотик достигает более высокой концентрации в месте действия, сохраняя при этом системную концентрацию на минимальном уровне, что снижает риск неблагоприятных побочных эффектов [31].

Таким образом, двухфазные системы доставки веществ – одно из наиболее перспективных направлений в тканевой инженерии и скаффолд-технологиях. Их дальнейшее развитие, вероятно, будет связано с продолжением исследований многофакторной доставки соединений, поскольку такой подход к доставке веществ позволяет получить более выраженный результат применения БАВ и ЛВ для стимуляции регенеративного процесса.

## Заключение

Несмотря на разнообразие систем доставки веществ, многие из них не способны обеспечить точную дозировку высвобождаемых БАВ и ЛВ в органе-мишени, пролонгированный эффект высвобождения доставляемых веществ и сохранить их биологическую активность. При этом использование некоторых систем доставки может сопровождаться

побочными эффектами и токсичностью, обусловленной системным поглощением веществ. Применение продуктов тканевой инженерии – скаффолдов – в качестве систем контролируемой доставки веществ позволяет преодолеть эти проблемы. DDS на основе скаффолд-технологий относятся к локальным системам доставки БАВ и ЛВ. Последнее предполагает более высокую концентрацию доставляемых веществ в поврежденные ткани и их контролируемый выпуск.

Локальная доставка в определенной мере облегчает задачу защиты стабильности веществ и позволяет снизить системную токсичность, а также уменьшить ряд побочных эффектов благодаря небольшому системному поглощению. Следует отметить, что восстановление тканей является чрезвычайно сложным процессом: важно понимать этиологию каждого типа повреждений и разрабатывать системы доставки для персонифицированного лечения.

Для достижения этой цели необходимо комбинировать различные типы биоматериалов, БАВ и ЛВ с целью разработки композитных систем, способных доставлять ряд веществ с точной кинетикой высвобождения. По-нашему мнению, использование скаффолдов как систем контролируемой доставки веществ открывает широкие перспективы в лечении поврежденных тканей и органов.

## Конфликт интересов

М.Н. Егорихина заявляет об отсутствии конфликта интересов. П.А. Мухина заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.И. Бронникова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства Здравоохранения РФ в рамках государственного задания № АААА-А18-118052190095-5

## Информация об авторах

*Егорихина Марфа Николаевна*, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского института экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8815-9651

*Мухина Полина Алексеевна*, магистрант второго года обучения кафедры молекулярной биологии и иммунологии института биологии и биомедицины федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0654-2631

*Бронникова Ирина Ивановна*, магистрант второго года обучения кафедры молекулярной биологии и иммунологии

## Author Information Form

*Egorikhina Marfa N.*, Ph.D, senior researcher at the Laboratory of Regenerative Medicine at the Institute of Biomedical Technologies, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8815-9651

*Muhina Polina A.*, 2-year master's student at the Department of Molecular Biology and Immunology, Institute of Biology and Biomedicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “National Research Nizhny Novgorod State University named after N.I. Lobachevsky”, Nizhny Novgorod, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0654-2631

*Bronnikova Irina I.*, 2-year master's student at the Department of Molecular Biology and Immunology, Institute

института биологии и биомедицины федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород, Российская Федерация; ORCID 0000-0003-3732-4896

of Biology and Biomedicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “National Research Nizhny Novgorod State University named after N.I. Lobachevsky”, Nizhny Novgorod, Russian Federation; ORCID 0000-0003-3732-4896

#### Вклад авторов в статью

*EMH* – существенный вклад в концепцию исследования, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

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

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

#### Author Contribution Statement

*EMN* – significant contribution to the concept of the study, data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

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

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

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Park U., Kim K. Multiple growth factor delivery for skin tissue engineering applications. *Biotechnol Bioprocess Eng.* 2017; 22 (6): 659–670. doi:10.1007/s12257-017-0436-1
- Azevedo H.S., Pashkuleva I. Biomimetic supramolecular designs for the controlled release of growth factors in bone regeneration. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015; 94: 63–76. doi:10.1016/j.addr.2015.08.003
- Kim H.S., Sun X., Lee J.H., Kim H.W., Fu X., Leong K.W. Advanced drug delivery systems and artificial skin grafts for skin wound healing. *Adv Drug Deliv Rev.* 2019; 146: 209–239. doi:10.1016/j.addr.2018.12.014
- Davoodi P., Lee L.Y., Xu Q., Sunil V., Sun Y., Soh S., Wang C.H. Drug delivery systems for programmed and on-demand release. *Adv Drug Deliv Rev.* 2018; 132: 104–138. doi:10.1016/j.addr.2018.07.002
- Sarigol-Calamak E., Hascicek C. Tissue scaffolds as a local drug delivery system for bone regeneration. *Adv Exp Med Biol.* 2018; 1078: 475–493. doi:10.1007/978-981-13-0950-2\_25
- Carmagnola I., Ranzato E., Chiono V. Scaffold functionalization to support a tissue biocompatibility. In: *Functional 3D Tissue Engineering Scaffolds. Materials, Technologies and Applications.* Deng Y., Kuiper J., editors. Elsevier Ltd. 2018; p. 255–277. doi:10.1016/B978-0-08-100979-6.00011-2
- Sane M.S., Misra N., Quintanar N.M., Jones C.D. Biochemical characterization of pure dehydrated binate amniotic membrane: role of cytokines in the spotlight. *Regen Med.* 2018; 13: 689–703. doi:10.2217/rme-2018-0085
- Han G., Ceilley R. Chronic wound healing: a review of current management and treatments. *Adv Ther.* 2017; 34 (3): 599–610. doi:10.1007/s12325-017-0478-y
- Park J.W., Hwang S.R., Yoon I.S. Advanced growth factor delivery systems in wound management and skin regeneration. *Molecules.* 2017; 22 (8): 1–20. doi:10.3390/molecules22081259
- Evrova O., Buschmann J. In vitro and in vivo effects of PDGF-BB delivery strategies on tendon healing: a review. *Eur Cells Mater.* 2017; 34: 15–39. doi:10.22203/eCM.v034a02
- Xu X., Zheng L., Yuan Q., Zhen G., Crane J.L., Zhou X., Cao X. Transforming growth factor- $\beta$  in stem cells and tissue homeostasis. *Bone Res.* 2018; 6 (2): 1–31. doi:10.1038/s41413-017-0005-4
- Karaman S., Leppanen V.M., Alitalo K. Vascular endothelial growth factor signaling in development and disease. *Dev.* 2018; 145 (14): 1–8. doi:10.1242/dev.151019
- Bikle D.D., Tahimic C., Chang W., Wang Y., Philippou A., Barton E.R. Role of IGF-I signaling in muscle bone interactions. *Bone.* 2015; 80: 79–88. doi:10.1016/j.bone.2015.04.036
- Maddaluno L., Urwyler C., Werner S. Fibroblast growth factors: key players in regeneration and tissue repair. *Dev.* 2017; 144 (22): 4047–4060. doi:10.1242/dev.152587
- Seeger M.A., Paller A.S. The roles of growth factors in keratinocyte migration. *Adv Wound Care.* 2015; 4 (4): 213–224. doi:10.1089/wound.2014.0540
- El Bialy I., Jiskoot W., Reza Nejadnik M. Formulation, delivery and stability of bone morphogenetic proteins for effective bone regeneration. *Pharm Res.* 2017; 34 (6): 1152–1170. doi:10.1007/s11095-017-2147-x
- Kang J.M., Yoon J.K., Oh S.J., Kim B.S., Kim S.H. Synergistic therapeutic effect of three-dimensional stem cell clusters and angiopoietin-1 on promoting vascular regeneration in ischemic region. *Tissue Eng. (Part A).* 2018; 24 (7-8): 616–630. doi:10.1089/ten.tea.2017.0260
- Russow G., Jahn D., Appelt J., Mardian S., Tsitsilonis S., J. Keller. Anabolic therapies in osteoporosis and bone regeneration. *Int J Mol Sci.* 2018; 20 (1): 1–17. doi:10.3390/ijms20010083
- Julier Z., Park A.J., Briquez P.S., Martino M.M. Promoting tissue regeneration by modulating the immune system. *Acta Biomater.* 2017; 53: 13–28. doi:10.1016/j.actbio.2017.01.056
- Graiet H., Lokchine A., Francois P., Velier M., Grimaud F., Loyens M., Berda-Haddad Y., Veran J., Dignat-George F., Sabatier F., Magalon J. Use of platelet-rich plasma in regenerative medicine: technical tools for correct quality control. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2018; 4 (1): 1111–1115. doi:10.1136/bmjsem-2018-000442
- Burnouf T., Strunk D., Koh M.B.C., Schallmoser K. Human platelet lysate: replacing fetal bovine serum as a gold standard for human cell propagation? *Biomaterials.* 2016; 76: 371–387. doi:10.1016/j.biomaterials.2015.10.065
- Ramaswamy Reddy S.H., Reddy R., Babu N.C., Ashok G.N. Stem-cell therapy and platelet-rich plasma in regenerative medicines: a review on pros and cons of the technologies. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2018; 22 (3): 367–374.
- Samadi P., Sheykhasan M., Khoshinani H.M. The use of platelet-rich plasma in aesthetic and regenerative medicine: a comprehensive review. *Aesthetic Plast Surg.* 2018; 43: 803–814. doi:10.1007/s00266-018-1293-9
- Yuasa M., Yamada T., Taniyama T., Masaoka T., Xuetao W., Yoshii T., Horie M., Yasuda H., Uemura T., Okawa A., Sotome S. Dexamethasone enhances osteogenic differentiation of bone marrow- and muscle-derived stromal cells and augments ectopic bone formation induced by bone morphogenetic protein-2. *Plos One.* 2015; 10 (2): 1–23. doi:10.1371/journal.pone.0116462
- Ortiz de Montellano P.R. Cytochrome P450-activated prodrugs. *Future Med Chem.* 2013; 5 (2): 213–228. doi:10.4155/fmc.12.197
- Williams D.F. Challenges with the development of biomaterials for sustainable tissue engineering. *Front Bioeng Biotechnol.* 2019; 7: 1–10. doi:10.3389/fbioe.2019.00127

27. Eltom A., Zhong G., Muhammad A. Scaffold techniques and designs in tissue engineering functions and purposes: a review. *Adv Mater Sci Eng.* 2019; 2019: 1–13. doi:10.1155/2019/3429527
28. Bruzauskaitė I., Bironaitė D., Bagdonas E., Bernotienė E. Scaffolds and cells for tissue regeneration: different scaffold pore sizes—different cell effects. *Cytotechnology.* 2016; 68 (3): 355–369. doi:10.1007/s10616-015-9895-4
29. Chen F.M., Zhang M., Wu Z.F. Toward delivery of multiple growth factors in tissue engineering. *Biomaterials.* 2010; 31 (24): 6279–6308. doi:10.1016/j.biomaterials.2010.04.053
30. Sun Y., Han X., Wang X., Zhu B., Li B., Chen Z., Ma G., Wan M. Sustained release of IGF-1 by 3D mesoporous scaffolds promoting cardiac stem cell migration and proliferation. *Cell Physiol Biochem.* 2018; 49: 2358–2370. doi:10.1159/000493836
31. Dorati R., DeTrizio A., Modena T., Conti B., Benazzo F., Gastaldi G., Genta I. Biodegradable scaffolds for bone regeneration combined with drug-delivery systems in osteomyelitis therapy. *Pharmaceuticals.* 2017; 10 (4): 1–21. doi:10.3390/ph10040096
32. Muhleder S., Pill K., Schapper M., Labuda K., Priglinger E., Hofbauer P., Charwat V., Marx U., Redl H., Holthoner W. The role of fibrinolysis inhibition in engineered vascular networks derived from endothelial cells and adipose-derived stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2018; 9 (1): 1–13. doi:10.1186/s13287-017-0764-2
33. Safari J., Zarnegar Z. Advanced drug delivery systems: nanotechnology of health design a review. *J Saudi Chem Soc.* 2014; 18 (2): 85–99. doi:10.1016/j.jscs.2012.12.009
34. Brudno Y., Mooney D.J. On-demand drug delivery from local depots. *J Control Release.* 2015; 219: 8–17. doi:10.1016/j.jconrel.2015.09.011
35. Kim S., Chen Y., Ho E.A., Liu S. Reversibly pH-responsive polyurethane membranes for on-demand intravaginal drug delivery. *Acta Biomater.* 2017; 47: 100–112. doi:10.1016/j.actbio.2016.10.006
36. Wei L., Chen J., Zhao S., Ding J., Chen X. Thermo-sensitive polypeptide hydrogel for locally sequential delivery of two-pronged antitumor drugs. *Acta Biomater.* 2017; 58: 44–53. doi:10.1016/j.actbio.2017.05.053
37. Mitchell A.C., Briquez P.S., Hubbell J.A., Cochran J.R. Engineering growth factors for regenerative medicine applications. *Acta Biomater.* 2016; 30: 1–12. doi:10.1016/j.actbio.2015.11.007
38. Atienza-roca P., Cui X., Hooper G.J., Woodfield T.B.F., Lim K.S. Growth factor delivery systems for tissue engineering and regenerative medicine. *Adv Exp Med Biol.* 2018; 1078: 245–269. doi:10.1007/978-981-13-0950-2\_13
39. Draenert F.G., Nonnenmacher A.L., Kämmerer P.W., Goldschmitt J., Wagner W. BMP-2 and bFGF release and in vitro effect on human osteoblasts after adsorption to bone grafts and biomaterials. *Clin Oral Implants Res.* 2012; 24 (7): 750–757. doi:10.1111/j.1600-0501.2012.02481.x
40. Wang Z., Wang Z., Lu W.W., Zhen W., Yang D., Peng S. Novel biomaterial strategies for controlled growth factor delivery for biomedical applications. *NPG Asia Mater.* 2017; 9 (10): e435. doi:10.1038/am.2017.171
41. Huang S., Yang Y., Yang Q., Zhao Q., Ye X. Engineered circulatory scaffolds for building cardiac tissue. *J Thorac Dis.* 2018; 10 (20): 2312–2328. doi:10.21037/jtd.2017.12.92
42. Bouyer M., Guillot R., Lavaud J., Plettinx C., Olivier C., Curry V., Boutonnat J., Coll J.L., Peyrin F., Jossierand V., Bettega G., Picart C. Surface delivery of tunable doses of BMP-2 from an adaptable polymeric scaffold induces volumetric bone regeneration. *Biomaterials.* 2016; 104: 168–181. doi:10.1016/j.biomaterials.2016.06.001
43. Venkanna A., Kwon O.W., Afzal S., Jang C., Cho K.H., Yadav D.K., Kim K., Park H.G., Chun K.H., Kim S.Y., Kim M.H. Pharmacological use of a novel scaffold, anomeric N,N-diarylamino tetrahydropyran: molecular similarity search, chemocentric target profiling, and experimental evidence. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 1–17. doi:10.1038/s41598-017-12082-3
44. Awada H.K., Johnson N.R., Wang Y. Sequential delivery of angiogenic growth factors improves revascularization and heart function after myocardial infarction. *J Control Release.* 2015; 207: 7–17. doi:10.1016/j.jconrel.2015.03.034
45. Fathi-Achachelouei M., Knopf-Marques H., Ribeiro da Silva C.E., Barthes J., Bat E., Tezcaner A., Vrana N.E. Use of nanoparticles in tissue engineering and regenerative medicine. *Front Bioeng Biotechnol.* 2019; 7 (113): 1–22. doi:10.3389/fbioe.2019.00113
46. Tan H.L., Teow S.Y., Pushpamalar J. Application of metal nanoparticle-hydrogel composites in tissue regeneration. *Bioengineering.* 2019; 6 (17): 1–18. doi:10.3390/bioengineering6010017
47. Gao M., Chen J., Lin G., Li S., Wang L., Qin A., Zhao Z., Ren L., Wang Y., Tang B.Z. Long-term tracking of the osteogenic differentiation of mouse BMSCs by aggregation-induced emission nanoparticles. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2016; 8 (28): 17878–17884. doi:10.1021/acsami.6b05471
48. Tang Z., He C., Tian H., Ding J., Hsiao B.S., Chu B., Chen X. Polymeric nanostructured materials for biomedical applications. *Prog Polym Sci.* 2016; 60: 86–128. doi:10.1016/j.progpolymsci.2016.05.005
49. Hasan A., Morshed M., Memic A., Hassan S., Webster T.J., Marei H.E.S. Nanoparticles in tissue engineering: applications, challenges and prospects. *Int J Nanomedicine.* 2018; 13: 5637–5655. doi:10.2147/IJN.S153758
50. Ali Y., Alqudah A., Ahmad S., Abd Hamid S., Farooq U. Macromolecules as targeted drugs delivery vehicles: an overview. *Des Monomers Polym.* 2019; 22 (1): 91–97. doi:10.1080/15685551.2019.1591681
51. Nicolas J., Mura S., Brambilla D., MacKiewicz N., Couvreur P. Design, functionalization strategies and biomedical applications of targeted biodegradable/biocompatible polymer-based nanocarriers for drug delivery. *Chem Soc Rev.* 2013; 42 (3): 1147–1235. doi:10.1039/c2cs35265f
52. Herranz-Blanco B., Ginestar E., Zhang H., Hirvonen J., Santos H.A. Microfluidics platform for glass capillaries and its application in droplet and nanoparticle fabrication. *Int J Pharm.* 2017; 516 (1-2): 100–105. doi:10.1016/j.ijpharm.2016.11.024
53. Jayaraman P., Gandhimathi C., Venugopal J.R., Becker D.L., Ramakrishna S., Srinivasan D.K. Controlled release of drugs in electrosprayed nanoparticles for bone tissue engineering. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015; 94: 77–95. doi:10.1016/j.addr.2015.09.007
54. Lin T.W., Chien Y., Lin Y.Y., Wang M.L., Yarmishyn A.A., Yang Y.P., Hwang D.K., Peng C.H., Hsu C.C., Chen S.J., Chien K.H. Establishing liposome-immobilized dexamethasone-releasing PDMS membrane for the cultivation of retinal pigment epithelial cells and suppression of neovascularization. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (2): 1–17. doi:10.3390/ijms20020241
55. Li Y., Bai Y., Pan J., Wang H., Li H., Xu X., Fu X., Shi R., Luo Z., Li Y., Li Q., Fuh J.Y.H., Wei S. A hybrid 3D-printed aspirin-laden liposome composite scaffold for bone tissue engineering. *J Mater Chem B.* 2019; 7: 619–629. doi:10.1039/C8TB02756K
56. Chen Y., Chen S., Kawazoe N., Chen G. Promoted angiogenesis and osteogenesis by dexamethasone-loaded calcium phosphate nanoparticles/collagen composite scaffolds with microgroove networks. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 1–12. doi:10.1038/s41598-018-32495-y

**Для цитирования:** М.Н. Егорихина, П.А. Мухина, И.И. Бронникова. Скаффолды как системы доставки биологически активных и лекарственных веществ. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2020; 9 (1): 92–102. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-1-92-102

**To cite:** M.N. Egorikhina, P.A. Muhina, I.I. Bronnikova. Scaffolds as drug and bioactive compound delivery systems. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2020; 9 (1): 92–102. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-1-92-102

УДК 616.1

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-1-103-109

## СЛУЧАЙ ПЕРВОГО В РОССИИ ПРИМЕНЕНИЯ УСТРОЙСТВА ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ PULSECATH iVAC 2L ПРИ ЧРЕСКОЖНОМ КОРОНАРНОМ ВМЕШАТЕЛЬСТВЕ ВЫСОКОГО РИСКА

Б.Г. Алекян, Н.Г. Карапетян, А.Я. Новак <sup>✉</sup>, Г.П. Плотников, Ю.Б. Кныш, Г.С. Григорян

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Большая Серпуховская, 27, Москва, Российская Федерация, 117997

### Основные положения

- Представлен первый в России успешный клинический случай применения устройства iVAC 2L (PulseCath BV, Нидерланды) при чрескожном коронарном вмешательстве у пациента высокого риска.

### Резюме

Чрескожные механические вспомогательные устройства левого желудочка необходимы для поддержания кровообращения во время кардиогенного шока и чрескожных коронарных вмешательств высокого риска. iVAC 2L (PulseCath BV, Нидерланды) – новое устройство, которое можно имплантировать пункционно через бедренную артерию. Система iVAC 2L состоит из экстракорпорального мембранного насоса и катетера, который устанавливается в полость левого желудочка через аорту. Насос подключается к консоли внутриаортального баллонного контрпульсатора, который создает пульсирующий кровоток. В статье приведен клинический случай первого успешного применения в России устройства iVAC 2L при чрескожном коронарном вмешательстве у пациента высокого риска.

### Ключевые слова

Устройства поддержки левого желудочка • iVAC 2L • Чрескожное коронарное вмешательство • Ишемическая болезнь сердца

Поступила в редакцию: 22.10.19; поступила после доработки: 14.11.19; принята к печати: 24.12.19

## THE CLINICAL CASE OF THE FIRST HIGH RISK PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION UNDER USE OF THE PULSECATH iVAC 2L LEFT VENTRICULAR ASSIST DEVICE IN RUSSIA

B.G. Alekyan, N.G. Karapetyan, A.Ya. Novak <sup>✉</sup>, G.P. Plotnikov, Yu.B. Knysh, G.S. Grigoryan

A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, 27, Bol'shaya Serpukhovskaya St., Moscow, Russian Federation, 117997

### Highlights

- The study reports the first successful use of the PulseCath iVAC 2L device in Russia in a CAD patient with extremely high surgical risk.

### Abstract

Percutaneous left ventricular assist devices are necessary to maintain blood circulation in patients with cardiogenic shock after high risk percutaneous coronary interventions. The PulseCath iVAC 2L is a new device that can be implanted percutaneously via the femoral artery. The device consists of an extracorporeal membrane pump and a catheter, which is inserted into the left ventricle through the aorta. The pump is connected to the console of the intra-aortic balloon counterpulsator generating a pulsatile blood flow.

### Keywords

Mechanical circulatory assist devices • The PulseCath iVAC 2L • High risk surgical patient • Coronary artery disease • Percutaneous coronary intervention

Received: 22.10.19; received in revised form: 14.11.19; accepted: 24.12.19

Для корреспонденции: Александр Ярославович Новак, dr.alexnovak@yandex.ru, адрес: ул. Большая Серпуховская, 27, Москва, Россия, 117997

Corresponding author: Novak Aleksandr Ya., dr.alexnovak@yandex.ru; address: 27, Bol'shaya Serpukhovskaya St., Moscow, Russian Federation, 117997

### Список сокращений

ВАБК	– внутриаортальная баллонная контрпульсация	ПКА	– правая коронарная артерия
ЛЖ	– левый желудочек	ЧКВ	– чрескожные коронарные вмешательства
ЛКА	– левая коронарная артерия	ЧСС	– частота сердечных сокращений
ПМЖВ	– передняя межжелудочковая ветвь		

### Введение

Согласно современным рекомендациям по реваскуляризации миокарда, больным ишемической болезнью сердца с трехсосудистым поражением коронарного русла и ствола левой коронарной артерии (ЛКА) показано коронарное шунтирование [1]. Но в реальной клинической практике таким пациентам часто отказывают в операции в связи с выраженной коморбидностью, высоким риском операции, а также несогласием пациента с выполнением «открытой» операции. Так, в Российской Федерации только в 2017 г. выполнено 6 189 чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) на стволе ЛКА [2]. ЧКВ у этой группы пациентов сопряжены с высоким риском гемодинамических нарушений, что в ряде случаев приводит к необходимости использования таких систем временной поддержки гемодинамики, как внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК), TandemHeart (CardiacAssist, Inc., США), Impella (Abiomed, Inc., США), iVAC 2L (PulseCath BV, Нидерланды) [3].

Мы представляем первый в России клинический случай успешного применения системы краткосрочного вспомогательного кровообращения iVAC 2L при чрескожном коронарном вмешательстве высокого риска.

### Клинический случай

Мужчина, 62 лет, с жалобами на давящие боли за грудиной при ходьбе на расстояние до 100 м, длящиеся несколько минут, купирующиеся в покое. В 2016 г. госпитализирован по месту жительства с диагнозом «острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST нижней стенки левого желудочка (ЛЖ)». Экстренно выполнены реканализация и стентирование огибающей ветви ЛКА стентом без лекарственного покрытия.

В конце 2017 г. состояние пациента ухудшилось: усилились стенокардия и одышка, в связи с чем в ноябре 2018 г. пациент обратился в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России. В НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского больному выполнена коронарография, по результатам которой выявлены: правый тип кровоснабжения миокарда, стеноз терминального отдела ствола ЛКА 60%, стеноз устья и проксимальной трети передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) 80%. Ранее имплантированный стент в проксимальной трети огибающей ветви окклюзирован. Окклюзия правой коронарной артерии (ПКА) в средней трети.

По результатам эхокардиографии определены акинезия и гипокинезия нижней стенки ЛЖ. Кальциноз аортального клапана с максимальным градиентом давления 22 мм рт. ст. Митральная регургитация 2,5 ст. Трикуспидальная регургитация 1,5 ст. Фракция выброса левого желудочка 39%. Расширение восходящей аорты до 39 мм.

На консилиуме «сердечной» команды пациенту отказано в выполнении коронарного шунтирования из-за высокого риска, принято решение провести реваскуляризацию миокарда в виде одномоментного стентирования трех коронарных артерий при поддержке кровообращения устройством iVAC 2L.

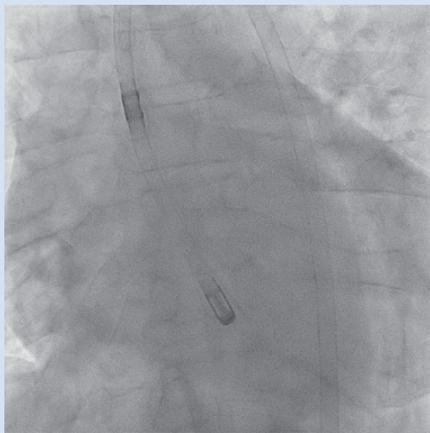
15 ноября 2018 г. под местной анестезией одновременно пунктированы и катетеризованы общая бедренная и лучевая артерии справа. В общую бедренную артерию установлен трансфеморальный интродьюсер 7F (Cordis, США), поочередно введены две системы Perclose ProGlide (Abbott, США) по проводнику 0,035", интродьюсер в правой бедренной артерии заменен на интродьюсер 18F (Terumo, Япония). По стандартному проводнику 0,035" диагностический катетер Radifocus AL2 5F (Terumo, Япония) заведен в восходящую аорту. Гидрофильный проводник 0,035" при помощи диагностического катетера Radifocus AL2 5F проведен в полость ЛЖ. При помощи диагностического катетера Radifocus Pigtail 5F (Terumo, Япония) гидрофильный проводник заменен на жесткий проводник Confida Brecker (Medtronic, Ирландия), последний уложен по большой кривизне выводного тракта к верхушке ЛЖ. Далее через аортальный клапан в полость ЛЖ проведено устройство вспомогательного кровообращения PulseCath iVAC 2L, выполнены соединение с консолью контрпульсатора, профилактика воздушной эмболии и начато вспомогательное кровообращение (рис. 1).

В лучевую артерию установлен интродьюсер 6F. Интраартериально введено 10 000 ЕД гепарина. Гайд-катетером Launcher AL2 6F (Medtronic, Ирландия) катетеризована ПКА. Выполнена реканализация ПКА с использованием коронарного проводника Pilot 50 0,014" (Abbott, США). Выполнена транслюминальная баллонная ангиопластика места реканализованной окклюзии баллоном Sprinter Legend 2,0 × 15 мм (16 атм) (Medtronic, Ирландия).

В дистальную треть ПКА проведен, позиционирован и имплантирован стент с лекарственным покрытием Promus Element Plus 2,5 × 38 мм (16 атм)

(Boston Scientific, США). Далее stent-in-stent с ранее имплантированным стентом в среднюю треть ПКА проведен, позиционирован и имплантирован стент с лекарственным покрытием Cre8  $3,0 \times 38$  мм (14 атм) (Alvimedica, Италия) с последующей оптимизацией стентов баллоном  $3,0$  мм (18 атм).

По данным контрольной коронарографии просвет ПКА восстановлен, стенты раскрыты полностью, компроматации боковых ветвей, экстравазации контрастного вещества и дистальной эмболии



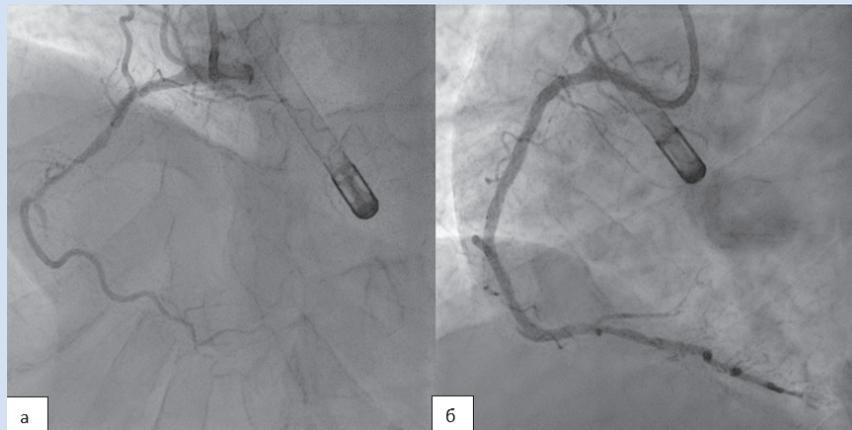
**Рисунок 1.** Устройство iVAC 2L в полости левого желудочка  
**Figure 1.** PulseCath iVac 2L device positioned in the left ventricle

нет (рис. 2).

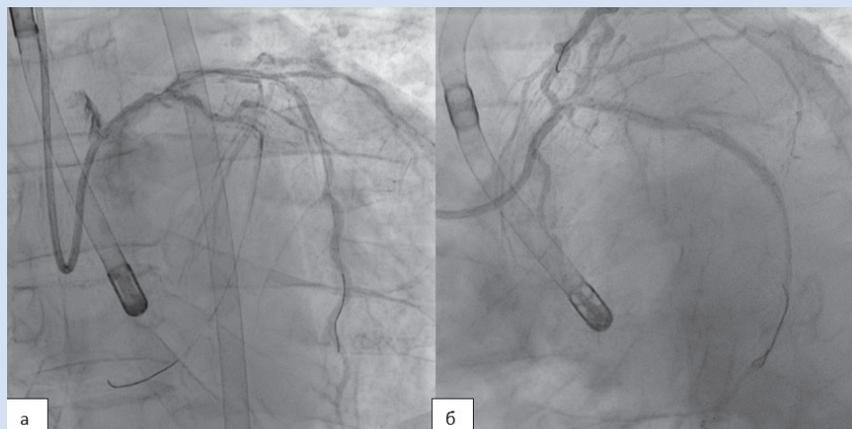
Далее тем же гайд-катетером Launcher AL2 6F катетеризована ЛКА. Коронарный проводник Floppy II 0,014" (Abbott, США) проведен в дистальную треть ПМЖВ. Выполнена реканализация окклюзированной огибающей ветви с использованием коронарного проводника Pilot 50 0,014", проводник проведен в дистальную треть огибающей ветви. Далее выполнена транслюминальная баллонная ангиопластика средней трети огибающей ветви баллонами Sprinter legend  $1,5 \times 20$  мм (18 атм), Sprinter legend  $2,5 \times 20$  мм (14 атм) (Medtronic, Ирландия).

В среднюю – проксимальную треть огибающей ветви проведен, позиционирован и имплантирован стент с лекарственным покрытием Cre8  $3,0 \times 46$  мм (14 атм) (рис. 3).

Также выполнена транслюминальная баллонная ангиопластика средней трети ПМЖВ баллоном Sprinter legend  $2,5 \times 20$  мм (15 атм) (Medtronic, Ирландия). Провести стент до средней трети ПМЖВ не удалось из-за выраженной кальцификации. Для успешного проведения стента в среднюю треть ПМЖВ использовалось устройство Guidezilla 6F (Terumo, Japan). Стент Promus Element Plus  $3,5 \times 38$  мм (16 атм) позиционирован и имплантирован в стволе ЛКА с переходом в среднюю треть ПМЖВ.



**Рисунок 2.** Правая коронарная артерия до (а) и после (б) стентирования  
**Figure 2.** The right coronary artery before (a) and after (b) PCI



**Рисунок 3.** Огибающая артерия до (а) и после (б) стентирования  
**Figure 3.** The left circumflex artery before (a) and after (b) PCI

При контрольной коронарографии: просветы огибающей ветви, ствола ЛКА – ПМЖВ восстановлены, стенты полностью расправлены, компримации боковых ветвей, экстравазации контрастного вещества, дистальной эмболии нет (рис. 4).

С помощью ранее установленных двух устройств Perclose ProGlide в правой бедренной артерии выполнено чрескожное ушивание дефекта артерии. Проведен мануальный гемостаз и наложены гемостатические давящие повязки на места пункций артерий.

Длительность использования устройства iVAC 2L составила 3 ч. Среднее системное артериальное давление во время работы устройства было на уровне 130/80 мм рт. ст. с колебаниями от 115/75 до 135/85 мм рт. ст. Среднее значение частоты сердечных сокращений (ЧСС) составило 80 ударов в минуту с колебаниями от 60 до 100.

По данным контрольной эхокардиографии повреждений аортального клапана не выявлено. Жидкости в полости перикарда нет. Пациент в течение суток наблюдался в условиях отделения интенсивной терапии. На третьи сутки после вмешательства без жалоб в удовлетворительном состоянии выписан из стационара под наблюдение кардиолога по месту жительства.

## Обсуждение

### Методы временной поддержки гемодинамики

Длительное время ВАБК была единственным методом кратковременной поддержки кровообращения и до сих пор остается наиболее популярным во всем мире способом временной поддержки функции ЛЖ [3], несмотря на рекомендации Европейского общества кардиологов по реваскуляризации миокарда 2018 г., которые не предполагают рутинного использования ВАБК при кардиогенном шоке (класс рекомендации III, уровень доказательности B) [1]. Результаты исследования IABP-SHOCK II показали, что ВАБК не уменьшает 30-дневную летальность при кардиогенном шоке [4]. Эффективность ВАБК

зависит от множества факторов: качества электрокардиограммы (при ЭКГ-синхронизации), наличия аритмии, позиции баллона, ЧСС, а также общего периферического сосудистого сопротивления [5].

### Устройство вспомогательного кровообращения с постоянным кровотоком «левое предсердие – аорта» TandemHeart

Устройство способно обеспечить постоянный кровоток до 5 л/мин [5, 6]. Установка TandemHeart требует катетеризации бедренной вены и артерии, а также пункции межпредсердной перегородки [7]. Некоторым пациентам с кардиогенным шоком требуется дополнительная канюля для дистальной перфузии конечности из-за возможной ишемии, обусловленной большим диаметром устройства [5, 8]. По сравнению с ВАБК при использовании системы TandemHeart отмечается увеличение частоты кровотечения из места доступа [9].

Устройство вспомогательного кровообращения с постоянным кровотоком «левый желудочек – аорта» Impella 2.5 проводится через бедренную артерию в ЛЖ через аортальный клапан. Диаметр канюли 12 Fr обеспечивает кровоток до 2,5 л/мин [10]. В отличие от ВАБК Impella 2.5 не требует синхронизации с ЭКГ и эффективность не снижается при нарушениях ритма сердца. По данным крупного рандомизированного исследования PRO-TECT II, Impella демонстрирует более стабильную поддержку гемодинамики, чем ВАБК, однако частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE) и 30-дневная летальность были одинаковыми [5, 11, 12].

Устройство поддержки гемодинамики с пульсирующим кровотоком iVAC 2L обеспечивает сердечный выброс до 2 л и устанавливается, в отличие от более производительных систем (iVAC 3L), через бедренный пункционный доступ. Система iVAC представляет собой вращающийся двухходовой клапан, который соединяется с экстракорпоральным

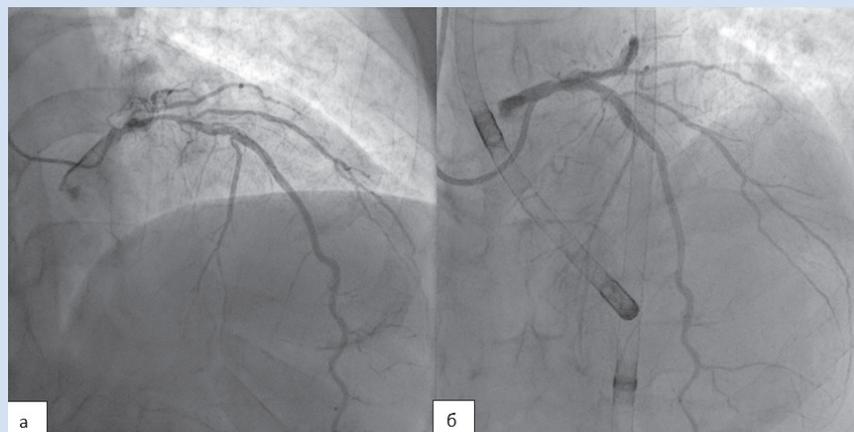


Рисунок 4. Ствол левой коронарной артерии и передняя нисходящая артерия до (а) и после (б) стентирования  
Figure 4. The left main and the left anterior descending coronary artery before (a) and after (b) PCI

мембранным насосом через однопросветный катетер диаметром 17 Fr. Устройство подключается к насосам внутриаортального баллонного контрпульсатора и не требует дополнительного оборудования [13, 14].

Во время систолы кровь откачивается из ЛЖ через наконечник и просвет катетера в мембранный насос. Во время диастолы мембранный насос выталкивает кровь в аорту, имитируя работу ЛЖ. iVAC 2L напрямую разгружает левые отделы сердца посредством активного забора крови из ЛЖ. Производительность iVAC 2L зависит от ЧСС: при высокой частоте уменьшается время диастолы, соответственно, снижаются время изгнания крови из насоса и его ударный объем. Наилучший эффект достигнут при ЧСС 70–80 уд/мин: выброс iVAC 2L составил в среднем 1,4 л/мин. В процессе работы устройства отмечено клинически значимое увеличение среднего артериального давления и сердечного выброса [15]. Значимых кровотечений и гемолиза при применении устройства iVAC 2L не выявлено [5, 13, 15]

**Показания к использованию iVAC 2L:** ЧКВ высокого риска, острый инфаркт миокарда, кардиогенный шок, сердечная недостаточность с фракцией выброса <30% [5].

**Противопоказания к использованию iVAC 2L:** порок аортального клапана тяжелой степени, механический протез аортального клапана, тромб в левом желудочке, дефект межжелудочковой перегородки, аневризма восходящего отдела аорты, выраженная кальцификация стенки аорты, острое нарушение мозгового кровообращения за последние 6 мес., диаметр бедренной артерии менее 6 мм [5].

В проспективном исследовании применения поддержки кровообращения iVAC 2L при чрескожном коронарном вмешательстве высокого риска (средняя фракция выброса ЛЖ составила 30%, медиана оценки по шкале SYNTAX 28,5 балла)

установить устройство удалось в 93% случаев [15]. Средняя продолжительность работы iVAC 2L составила 67 мин, в течение которых поддерживалась стабильная гемодинамика, что позволило успешно выполнить ЧКВ всем пациентам [5, 15].

С 2016 г. проводится международное исследование PULSE, целью которого являются сравнение результатов применения устройств поддержки гемодинамики с пульсирующим (iVAC 2L) и постоянным (Impella CP) кровотоком, оценка параметров гемодинамики, а также биохимических показателей крови [5]. В настоящее время предполагается, что пульсирующий кровоток, в отличие от постоянного, не компрометирует микроциркуляцию и увеличивает коронарное перфузионное давление [16].

## Заключение

Пациентам с трехсосудистым поражением коронарного русла и ствола левой коронарной артерии, которым отказано в выполнении коронарного шунтирования, возможно безопасное выполнение чрескожного коронарного вмешательства с использованием систем временной поддержки гемодинамики, в частности iVAC 2L.

## Конфликт интересов

Б.Г. Алекян входит в редакционную коллегию журнала КПССЗ. Н.Г. Карапетян заявляет об отсутствии финансирования исследования. А.Я. Новак заявляет об отсутствии финансирования исследования. Г.П. Плотников заявляет об отсутствии финансирования исследования. Ю.Б. Кныш заявляет об отсутствии финансирования исследования. Г.С. Григорян заявляет об отсутствии финансирования исследования.

## Финансирование

Авторы заявляет об отсутствии финансирования исследования.

## Информация об авторах

*Алекян Баграт Гегамович*, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора по науке и инновационным технологиям федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID:** 0000-0001-6509-566X

*Карапетян Нарек Григорьевич*, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник центра эндоваскулярной хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID:** 0000-0002-7623-8635

*Новак Александр Ярославович*, врач центра рентгенэндоваскулярной хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация;

## Author Information Form

*Alekyan Bagrat G.*, PhD, Professor, Academician of RAS; Deputy Director of the A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation; **ORCID:** 0000-0001-6509-566X;

*Karapetyan Narek G.*, PhD, senior researcher at the Endovascular Surgery Center, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation; **ORCID:** 0000-0002-7623-8635;

*Novak Alexander Ya.*, physician at the Endovascular Surgery Center, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation;

*Плотников Георгий Павлович*, доктор медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID**: 0000-0002-4291-3380

*Кныш Юлия Борисовна*, врач-кардиолог центра эндоваскулярной хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация;

*Григорян Григор Самвелович*, врач-ординатор центра эндоваскулярной хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация.

*Plotnikov Georgiy P.*, PhD, Head of the ICU, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation; **ORCID**: 0000-0002-4291-3380;

*Knysh Yulia B.*, cardiologist at the Endovascular Surgery Center, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation;

*Grigoryan Grigor S.*, resident physician at the Endovascular Surgery Center, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation.

#### Вклад авторов в статью

*АБГ* – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание статьи, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*КНГ* – получение и анализ данных исследования, написание статьи, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*НАЯ* – получение и анализ данных исследования, написание статьи, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

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

*КЮБ* – получение и анализ данных исследования, написание статьи, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*ГГС* – получение и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

#### Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

*GGS* – data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Franz-Josef Neumann, Miguel Sousa-Uva, Anders Ahlsson, Fernando Alfonso, Adrian P Banning, Umberto Benedetto, Robert A Byrne, Jean-Philippe Collet, Volkmar Falk, Stuart J Head, Peter Jüni, Adnan Kastrati, Akos Koller, Steen D Kristensen, Josef Niebauer, Dimitrios J Richter, Petar M Seferović, Dirk Sibbing, Giulio G Stefanini, Stephan Windecker, Rashmi Yadav, Michael O Zembala, ESC Scientific Document Group; 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization, *European Heart Journal*, Volume 40, Issue 2, 7 January 2019, Pages 87–165, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
2. Алекаян Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В., Карапетян Н.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2017 год. Эндоваскулярная хирургия. 2018; 2 (5): 93–240. DOI: 10.24183/2409-4080-2018-5-2-93-240
3. Kapur N.K., Esposito M. Hemodynamic support with percutaneous devices in patients with heart failure. *Heart Failure Clinics*. 2015;11(2):215-230. doi: 10.1016/j.hfc.2014.12.012
4. Thiele H., Zeymer U., Neumann F.J., Ferenc M., Olbrich H.-G., Hausleiter J., et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet* 382(9905),1638–1645 (2013). doi: 10.1016/S0140-6736(13)61783-3
5. Бугаенко Д.В., Фоминых М.В., Еременко А.А. Современные устройства поддержки левого желудочка, устанавливаемые посредством чрескожного доступа. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2018;11(3):35-40. <https://doi.org/10.17116/kardio201811335>
6. Burkhoff D., Cohen H., Brunckhorst C., O'Neill W.W., TandemHeart Investigators Group. A randomized multicenter clinical study to evaluate the safety and efficacy of the Tandem Heart percutaneous ventricular assist device versus conventional therapy with intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock. *Am Heart J*. 2006;152(3):469-e1. doi: 10.1016/j.ahj.2006.05.031
7. Gilotra N.A., Stevens G.R. Temporary mechanical circulatory support: a review of the options, indications, and outcomes. *Clinical Medicine Insights Cardiology*. 2014;8(Suppl 1):75. doi: 10.4137/CMC.S15718
8. Thiele H., Lauer B., Hambrecht R., Boudriot E., Cohen H.A., Schuler G. Reversal of cardiogenic shock by percutaneous left atrial-to-femoral arterial bypass assistance. *Circulation*. 2001;104(24):2917-2922. doi: 10.1161/hc4901.100361
9. Thiele H., Sick P., Boudriot E., Diederich K.-W., Hambrecht R., Niebauer J., Schuler G. Randomized comparison of intra-aortic

balloon support with a percutaneous left ventricular assist device in patients with revascularized acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *European Heart Journal*. 2005;26(13):1276-1283. doi:10.1093/eurheartj/ehi161

10. Sauren L.D., Accord R.E., Hamzeh K., De Jong M., Van Der Na-gel T., Van Der Veen F.H., Maessen J.G. Combined Impella and Intra-aortic Balloon Pump Support to Improve Both Ventricular Unloading and Coronary Blood Flow for Myocardial Recovery: An Experimental Study. *Artificial Organs*. 2007;31(11):839-842. doi:10.1111/j.1525-1594.2007.00477.x

11. Sjauw K.D., Konorza T., Erbel R., Danna P.L., Viecca M., Min-den H.-H., Butter C., Engström T., Hassager C., Machado F.P., et al. Supported high-risk percutaneous coronary intervention with the Impella 2.5 device: the Europella registry. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(25):2430-2434. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.09.018

12. Maini B., Naidu S.S., Mulukutla S., Kleiman N., Schreiber T., Wohns D., Dixon S., Rihal C., Dave R., O'neill W. Real-world use of the Impella 2.5 circulatory support system in complex high-risk

percutaneous coronary intervention: The USpella Registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;80(5):717-725. doi:10.1016/j.jacc.2009.09.018

13. Samol A., Schmidt S., Zeyes M., Dürrwald S., Wiemer M. First high-risk percutaneous coronary intervention under use of the iVAC2L system in Germany. *Future Cardiol*. 2017;13(2):117-123. doi: 10.2217/fca-2016-00644

14. Mariani M.A., Diephuis J.C., Kuipers M.J., Gianoli M., Grandjean J.G. Off-pump coronary artery bypass graft surgery with a pulsatile catheter pump for left ventricular dysfunction. *Ann Thorac Surg*. 2007;84(2):690-692. doi:10.1016/j.athoracsur.2006.12.016

15. den Uil C.A., Daemen J., Lenzen M.J., Maugeness A.-M., Joziassse L., van Geuns R.J., Van Mieghem N.M. Pulsatile iVAC 2L circulatory support in high-risk percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention*. 2017;12(14):1689-1696. doi:10.4244/EIJ-D-16-00371

16. Cheng A, Williamitis CA, Slaughter MS. Comparison of continuous-flow and pulsatile-flow left ventricular assist devices: is there an advantage to pulsatility? *Ann Cardiothorac Surg*. 2014;3(6):573 <https://doi.org/10.3978/j.issn.2225-319X.2014.08.24>

## REFERENCES

1. Franz-Josef Neumann, Miguel Sousa-Uva, Anders Ahlsson, Fernando Alfonso, Adrian P Banning, Umberto Benedetto, Robert A Byrne, Jean-Philippe Collet, Volkmar Falk, Stuart J Head, Peter Jüni, Adnan Kastrati, Akos Koller, Steen D Kristensen, Josef Niebauer, Dimitrios J Richter, Petar M Seferović, Dirk Sibbing, Giulio G Stefanini, Stephan Windecker, Rashmi Yadav, Michael O Zembala, ESC Scientific Document Group; 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization, *European Heart Journal*, Volume 40, Issue 2, 7 January 2019, Pages 87–165, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>

2. Alekyan B.G., Grigor'yan A.M., Staferov A.V., Karapetyan N.G. Endovascular diagnostics and treatment in the Russian Federation (2017). *Endovaskulyarnaya Khirurgiya (Russian Journal of Endovascular Surgery)*. 2018; 2 (5): 93–240. (In Russian) doi: 10.24183/2409-4080-2018-5-2-93-240

3. Kapur N.K., Esposito M. Hemodynamic support with percutaneous devices in patients with heart failure. *Heart Failure Clinics*. 2015;11(2):215-230. doi: 10.1016/j.hfc.2014.12.012

4. Thiele H., Zeymer U., Neumann F.J., Ferenc M., Olbrich H.-G., Hausleiter J., et al. Intraaortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet* 382(9905),1638–1645 (2013). doi: 10.1016/S0140-6736(13)61783-3

5. Bugaenko D.V., Fominykh M.V., Eremenko A.A. Current percutaneous left ventricular assist devices. *Kardiologia i serdечно-sudistaya hirurgiya*. 2018;11(3):35-40. <https://doi.org/10.17116/kardio201811335>

6. Burkhoff D., Cohen H., Brunckhorst C., O'neill W.W., TandemHeart Investigators Group. A randomized multicenter clinical study to evaluate the safety and efficacy of the Tandem Heart percutaneous ventricular assist device versus conventional therapy with intraaortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock. *Am Heart J*. 2006;152(3):469-e1. doi: 10.1016/j.ahj.2006.05.031

7. Gilotra N.A., Stevens G.R. Temporary mechanical circulatory support: a review of the options, indications, and outcomes. *Clinical Medicine Insights Cardiology*. 2014;8(Suppl 1):75. doi: 10.4137/CMC.S15718

8. Thiele H., Lauer B., Hambrecht R., Boudriot E., Cohen H.A., Schuler G. Reversal of cardiogenic shock by percutaneous left atrial-to-femoral arterial bypass assistance. *Circulation*. 2001;104(24):2917-2922. doi: 10.1161/hc4901.100361

9. Thiele H., Sick P., Boudriot E., Diederich K.-W., Hambrecht R., Niebauer J., Schuler G. Randomized comparison of intra-aortic balloon support with a percutaneous left ventricular assist device in patients with revascularized acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *European Heart Journal*. 2005;26(13):1276-1283. doi:10.1093/eurheartj/ehi161

10. Sauren L.D., Accord R.E., Hamzeh K., De Jong M., Van Der Na-gel T., Van Der Veen F.H., Maessen J.G. Combined Impella and Intra-aortic Balloon Pump Support to Improve Both Ventricular Unloading and Coronary Blood Flow for Myocardial Recovery: An Experimental Study. *Artificial Organs*. 2007;31(11):839-842. doi:10.1111/j.1525-1594.2007.00477.x

11. Sjauw K.D., Konorza T., Erbel R., Danna P.L., Viecca M., Min-den H.-H., Butter C., Engström T., Hassager C., Machado F.P., et al. Supported high-risk percutaneous coronary intervention with the Impella 2.5 device: the Europella registry. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(25):2430-2434. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.09.018

12. Maini B., Naidu S.S., Mulukutla S., Kleiman N., Schreiber T., Wohns D., Dixon S., Rihal C., Dave R., O'neill W. Real-world use of the Impella 2.5 circulatory support system in complex high-risk percutaneous coronary intervention: The USpella Registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;80(5):717-725. doi:10.1016/j.jacc.2009.09.018

13. Samol A., Schmidt S., Zeyes M., Dürrwald S., Wiemer M. First high-risk percutaneous coronary intervention under use of the iVAC2L system in Germany. *Future Cardiol*. 2017;13(2):117-123. doi: 10.2217/fca-2016-00644

14. Mariani M.A., Diephuis J.C., Kuipers M.J., Gianoli M., Grandjean J.G. Off-pump coronary artery bypass graft surgery with a pulsatile catheter pump for left ventricular dysfunction. *Ann Thorac Surg*. 2007;84(2):690-692. doi:10.1016/j.athoracsur.2006.12.016

15. den Uil C.A., Daemen J., Lenzen M.J., Maugeness A.-M., Joziassse L., van Geuns R.J., Van Mieghem N.M. Pulsatile iVAC 2L circulatory support in high-risk percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention*. 2017;12(14):1689-1696. doi:10.4244/EIJ-D-16-00371

16. Cheng A, Williamitis CA, Slaughter MS. Comparison of continuous-flow and pulsatile-flow left ventricular assist devices: is there an advantage to pulsatility? *Ann Cardiothorac Surg*. 2014;3(6):573 <https://doi.org/10.3978/j.issn.2225-319X.2014.08.24>

**Для цитирования:** Б.Г. Алекян, Н.Г. Карапетян, А.Я. Новак, Г.П. Плотников, Ю.Б. Кныш, Г.С. Григорян. Случай первого в России применения устройства вспомогательного кровообращения PulseCath iVAC 2L при чрескожном коронарном вмешательстве высокого риска. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020; 9 (1): 103-109. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-1-103-109

**To cite:** B.G. Alekyan, N.G. Karapetyan, A.Ya. Novak, G.P. Plotnikov, Yu.B. Knysh, G.S. Grigoryan. The clinical case of the first high risk percutaneous coronary intervention under use of the PulseCath iVAC 2L left ventricular assist device in Russia. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020; 9 (1): 103-109. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-1-103-109

## 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. Рекомендуем использовать иллюстративный материал – таблицы, рисунки, графики, если они помогают раскрыть содержание документа и сокращают объем текста.

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. Тепляков<sup>1</sup>, С.Н. Шилов<sup>2</sup>, И.В. Яковлева<sup>2</sup>, А.А. Попова<sup>2</sup>, Е.Н. Березикова<sup>2</sup>,  
Е.В. Гракова<sup>1</sup>, А.В. Молоков<sup>2</sup>, М.Н. Неупокоева<sup>2</sup>, В.В. Кобец<sup>3</sup>,  
К.В. Копьева<sup>1</sup>, О.В. Гармаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт кардиологии», пер. Кооперативный 5, Томск, Российская Федерация, 634009; <sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красный пр., 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091; <sup>3</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница No 1», ул. Залесского, 6, Новосибирск, Российская Федерация, 630047

3. Ниже предоставляется информация об авторах, где указываются: полные ФИО, место работы всех авторов, их должности; полная контактная информация обязательно указывается для одного (или более) автора и включает электронную почту, доступный телефон.

4. Если рукопись написана в соавторстве, то всем членам авторской группы необходимо указать вклад каждого автора в написание рукописи. Авторы должны отвечать всем критериям, рекомендованным Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE), а именно: (1) вносить существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, или получение и анализ данных, или их интерпретацию; (2) принимать активное участие в написании первого варианта статьи или участвовать в переработке ее важного интеллектуального содержания; (3) утвердить окончательную версию для публикации; (4) нести ответственность за все аспекты работы и гарантировать соответствующее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Более подробная информация об авторстве (истинные авторы, гостевые авторы, подарочные авторы, безымянные авторы) и критериях авторства представлены в разделе Авторство и долевое участие (<https://www.nii-kpssz.com/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 тексте слово «таблица» выделяют курсивом. Название таблицы и номер таблицы выравнивается по левому краю страницы. Для всех сокращений,

используемых в таблице, дается расшифровка в примечании. Название таблицы и примечание к ней переводятся на английский язык и размещаются под русскоязычной версией. Содержание таблицы также переводится на английский и дается через / (например, Показатели / Parameters и т.д.).

Иллюстративный материал (черно-белые и цветные фотографии, рисунки, диаграммы, схемы, графики) размещают в тексте статьи в месте упоминания (.jpg, разрешение не менее 300 dpi). Проверьте наличие ссылок в тексте на все иллюстрации, обозначаемые как «рис.» с указанием порядкового номера, например, «рис. 1». Рисунки не должны повторять материалов таблиц. Каждый рисунок должен иметь подпись, содержащую номер рисунка. Название и примечание к рисунку переводятся на английский язык и размещаются под русскоязычной версией. Единственную в статье иллюстрацию не нумеруют, при ссылке на нее в тексте используют слово «рисунок» (полностью, курсивом). Если иллюстрация состоит из нескольких рисунков, представленных под а, б, в, г, помимо подписи каждого рисунка под буквенным обозначением необходимо привести общий заголовок иллюстрации.

Обращаем внимание авторов на то, что использование таблиц и рисунков из других статей с оформленным цитированием допустимо только при наличии разрешения на репринт. Разрешение на репринт таблиц и рисунков запрашивается не у автора, а у издателя журнала. Просим Вас своевременно позаботиться о разрешении на репринт. В случае отсутствия такого разрешения, рисунки и таблицы будут рассматриваться как плагиат, и редакция журнала будет вынуждена исключить их из рукописи.

При обработке материала используется система единиц СИ. Без точек пишут: ч, мин, мл, см, мм (но мм рт. ст.), с, мг, кг, мкг. С точками: мес., сут., г. (год), рис., табл. Для индексов используют верхние (кг/м<sup>2</sup>) или нижние (СН<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-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 отдельными). За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут автор(ы).

Библиографическое описание на русском языке рекомендуется выполнять на основе ГОСТ Р 7.0.5-2008 («Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления»). Англоязычная часть библиографического описания должна соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным стандартам (National Information Standards Organisation — NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) ([http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)).

Библиографические ссылки в тексте указывают номерами в квадратных скобках. Источники располагают

в порядке первого упоминания в тексте. В список литературы не включаются неопубликованные работы. Названия журналов на русском языке в списке литературы не сокращаются. Названия иностранных журналов могут сокращаться в соответствии с вариантом сокращения, принятым конкретным журналом. При наличии у цитируемой статьи цифрового идентификатора (Digital Object Identifier, DOI) указывают в конце ссылки.

Пристатейный список должен соответствовать Российскому индексу цитирования и требованиям международных баз данных. Англоязычный вариант библиографического описания ссылки на русскоязычный источник помещают после русскоязычной ссылки в квадратных скобках. Ссылки на русскоязычные статьи, имеющие название на английском языке приводятся также на английском языке, при этом в конце ссылки указывается (in Russian). Если статья не имеет английского названия, вся ссылка транслитерируется на сайте [www.translit.ru](http://www.translit.ru) (формат BSI).

#### Примеры оформления:

##### 1. Статья из русскоязычного журнала, имеющая англоязычное название:

Кухарчук А.Л. Стволовые клетки и регенеративно-пластическая медицина. Трансплантология. 2004; 7 (3): 76-90 [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 мочеочника 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](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](http://perspektivy.info/rus/ekob/globalnaja_farmaceuticheskaja_promyshlennost_2011-07-18.html). (accessed 23.06.2013) (In Russ.)]



Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас к сотрудничеству. Вы можете разместить информацию о деятельности Вашей компании на страницах журнала в виде научной статьи, доклада или в форме рекламы.

По вопросам размещения рекламы обращаться к Сыренковой Валерии Олеговне по телефону +7 (3842) 34-53-89 или e-mail: sirevo@kemcardio.ru

### ТАРИФЫ НА РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Площадь на полосе	Черно-белая печать, руб.	Полноцветная печать, руб.
1/1 165 x 260 мм (A4)	12 000	24 000
1/2	6 000	12 000
1/4	3 000	6 000
1/8	1 500	3 000
1/16	800	1 500
Текстовая реклама	120 руб. за 1 кв. см	
Научная статья - 1 страница	6 000	8 500

**Скидки: 2 публикации — 5%, 4 публикации — 10%, 6 публикаций — 15%**

Денежные средства перечислять на расчетный счет:

КООО «Кузбасское научное общество кардиологов»

ИНН 4205069956

КПП 420501001

БИК 045004725

Р/с 40703810032350000033

Филиал ПАО «УРАЛСИБ» в г. Кемерово

К/с 30101810400000000725

650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, дом 6

Подписано в печать 13.03.2020 г. формат 62x94/8. Бумага мелованная матовая.

19.5 Печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ № 40961. Цена договорная.

Адрес редакции: 650002, Кемеровская обл., г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6, тел. (3842) 34-53-89, e-mail: avtor@kemcardio.ru (Главный редактор: Барбараш Л.С.)

Адрес типографии ООО «Издательский Дом «ВОЯЖ»: 630048, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 104, тел. (383) 314-19-40