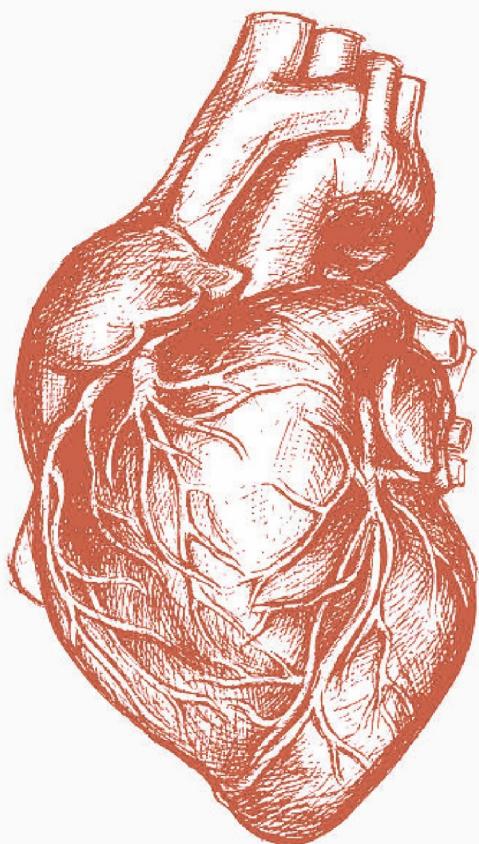




Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний



Complex Issues of Cardiovascular Diseases

16+

• • • • • Том XII • 1/2023 • • • • •



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

академик РАН О. Л. Барбара (Кемерово, РФ)

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. Алексян (Москва, РФ)

д-р мед. наук, проф. О. Ю. Александрова (Москва, РФ)

академик РАН Л. И. Афтанс (Новосибирск, РФ)

д-р мед. наук, проф. С. А. Бернс (Кемерово, Москва, РФ)

академик РАН С. А. Бойцов (Москва, РФ)

д-р мед. наук Т. Н. Брескина (Москва, РФ)

академик РАН М. И. Воевода (Новосибирск, РФ)

д-р мед. наук В. И. Ганюков (Кемерово, РФ)

д-р мед. наук, проф. А. А. Гарганеева (Томск, РФ)

д-р мед. наук, проф. А. И. Грицан (Красноярск, РФ)

д-р мед. наук, проф. РАН О. В. Груздева (Кемерово, РФ)

д-р мед. наук, проф. И. М. Давидович (Хабаровск, РФ)

д-р мед. наук С. В. Иванов (Кемерово, РФ)

академик РАН Р. С. Карпов (Томск, РФ)

д-р мед. наук В. В. Каштапов (Кемерово, РФ)

чл.-корр. РАН М. Ю. Киров (Архангельск, РФ)

д-р мед. наук А. В. Концевая (Москва, РФ)

д-р мед. наук О. В. Корпачева (Омск, РФ)

д-р мед. наук, проф. Е. Д. Космачева (Краснодар, РФ)

д-р биол. наук Ю. А. Кудрявцева (Кемерово, РФ)

д-р мед. наук О. В. Кущ (Кемерово, РФ)

чл.-корр. РАН В. В. Ломиворотов (Новосибирск, РФ)

чл.-корр. РАН Ю. Б. Лишманов (Томск, РФ)

д-р мед. наук С. А. Макаров (Кемерово, РФ)

д-р мед. наук С. Е. Мамчур (Кемерово, РФ)

д-р мед. наук, проф. Л. Н. Маслов (Томск, РФ)

академик РАН С. В. Попов (Томск, РФ)

академик РАН В. П. Пузырев (Томск, РФ)

д-р мед. наук, проф. В. А. Руднов (Екатеринбург, РФ)

д-р мед. наук, проф. А. Б. Салмина (Москва, РФ)

д-р мед. наук, проф. И. В. Самородская (Москва, РФ)

д-р мед. наук, проф. И. И. Староверов (Москва, РФ)

д-р мед. наук А. Н. Сумин (Кемерово, РФ)

д-р мед. наук Р. С. Тарасов (Кемерово, РФ)

д-р мед. наук, проф. А. Т. Тепляков (Томск, РФ)

академик РАН И. Е. Чазова (Москва, РФ)

чл.-корр. РАН А. М. Чернявский (Новосибирск, РФ)

д-р мед. наук, проф. Г. А. Чумакова (Барнаул, РФ)

д-р мед. наук, проф. С. П. Чумакова (Томск, РФ)

д-р мед. наук, проф. Е. Ю. Шерстобоев (Томск, РФ)

д-р мед. наук, проф. В. М. Шипулин (Томск, РФ)

академик РАН Е. В. Шляхто (Санкт-Петербург, РФ)

д-р мед. наук Д. Л. Шукевич (Кемерово, РФ)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

д-р биол. наук, проф. А. В. Баранова (Вирджиния, США)

д-р Дж. А. Рейсс (Вашингтон, США)

проф. А. М. Сейфалиан (Лондон, Англия)

д-р биол. наук, проф. И. Г. Халиуллин (Бристоль, Англия)

д-р мед. наук, проф. Я. Л. Эльгудин (Кливленд, США)

д-р мед. наук, проф. Э. Миррахимов (Бишкек, Кыргызстан)

д-р мед. наук, проф. Г. Виджайрагхаван (Тируванантапуром, 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., ЭЛ № ФС77-75552 от 12 апреля 2019 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: 3.1.20. Кардиология, 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия, 3.1.18. Внутренние болезни, 3.3.3. Патологическая физиология. Индексируется в международной библиографической и реферативной базе данных Scopus.

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

Информация о подписке: <https://www.nii-kpssz.com/jour/index>. Подписка по каталогу «Урал-пресс»: 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 academician O. L. Barbarash (Kemerovo, RF)
PhD, Prof. G. V. Artamonova (Kemerovo, RF)

PUBLISHING EDITOR

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

EDITORIAL BOARD

- RAS academician B. G. Alekyan (Moscow, RF)
PhD, Prof. O. Yu. Aleksandrova (Moscow, RF)
RAS academician L. I. Aftanas (Novosibirsk, RF)
PhD, Prof. S. A. Berns (Kemerovo, Moscow, RF)
RAS academician S. A. Boytsov (Moscow, RF)
PhD T. N. Breskina (Moscow, RF)
RAS academician I. E. Chazova (Moscow, RF)
RAS cor. member A. M. Chernyavsky (Novosibirsk, RF)
PhD, Prof. G. A. Chumakova (Barnaul, RF)
PhD, Prof. S. P. Chumakova (Tomsk, RF)
PhD, Prof. I. M. Davidovich (Khabarovsk, RF)
PhD V. I. Ganyukov (Kemerovo, RF)
PhD, Prof. A. A. Garganeeva (Tomsk, RF)
PhD, Prof. A. I. Grigan (Krasnoyarsk, RF)
PhD, RAS Prof. O. V. Gruzdeva (Kemerovo, RF)
PhD S. V. Ivanov (Kemerovo, RF)
RAS academician R. S. Karpov (Tomsk, RF)
PhD V. V. Kashtalap (Kemerovo, RF)
RAS cor. member M. Yu. Kirov (Arkhangelsk, RF)
PhD A. V. Koncevaya (Moscow, RF)
PhD O. V. Korpacheva (Omsk, RF)
PhD, Prof. E. D. Kosmacheva (Krasnodar, RF)
- PhD Yu. A. Kudryavtseva (Kemerovo, RF)
PhD O. V. Kushch (Kemerovo, RF)
RAS cor. member Yu. B. Lishmanov (Tomsk, RF)
RAS cor. member V. V. Lomivorotov (Novosibirsk, RF)
PhD S. A. Makarov (Kemerovo, RF)
PhD S. E. Mamchur (Kemerovo, RF)
PhD, Prof. L. N. Maslov (Tomsk, RF)
RAS academician S. V. Popov (Tomsk, RF)
RAS academician V. P. Puzyrev (Tomsk, RF)
PhD, Prof. V. A. Rudnov (Yekaterinburg, RF)
PhD, Prof. A. B. Salmina (Moscow, RF)
PhD, Prof. I. V. Samorodskaya (Moscow, RF)
PhD, Prof. E. Yu. Sherstoboev (Tomsk, RF)
PhD, Prof. V. M. Shipulin (Tomsk, RF)
RAS academician E. V. Shlyakhto (Saint Petersburg, RF)
PhD D. L. Shukevich (Kemerovo, RF)
PhD, Prof. I. I. Staroverov (Moscow, RF)
PhD A. N. Sumin (Kemerovo, RF)
PhD R. S. Tarasov (Kemerovo, RF)
PhD, Prof. A. T. Teplyakov (Tomsk, RF)
RAS academician M. I. Voevoda (Novosibirsk, RF)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

- PhD, Associate Prof. A. V. Baranova (Virginia, USA)
PhD, Prof. I. G. Khaliulin (Bristol, UK)
MD, J. A. Reiss (Washington, USA)
Prof. A. M. Seifalian (London, UK)
PhD, Prof. Ya. L. Elgudin (Cleveland, USA)
PhD, E. Mirrakhimov (Bishkek, Kyrgyzstan)
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, EL № FC77-75552 issued of April 12, 2019).

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: 3.1.20 Cardiology, 3.1.15 Cardiovascular Surgery, 3.1.18 Internal diseases, 3.3.3. Pathological Physiology. Indexed in the international bibliographic and abstract database Scopus.

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

For subscription: <https://www.nii-kpssz.com/jour/index>. The subscription index in the catalog «Ural-press» – 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

КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY

О.В. Гриценко, Г.А. Чумакова, Е.Е. Бобровская

Сывороточные биомаркеры сердечной недостаточности и параметры механики левого желудочка в ранней диагностике диастолической дисфункции у пациентов с эпикардиальным ожирением

O.V. Gricenko, G.A. Chumakova, E.E. Bobrovskaya

Serum biomarkers and left ventricular mechanics in the diagnosis of diastolic dysfunction in patients with epicardial obesity

6

КАРДИОЛОГИЯ / ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ
CARDIOLOGY / PUBLIC HEALTH

О.О. Пантелейев, С.В. Демьянов, Е.В. Вышлов, В.В. Рябов

Результаты реализации проекта по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями в региональном сосудистом центре

O.O. Panteleev, S.V. Demyanov, E.V. Vyslov, V.V. Ryabov

16

Outcome of implementation of the project aimed to prevent cardiovascular diseases in the regional vascular center

КАРДИОЛОГИЯ / ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА
CARDIOLOGY / DIAGNOSTIC RADIOLOGY

А.А. Савелов, Н.А. Хрущева, К.В. Калгин, Л.И. Козлова, Д.Д. Безматерных, М.Е. Мельников, К.Г. Мажирина,

А.В. Шурунова, Е.В. Предтеченская, М.Б. Штарк
Конструкция, место и клиническая эффективность технологии интерактивной терапии (стимуляции) мозга при цереброваскулярной патологии

A.A. Savelov, N.A. Khrushcheva, K.V. Kalgin, L.I. Kozlova, D.D. Bezmaternykh, M.E. Melnikov, K.G. Mazhirina,

25

A.V. Shurunova, E.V. Predtechenskaya, M.B. Shtark
Structure, place, and clinical efficacy of the interactive brain therapy (stimulation) technology in cerebrovascular diseases

М.В. Шумилина, Д.И. Колесник

Влияние ортостатической пробы (или вертикализации) на кровоток по внутренним яремным и позвоночным венам

M.V. Shumilina, D.I. Kolesnik

39

The influence of orthostatic test (or verticalization) on the blood flow through the internal jugular and vertebral veins

А.А. Короткевич, С.Е. Семенов, О.В. Малева, О.А. Трубникова

Связь результатов нейропсихологического тестирования и показателей регионарного мозгового кровотока по данным ОФЭКТ у пациентов кардиохирургического профиля

A.A. Korotkevich, S.E. Semenov, O.V. Maleva, O.A. Trubnikova

49

Association between the results of neuropsychological testing and indicators of regional cerebral blood flow according to SPECT data of cardiac surgical patient

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY

А.Ш. Ревишвили, М. Кадырова, Е.Д. Стребкова, Е.С. Малышенко, М.А. Новиков, Е.В. Ялова,

К.А. Бабаджанова, К.Э. Бондурко, Г.Г. Кармазановский
Ампутация ушка левого предсердия с использованием

58

A.Sh. Revishvili, M. Kadirova, E.D. Strebkova, E.S. Malishenko, M.A. Novikov, E.V. Yalova,

эндостеплера при торакоскопической аблации фибрillation предсердий

K.A. Babadjanova, K.E. Bandurko, G.G. Karmazanovsky
Left atrial appendage exclusion using a stapler with

thoracoscopic ablation of atrial fibrillation

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА / DIAGNOSTIC RADIOLOGY

С.Е. Семенов, Д.В. Бондарчук, И.Н. Малков, М.Г. Шатохина

Ультразвуковая и магнитно-резонансная семиотика компрессий и гипоплазии внутренних яремных вен

72

S.E. Semenov, D.V. Bondarchuk, I.N. Malkov, M.G. Shatokhina

Ultrasound and magnetic resonance of extrinsic stenosis and hypoplasia of internal jugular veins

О.Б. Богомякова, Г.С. Валова, А.К. Хе, А.А. Черевко

Оценка расстройств гемо- и ликвородинамики при синдроме идиопатической внутричерепной гипертензии по данным МРТ

84

O.B. Bogomyakova, G.S. Valova, A.K. Khe, A.A. Cherevko

Assessment of disorders of hemodynamics and csf dynamics in idiopathic intracranial hypertension syndrome according to MRI data

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

REVIEW

КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY

Е.Н. Павлюкова, М.В. Колосова, А.И. Унашева, Р.С. Карпов

Эволюционирование торсионных механизмов в детском возрасте: современный взгляд на природу вращательной механики левого желудочка

94

E.N. Pavlyukova, M.V. Kolosova, A.I. Unasheva, R.S. Karpov

Evolution of twisting mechanisms in childhood: a modern view on the nature of left ventricular rotational mechanisms

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY

Р.Н. Комаров, М.И. Ткачёв, В.А. Савина, С.В. Чернявский, О.В. Дракина, А.М. Исмаилбаев, М. Ленковец, В.К. Ногинов

Исторические аспекты протезирования аортального клапана аутоперикардом: всё ли мы знаем?

107

R.N. Komarov, M.I. Tkachev, V.A. Savina, S.V. Chernyavsky, O.V. Drakina, A.M. Ismailbayev, M. Lenkovets, V.K. Noginov

Historical aspects of aortic valve replacement using autologous pericardium: do we know everything?

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ
CARDIOVASCULAR SURGERY / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY

**Б.А. Олейник, В.В. Плечев, В.И. Стародубов,
 В.А. Евдаков, Р.И. Ижбульдин**

Терапевтический ангиогенез как перспективное направление потенцирования ангиогенного действия аортокоронарного шунтирования

**B.A. Oleynik, V.V. Plechev, V.I. Starodobov,
 V.A. Evdakov, R.I. Izhbuldin**

118 Therapeutic angiogenesis as an advanced direction for potentiating the angiogenic effect of coronary artery bypass grafting

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

КАРДИОЛОГИЯ / ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ
CARDIOLOGY / INTERNAL MEDICINE

**Г.В. Сантахова, Е.А. Тутурова, О.В. Служаева,
 Ю.В. Сережкина, А.В. Софьина**

Многоликий синдром вегетативной дистонии: клинический случай выявления сочетания аномалии Киммерле и мальформации Киари

**G.V. Santalova, E.A. Tuturova, O.V. Sluzhaeva,
 Yu.V. Serezhkina, A.V. Sofina**

129 Multifaceted autonomic dysfunction syndrome: A case of combined Kimmerle's anomaly and Chiari malformation

CASE STUDY

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА / DIAGNOSTIC RADIOLOGY

**А.М. Коростышевская, А.М. Горностаева,
 А.В. Макогон, А.Д. Халиков**

Тромбоз дурального синуса: пре- и постнатальное наблюдение с помощью МРТ

**A.M. Korostyshevskaya, A.M. Gornostaeva,
 A.V. Makogon, A.D. Khalikov**

135 Dural sinus thrombosis: pre- and postnatal MRI observation

ОНЛАЙН

ONLINE

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ORIGINAL STUDIES

КАРДИОЛОГИЯ / СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ
CARDIOLOGY / CARDIOVASCULAR SURGERY

A.N. Sumin, Yu.D. Medvedeva, A.V. Shcheglova, S.V. Ivanov, L.S. Barbarash

Outpatient management of patients with peripheral artery disease by cardiologists or surgeons: influence on the prognosis and prevalence of surgical interventions

142

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY

А.Б. Нишонов, Р.С. Тарасов, С.В. Иванов, Л.С. Барбараши
 Результаты коронарного шунтирования и чрескожного вмешательства при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST высокого риска

A.B. Nishonov, R.S. Tarasov, S.V. Ivanov, L.S. Barbarash
 Outcomes of coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention in high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndromes

Ю.Л. Шевченко, Г.Г. Боршев, Д.С. Ульбашев
 Отдаленные результаты коронарного шунтирования, дополненного хирургической стимуляцией экстракоронарной васкуляризации миокарда, у пациентов с диффузным поражением коронарного русла

Yu.L. Shevchenko, G.G. Borshchev, D.S. Ulbashev
 Long-term results of coronary bypass grafting supplemented with surgical stimulation of extracardiac myocardial vascularization in patients with diffuse coronary artery disease

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА / DIAGNOSTIC RADIOLOGY

**Д.В. Тихвинский, Ю.О. Куянова, А.В. Бервицкий,
 Н.Р. Обединская, А.А. Тулупов, Д.В. Паршин**
 Динамическое наблюдение изменения морфологических и гемодинамических характеристик малых церебральных аневризм

**D.V. Tikhvinskii, Yu.O. Kuyanova, A.V. Bervitskiy,
 N.R. Obedinskaya, A.A. Tulupov, D.V. Parshin**
 Dynamic monitoring of morphological and hemodynamic evolution of small cerebral aneurysms

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

CASE STUDY

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY

В.А. Подкаменный, Е.С. Ефанов, В.И. Батека
 Коронарокоронарное шунтирование на работающем сердце у ребенка с ножевым ранением передней межжелудочковой артерии

V.A. Podkamenny, E.S. Ivanov, V.I. Batekha
 Coronary-coronary bypass grafting in a child with a stab wound of the anterior interventricular artery

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Перед вами первый номер журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» в 2023 г. Текущий выпуск имеет ключевую особенность: часть статей написана специалистами по лучевой диагностике, рентгенологии, функциональной и ультразвуковой диагностике, при этом большинство исследований по-прежнему посвящено болезням системы кровообращения, их диагностике и терапии на основании полученных диагностических данных. Интересным представляется обоснование применения таких высокотехнологических методов диагностики, как магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование с современными протоколами, однофотонная эмиссионная компьютерная томография. В публикациях освещены результаты фундаментальных исследований, в частности включающие оценку гемодинамики при различных патологиях сердечно-сосудистой и центральной нервной систем (статьи А.А. Савелова и соавторов, М.В. Шумилиной и соавторов, А.А. Короткевича и соавторов), сравнение локальной и региональной гемодинамики, УЗ- и МР-семиотику наружного стеноза и гипоплазии внутренних яремных вен (работа С.Е. Семенова и соавторов), тромбоз дурального синуса (А.М. Коростышевская и соавторы) и анализ эффективности технологии интерактивной терапии головного мозга при цереброваскулярной патологии (статья А.А. Савелова и соавторов).

Кардиологическая направленность номера представлена итогами работы коллег из НИИ кардиологии Томского НИМЦ: организация регионального сосудистого центра (О.О. Пантелеев и соавторы), сопоставление тактики ведения пациентов с мультифокальным атеросклерозом хирургами и кардиологами (А.Н. Сумин и соавторы). Кардиохирургическая часть журнала содержит ряд статей, среди которых исследование коллектива Ю.Л. Шевченко и соавторов, посвященное результатам коронарного шунтирования, дополненного хирургической стимуляцией экстракардиальной реваскуляризации миокарда у пациентов с диффузным поражением коронарного русла; работа научной группы А.Б. Нишонова, проанализировавшей результаты коронарного шунтирования и чрескожного вмешательства при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST высокого риска.

Коллеги, надеемся, данный номер традиционно для журнала будет интересен с позиции комплексного подхода и мультидисциплинарности.



главный редактор академик РАН
Л.С. Барбаш



Д-р мед. наук, член-корр. РАН
заведующий лабораторией МРТ технологий
Международного томографического
центра СО РАН, ведущий научный
сотрудник Института гидродинамики
им. М.А. Лаврентьева СО РАН
А.А. Тулупов



Д-р мед. наук ведущий научный
сотрудник лаборатории лучевых
методов диагностики НИИ КПССЗ
С.Е. Семенов

СЫВОРОТОЧНЫЕ БИОМАРКЕРЫ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ПАРАМЕТРЫ МЕХАНИКИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЭПИКАРДИАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

О.В. Гриценко¹, Г.А. Чумакова², Е.Е. Бобровская³

¹ Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Алтайский краевой кардиологический диспансер», ул. Малахова, 46, Барнаул, Российская Федерация, 656055; ² Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пр. Ленина, 40, Барнаул, Российская Федерация, 656000; ³ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194044

Основные положения

- У пациентов с эпикардиальным ожирением развивается фиброз миокарда, лежащий в основе нарушения диастолической функции левого желудочка, доклиническая диагностика которого затруднительна. В связи с этим крайне актуален поиск неинвазивных методов диагностики диастолической дисфункции на ранней стадии, в том числе с помощью определения сывороточного уровня биомаркеров сердечной недостаточности и изучения параметров механики левого желудочка с применением speckle-tracking эхокардиографии.

Актуальность

В настоящее время актуален поиск неинвазивных методов диагностики диастолической дисфункции (ДД) левого желудочка (ЛЖ) на доклиническом этапе, в том числе у пациентов с ожирением.

Цель

Изучить уровни биомаркеров сердечной недостаточности и их ассоциацию с профибротическими факторами и параметрами механики ЛЖ у пациентов в зависимости от наличия эпикардиального ожирения (ЭО).

Материалы и методы

Из 143 мужчин с общим ожирением в зависимости от степени выраженности ЭО, определенного по толщине эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ), выделены две группы: ЭО(+) – тЭЖТ 7 и более мм (n = 70), ЭО(–) – тЭЖТ менее 7 мм (n = 40). Критерии исключения из исследования: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, ишемическая болезнь сердца, а также наличие ДД ЛЖ, выявленной по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). Всем пациентам определяли уровень профибротических факторов (коллаген I и III типов, проколлаген I С-концевого пропептида (PICP), матриксная металлопротеиназа-3 (ММП-3), трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGFA)), sST2 и NT-proBNP исследовали с использованием иммуноферментного анализа. С помощью speckle-tracking ЭхоКГ изучена механика ЛЖ.

Результаты

В группе ЭО(+) выявлено повышение уровня sST2 до $22,11 \pm 7,36$ нг/мл в сравнении с группой ЭО(–), где уровень sST2 составил $9,79 \pm 3,14$ нг/мл ($p < 0,0001$). В группе ЭО(+) определено значимое влияние тЭЖТ на уровень sST2 ($F = 8,57$; $p = 0,005$). Также в группе ЭО(+) зарегистрировано увеличение уровня ММП-3, коллагена I и III типов, PICP, TGF- β , VEGFA; определена статистически значимая взаимосвязь sST2 и коллагена III типа ($p = 0,01$). При сравнении показателей speckle-tracking ЭхоКГ в группе ЭО(+) в сравнении с группой ЭО(–) отмечено повышение скорости раскручивания ЛЖ до $-128,31$ ($-142,0$; $-118,0$) градуса/с $^{-1}$ ($p = 0,002$) и времени до пика раскручивания ЛЖ до $476,44$ ($510,0$; $411,0$) мсек ($p = 0,03$). В данной группе выявлена взаимосвязь скорости раскручивания ЛЖ и уровня sST2 ($r = 0,35$; $p = 0,02$).

Заключение

Полученные данные позволяют предположить, что у пациентов с ЭО может быть ДД ЛЖ, не выявленная с помощью ЭхоКГ-критериев нарушения диастолической функции ЛЖ, а определение уровня сывороточного биомаркера сердечной недостаточности sST2 возможно для диагностики ДД на ранней стадии.

Ключевые слова

Ожирение • Биомаркеры сердечной недостаточности • Механика левого желудочка • Маркеры фиброза

Поступила в редакцию: 12.11.2022; поступила после доработки: 03.12.2022; принята к печати: 17.01.2023

SERUM BIOMARKERS AND LEFT VENTRICULAR MECHANICS IN THE DIAGNOSIS OF DIASTOLIC DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH EPICARDIAL OBESITY

O.V. Gricenko¹, G.A. Chumakova², E.E. Bobrovskaya³

¹ Regional State Budgetary Healthcare Institution “Altai Regional Cardiological Dispensary”, 46, Malakhova St., Barnaul, Russian Federation, 656055; ² Altai State Medical University, 40, Lenin Ave., Barnaul, Russian Federation, 656000; ³ Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education “Kirov Military Medical Academy” of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg, Russian Federation, 194044

Highlights

- Patients with epicardial obesity develop myocardial fibrosis (the underlying mechanism of left ventricular diastolic dysfunction) the preclinical diagnosis of which is difficult to perform. In this regard, the search for non-invasive methods for diagnosing diastolic dysfunction at an early stage, including the methods of determining the serum level of biomarkers of heart failure and studying the parameters of left ventricular mechanics using speckle-tracking echocardiography, seems quite relevant.

Background

Currently, the search for serum biomarkers and non-invasive methods for diagnosing diastolic dysfunction (DD) of the left ventricle (LV) at the preclinical stage in obese patients is relevant.

Aim

To study the levels of heart failure biomarkers and their association with profibrotic factors and LV mechanics in patients depending on the presence of epicardial obesity (EO).

Methods

Out of 143 men with general obesity, depending on the severity of EO, determined by the thickness of epicardial adipose tissue (tEAT), 2 groups of patients were identified: the EO (+) group with tEAT 7 mm or more (n = 70), and the EO (–) group with tEAT less than 7 mm (n = 40). The exclusion criteria from the study were: arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, coronary artery disease, and the presence of LVDD detected by echocardiography (echo). Levels of profibrotic factors (type I and type III collagen, procollagen type I C-terminal propeptide (PICP), matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), transforming growth factor- β (TGF- β), vascular endothelial growth factor A (VEGF-A), sST2, and NT-proBNP were determined in all patients using enzyme immunoassay. With the help of speckle-tracking echocardiography, the mechanics of LV were analyzed.

Results

The EO (+) group presented with increased sST2 level (22.11 ± 7.36 ng/mL) compared to the EO (–) group (sST2 level 9.79 ± 3.14 ng/mL ($p < 0.0001$)). In the EO (+) group, a significant influence of tEAT on sST2 level was identified ($F = 8.57$; $p = 0.005$). In the EO (+) group, an increase in the level of MMP-3, type I collagen, type III collagen, PICP, transforming growth factor- β , and VEGF-A was revealed. Moreover, in the EO (+) group, a statistically significant relationship between sST2 and type III collagen was revealed ($p = 0.01$). When comparing the parameters of speckle-tracking echo, the EO group (+) presented with increased LV untwisting rate of -128.31 (-142.0 ; -118.0) deg/s 2 ($p = 0.002$), and increased time to LV peak untwisting rate of -476.44 (510.0 ; 411.0) msec compared with the EO group (–) ($p = 0.03$). Moreover, a significant association between LV untwisting rate and sST2 level was revealed in the EO (+) group ($r = 0.35$; $p = 0.02$).

Conclusion

The data obtained indicate that patients with EO have LVDD, which could not be detected using echo criteria for LVDD, and the determination of serum levels of the heart failure biomarker - sST2 can be used for the diagnosis of LVDD at the early stage.

Keywords

Obesity • Biomarkers of heart failure • Mechanics of the left ventricle • Markers of fibrosis

Received: 12.11.2022; received in revised form: 03.12.2022; accepted: 17.01.2023

Список сокращений

ДД	– диастолическая дисфункция	ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ИЛ	– интерлейкин	ЭО	– эпикардиальное ожирение
ИМТ	– индекс массы тела	ЭхоКГ	– эхокардиография
ЛЖ	– левый желудочек	NT-proBNP	– N-концевой пропептид натрийуретического гормона
ММП-3	– матриксная металлопротеиназа-3	PICP	– проколлаген I С-концевого пропептида
СН	– сердечная недостаточность	TGF- β	– трансформирующий фактор роста- β
тЭЖТ	– толщина эпикардиальной жировой ткани	VEGFA	– васкулоэндотелиальный фактор роста

Введение

Несмотря на активные меры, применяемые для профилактики и лечения сердечной недостаточности (СН), в мире и Российской Федерации в структуре причин смертности хроническая сердечная недостаточность (ХСН) занимает одно из ведущих мест. Крайне актуальными остаются вопросы своевременной ранней диагностики и прогнозирования исходов СН, однако данное заболевание характеризуется высокой гетерогенностью клинических проявлений и отсутствием абсолютно патогномоничных симптомов, особенно у пациентов с ожирением, поскольку имеет схожие с СН симптомы: снижение толерантности к физической нагрузке и одышку [1]. Известно, что при ожирении происходит отложение жировой ткани в эктопических жировых депо, в том числе эпикардиальном, которая продуцирует большое количество адипо- и цитокинов, участвующих в липотоксическом поражении миокарда, что в конечном итоге приводит к развитию СН [2]. Согласно последним рекомендациям, ХСН может быть обусловлена диастолической дисфункцией (ДД) левого желудочка (ЛЖ). Принято считать, что ДД ЛЖ является патофизиологическим нарушением, лежащим в основе СН с сохраненной фракцией выброса [3]. Поскольку клинические проявления ХСН недостаточно специфичны, а при эхокардиографическом исследовании (ЭхоКГ) не всегда удается выявить диагностически значимые изменения, то при подозрении на ХСН в качестве альтернативного диагностического подхода возможно определение в крови лабораторных биохимических маркеров – биомаркеров, среди которых в настоящее время известны натрийуретические пептиды, растворимый ST2-рецептор (sST2), копептин и галектин-3 [4]. Современные данные о биомаркерах находят отражение и в клинических

рекомендациях: для определения вероятности ХСН применяют оценку плазменного уровня NT-proBNP/BNP [5]. Однако для лучшего понимания взаимодействия нейрогуморальных и биомеханических механизмов при ХСН необходима оценка дополнительных маркеров, отражающих иные патофизиологические пути, такие как ремоделирование сердца и фиброз [6]. Применение новых биомаркеров представляется многообещающим, и в этом смысле активно продолжается поиск «идеального» биомаркера, который сможет охарактеризовать активацию всех звеньев синдрома ХСН и обеспечить дополнительную информацию о натрийуретических пептидах [7]. Одним из таких маркеров может быть стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2 (growth STimulation expressed gene 2, ST2). Кроме того, в настоящее время исследуют другие ЭхоКГ-методы выявления СН на ранних стадиях. Так, одно из перспективных направлений – анализ механики ЛЖ с помощью ультразвуковой технологии speckle-tracking imaging [8].

Цель исследования: изучить уровни биомаркеров СН и их ассоциацию с профибротическими факторами и параметрами механики ЛЖ у пациентов в зависимости от наличия эпикардиального ожирения (ЭО).

Материалы и методы

В исследование отобран 101 мужчина, которые при обращении предъявляли жалобы на боли в грудной клетке, однако в последующем при детальном обследовании сердечно-сосудистых заболеваний у них не выявлено. Перед включением в исследование участники подписали информированное согласие. Исследование проведено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации. Средний возраст больных составил $54,3 \pm 8,2$ года.

Критерии включения в исследование: общее ожирение, индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м²; средний ИМТ включенных в исследование лиц составил 33,7±3,3 кг/м².

Критерии исключения: артериальная гипертензия (в том числе маскированные формы), атеросклеротическое поражение коронарных артерий, сахарный диабет, наличие ДД ЛЖ, выявленной по результатам трансторакальной ЭхоКГ. С целью определения критериев невключения пациентам проведено следующее дообследование: суточное мониторирование артериального давления; с целью оценки состояния коронарного русла по показаниям выполнена мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий или коронароангиография.

В зависимости от степени выраженности ЭО, которое определяли по толщине эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ), выделены две группы: 1-я группа (ЭО(+), n = 70) – пациенты с тЭЖТ 7 и более мм, 2-я группа (ЭО(–), n = 31) – пациенты с тЭЖТ менее 7 мм. В ранее проведенных исследованиях тЭЖТ 7 и более мм показала связь с риском развития метаболических нарушений.

Включенным в исследование лицам с помощью иммуноферментного анализа определяли следующие лабораторные показатели: sST2 (с использованием тест-систем Presage ST2 Assay, Critical Diagnostics, США), NT-proBNP (N-концевой пропептид натрийуретического гормона) (набор Siemens Healthcare Diagnostics, США), уровни коллагена I и III типов и PICP (проколлагена I С-концевого пропептида) исследовали с помощью набора Cloud-Clone (Cloud-Clone Corp., США), MMP-3 (матриксная металлопротеиназа-3), TGF-β (трансформирующий фактор роста-β), VEGFA (васкулоэндотелиальный фактор роста) – с помощью наборов компании eBioscience (Австрия).

ЭхоКГ выполнена с помощью ультразвуковой системы VIVID E95 (GE HealthCare, США) секторным фазированным датчиком M5Sc 1,5–4,5 МГц. С целью изучения ДД ЛЖ определяли следующие параметры ЭхоКГ: скорость продольного удлинения ЛЖ в ранней диастоле по скорости движения митрального кольца, e' , отношение скорости Е трансмитрального диастолического потока к средней скорости движения митрального кольца, E/e' , индекс объема левого предсердия и максимальная скорость трикуспидальной регургитации, индекс массы ЛЖ и относительная толщина ЛЖ [9]. Все показатели получены в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации эхокардиографии и Американского общества эхокардиографии 2016 г. [10]. С целью изучения механики ЛЖ выполнена ЭхоКГ в двухмерном режиме по стандартной методике из паракстernalного доступа по короткой оси ЛЖ на уровне митрального клапана и верхушечных сегментов. При этом в режиме кинопетли зарегистри-

рованы три сердечных цикла, а в последующем с использованием ультразвуковой технологии двухмерной speckle-tracking imaging с помощью аналитической программы оценены параметры механики ЛЖ (Echopac PC, GE HealthCare, США). По кривым, полученным на уровне митрального клапана и верхушечных сегментов, рассчитано вращение ЛЖ в конце систолы на базальном (RotMV) и апикальном уровнях (Rotapex), выраженное в градусах. Нормальное движение верхушки в систолу подразумевает движение против часовой стрелки, изображается на графике в виде кривой, направленной вверх от изолинии, и оценивается как положительная величина. Нормальное же вращение базальных отделов связано с движением по часовой стрелке, что показывается на графике как направленная вниз кривая и оценивается в отрицательных значениях. Результирующее скручивание ЛЖ (twist) оценивали количественно – как выраженную в градусах ротацию верхушки минус значение ротации на базальном уровне [11]. Регистрировали скорость скручивания ЛЖ (градусы/с⁻¹), время до пика скручивания ЛЖ (как первый положительный пик после волны R на электрокардиограмме, мсек), скорость раскручивания (в период ранней диастолы, градусы/с⁻¹) и время до пика раскручивания ЛЖ (как первый отрицательный пик после закрытия аортального клапана, мсек) [12].

Линейную тЭЖТ измеряли перпендикулярно свободной стенке правого желудочка в конце систолы, учитывали среднее значение трех сердечных циклов для каждого ЭхоКГ-изображения. В качестве анатомического ориентира использовали кольцо аорты. ЭхоКГ-исследование тЭЖТ проводили из паракстernalной позиции по длинной оси [13].

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проведена с помощью программ SAS 9.3 (SAS Institute Inc., США), Statistica 13 (StatSoft Inc., США) и IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp., США). Величины с нормальным распределением в тексте представлены как $M \pm SD$, где M – среднее, а SD – стандартное отклонение; для величин с ненормальным распределением приведены медиана (Me) и верхний и нижний квартили (Q25; Q75). Проверка нормальности распределения количественных признаков в отдельных группах сравнения выполнена с использованием критериев Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка, Крамера – фон Мизеса и Андерсона – Дарлинга. С целью выявления взаимосвязей различных параметров вычислен коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для оценки влияния одного исследуемого предиктора на прогноз другой изучаемой величины применен метод линейного однофакторного регрессионного анализа. Уровнем статистической значимости принято $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты, включенные в исследование, не имели различий по возрасту, ИМТ, окружности талии и бедер, уровню артериального давления. Выявлено, что у больных ЭО тЭЖТ в 1,8 раза больше, чем в группе ЭО(–); $p < 0,0001$.

В настоящем исследовании проведена сравнительная оценка изучаемых сывороточных уровней биомаркеров СН: в группе с ЭО отмечено статистически значимое повышение уровня sST2 до $22,11 \pm 7,36$ нг/мл, тогда как в группе ЭО(–) среднее значение данного показателя составило $9,79 \pm 3,14$ нг/мл ($p < 0,0001$). При этом показатели NT-proBNP не имели статистически значимых различий (в группе ЭО(+) 208,01 (116,0; 387,0) пг/мл, в группе ЭО(–) 201,58 (125,0; 368,0); $p = 0,65$) (рис. 1, 2).

С целью определения прогностического значения тЭЖТ для оценки влияния на уровни биомаркеров СН sST2 и NT-proBNP в изучаемых группах проведен линейный однофакторный регрессионный анализ. Результаты показали, что в группе ЭО(+) исследуемый предиктор (тЭЖТ) оказывал стати-

стически значимое влияние ($F = 8,57$; $p = 0,005$) на прогноз величины sST2. Коэффициент детерминации (R^2) составил 0,35 (более 0,3). На рис. 3 представлен нормальный вероятностный график, который указывает на математическую адекватность регрессионной модели (большинство значений остатков значительно не отклоняется от прямой нормальной вероятности). Влияния тЭЖТ на уровень NT-proBNP в группе ЭО(+) не выявлено. Также не обнаружено связи тЭЖТ и уровней NT-proBNP и sST2 в группе ЭО(–) (табл. 2).

У больных ЭО наблюдалось повышение уровня всех изучаемых профибротических факторов в сравнении с пациентами без ЭО. Так, в группе ЭО уровни профибротических факторов составили: ММП-3 – 19,47 (9,10; 39,85) нг/мл, коллаген I типа – 40 227,14 (34 346,74; 45 637,52) пг/мл, коллаген III типа – 40 392,82 (22 548,30; 55 874,10) пг/мл, TGF- β – 47,33 (40,41; 57,84) нг/мл, VEGFA – 77,01 (31,38; 114,54) пг/мл, PICP – 778,57 (652,00; 834,40) пг/мл; в группе без ЭО: ММП-3 – 11,26 (7,80; 14,85) нг/мл ($p < 0,0001$), коллаген I типа – 26 938,67 (19 874,54;

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых пациентов
Table 1. Clinical characteristics of patients included in the study

Показатель / Parameter	ЭО / EO(+), n = 70	ЭО / EO(–), n = 31	p
Возраст, лет / Age, years, Me (Q1; Q3)	52,4 (34; 61)	54,7 (33,59)	0,78
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ² , Me (Q1; Q3)	33,91 (31,41; 34,77)	33,32 (30,85; 35,29)	0,38
ОТ, см / Waist circumference, cm, Me (Q1; Q3)	106,1 (99; 112)	104,32 (96; 113)	0,34
ОБ, см / Hip circumference, cm, Me (Q1; Q3)	111,37 (107; 115)	110,0 (104; 115)	0,40
САД, мм рт. ст. / Systolic pressure, mmHg, Me (Q1; Q3)	125,01 (120; 130)	124,29 (120; 130)	0,47
ДАД, мм рт. ст. / Diastolic pressure, mmHg, Me (Q1; Q3)	82,3 (79; 88)	80,7 (79; 84)	0,20
тЭЖТ, мм / tEAT, mm, Me (Q1; Q3)	8,68 (7,0; 11,0)	4,77 (3,0; 6,0)	$p < 0,0001$

Примечание: ДАД – диастолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; ОБ – окружность бедер; ОТ – окружность талии; САД – систолическое артериальное давление; тЭЖТ – толщина эпикардиальной жировой ткани; ЭО – эпикардиальное ожирение.

Note: BMI – body mass index; EO – epicardial obesity; tEAT – thickness epicardial adipose tissue.

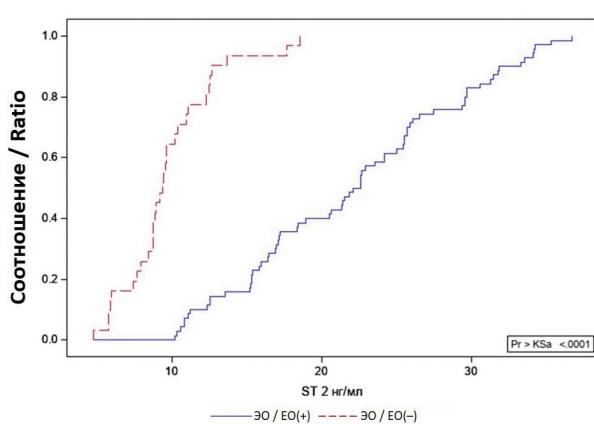


Рисунок 1. Различия показателей sST2 в группах ЭО(+) и ЭО(–)

Примечание: ЭО – эпикардиальное ожирение.

Figure 1. Differences in sST2 levels in the EO(+) and EO(–) groups

Note: EO – epicardial obesity.

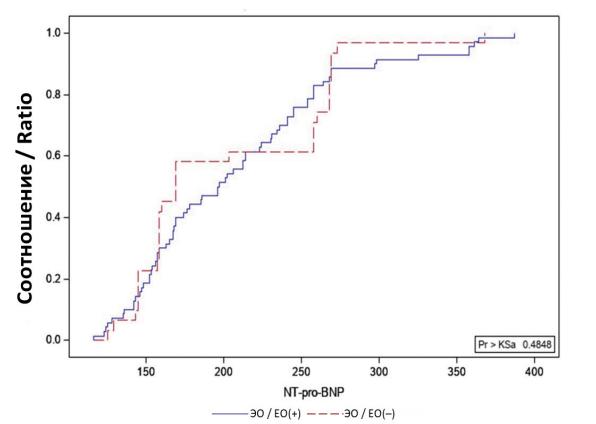


Рисунок 2. Различия показателей NT-proBNP в группах ЭО(+) и ЭО(–)

Примечание: ЭО – эпикардиальное ожирение.

Figure 2. Differences in NT-proBNP levels in the EO(+) and EO(–) groups

Note: EO – epicardial obesity.

29 299,88) пг/мл ($p < 0,0001$), коллаген III типа – 28 772,25 (19 366,40; 40 061,20) ($p < 0,0001$), TGF- β – 34,86 (28,76; 38,42) нг/мл ($p < 0,0001$), VEGFA – 61,92 (45,69; 88,78) пг/мл, ($p < 0,0001$), PICP – 629,01 (548,02; 698,50) пг/мл ($p < 0,0001$). Для оценки связи уровней sST2 и NT-proBNP с профибротическими факторами проведен ранговый корреляционный анализ по Спирмену (табл. 3).

В группе ЭО(+) выявлена статистически значимая связь только между sST2 и коллагеном III типа ($p = 0,01$). Между NT-proBNP и профибротическими факторами ни в группе ЭО(+), ни в группе ЭО(–) значимых взаимосвязей не обнаружено.

При проведении сравнительного анализа параметров механики ЛЖ зарегистрировано повышение времени до пика раскручивания ЛЖ в группе ЭО(+) (476,44 (411,0; 510,0) мсек в сравнении с 402,50 (415,0; 361,0) мсек в группе ЭО(–); $p = 0,03$)

Таблица 2. Результаты однофакторного регрессионного анализа для оценки предсказательной ценности тЭЖТ в отношении уровней биомаркеров СН в исследуемых группах

Table 2. The results of the one-factor regression analysis for the assessment of the predictive value of tEAT in relation to the levels of HF biomarkers in the groups

Показатель / Parameter	Итоговые значения регрессионного анализа / The final values of the regression analysis			
	sST2		NT-proBNP	
	ЭО / EO(+), n = 70	ЭО / EO(–), n = 31	ЭО / EO(+), n = 70	ЭО / EO(–), n = 31
R	0,59	0,145	0,135	0,079
Коэффициент детерминации / Coefficient of determination, R^2	0,35	0,21	0,018	0,006
Скорректированный коэффициент детерминации / Adjusted coefficient of determination, R^2	0,34	–0,013	0,004	–0,028
F (1,147)	68,57	0,627	1,27	0,184
p	0,005	0,435	0,264	0,671
Стандартная ошибка оценки / Standard error of the estimate	6,99	3,16	65,60	63,44

Примечание: ЭО – эпикардиальное ожирение.

Note: EO – epicardial obesity.

Таблица 3. Анализ корреляции между sST2 и NT-proBNP и профибротическими факторами

Биомаркер СН / Biomarker of HF	sST2		NT-proBNP	
	ЭО / EO(+), n = 70	ЭО / EO(–), n = 31	ЭО / EO(+), n = 70	ЭО / EO(–), n = 31
Маркер фиброза / Markers of fibrosis				
ММП-3/ MMP-3	r = 0,14 p = 0,25	r = 0,11 p = 0,57	r = 0,22 p = 0,07	r = 0,01 p = 0,94
Коллаген I типа / Type I collagen	r = 0,10 p = 0,39	r = 0,11 p = 0,55	r = 0,07 p = 0,51	r = 0,09 p = 0,62
Коллаген III типа / Type III collagen	r = 0,49 p = 0,01	r = 0,05 p = 0,78	r = 0,19 p = 0,12	r = 0,04 p = 0,54
PICP	r = 0,05 p = 0,66	r = 0,11 p = 0,54	r = 0,03 p = 0,79	r = 0,27 p = 0,13
VEGF-A	r = 0,11 p = 0,38	r = 0,19 p = 0,28	r = 0,16 p = 0,20	r = 0,13 p = 0,49
TGF- β	r = 0,12 p = 0,31	r = 0,04 p = 0,82	r = 0,18 p = 0,15	r = 0,27 p = 0,13

Примечания: ММП-3 – матриксная металлопротеиназа-3; СН – сердечная недостаточность; ЭО – эпикардиальное ожирение; PICP – проколлаген I C-концевого пропептида; TGF- β – трансформирующий фактор роста- β ; VEGFA – васкулоэндотелиальный фактор роста.

Note: EO – epicardial obesity; HF – heart failure; MMP-3 – matrix metalloproteinase-3; PICP – pro-collagen I C-terminal propeptide; TGF- β – transforming growth factor- β ; VEGFA – vascular endothelial growth factor.

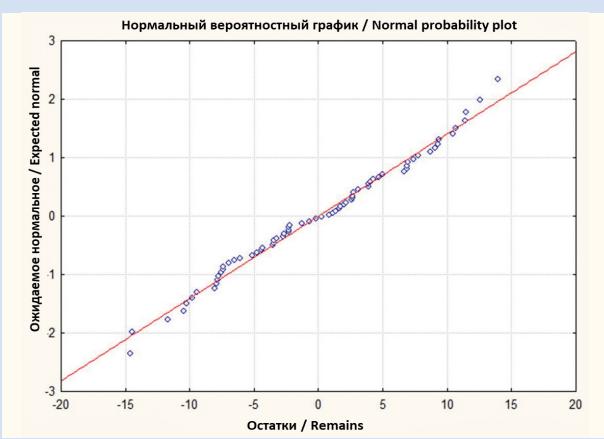


Рисунок 3. График однофакторного регрессионного анализа для оценки предсказательной ценности тЭЖТ в отношении sST2 в группе ЭО(+)

Figure 3. One-factor regression analysis for the assessment of the predictive value of tEAT in relation to sST2 in the EO group (+)

и скорости раскручивания ЛЖ ($-128,31$ ($-118,0$; $-142,0$) против $-89,68$ ($-78,75$; $-89,0$) градуса/ s^{-1} соответственно; $p = 0,002$). По показателям механики ЛЖ исследуемые группы отличий не имели: скручивание ($19,56$ ($17,36$; $22,0$) градуса в группе ЭО(+)) и $15,39$ ($11,8$; $21,0$) градуса в группе ЭО(-); $p = 0,14$), скорость скручивания ($118,70$ ($101,70$; $124,7$) против $97,25$ ($85,0$; $117,0$) градуса/ s^{-1} ; $p = 0,16$) и время до пика скручивания ($186,90$ ($148,0$; $224,0$) против $179,44$ ($131,0$; $214,0$) мсек соответственно).

С помощью корреляционного анализа по Спирмену оценена взаимосвязь значений параметров механики ЛЖ и уровня биомаркеров СН. В группе ЭО(+) выявлена значимая взаимосвязь скорости раскручивания ЛЖ с уровнем sST2 ($r = 0,35$; $p = 0,02$). С такими показателями, как скручивание ЛЖ ($r = 0,60$; $p = 0,62$), время до пика раскручивания ($r = 0,04$; $p = 0,70$), скорость скручивания ($r = 0,18$; $p = 0,13$) и время до пика скручивания ($r = 0,16$; $p = 0,19$) взаимосвязи не определено (рис. 3).

Обсуждение

Проблема диагностики ДД ЛЖ на доклиническом этапе крайне актуальна в настоящее время. Используемые на данный момент способы диагностики ДД ЛЖ не способствуют ее выявлению на ранней стадии, поэтому продолжается поиск новых неинвазивных методов диагностики патологии. В данном исследовании нами изучены особенности изменения уровня биомаркеров СН и их взаимосвязь с профибротическими факторами и параметрами механики ЛЖ у пациентов с ЭО. У больных ЭО выявлено статистически значимое повышение уровня sST2, тогда как уровни NT-proBNP были сопоставимы в изучаемых группах. Отсутствие повышение уровня NT-proBNP, вероятно, связано

с тем, что одним из критериев исключения пациентов из исследования было отсутствие явной ДД ЛЖ по данным ЭхоКГ. Повышение уровня sST2, вероятно, связано с тем, что у больных ЭО обнаружены начальные проявления фиброза миокарда, а следовательно, и доклиническая ДД ЛЖ, при этом изменение уровня NT-proBNP происходит при более выраженным фиброзе.

Полученные нами данные о влиянии ЭО на уровень sST2 при отсутствии воздействия на NT-proBNP согласуются с литературными данными. Так, в исследовании G. van Woerden и коллег выявлено, что у пациентов с симптомной СН (функциональный класс $\geq II$ по NYHA, фракция выброса ЛЖ $>40\%$) уровень NT-proBNP составил >125 нг/л и определены ЭхоКГ-доказательства ДД ЛЖ, дилатации ЛП и/или гипертрофии ЛЖ, однако значимой связи между тЭЖТ и NT-proBNP не обнаружено [14]. В работе итальянских ученых с помощью вестерн-блоттинга продемонстрировано, что висцеральная жировая ткань служит источником ST2 и кардиозащитных белков интерлейкина (ИЛ) 33, а при корреляционном анализе между тЭЖТ, ST2 и экспрессией ИЛ-33 в биоптатах ЭЖТ обнаружена линейная корреляция между ЭЖТ и молекулярной экспрессией ST2 ($r = 0,54$; $p < 0,0001$) и ИЛ-33 ($r = -0,50$; $p < 0,01$), что позволяет считать, что масса жира действительно участвует в регулировании ST2/ИЛ-33 [15].

Известно, что висцеральная жировая ткань (в том числе ЭЖТ) служит источником нейрогуморальных факторов, таких как фактор некроза опухоли- α , ИЛ-6, ИЛ-10, С-реактивный белок, которые запускают синтез ряда профибротических факторов, активирующих миокардиальные фибробласты [16]. Нами выявлена связь уровня коллагена III типа с уровнем sST2 в группе с ЭО. Литературные данные также подтверждают участие sST2 в развитии сердечного фиброза. Так, ранее показано, что сигнальный путь ИЛ-33/ST2 представляет собой систему биомеханической активации, тесно связанную с сердечным фиброзом. Когда кардиомиоциты растягиваются, sST2 высвобождается, нейтрализуя его лиганд ИЛ-33, который является ключевым компонентом в предотвращении фиброза. Любые изменения в геометрии или условиях нагрузки на сердце могут менять механическую нагрузку на кардиомиоциты, что приведет к их гипертрофии, усиленному отложению внеклеточного белка (развитию фиброза) и в конечном счете к СН [17].

При изучении особенностей изменения механики ЛЖ нами зарегистрирован рост скорости раскручивания ЛЖ и времени до пика раскручивания ЛЖ, характеризующих диастолическую функцию ЛЖ. Известно, что нарушение релаксации и увеличение жесткости миокарда приводят к развитию ДД ЛЖ, удлинению изоволюмической диастолы ЛЖ, медленному наполнению и повышению давления в конце диастолы [18], а следовательно, к развитию СН.

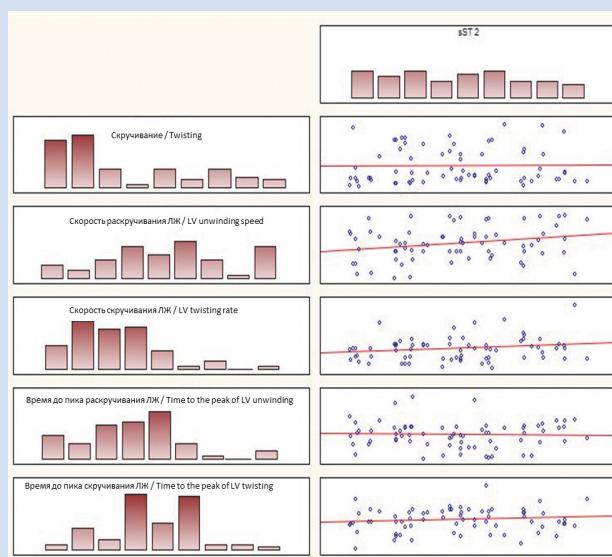


Рисунок 4. Результаты корреляционного анализа показателей механики левого желудочка (ЛЖ) и уровня sST2

Figure 4. Results of the correlation analysis between left ventricle (LV) mechanics and sST2 level

Изменение показателей скорости раскручивания ЛЖ и времени до пика раскручивания ЛЖ у больных ЭО, вероятно, подтверждает наличие доклинической ДД ЛЖ. Согласно данным M.K. Ahmed и коллег при ДД ЛЖ в первую очередь меняется показатель скорости раскручивания ЛЖ [19].

В представленном исследовании впервые оценена взаимосвязь параметров механики ЛЖ и уровня биомаркеров СН. На основании выявленной связи между скоростью раскручивания ЛЖ и уровнем sST2 в группе больных ЭО можно предположить, что изменение уровня ST2 может быть использовано для диагностики ДД ЛЖ на доклиническом этапе. Связь между sST2 и дисфункцией ЛЖ продемонстрирована в ряде исследований, однако взаимосвязь уровня циркулирующего sST2 и тяжести сердечного ремоделирования менее ясна. В исследовании S.L. Seliger и соавт. показано, что у пожилых пациентов с сохраненной фракцией выброса уровень sST2 связан с вероятностью бессимптомной ДД [20].

Ограничения исследования

Проведенное нами исследование имеет несколько ограничений. В первую очередь они связаны с проведением ЭхоКГ с использованием методики speckle-tracking imaging. Так, для speckle-tracking ЭхоКГ необходима аппаратура с максимальными возможностями для получения качественного изображения и определения правильной эндокардиальной границы; результаты исследования зависят от устройства, на котором проводят анализ, при этом полученные результаты не взаимозаменямы

среди различных производителей. Также одним из ограничений данного исследования является малая выборка пациентов. В связи с этим полученные данные могут быть основой более масштабных исследований.

Заключение

На основании выявленного изменения показателей механики скорости раскручивания ЛЖ и времени до пика раскручивания ЛЖ, а также повышения уровня профилактических факторов можно предположить у пациентов с ЭО доклиническую ДД ЛЖ. Отмечена взаимосвязь скорости раскручивания ЛЖ и sST2 в группе с ЭО, что позволяет считать данный биомаркер подходящим для диагностики ДД ЛЖ на ранних стадиях.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Конфликт интересов

О.В. Гриценко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Г.А. Чумакова входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». Е.Е. Бобровская заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности

Авторы выражают признательность «НЦ БИОСТАТИСТИКА» под руководством к. т. н. В.П. Леонова за проведение статистической обработки данных.

Информация об авторах

Гриценко Олеся Валерьевна, кандидат медицинских наук врач-кардиолог общебольничного отделения краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Алтайский краевой кардиологический диспансер», Барнаул, Российской Федерации; **ORCID** 0000-0001-5937-4128

Чумакова Галина Александровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Российской Федерации; **ORCID** 0000-0002-2810-6531

Бобровская Екатерина Евгеньевна, кандидат медицинских наук преподаватель кафедры 1-й хирургии усовершенствования врачей (сердечно-сосудистая хирургия) федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российской Федерации; **ORCID** 0000-0001-6401-096X

Author Information Form

Gritsenko Olesya V., PhD, Cardiologist at the General Hospital Department, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Altai Regional Cardiological Dispensary”, Barnaul, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5937-4128

Chumakova Galina A., PhD, Professor at the Department of Therapy and General Medical Practice, Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2810-6531

Bobrovskaya Ekaterina E., PhD, Lecturer at the 1st Department of Surgery (cardiovascular surgery), Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education “Kirov Military Medical Academy” of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6401-096X

Вклад авторов в статью

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

Author Contribution Statement

GOV – data collection and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ЧГА – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

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

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

BEE – data collection and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dunlay S., Pereira N., Kushwaha S. Contemporary strategies in the diagnosis and management of heart failure. Mayo Clin Proc. 2014; 89(5): 662-76. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.01.004.
2. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Козаренко А.А., Трубина Е.Н., Ушакова Т.Н. Эпикардиальное жировое депо: морфология, диагностика, клиническое значение. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2011; 3 (59):146-150.
3. Олейников В.Э., Голубева А.В., Галимская В.А., Барменкова Ю.А., Шиготарова Е.А., Бабина А.В. Спекл-трекинг эхокардиография в ранней диагностике хронической сердечной недостаточности после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Российский кардиологический журнал. 2021; 26(1): 4088. doi:10.15829/1560-4071-2021-4088.
4. Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т., Жбанов И.В., Никитин И.Г. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. Архив внутренней медицины. 2018; 8(5): 333-345. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345.
5. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M.C., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P.; ESC Scientific Document Group. 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. Eur Heart J. 2016 Jul 14;37(27):2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
6. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E., Drazner M.H. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary. Journal of the American College of Cardiology. 2013; 62(16): 1495–539. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.020.
7. Bayes-Genis A., de Antonio M., Vila J., Peñafiel J., Galán A., Barallat J. Head-to-Head Comparison of 2 Myocardial Fibrosis Biomarkers for LongTerm Heart Failure Risk Stratification: ST2 Versus Galectin-3. Journal of the American College of Cardiology. 2014; 63 (2): 158-166. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.020.
8. Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Трубина Е.В. Возможности speckle tracking-эхокардиографии для диагностики дисфункции миокарда. CardioСоматика. 2021; 12 (1): 5–10. doi: 10.26442/22217185.2021.1.200756.
9. Pieske B., Tschöpe C., de Boer R.A. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2019; 40(40): 3297-317.
10. Mitchell C., Rahko P.S., Blauwet L.A. ASE Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2019; 32(1):1-64. doi:10.1016/j.echo.2018.06.004.
11. Павлюкова Е.Н., Кужель Д.А. Скручивание левого желудочка при идиопатической блокаде левой ножке пучка Гиса. Российский кардиологический журнал. 2017; 7(147): 121–124. doi:10.15829/1560-4071-2017-7-121-124.
12. Ahmed M.K., Soliman M.A., Mena M.B. Relation of Diastolic Dysfunction to the LV Twist and Untwist Dynamic: Speckle Tracking Imaging Study. Int J Cardiovasc Res. 2019; 7:5. doi: 10.4172/2324-8602.1000362.
13. Iacobellis G., Willens H.J. Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications JASE. 2009; 22(12): 1311-9. doi: 10.1016/j.echo.2009.10.013.
14. van Woerden G., Gorter T.M., Westenbrink B.D. Epicardial fat in heart failure patients with mid-range and preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2018; 20: 1559-1566. doi: 10.1002/ejhf.1283.
15. Vianello E., Dozio E., Bandera F., Schmitz G., Nebuloni M. Dysfunctional EAT thickness may promote maladaptive heart remodeling in CVD patients through the ST2-IL33 system, directly related to EPAC protein expression. Sci Rep. 2019; 9: 10331. doi: 10.1038/s41598-019-46676-w.
16. Neilan T.G., Coelho-Filho O.R., Danik S.B. Cmr quantification of myocardial scar provides additive prognostic information in nonischemic cardiomyopathy. JACC. Cardiovascular imaging. 2013; 6:944–954. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.05.013.
17. Zhang T., Xu C., Zhao R., Cao Z. Diagnostic Value of sST2 in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Cardiovasc Med. 2021; 8: 697837.doi: 10.3389/fcvm.2021.697837.
18. Zhang Y., Shen-Yi Li, Juan-Juan Xie, Yuan Wu. Twist/untwist parameters are promising evaluators of myocardial mechanic changes in heart failure patients with preserved ejection fraction. Clin Cardiol. 2020; 43(6): 587–593. doi: 10.1002/clc.23353.
19. Ahmed M.K., Soliman M.A., Mena M.B. Relation of Diastolic Dysfunction to the LV Twist and Untwist Dynamic: Speckle Tracking Imaging Study. Int J Cardiovasc Res. 2019;7:5. doi: 10.4172/2324-8602.1000362.
20. Seliger S.L., Ginsberg E., Gottdiener J., Christenson R., DeFilippi C. Soluble ST2 and galectin-3 are associated with subclinical diastolic dysfunction in older adults. Paper presented at: American College of Cardiology (ACC) Scientific Sessions; March 29, 2014; Washington, DC

REFERENCES

1. Dunlay S., Pereira N., Kushwaha S. Contemporary strategies in the diagnosis and management of heart failure. Mayo Clin Proc. 2014; 89(5): 662-76. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.01.004.
2. Chumakova G.A., Veselovskaya N.G., Kozarenko A.A., Trubina E.N., Ushakova T.N. Epicardial fat depot: morphology, diagnosis, clinical significance. Heart: a journal for practitioners. 2011; 3(59):146-150. (In Russian)
3. Oleinikov V.E., Golubeva A.V., Galimskaya V.A., Barmenkova Yu.A., Shigotarova E.A., Babina A.V. Speckle-

- tracking echocardiography in the early diagnosis of heart failure after ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26(1): 4088. (In Russian) doi:10.15829/1560-4071-2021-4088.
4. Aliyeva A.M., Reznik E.V., Hasanova E.T., Zhabanov I.V., Nikitin I.G. Clinical value of blood biomarkers in patients with chronic heart failure. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018; 8(5): 333-345. (In Russian) doi:10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345
5. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M.C., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P.; ESC Scientific Document Group. 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. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
6. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E., Drazner M.H. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013; 62(16): 1495-539. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.020.
7. Bayes-Genis A., de Antonio M., Vila J., Peñafiel J., Galán A., Barallat J. Head-to-Head Comparison of 2 Myocardial Fibrosis Biomarkers for LongTerm Heart Failure Risk Stratification: ST2 Versus Galectin-3. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 63(2): 158-166. doi: 10.1016/j.
8. Gritsenko O.V., Chumakova G.A., Trubina E.V. Features of speckle tracking echocardiography for diagnosis of myocardial dysfunction. *Cardiosomatics*. 2021; 12 (1): 5-10. (In Russian) doi: 10.26442/22217185.2021.1.200756
9. Pieske B., Tschöpe C., de Boer R.A. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019; 40(40): 3297-317. doi:10.1093/eurheartj/ehz641.
10. Mitchell C., Rahko P.S., Blauwet L.A. ASE Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019; 32(1):1-64. doi:10.1016/j.echo.2018.06.004.
11. Pavlyukova E.N., Kuzhel D.A. Left ventricle torsion in an idiopathic His left branch block. *Russian Journal of Cardiology*. 2017; (7): 121-124. (In Russian) doi:10.15829/1560-4071-2017-7-121-124
12. Ahmed M.K., Soliman M.A., Mena M.B. Relation of Diastolic Dysfunction to the LV Twist and Untwist Dynamic: Speckle Tracking Imaging Study. *Int J Cardiovasc Res*. 2019; 7:5. doi: 10.4172/2324-8602.1000362.
13. Iacobellis G., Willens H.J. Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications *JASE*. 2009; 22(12): 1311-9. doi: 10.1016/j.echo.2009.10.013.
14. van Woerden G., Gorter T.M., Westenbrink B.D. Epicardial fat in heart failure patients with mid-range and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2018; 20: 1559-1566. doi: 10.1002/ejhf.1283.
15. Vianello E., Dozio E., Bandera F., Schmitz G., Nebuloni M. Dysfunctional EAT thickness may promote maladaptive heart remodeling in CVD patients through the ST2-IL33 system, directly related to EPAC protein expression. *Sci Rep*. 2019; 9: 10331. doi: 10.1038/s41598-019-46676-w.
16. Neilan T.G., Coelho-Filho O.R., Danik S.B. CMR quantification of myocardial scar provides additive prognostic information in nonischemic cardiomyopathy. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2013; 6:944-954. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.05.013.
17. Zhang T., Xu C., Zhao R., Cao Z. Diagnostic Value of sST2 in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8: 697837.doi: 10.3389/fcvm.2021.697837.
18. Zhang Y., Shen-Yi Li, Juan-Juan Xie, Yuan Wu. Twist/untwist parameters are promising evaluators of myocardial mechanic changes in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Clin Cardiol*. 2020; 43(6): 587-593. doi: 10.1002/clc.23353.
19. Ahmed M.K., Soliman M.A., Mena M.B. Relation of Diastolic Dysfunction to the LV Twist and Untwist Dynamic: Speckle Tracking Imaging Study. *Int J Cardiovasc Res*. 2019;7:5. doi: 10.4172/2324-8602.1000362.
20. Seliger S.L., Ginsberg E., Gottdiener J., Christenson R., DeFilippi C. Soluble ST2 and galectin-3 are associated with subclinical diastolic dysfunction in older adults. Paper presented at: American College of Cardiology (ACC) Scientific Sessions; March 29, 2014; Washington, DC

Для цитирования: Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Бобровская Е.Е. Сывороточные биомаркеры сердечной недостаточности и параметры механики левого желудочка в ранней диагностике диастолической дисфункции у пациентов с эпикардиальным ожирением. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2023;12(1): 6-15. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-6-15

To cite: Gricenko O.V., Chumakova G.A., Bobrovskaya E.E. Serum biomarkers and left ventricular mechanics in the diagnosis of diastolic dysfunction in patients with epicardial obesity. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2023;12(1): 6-15. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-6-15

УДК 616.127-005.8:616.911

DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-1-16-24

РЕЗУЛЬТАТЫ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОЕКТА ПО БОРЬБЕ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В РЕГИОНАЛЬНОМ СОСУДИСТОМ ЦЕНТРЕ

О.О. Пантелейев, С.В. Демьянов, Е.В. Вышлов, В.В. Рябов

Научно-исследовательский институт кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012

Основные положения

- В статье представлен анализ результатов реализации проекта по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями в региональном сосудистом центре, основанный на изменении характеристики умерших больных. Исследование позволило определить изменения в структуре летальности, влияние внедрения новых лечебно-диагностических методик и административных решений на изменение летальности, а также аспекты, препятствующие дальнейшему снижению летальности.

Цель

Оценить результаты внедрения новых организационно-методических подходов при инфаркте миокарда (ИМ) в региональном сосудистом центре.

Материалы и методы

Проанализированы данные электронных таблиц, которые вели в онлайн-режиме в отделении неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ, информация из базы данных отделения, содержащая анамнестические и клинические данные о больных, а также журналы учета летальных исходов в 2014 и 2019 гг.

Результаты

С 2014 до 2019 г. частота чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) при ИМ увеличилась с 48 до 67,4% ($p<0,05$): частота первичного ЧКВ при инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST (STEMI) – с 24 до 32% ($p<0,001$), общая частота ЧКВ при STEMI (первичная + спасительная + отсроченная) – с 59,6 до 73% ($p<0,05$), частота ЧКВ при инфаркте миокарда без элевации сегмента ST (NSTEMI) – с 23,9 до 43,9% ($p<0,001$), частота использования внутриаортальной баллонной контрпульсации – с 0,6 до 1,5% ($p<0,05$), частота проведения искусственной вентиляции легких не изменилась – 8,3 и 8,5% соответственно; начало широкое использование тикагрелора и прасугрела. За это же время госпитальная летальность при ИМ снизилась с 9,8 до 8,0% ($p>0,05$). Это произошло за счет снижения летальности при STEMI с 10,7 до 7,7% ($p = 0,047$); при NSTEMI изменения летальности не зафиксировано: 8 и 9% соответственно. Отказ от стрептокиназы в пользу других методов коронарной реперфузии ассоциирован со снижением госпитальной летальности при STEMI.

Заключение

Внедрение и расширение применения современных инвазивных и лекарственных технологий привело к снижению летальности при STEMI. Эффективность дальнейшего увеличения количества имеющихся инвазивных процедур – ЧКВ, внутриаортальной баллонной контрпульсации и искусственной вентиляции легких – для снижения летальности при ИМ представляется сомнительной.

Ключевые слова

Инфаркт миокарда • Летальность • Чрескожное коронарное вмешательство • Искусственная вентиляция легких • Внутриаортальная баллонная контрпульсация

Поступила в редакцию: 05.10.2022; поступила после доработки: 17.11.2022; принята к печати: 02.12.2022

OUTCOME OF IMPLEMENTATION OF THE PROJECT AIMED TO PREVENT CARDIOVASCULAR DISEASES IN THE REGIONAL VASCULAR CENTER

О.О. Пантелейев, С.В. Демьянов, Е.В. Вышлов, В.В. Рябов

Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, 111A, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012

Для корреспонденции: Олег Олегович Пантелейев, panteleev.o.o@yandex.ru; адрес: ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012

Corresponding author: Oleg O. Panteleev, panteleev.o.o@yandex.ru; address: 111A, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012

Highlights

- The article presents an analysis of the outcome of the project dedicated to cardiovascular disease prevention in the Regional Vascular Center, the analysis involved the assessment of changes in the characteristics of deceased patients. The study made it possible to identify changes in mortality rate, the impact of new diagnostic and treatment techniques and administrative decisions on the change in mortality, as well as aspects that prevent further reduction in mortality.

Aim To assess the results of the implementation of new methodological approaches to cardiovascular diseases prevention, myocardial infarction in particular, in the Regional Vascular Center.

Methods The study involved the analysis of the data (entered in real time) from the Emergency Cardiac Care Department of the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, and data from the Department's database containing anamnestic and clinical characteristics of patients, and recording of deaths in the period from 2014 to 2019. Statistical data processing was performed using the StatSoft Statistica software (ver. 10.0).

Results From 2014 to 2019, percutaneous coronary intervention (PCI) in myocardial infarction (MI) increased from 48 to 67.4% ($p<0.05$); the primary PCI in MI with ST segment elevation (STEMI) increased from 24% to 32% ($p<0.001$), the overall frequency of PCI in STEMI (primary + rescue + delayed) increased from 59.6% to 73% ($p<0.05$); PCI in MI without ST segment elevation (NSTEMI) increased from 23.9% to 43.9% ($p<0.001$), the frequency of intra-aortic balloon counterpulsation increased from 0.6% to 1.5% ($p<0.05$), the frequency of mechanical ventilation did not change (8.3 and 8.5%), moreover the widespread use of ticagrelor and prasugrel was noted. At the same time, hospital mortality of patients with MI decreased from 9.8 to 8.0% ($p>0.05$): in patients with STEMI it decreased from 10.7% to 7.7% ($p = 0.047$), in patients with NSTEMI there was no change in mortality, it remained equal to 8–9%. Implementation of coronary reperfusion strategies that do not involve streptokinase is associated with a decrease in hospital mortality of patients with STEMI.

Conclusion The widespread introduction of modern invasive and medicinal technologies has led to a decrease in mortality of patients with STEMI. Further increasing the number of available invasive procedures – PCI, intra-aortic balloon counterpulsation and mechanical ventilation for the purposes of reducing mortality of patients with MI seems questionable.

Keywords Acute myocardial infarction • Mortality • PCI • Mechanical ventilation • IABC

Received: 05.10.2022; received in revised form: 17.11.2022; accepted: 02.12.2022

Список сокращений

ВАБК – внутриаортальная баллонная контрапульсация	ОНК – отделение неотложной кардиологии
ИВЛ – искусственная вентиляция легких	ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ИМ – инфаркт миокарда	NSTEMI – инфаркт миокарда без элевации сегмента ST
	STEMI – инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST

Введение

Одной из целей федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» является снижение больничной летальности от инфаркта миокарда (ИМ) в среднем по России с 13,2% в 2017 г. до 8% к 2024 г.¹. Для этого предусмотрены мероприятия по переоснащению региональных сосудистых центров и первичных сосудистых отделений. Кроме материально-технического оснащения кардиологи-

ческих отделений на конечный результат их работы значительное влияние оказывают эффективность использования лечебно-диагностического оборудования и выполнение клинических рекомендаций по ИМ, которые регулярно обновляются [1, 2]. Также на госпитальную летальность влияет клинико-анамнестическая характеристика поступающих больных, которая постепенно меняется под влиянием социально-экономических условий жизни

¹ Паспорт федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями». Режим доступа: https://static-0.minskdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/046/710/original/FP_Bor'ba_s_serdchno-sosudistymi_zabolevaniyami.pdf?1565344425

и амбулаторного лечения хронических заболеваний. Известно, что одним из способов оценки качества лечения больных ИМ, определения уровня внедрения национальных и мировых рекомендаций в рутинную практику являются организация и проведение наблюдательных регистров. Отделение неотложной кардиологии (ОНК) НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра – типичный региональный сосудистый центр, на примере которого можно оценить эффективность воздействия современных технологий на госпитальную летальность при ИМ.

Цель работы – оценить результаты внедрения новых организационно-методических подходов при ИМ в региональном сосудистом центре.

Задачи:

- выявить демографические и клинические тренды среди больных ИМ, госпитализированных с ИМ в 2014 и 2019 гг.;
- оценить влияние изменений в рутинной практике регионального сосудистого центра на летальность за период с 2014 по 2019 г.;
- определить возможные пути дальнейшего снижения летальности.

Материалы и методы

Проанализированы данные электронных таблиц, которые вели в онлайн-режиме в ОНК НИИ кардиологии Томского НИМЦ, а также журналы учета летальных исходов в 2014 и 2019 гг. и информация из базы данных отделения, содержащая анамнестические и клинические данные о больных. Для создания базы использована программа для работы с электронными таблицами Microsoft Excel 2010. Статистическую обработку данных производили с помощью программного пакета для статистического анализа Statistica 10.0 (StatSoft, США). Для выявления влияния изменений в подходах к лечению ИМ на летальность применяли корреляционный анализ Спирмена. Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Организационно-методические изменения за анализируемый период

В настоящее время ОНК полностью укомплектован лечебно-диагностическим оборудованием и по штатному расписанию в соответствии с приказом МЗ РФ № 918н от 15.11.2012². В состав ОНК входит группа реанимации и интенсивной терапии 2-го уровня. В отличие от 1-го уровня, который предполагает наличие только мониторирования электрокардиограммы и неинвазивного мониторирования артериального давления, палата реанимации 2-го

уровня должна иметь возможность инвазивного мониторинга гемодинамики, проведения аппаратной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), временной электрокардиостимуляции и использования чрескожных устройств механической поддержки кровообращения – как минимум внутриаортальной баллонной контрапульсации (ВАБК) [3]. Существует понятие реанимационной палаты 3-го уровня, которое определяет наличие аппарата экстракорпоральной мембранный оксигенации и оформление противошоковой палаты, но в ОНК НИИ кардиологии Томского НИМЦ таких возможностей пока нет.

С 2014 г. количество коек в палате реанимации ОНК увеличилось с 12 до 17, при этом усилилась круглосуточная врачебная бригада: к двум анестезиологам-реаниматологам добавился врач-кардиолог, а также количество среднего медицинского персонала увеличилось – с трех до четырех круглосуточно. За этот период изменилась маршрутизация пациентов, при которой больных в порядке санитарной авиации переводят из первичных сосудистых центров в региональный центр для чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Согласно утвержденной маршрутизации, в отделении осуществляют прием пациентов с острым коронарным синдромом: инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST (STEMI), инфарктом миокарда без элевации сегмента ST (NSTEMI) и нестабильной стенокардией. В течение последних 6 лет отмечен рост количества ежегодного поступления таких больных с 1 304 до 1 376, в том числе пациентов с ИМ с 804 до 1 202 (табл. 1) вследствие увеличения числа больных STEMI с 554 до 981, при этом количество NSTEMI не увеличилось: 250 и 221 пациент. Соответственно, зарегистрировано более чем двукратное преобладание количества больных STEMI над пациентами с NSTEMI. Средний возраст больных за эти годы не изменился. Обнаружено увеличение доли лиц с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и постинфарктным кардиосклерозом, т. е. по этим показателям пациенты стали более «тяжелыми». При этом доля больных, у которых ИМ осложнился отеком легких или кардиогенным шоком, в динамике значимо не изменилась: 6 против 7,6% и 11,4 против 11,6% в 2014 и 2019 гг. соответственно.

Доля больных STEMI, получивших тромболитическую терапию, в 2019 г. по отношению к 2014 г. снизилась с 38,6 до 26,8% ($p < 0,05$) (табл. 2). При этом доля лиц, получивших ЧКВ после тромболизиса в рамках фармакоинвазивной стратегии реинфузии, выросла с 65,4 до 82,1% ($p < 0,05$). Соответственно, при STEMI увеличилась частота первичного ЧКВ с 24 до 32% ($p < 0,001$). Кроме того, удалось уменьшить среднее время боль-баллон

² Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 918н. Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9130-prikaz->

с 556 до 366 мин, но без статистической значимости этого различия. Таким образом, общая частота ЧКВ при STEMI (первичное + спасительное + отсроченное) выросла с 59,6 до 73% ($p<0,05$). Оставшиеся 27% – пациенты без показаний к реваскуляризации миокарда (необструктивный коронарный атеросклероз), с показаниями к отсроченному аортокоронарному шунтированию и противопоказаниями для коронарной ангиографии/реваскуляризации.

Доля больных NSTEMI, подвергаемых ЧКВ, за анализируемый период увеличилась на 58%: с 23,9 до 43,9% ($p<0,001$). Аортокоронарное шунтирование проводили только при NSTEMI: 11 и 9 случаев в 2014 и 2019 гг. соответственно, что составляет по 4% этих пациентов. Количество проведенных ИВЛ в 2014 и 2019 гг. составило 67 и 102 случая соответственно, т. е. частота ИВЛ при ИМ не изменилась – 8,3 и 8,5%, при этом средняя продолжительность

Таблица 1. Клинико-анамнестические характеристики больных при поступлении
Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of patients at admission

Показатель / Parameter	2014 год / year	2019 год / year	p
Острый коронарный синдром, всего / Acute coronary syndrome in total, n	1 304	1 376	>0,05
В том числе / Including:			
STEMI, n	544	981	<0,05
NSTEMI, n	260	221	>0,05
Возраст, лет / Age, year	65,3±13,1	65,8±12,5	>0,05
Курение / Smoking, %	29	41	<0,05
Ожирение / Obesity, %	15	34	<0,05
Сахарный диабет / Diabetes mellitus, %	9	25	<0,05
Хроническая болезнь почек / Chronic kidney disease, %	34	37	>0,05
Постинфарктный кардиосклероз / MI in anamnesis, %	8	33	<0,05
Killip III у пациентов с ИМ / patients with Killip III MI, %	6	7,6	>0,05
Killip IV у пациентов с ИМ / patients with Killip III MI, %	11,4	11,6	>0,05

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда; NSTEMI – инфаркт миокарда без элевации сегмента ST; STEMI – инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST.

Note: MI – myocardial infarction; NSTEMI – myocardial infarction without ST segment elevation; STEMI – myocardial infarction with ST segment elevation.

Таблица 2. Организационно-методические изменения
Table 2. Organizational and methodological changes

Показатель / Parameter	2014 год / year	2019 год / year	p
Частота ЧКВ при ИМ / PCI in MI, %	48	67,4	<0,05
Частота ЧКВ при STEMI / PCI in STEMI, %	59,6	73	<0,05
Частота первичного ЧКВ при STEMI / Primary PCI in STEMI, %	24	32	<0,001
Среднее время боль-баллон при первичном ЧКВ, мин / Pain-to-balloon time in primary PCI, min	556	366	>0,05
Частота тромболизиса при STEMI / Thrombolysis in STEMI, %	39	27	<0,05
Частота ЧКВ при NSTEMI / PCI in NSTEMI, %	23,9	43,9	<0,001
Частота АКШ при NSTEMI / CABG in NSTEMI, %	4	4	>0,05
Частота ИВЛ при ИМ / MV in MI, %	8,3	8,5	>0,05
Частота ВАБК при ИМ / IABC in MI, %	0,6	1,5	<0,05
Частота применения блокаторов P2Y12-рецепторов тромбоцитов / Frequency of P2Y12 receptor inhibitors administration, %: клопидогрел / clopidogrel	Нет данных / No data available	47	
тиагрелор / ticagrelor		46	
prasugrel / prasugrel		7	>0,05

Примечание: АКШ – аортокоронарное шунтирование; ВАБК – внутриаортальная баллонная контрапульсация; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ИМ – инфаркт миокарда; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; NSTEMI – инфаркт миокарда без элевации сегмента ST; STEMI – инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST.

Note: CABG – coronary artery bypass grafting; IABC – intra-aortic balloon counterpulsation; MI – myocardial infarction; MV – mechanical ventilation; NSTEMI – myocardial infarction without ST segment elevation; PCI – percutaneous coronary intervention; STEMI – myocardial infarction with ST segment elevation.

ИВЛ уменьшилась с 6,7 до 5,1 сутки ($p>0,05$). Количества проведенных ВАБК составило 5 и 18 случаев в год, т.е. частота увеличилась с 0,6 до 1,5% ($p<0,05$) в 2014 и 2019 гг. соответственно. В лекарственной противотромботической терапии также отмечены значительные изменения: если в 2014 г. мы только начинали использовать тикагрелор (точных цифр не имеем), то в 2019 г. этот антиагрегант назначали уже в 46% случаев, 7% пациентов принимали прагсугрел, и только остальные – клопидогрел.

Результаты

На фоне возросшего числа госпитализаций больных ИМ количество умерших также имело тенденцию к росту: 79 и 96 случаев в 2014 и 2019 гг. соответственно, что непропорционально увеличению числа поступивших пациентов с ИМ. В результате изменения этого соотношения летальность при ИМ снизилась с 9,8 в 2014 г. до 8,0% в 2019 г., т.е. относительное снижение летальности составило более 18%, но без достижения статистической значимости этой динамики. Данное изменение обусловлено уменьшением летальности за указанный период в группе больных STEMI с 10,7 до 7,7% ($p = 0,047$), тогда как летальность в группе больных NSTEMI не изменилась, составив 8 и 9% (табл. 3).

Среди пациентов, которым проводили ИВЛ, летальность составила 61 и 58% в 2014 и 2019 гг. соответственно, т.е. практически не изменилась. Также за исследуемый период не обнаружено динамики летальности при выполнении ВАБК: 50 и 77%.

Соотношение мужчин и женщин среди умерших от ИМ за период наблюдения не изменилось: 60/40% в 2014 г. и 50/50% в 2019 г. Статистически значимых отличий в возрастной структуре летальности за анализируемые годы не выявлено (рис. 1). Абсолютное большинство умерших от ИМ составили пациенты в возрасте старше 60 лет: 86,5 и 85,5%. Индекс риска летального исхода GRACE у больных NSTEMI не изменился: 7,5 и 7,8% в 2014 и 2019 гг. соответственно. При этом индекс GRACE у умерших больных в эти годы был ожидаемо значительно выше, чем у выживших: 19,8 против 6,4% и 31,4 против 5,4% соответственно.

Таблица 3. Результаты лечения
Table 3. Treatment outcome

Показатель / Parameter	2014 год / year	2019 год / year	p
Летальность при ИМ / Mortality of patients with MI, %	9,8	8	>0,05
Летальность при STEMI / Mortality of patients with STEMI, %	10,7	7,7	<0,05
Летальность при NSTEMI / Mortality of patients with NSTEMI, %	8	9	>0,05
Летальность среди больных с ИВЛ / Mortality of patients with MV, %	61	58	>0,05
Летальность среди больных с ВАБК / Mortality of patients with IABC, %	50	77	>0,05

Примечание: ВАБК – внутриаортальная баллонная контрпульсация; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ИМ – инфаркт миокарда; NSTEMI – инфаркт миокарда без элевации сегмента ST; STEMI – инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST.

Note: IABC – intra-aortic balloon counterpulsation; MI – myocardial infarction; MV – mechanical ventilation; NSTEMI – myocardial infarction without ST segment elevation; STEMI – myocardial infarction with ST segment elevation.

Продолжительность госпитализации среди умерших больных за анализируемый период не изменилась: до 6 ч умирали от 15 до 30% пациентов, от 6 до 24 ч – еще от 15 до 26%, остальные – позже (рис. 2). Преобладающей причиной смерти больных ИМ являлся истинный кардиогенный шок: 68 и 86% случаев в 2014 и 2019 гг. соответственно.

При ежегодном анализе связей между частотой различных методов коронарной реперфузии, их эффективностью и летальностью обнаружено, что снижение частоты применения стрептокиназы коррелировало с уменьшением количества неэффективного тромболизиса ($R = 0,828$; $p = 0,041$). Сокращение случаев применения стрептокиназы

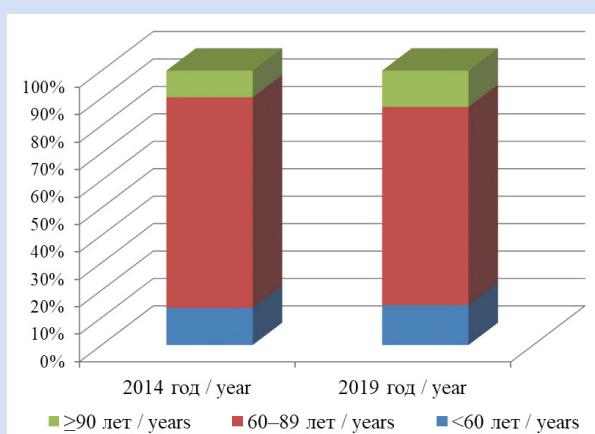


Рисунок 1. Возрастной состав умерших больных
Figure 1. Age composition of the dead patients

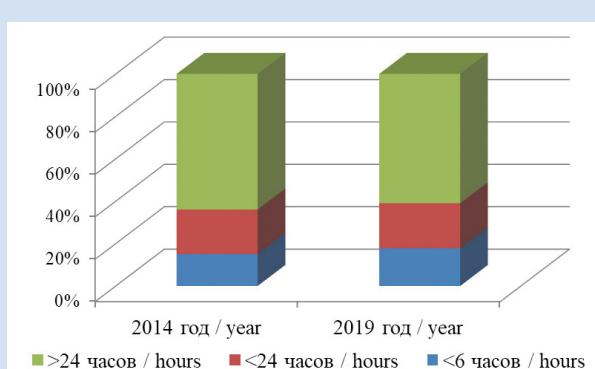


Рисунок 2. Длительность госпитализации умерших больных
Figure 2. Length of hospital stay of the dead patients

имело прямую корреляционную связь со снижением летальности при STEMI ($R = 0,985$; $p = 0,0003$) (рис. 3).

Обсуждение

За анализируемый период определено увеличение количества поступающих больных ИМ. Вероятно, это является результатом не столько увеличения общего количества данных пациентов, сколько изменившейся маршрутизацией, при которой максимальное количество лиц госпитализируют в специализированные кардиологические стационары. Двукратное преобладание больных STEMI над NSTEMI в течение последних трех лет обусловлено соответствующим распределением этих больных между сосудистыми центрами. Ключевым результатом служит достигнутое снижение летальности при ИМ. С учетом того что характеристики госпитализированных пациентов не улучшились, а по сопутствующим заболеваниям даже стали несколько хуже, это снижение следует рассматривать как результат изменения организационно-методических подходов к лечению, в первую очередь в отношении STEMI, при котором летальность оказалась ниже, чем в региональных сосудистых центрах в 2017 г. в среднем по РФ: 7,7 против 9% [4]. По частоте выполнения ЧКВ при ИМ и госпитальной летальности мы достигли целевых показателей, которые должны быть получены в среднем по России к 2024 г. (цель: частота ЧКВ 60%, госпитальная летальность 8%)1.

При анализе результата по стрептокиназе важно учитывать, что ее негативное влияние выявле-

но не в сравнении с отсутствием реперфузионных мероприятий, а на фоне введения тенектеплазы и первичного ЧКВ. Таким образом, в рутинной клинической практике еще раз подтверждено преимущество двух последних методов реперфузионной терапии перед стрептокиназой.

Основной причиной смерти при ИМ остается кардиогенный шок. Мы достигли 50% использования ВАБК от всех случаев этого осложнения. Во-первых, это значительно выше, чем в зарубежных регистрах [5], во-вторых, согласно современным клиническим рекомендациям, рутинное использование ВАБК не рекомендовано [1]. Следовательно, перспективы дальнейшего широкого использования этого метода механической поддержки сомнительны. Теоретически более эффективным должно быть применение механических устройств-насосов-обходов левого желудочка типа Impella, но результаты исследований пока не показали их преимуществ перед ВАБК [6]. Еще один возможный метод механической поддержки кровообращения при кардиогенном шоке – экстракорпоральная мембранный оксигенатор, которая не только поддерживает циркуляцию, но и обеспечивает оксигенацию, т. е. выступает заменителем/помощником всего комплекса «сердце – легкие». В настоящее время проводят несколько небольших исследований по эффективности/безопасности указанного метода лечения [7, 8], до завершения которых оснований для рутинного использования этого способа лечения также нет.

Рассматривать ИВЛ как способ дальнейшего снижения летальности при ИМ нет оснований, так как ее продолжают активно применять согласно рекомендациям и частота использования растет пропорционально увеличению количества пациентов.

Обращают на себя внимание существенный рост частоты ЧКВ при NSTEMI (на 58%) и отсутствие соответствующего снижения летальности, что можно объяснить относительно низким риском этих больных по шкале GRACE. Вероятно, положительный эффект ЧКВ возможно обнаружить только при длительном наблюдении за пациентами. Согласно шкале GRACE, риск госпитальной летальности у умерших больных был значительно выше, чем в общей группе. Данная шкала разработана

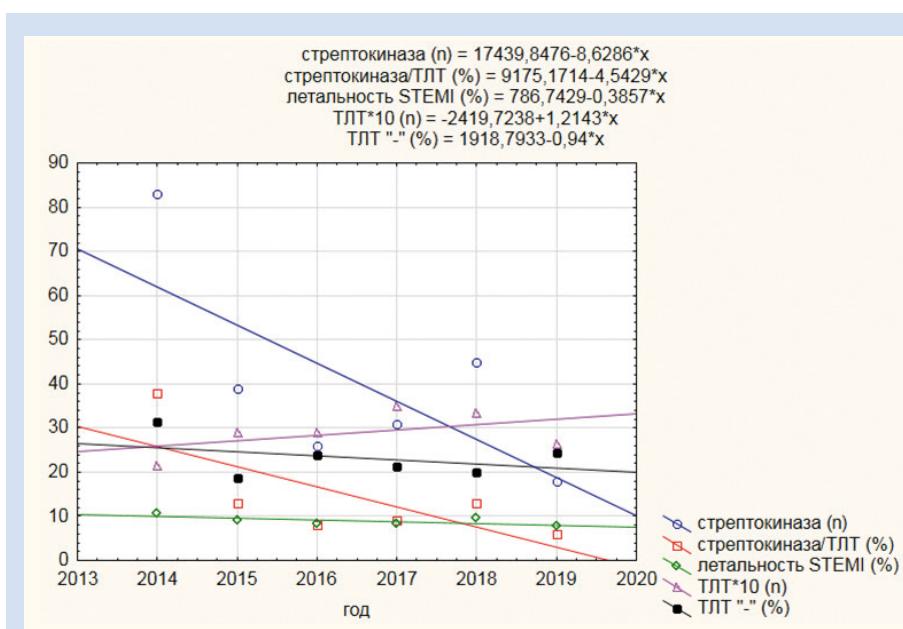


Рисунок 3. Взаимосвязь динамики летальности STEMI и применения стрептокиназы
Примечание: ТЛТ – тромболитическая терапия / thrombolysis; ТЛТ «–» – тромболизис без реперфузий / thrombolysis without reperfusion; STEMI – инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST.

Figure 3. The relationship between the dynamics of mortality of patients with STEMI and the administration of streptokinase
Note: STEMI – myocardial infarction with ST segment elevation.

более 10 лет назад [9] – за это время медикаментозная терапия и хирургическая техника существенно изменились. В последних рекомендациях Европейского общества кардиологов по NSTEMI класс рекомендации по использованию этой шкалы снизился с I до IIa, поскольку ее рутинное ее применение не продемонстрировало дополнительных улучшений исходов заболевания при лечении, основанном на клинических рекомендациях [2]. При этом шкала GRACE остается эффективным прогностическим инструментом определения риска летального исхода.

Частота выполнения аортокоронарного шунтирования при NSTEMI за анализируемый период не изменилась и составляет около 4%, в то время как за рубежом этот показатель достигает 11% [10], поэтому вопрос об увеличении частоты проведения этой операции в настоящее остается открытым, хотя есть большие сомнения, что это увеличение сможет снизить госпитальную летальность, так как резкое повышение частоты ЧКВ не привело к этому результату. Вероятно, результат указанных операций можно обнаружить при длительном наблюдении.

Таким образом, складывается впечатление, что эффективность использования представленных в клинической практике инвазивных и консервативных методов лечения достигла предела. Для дальнейшего снижения летальности при ИМ необходимо уменьшать время от начала заболевания до поступления в стационар, а также обсуждать и исследовать новые технологии. С учетом того что большое значение для результатов лечения имеет исходное клинико-анамнестическое состояние пациентов, а при сравнении регистра ОНК НИИ кардиологии Томского НИМЦ с европейским выявлено, что наши пациенты значительно более коморбидны, чем в европейских странах, уже на момент поступления в стационар [11], актуальной остается задача более эффективных профилактики и лечения хронических заболеваний до развития инфаркта миокарда.

Заключение

За последние 6 лет частота ЧКВ при остром ИМ увеличилась с 48 до 67,4% ($p<0,05$), частота первичного ЧКВ при STEMI – с 24 до 32% ($p<0,001$), общая частота ЧКВ при STEMI (первичная + спасительная + отсроченная) – с 59,6 до 73% ($p<0,05$), частота ЧКВ при NSTEMI – с 23,9 до 43,9%

Информация об авторах

Пантелейев Олег Олегович, младший научный сотрудник отделения неотложной кардиологии научно-исследовательского института кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), Томск, Российская Федерация; ORCID 0000-0001-5152-2106

($p<0,001$), частота использования ВАБК – с 0,6 до 1,5% ($p<0,05$); начато широкое использование тикагрелора и прасугрела. За это же время госпитальная летальность при ИМ снизилась с 9,8 до 8,0% ($p>0,05$); при STEMI – с 10,7 до 7,7% ($p = 0,047$), при NSTEMI изменения летальности не отмечено – 8–9%. Отказ от стрептокиназы в пользу других методов коронарной реперфузии ассоциирован со снижением госпитальной летальности при STEMI. Эффективность дальнейшего увеличения количества имеющихся инвазивных процедур – ЧКВ, ВАБК и ИВЛ – для уменьшения уровня летальности при ИМ представляется сомнительной. Возможные и обсуждаемые пути дальнейшего сокращения летальности при ИМ: уменьшение времени до госпитализации, что требует постоянной информационной кампании среди населения о клинических проявлениях острого коронарного синдрома; организация противошоковой палаты и поиск клинических ситуаций, стадий кардиогенного шока или гемодинамического профиля, при которых способы механической поддержки кровообращения – ВАБК, обход левого желудочка и экстракорпоральная мембранные оксигенация – могут быть наиболее эффективны.

Благодарности

Авторы выражают благодарность врачам – анестезиологам-реаниматологам группы реанимации и интенсивной терапии ОНК НИИ кардиологии Томского НИМЦ за участие в лечении включенных в анализ пациентов: В.А. Столярову, С.И. Шароварникову, Б.М. Корниенко, В.Ю. Слободянскому, С.С. Панасюку, В.В. Кирилину, Н.Ю. Свиридову, А.Ф. Шарифулину, А.Ю. Филиппову, И.В. Кравченко, К.С. Козулину и Д.В. Аникиной.

Конфликт интересов

О.О. Пантелейев заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.В. Демьянов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Вышлов заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.В. Рябов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Author Information Form

Panteleev Oleg O., Junior Researcher at the Emergency Cardiac Care Department, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; ORCID 0000-0001-5152-2106

Демьянов Сергей Витальевич, заведующий отделением неотложной кардиологии научно-исследовательского института кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5556-3260

Вышлов Евгений Викторович, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии научно-исследовательского института кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3699-4807

Рябов Вячеслав Валерьевич, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии научно-исследовательского института кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4358-7329

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

VEV – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

RVV – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A.L.P., Crea F., Goudevenos J.A., Halvorsen S., Hindricks G., Kastrati A., Lenzen M.J., Prescott E., Roffi M., Valgimigli M., Varenhorst C., Vranckx P., Widimský P.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393..
2. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L., Dendale P., Dorobantu M., Edvardsen T., Folliguet T., Gale C.P., Gilard M., Jobs A., Jüni P., Lambrinou E., Lewis B.S., Mehilli J., Meliga E., Merkely B., Mueller C., Roffi M., Rutten F.H., Sibbing D., Siontis G.C.M.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-1367.
3. Bonnefoy-Cudraz E., Bueno H., Casella G., De Maria E., Fitzsimons D., Halvorsen S., Hassager C., Iakobishvili Z., Magdy A., Marandi T., Mimoso J., Parkhomenko A., Price S., Rokytka R., Roubille F., Serpytis P., Shimony A., Stepinska J., Tint D., Trendafilova E., Tubaro M., Vrints C., Walker D., Zahger D., Zima E., Zukermann R., Lettino M.
- Editor's Choice - Acute Cardiovascular Care Association Position Paper on Intensive Cardiovascular Care Units: An update on their definition, structure, organisation and function. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018;7(1):80-95. doi: 10.1177/2048872617724269.
4. Бойцов С.А., Демкина А.Е., Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе. *Кардиология*. 2019;59(3):53-59. doi:10.18087/cardio.2019.3.10242
5. Combes A., Price S., Slutsky A.S., Brodie D. Temporary circulatory support for cardiogenic shock. *Lancet*. 2020;396(10245):199-212. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31047-3.
6. Ouweneel D.M., Eriksen E., Sjauw K.D., van Dongen I.M., Hirsch A., Packer E.J., Vis M.M., Wykrzykowska J.J., Koch K.T., Baan J., de Winter R.J., Piek J.J., Lagrand W.K., de Mol B.A., Tijssen J.G., Henriques J.P. Percutaneous Mechanical Circulatory Support Versus Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(3):278-287. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.022.
7. Karami M., den Uil C.A., Ouweneel D.M., Scholte N.T., Engström A.E., Akin S., Lagrand W.K., Vlaar A.P., Jewbali L.S., Henriques J.P. Mechanical circulatory support in cardiogenic shock from acute myocardial infarction: Impella CP/5.0 versus ECMO. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9(2):164-

24 Outcome of the project aimed to prevent cardiovascular diseases

172. doi: 10.1177/2048872619865891.
8. Thiele H., Freund A., Gimenez M.R., de Waha-Thiele S., Akin I., Pöss J., Feistritzer H.J., Fuernau G., Graf T., Nef H. et al.; ECLS-SHOCK Investigators. Extracorporeal life support in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock - Design and rationale of the ECLS-SHOCK trial. *Am Heart J.* 2021;234:1-11. doi: 10.1016/j.ahj.2021.01.002.
9. Al-Zaiti S.S., Faramand Z., Alrawashdeh M.O., Sereika S.M., Martin-Gill C., Callaway C. Comparison of clinical risk scores for triaging high-risk chest pain patients at the emergency department. *Am J Emerg Med.* 2019;37(3):461-467.
10. Yerokun B.A., Williams J.B., Gaca J., Smith P.K., Roe M.T. Indications, algorithms, and outcomes for coronary artery bypass surgery in patients with acute coronary syndromes. *Coron Artery Dis.* 2016;27(4):319-26. doi: 10.1097/MCA.0000000000000364.
11. Марков В.А., Демьянов С.В., Вышлов Е.В. Фармакоинвазивная стратегия лечения больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: реальная клиническая практика в Томске. Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2011; 4 (1): 1126-129.

REFERENCES

1. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A.L.P., Crea F., Goudevenos J.A., Halvorsen S., Hindricks G., Kastrati A., Lenzen M.J., Prescott E., Roffi M., Valgimigli M., Varenhorst C., Vranckx P., Widimský P.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-177. doi: 10.1093/euroheartj/ehx393.
2. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L., Dendale P., Dorobantu M., Edvardsen T., Folliguet T., Gale C.P., Gilard M., Jobs A., Jüni P., Lambrinou E., Lewis B.S., Mehilli J., Meliga E., Merkely B., Mueller C., Roffi M., Rutten F.H., Sibbing D., Sontis G.C.M.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021;42(14):1289-1367.
3. Bonnfoy-Cudraz E., Bueno H., Casella G., De Maria E., Fitzsimons D., Halvorsen S., Hassager C., Iakobishvili Z., Magdy A., Marandi T., Mimoso J., Parkhomenko A., Price S., Rokyta R., Roubille F., Serpytis P., Shimony A., Stepinska J., Tint D., Trendafilova E., Tubaro M., Vrints C., Walker D., Zahger D., Zima E., Zukermann R., Lettino M. Editor's Choice - Acute Cardiovascular Care Association Position Paper on Intensive Cardiovascular Care Units: An update on their definition, structure, organisation and function. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2018;7(1):80-95. doi: 10.1177/2048872617724269.
4. Boytsov S.A., Demkina A.E., Oshchepkova E.V., Dolgusheva Yu.A. Progress and Problems of Practical Cardiology in Russia at the Present Stage. *Kardiologiya.* 2019;59(3):53-59. (In Russian) doi:10.18087/cardio.2019.3.10242
5. Combes A., Price S., Slutsky A.S., Brodie D. Temporary circulatory support for cardiogenic shock. *Lancet.* 2020;396(10245):199-212. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31047-3.
6. Ouweeneel D.M., Eriksen E., Sjauw K.D., van Dongen I.M., Hirsch A., Packer E.J., Vis M.M., Wykrzykowska J.J., Koch K.T., Baan J., de Winter R.J., Piek J.J., Lagrand W.K., de Mol B.A., Tijssen J.G., Henriques J.P. Percutaneous Mechanical Circulatory Support Versus Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(3):278-287. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.022.
7. Karami M., den Uil C.A., Ouweeneel D.M., Scholte N.T., Engström A.E., Akin S., Lagrand W.K., Vlaar A.P., Jewbali L.S., Henriques J.P. Mechanical circulatory support in cardiogenic shock from acute myocardial infarction: Impella CP/5.0 versus ECMO. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2020;9(2):164-172. doi: 10.1177/2048872619865891.
8. Thiele H., Freund A., Gimenez M.R., de Waha-Thiele S., Akin I., Pöss J., Feistritzer H.J., Fuernau G., Graf T., Nef H. et al.; ECLS-SHOCK Investigators. Extracorporeal life support in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock - Design and rationale of the ECLS-SHOCK trial. *Am Heart J.* 2021;234:1-11. doi: 10.1016/j.ahj.2021.01.002.
9. Al-Zaiti S.S., Faramand Z., Alrawashdeh M.O., Sereika S.M., Martin-Gill C., Callaway C. Comparison of clinical risk scores for triaging high-risk chest pain patients at the emergency department. *Am J Emerg Med.* 2019;37(3):461-467. doi: 10.1016/j.ajem.2018.06.020.
10. Yerokun B.A., Williams J.B., Gaca J., Smith P.K., Roe M.T. Indications, algorithms, and outcomes for coronary artery bypass surgery in patients with acute coronary syndromes. *Coron Artery Dis.* 2016;27(4):319-26. doi: 10.1097/MCA.0000000000000364.
11. Markov V.A., Demyanov S.V., Vyshev E.V. Pharmacoinvasive strategy in treatment of patients with ST-elevation myocardial infarction: real clinical practice in Tomsk. *Siberian medical journal.* 2011; 4 (1): 1126-129. (In Russian)

Для цитирования: Пантелейев О.О., Демьянов С.В., Вышлов Е.В., Рябов В.В. Результаты реализации проекта по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями в региональном сосудистом центре. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(1): 16-24. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-16-24

To cite: Panteleev O.O., Demyanov S.V., Vyshlov E.V., Ryabov V.V. Outcome of implementation of the project aimed to prevent cardiovascular diseases in the regional vascular center. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(1): 16-24. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-16-24

УДК 616-025

DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-1-25-38

КОНСТРУКЦИЯ, МЕСТО И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕХНОЛОГИИ ИНТЕРАКТИВНОЙ ТЕРАПИИ (СТИМУЛЯЦИИ) МОЗГА ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

А.А. Савелов¹, Н.А. Хрущева², К.В. Калгин², Л.И. Козлова², Д.Д. Безматерных²,
М.Е. Мельников², К.Г. Мажирина², А.В. Шурунова³, Е.В. Предтеченская³, М.Б. Штарк²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт «Междуннародный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, ул. Институтская, 3А, Новосибирск, Российская Федерация, 630090; ² Федеральное государственное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», ул. Тимакова, 2, Новосибирск, Российская Федерация, 630060; ³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», ул. Пирогова, 2, Новосибирск, Российская Федерация, 630090

Основные положения

- Интерактивная стимуляция мозга – развитие технологии нейробиоуправления, подразумевающее возможность волевого регулирования гемодинамического отклика конкретных структур мозга с целью изменения параметров активности церебральных сетей и достижения желаемой клинической и поведенческой динамики у пациентов (испытуемых). Одним из показаний к применению технологии являются двигательные нарушения вследствие инсульта; в этом случае фокус волевого воздействия направлен на моторные области мозга.

Актуальность

Нейробиоуправление и тесно связанные с ним интерфейсы «мозг – компьютер» рассматривают как базу для создания алгоритмов управляемой нейропластичности. Интерактивная терапия (стимуляция) мозга – недавно сформировавшаяся модальность нейробиоуправления, подразумевающая зависимость обратной связи от сигнала гемодинамического отклика, регистрируемого средствами функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ). Технология позволяет с высокой точностью фокусироваться на регионе интереса и обучить субъекта контролю как активности отдельных церебральных структур, так и функциональной связности между ними с инициированием поведенческих изменений.

Цель

Продемонстрировать дизайн эксперимента с интерактивной стимуляцией вторичных моторных зон мозга на бимодальной фМРТ-электроэнцефалографии платформе и описать динамику моторной сети в ходе лечения на реабилитативном примере больного с гемипарезом в раннем восстановительном периоде инсульта.

Материалы и методы

11 пациентов обучались регулировать активность дополнительной моторной области и премоторной коры пораженного полушария, получая обратную связь по сигналу фМРТ и активности мю-ритма (8–13 Гц) и бета-2-ритма (18–26 Гц) электроэнцефалографии в центральных отведениях. Курс состоял из 6 сессий в блочном дизайне (воображение движения чередовалось с отдыхом) с интервалом в 2–3 дня. В ходе лечения изучена динамика активации зон интереса. В тестовых сессиях (до лечения, сразу по его окончании и через полгода после завершения курса) проведена реконструкция функциональных связей внутри моторной церебральной сети и оценена функция руки (динамометрия хвата, шкала Фугл-Майера, тест Box and Block).

Результаты

По завершении лечения достигнуто увеличение силы и ловкости руки; отмечены усиление фМРТ-сигнала премоторной коры ипсилатерального полушария и укрепление межполушарной функциональной связности вторичных моторных зон.

Заключение

Таким образом, фМРТ и построенная на ее основе технология интерактивной стимуляции мозга, с одной стороны, обеспечивают технологическую основу

для перевода спонтанной нейропластичности в управляемую в интересах более полной реабилитации постинсультного дефекта. С другой – фМРТ-мониторинг служит важным инструментом наблюдения за процессом перестройки церебральных сетей после инсульта, обеспечивая возможность измерять функциональную связность в динамике, то есть давать численную характеристику нейропластичности.

Ключевые слова Интерактивная стимуляция мозга • Нейробиоуправление • Инсульт • Нейрореабилитация • Функциональная магнитно-резонансная томография • Функциональная коннективность • Церебральные сети

Поступила в редакцию: 12.12.2022; поступила после доработки: 15.02.2023; принята к печати: 02.03.2023

STRUCTURE, PLACE, AND CLINICAL EFFICACY OF THE INTERACTIVE BRAIN THERAPY (STIMULATION) TECHNOLOGY IN CEREBROVASCULAR DISEASES

**A.A. Savelov¹, N.A. Khrushcheva², K.V. Kalgin², L.I. Kozlova², D.D. Bezmaternykh²,
M.E. Melnikov², K.G. Mazhirina², A.V. Shurunova³, E.V. Predtechenskaya³, M.B. Shtark²**

¹ The Institute International Tomography Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 3A, Institutskaya St, Novosibirsk, Russian Federation, 630090; ² Federal State Budget Scientific Institution “Federal Research Center of Fundamental and Translation Medicine”, 2, Timakova St, Novosibirsk, Russian Federation, 630117; ³ Novosibirsk State University, 2, Pirogova St, Novosibirsk, Russian Federation, 630090

Highlights

- Interactive brain stimulation is the next step in neurofeedback technology, it implies the possibility of volitional regulation of the hemodynamic response of specific brain region in order to transform entire brain network and obtain the desired clinical and behavioral dynamics in patients (subjects). One of the indications for using the technology is post-stroke movements disorders when the volitional influence is focused on the motor area of the brain.

Background

Neurofeedback and closely related concepts of neural interface system and “interactive brain” are considered as the foundation for developing algorithms for controlling neuroplasticity. Interactive brain therapy (stimulation) is a recently developed type of neurofeedback therapy, which implies dependence of feedback on a hemodynamic response signal recorded by functional magnetic resonance imaging (fMRI). The technology focuses on the region of interest with good accuracy and enables teaching the subject to control the activity of both individual cerebral structures and the functional connectivity between them, causing behavioral metamorphoses.

Aim

To demonstrate the study design involving interactive stimulation of secondary motor areas of the brain using a bimodal fMRI-electroencephalography platform, and to describe the dynamics of the motor networks during treatment in patients with hemiparesis in the early period of recovery from stroke.

Methods

The study involved 11 patients who were trained to regulate the activity of the secondary motor area and premotor cortex of the affected hemisphere, receiving feedback on the fMRI signal and the activity of the mu- (8–13 Hz) and beta-2 (18–26 Hz) EEG ranges of the areas of interest. The block-designed training consisted of 6 sessions (imagination of movement – rest) with an interval of 2–3 days. During treatment the dynamics of the hemodynamic response of the areas of interest was analyzed. In test sessions (before treatment, immediately after the end, and six months later) functional connections within the motor network were reconstructed and hand function was assessed (grip strength, Fugle-Meyer Assessment, Box and Blocks test).

Results

Upon completion of treatment, an increase in grip strength and dexterity was achieved; there was an increase in the fMRI signal of the premotor cortex of the ipsilateral hemisphere, and a strengthening of the interhemispheric functional connectivity of the secondary motor areas.

Conclusion

fMRI and the interactive brain therapy technology built on its basis, on the one hand, provide the technological foundation for the “interactive brain” and the transformation of spontaneous neuroplasticity into a controlled one, and on the other hand, serve as an important tool for monitoring the process of restructuring of cerebral networks after a stroke, providing the ability to record the emergence (or disappearance) of connectivity between brain regions, and to measure its strength in dynamics, that is, to give a numerical description of neuroplasticity.

Keywords

Interactive brain stimulation • Neurofeedback • Stroke • Neurorehabilitation • Functional magnetic resonance imaging • Functional connectivity • Cerebral networks

Received: 12.12.2022; received in revised form: 15.02.2023; accepted: 02.03.2023

Список сокращений

ИСМ	– интерактивная терапия (стимуляция) мозга	ЭЭГ	– электроэнцефалография
НА	– нейронные ансамбли	BOLD-	сигнал, зависящий от уровня
НБУ	– нейробиоуправление	сигнал	оксигенации крови
ФК	– функциональная коннективность	PMC	– премоторная кора
фМРТ	– функциональная магнитно-резонансная томография	RoI	– регионы интереса
		SMA	– дополнительная моторная область

Введение

Интерактивная стимуляция мозга (ИСМ) – недавно сформировавшаяся разновидность нейробиоуправления (НБУ), подразумевающая организацию «мишени» обратной связи на сигнале гемодинамического отклика, регистрируемого средствами функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) [1, 2]. Технологии НБУ и более глобально интерфейсов «мозг – компьютер» привлекают возрастающее внимание специалистов, в обиход входит термин «интерактивный мозг», тесно связанный с технологиями нейронного интерфейса (технологиями нейропротезирования) [3]. Поиск оптимальных алгоритмов НБУ особенно востребован для восстановления последствий острого нарушения мозгового кровообращения, поскольку до сих пор вызванные инсультом расстройства на многие годы лишают независимости выживших и увеличивают нагрузку на тех, кто за ними ухаживает. Принято считать, что основой восстановления и совершенствования двигательных функций после инсульта является врожденная анатомическая и физиологическая пластичность мозга, усиленная двигательными упражнениями и сенсорной стимуляцией [4]. На этом базируется реабилитация больных после инсульта, однако даже при интенсивной специальной тренировке и общих аэробных упражнениях, признанных «золотым стандартом» постинсультной реабилитации, удовлетворительного восстановления достигают не более 20% выживших больных, а 33–60% остаются инвалидами [5]. В связи с этим востребован поиск ключевых структур мозга, вовлечение которых способно кардиальным образом повлиять на эффективность нейрореабилитационного процесса. Идентификацию

таких церебральных образований и, главное, их интеракций в режиме реального времени делают возможной современные технологии функциональной неинвазивной нейровизуализации и разработанные на их основе системы НБУ.

Нейровизуализация и биоуправление
Функциональная магнитно-резонансная томография головного мозга

Физиологический смысл технологии фМРТ заключается в том, что осуществление человеком и животными когнитивных, сенсомоторных, зрительно-слуховых и речевых операций обеспечивается формированием новых и/или реорганизацией существующих нейронных ансамблей (НА). Их активность (эндогенная или вызванная внешними воздействиями) сопровождается увеличением регионального кровенаполнения мозговой ткани и изменениями цереброваскулярного регулирования объема и скорости кровотока (нейрососудистое сопряжение). Локальное потребление энергии активированными клетками приводит к возрастанию концентрации оксигемоглобина (диамагнетик) в дренирующих сосудах и увеличению контрастности МР-изображения головного мозга за счет изменения магнитных свойств крови. Возникает BOLD-сигнал (зависящий от уровня оксигенации крови – blood oxygenation level dependent), который и улавливается с помощью технологии фМРТ. Предполагается, что наблюдаемые изменения сигнала тесно коррелируют с активностью нейронов и, в сущности говоря, BOLD является природным МР-контрастом, косвенно отражающим состояние окислительных процессов в мозговой ткани [6]. фМРТ-эксперимент позволяет локализовать участ-

ки объемом от одного кубического миллиметра, в том числе в глубинных отделах мозга. Таким образом, сегодня регистрация BOLD-сигнала является оптимальным с точки зрения пространственного разрешения инструментом картирования функционального состояния НА при волевой реконструкции церебральных сетей [7].

Электроэнцефалографическое биоуправление; бимодальная фМРТ-электроэнцефалограммы платформа нейровизуализации

Концепция НБУ как способа модулировать активность определенных зон мозга с целью достижения желательных поведенческих изменений берет начало в экспериментах середины 1960-х гг., показавших, что испытуемые способны волевым способом управлять альфа-ритмом электроэнцефалограммы (ЭЭГ), получая информацию о его мощности в режиме реального времени посредством аудиальной обратной связи [8].

Суть метода ЭЭГ сводится к регистрации активности нейронов мозга в виде электрических импульсов. При этом сигнал ЭЭГ рассматривается как интегрирующий одновременно активные источники в головном мозге. Поскольку сигнал записывается с частотой в несколько сотен или тысяч герц (Гц), вся динамика синхронизации и распада НА сохраняется. Эта картина известна нам как ритмы ЭЭГ, которые отличаются происхождением и психофизиологическим значением. В целом колебания на нижнем конце частотного спектра, как правило, затрагивают большие пространственные области, в то время как колебания на высоких частотах более локальны. В частности, мю-ритмы (8–13 Гц) и бета-2-ритмы (18–26 Гц) в центральных отведениях характеризуют активность сенсомоторной коры [9] и традиционно служат мишениями ЭЭГ-НБУ в реабилитации инсульта [10]. Высокое временное разрешение ЭЭГ хорошо подходит для изучения динамических процессов мозга [11], однако точность картирования зон активности мозга по записи с поверхности кожи головы весьма условна. Результирующий сигнал представляет собой сумму сигналов огромного количества нейронов, искаженную за счет сопротивления и проведения спинномозговой жидкости, оболочек мозга, костей черепа, мышц и кожи головы. Таким образом, пространственное разрешение фМРТ остается для ЭЭГ недосягаемым вне зависимости от количества используемых сенсоров. Кроме того, в случае фМРТ математическая обработка временных рядов активации отдельных зон коры позволяет выявить среди их множества слаженно работающие церебральные сети и измерить силу связей как внутри них, так и между ними. Функциональная (ФК) и эффективная коннективности, соответственно, отражают силу и знак связи между регионами или дополнительно ее направленность. Эти расчетные

показатели, оцененные в динамике, являются числовым выражением нейропластичности как процесса преобразования церебральных сетей.

Очевидно, что сочетание гемодинамического (фМРТ) и электрофизиологического (ЭЭГ) методов интересно в контексте наблюдения за пространственно-временной нейронной динамикой человеческого мозга. Совмещение модальностей стало принципиально возможным благодаря усовершенствованию устройств регистрации ЭЭГ и способов обработки артефактного шума, возникающего в магнитном поле МР-сканера. Исследования показали, что сочетание ЭЭГ-фМРТ позволяет получить данные, недоступные при раздельном использовании этих технологий [12–14].

Принимая во внимание, что сигналы и ЭЭГ, и фМРТ имеют прямое отношение к активности конкретных нейронных ассоциаций и выступают в роли физиологических маркеров функциональной анатомии мозга, мы можем использовать их в качестве целевых сигналов в НБУ. Если ЭЭГ-НБУ имеет давнюю историю [10, 15], то ИСМ по сигналу фМРТ переживает свое становление. Встраивая фМРТ в контур НБУ и демонстрируя испытуемому численные показатели активности управляемых областей (RoI – region of interest, регионы интереса) в реальном времени, мы получаем интерфейс «интерактивного мозга». BOLD-сигнал возвращает субъекту информацию о его текущей мозговой активности условно в режиме реального времени (с задержкой 4–6 с). Также технология обеспечивает необходимую гибкость протокола эксперимента, чтобы приспособливаться к изменениям конфигурации вновь образующихся мозговых сетей [3].

Однако, прежде чем перейти к детальному рассмотрению ИСМ по BOLD-сигналу в постинсультной двигательной реабилитации, коснемся темы сетевой организации мозга и ее изменений после инсульта.

Сетевая организация мозга и ее перестройка после инсульта

Современная нейрофизиология рассматривает макроструктурную организацию головного мозга как композицию взаимодействующих нейронных сетей, каждая из которых включает в себя несколько областей, функционально связанных между собой и имеющих определенную специализацию [7, 16].

Начало сетевой нейронауке положили исследования 1990-х гг., в которых была описана первая церебральная сеть – сенсомоторная. В дальнейшем обнаружены другие сети, определяющие разные уровни организации мозга – от небольших НА до крупномасштабных сетей, включающих обширные корковые и подкорковые структуры, обеспечивающие главным образом реализацию сложных когнитивных операций [16–18].

Церебральные сети, несмотря на относительную независимость друг от друга, находятся в тесном взаимодействии. Сети могут устанавливать положительные и отрицательные корреляционные связи друг с другом. Кроме того, в мозге обнаружены зоны (хабы), где пересекаются различные сети. В хабах происходит интенсивный обмен информацией и переключение между сетями (например, при выполнении сложных когнитивных задач). Это обеспечивает гибкость и высокую скорость адаптации к меняющимся условиям. Именно поражение хабов приводит к развитию наиболее тяжелой симптоматики [17], поскольку выключение конкретных участков из крупномасштабных сетей индуцирует изменения регионов этих сетей за пределами места повреждения. Наиболее типичный ответ церебральных сетей на локальное повреждение в остром и подостром периодах инсульта – снижение внутрисетевой и межполушарной ФК и повышение межсетевой, в том числе в антикоррелированных в здоровом мозге сетях (например, дорзальная сеть внимания и сеть работы мозга по умолчанию или сеть по умолчанию и сенсомоторная сеть) [18]. Точные причины подобной перестройки не до конца ясны, однако именно с нормализацией внутри- и межсетевых отношений связывают регресс неврологического и когнитивного дефицита.

Таким образом, если рассматривать инсульт как сетевую болезнь, т. е. патологию связей внутри функциональных сетей и между ними, то его клинические симптомы предстают более объемно и комплексно. Это меняет угол зрения на многочисленные аспекты инсульта – диагностику, лечение, восстановительный процесс и прогнозирование – и подводит нейрофизиологическое обоснование ИСМ как способа волевого управления конкретным узлом (или узлами) церебральной сети или их внутри- или межсетевыми взаимодействиями в реабилитации цереброваскулярной патологии в целом и инсульта в частности.

Целью исследования было продемонстрировать дизайн эксперимента с интерактивной стимуляцией вторичных моторных зон мозга на бимодальной платформе фМРТ-ЭЭГ и описать динамику моторной сети в ходе лечения на репрезентативном примере больного с гемипарезом в раннем восстановительном периоде инсульта.

Материалы и методы

В исследование включены 11 пациентов (9 мужчин, 2 женщины), средний возраст – $57,8 \pm 8,7$ года, ведущая рука – правая, с гемипарезом не менее 2 баллов в кисти вследствие ишемического инсульта давностью от 3 нед. до 6 мес. (ранний восстановительный период). Включены только пациенты с показателем когнитивного статуса по Монреальской шкале (MoCA-тест) не ниже 26 баллов. Все боль-

ные получали восстановительное лечение в клинике Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины (ФИЦ ФТМ). Программа реабилитации была дополнена курсом ИСМ. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФИЦ ФТМ, все пациенты подписали добровольное информированное согласие перед началом процедур.

фМРТ-исследования реализованы в Международном томографическом центре СО РАН на 3Т МР-томографе Philips Ingenia. Референсное анатомическое изображение получено методом T1 TFE с размером вокселя $1 \times 1 \times 1$ мм³. Основные T2-взвешенные изображения получены методом EPI FFE, TR/TE = 2500/35 мс, размер вокселя $2 \times 2 \times 5$ мм³. Сессии фМРТ-НБУ сопровождались параллельной записью ЭЭГ с использованием 128-канального энцефалографа Brain Products BrainAmp. Для точной локализации региона интереса, сохранения его координат от сессии к сессии, извлечения усредненного уровня сигнала из региона интереса с поправкой на глобальные тренды и движения головы и предъявления визуальной обратной связи на основе этих данных использовано программное обеспечение OpenNFT.

Мишенью биоуправления (RoI) выбраны дополнительная моторная область (supplementary motor area, SMA) и проекция руки в премоторной коре (premotor cortex, PMC) на стороне поражения. Обратная связь предъявлена в виде результирующей шкалы прироста BOLD-сигнала названных регионов и подавления активности мю-диапазона (8–13 Гц) и бета-2-диапазона (18–26 Гц) в центральных отведениях на стороне поражения. Стратегия сформулирована в общем виде как воображение движения паретичной рукой. Для регистрации нежелательной активности мышц предплечья использован МР-совместимый электромиограф. Курс ИСМ состоял из 6 сессий с интервалом 2–3 дня. Каждая тренировочная сессия включала 16 блоков (воображение движения рукой/обратная связь/отдых – 40/10/20 с соответственно) с одной паузой на 2 мин в середине – всего 19 мин непосредственно в томографе (рис. 1).

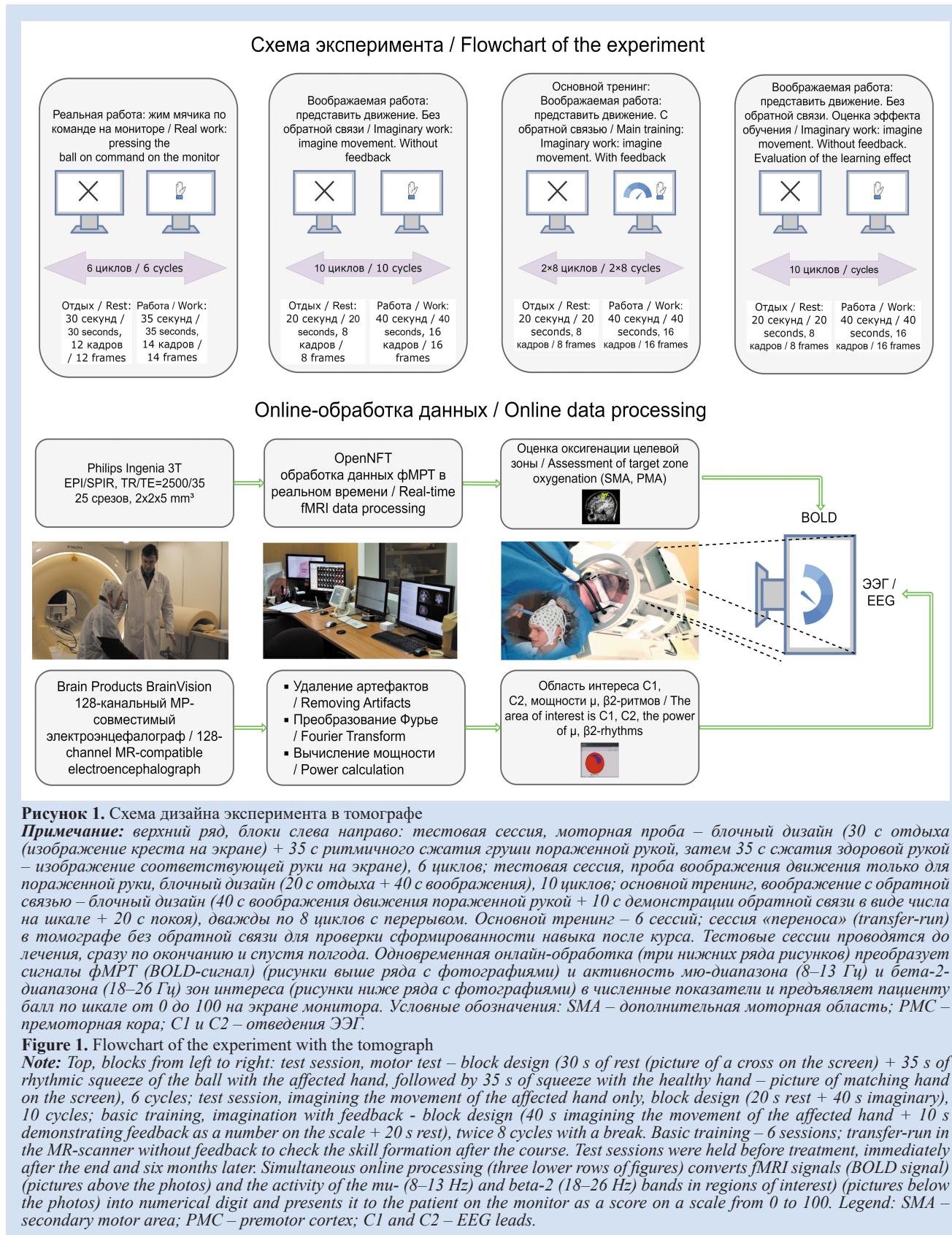
Тестовые сессии с клинической оценкой и МРТ-исследованием (последовательности 3D T1 MP-RAGE; фМРТ покоя, реального и воображаемого движения рукой) проведены до и после лечения. После курса пациенты проходили сессию «переноса» (transfer-run) в томографе без обратной связи для проверки сформированности навыка.

Сила мышц оценена по Шкале комитета медицинских исследований (Medical Research Council, MRC; 0 баллов – нет движений, 5 баллов – нормальная сила), а также с помощью кистевого динамометра (норма для мужчин более 45 кг; для женщин – более 31 кг). Кроме того, применена шкала

Фугл-Майера для моторики руки (FM-UE) [19] (1975), тест Box and Block, шкала инвалидизации Рэнкина. Краткий опросник кинестетического и зрительного воображения (KVIQ-10) использован как диагностический инструмент, а также для самостоятельной ежедневной тренировки пациентов с целью формирования корректной и эффективной ментальной стратегии воображения движения [20].

Анализ клинических данных проведен в программах Microsoft Excel (Microsoft, США) и Statistica 12.0 (StatSoft, США) с применением методов описательной статистики. Динамика показателей оценина с помощью W-критерия Уилкоксона. Различия признавали значимыми при $p < 0,05$.

На данных синхронно записанных фМРТ и ЭЭГ после очистки последней от артефакта МР градиен-



тов и кардиобаллистического артефакта выполнена адаптивная цепочка математических операций. ЭЭГ преобразована во временно-частотный ряд с помощью преобразования Штоквелла. Скользящие окна ЭЭГ использованы для выделения наилучших метапараметров, позволяющих максимизировать коэффициент гребневой регрессии между отобранными показателями разложения ЭЭГ и величиной фМРТ-сигнала.

Предварительная оффлайн-обработка результатов и получение фМРТ-изображений реализованы с помощью программного комплекса Matlab (MathWorks, США) и SPM12 (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>). В нее вошли согласование взаимного расположения кадров (устранение артефактов, связанных с движением), нормализация изображений к MNI-пространству («стандартный мозг»), сглаживание функцией Гаусса с изотропным ядром. Индивидуальные данные проанализированы методом общей линейной модели с использованием одностороннего t-критерия. На основе индивидуальных карт активации сконструированы групповые карты в предположении модели случайных эффектов ($p < 0,05$ с FDR- или FWE-поправкой). Данные для получения матрицы функциональных связей обработаны в тулбоксе CONN (www.nitrc.org/projects/conn) в среде MATLAB с использованием отдельных функций SPM12. Обработка включала согласование расположения кадров, углубленную коррекцию двигательных артефактов, вклада сигнала белого вещества и спинномозговой жидкости и выраженных выбросов с помощью функции ASR и нормализацию. Полученные карты на первом уровне анализа включены в RoI-to-RoI-анализ с априорным набором RoI для получения матриц связности.

Результаты

У всех пациентов к концу курса наблюдалось улучшение клинических показателей – прирост силы и ловкости паретичной руки. Ниже приведен репрезентативный случай, иллюстрирующий динамику клинических и нейрофизиологических преобразований.

Клинический случай

Пациент 54 лет с неравномерным (0–1 балл в плече и предплечье; 2 балла в кисти; 4 балла в ноге) левосторонним гемипарезом вследствие ишемического инсульта в бассейне правой средней мозговой артерии давностью 5 недель (FM-UE для левой руки 14 баллов при норме 66) получал стандартное восстановительное лечение в клинике ФИЦ ФТМ (магнитотерапия, электростимуляция разгибателей предплечья и кисти, массаж руки, индивидуальные занятия лечебной гимнастикой, иглорефлексотерапия). Дважды в неделю проводились сеансы ИСМ в

Международном томографическом центре СО РАН (шесть тренировочных и две тестовые сессии).

К концу курса достигнуто увеличение силы и ловкости движения в паретичной руке (+ 2 балла по MRC; прирост баллов по FM-UE с 14 до 35; скорость в teste Box and Block с 13 до 30 куб/мин). Клиническая динамика сопровождалась появлением зоны активации в РМС пораженного полушария по данным фМРТ во время реального движения слабой рукой. Положительная динамика по опроснику KVIQ-10 от 5 до 15 баллов по обеим шкалам (кинетического и зрительного воображения) к концу тренинга сопровождалась усилением BOLD-сигнала SMA и расширением зоны активации коры во время воображения движения в томографе с ипсилатерального на оба полушария (рис. 2).

Такая динамика активации корковых зон в течение курса ИСМ сопровождалась укреплением межполушарных функциональных связей SMA; сила внутриполушарных связей во время воображения движений практически не менялась (рис. 3).

Аналогичная динамика межполушарных функциональных связей наблюдалась в тестовых сессиях при реальном движении паретичной рукой (рис. 4).

Обсуждение

Таким образом, в ходе курса ИСМ вторичных моторных зон пораженного полушария у пациента наблюдалось клиническое улучшение с параллельным преобразованием моторной сети по данным фМРТ. Мы отметили, что волевая активация зон интереса – SMA и РМС пораженного полушария – сопровождалась усилением BOLD-сигнала функционально связанных с ними регионов и сетей (мозжечок и конвекситальная кора противоположного полушария). Аналогичное явление описано также в других работах [21, 22].

В первом исследовании применения технологии фМРТ-НБУ после инсульта, опубликованном в 2012 г., показано, что все 6 участников (4 из которых были здоровыми добровольцами) обучились произвольно увеличивать BOLD-сигнал вентральной РМС, однако сила щипкового хвата осталась неизменной у одного пациента [23]. Возможно, это можно объяснить критическим повреждением кортикоспинального тракта, сохранность которого сейчас рассматривают как один из предикторов восстановления функций после инсульта [24]. В работе Z.B. Sanders и соавт. проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором пациенты обучались увеличивать сигнал BOLD M1, получая при этом реальную ($n = 12$) или ложную ($n = 12$) обратную связь [25]. Пациенты первой группы не только успешнее активировали моторную кору, но и показали лучший клинический результат в teste Джебсена – Тейлора.

Кроме того, через неделю после курса у больных первой группы обнаружено уменьшение степени асимметрии кортикоспинального тракта. Это может свидетельствовать о глобальных нейропластических процессах, запускаемых в экспериментах с реальной обратной связью. Таким образом, оценка

динамики состояния кортикоспинального тракта выглядит перспективным дополнением протоколов ИСМ после инсульта и других очаговых поражений головного мозга.

Считается, что вторичные моторные зоны (PMC и SMA) отвечают за планирование предстоящего

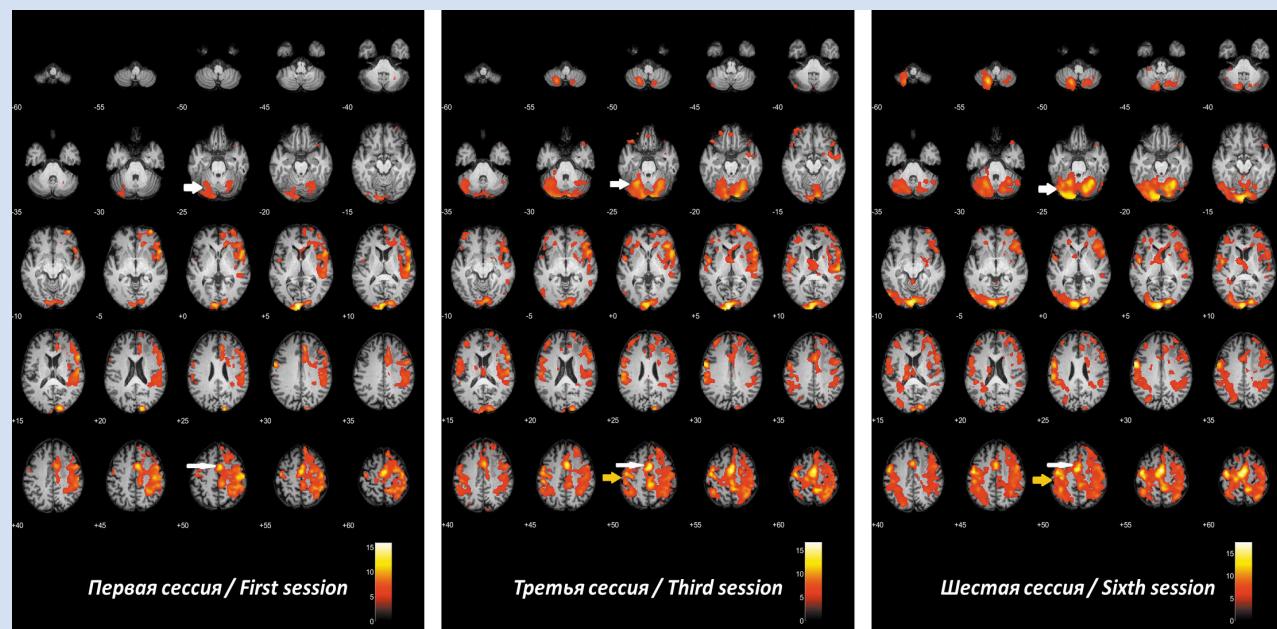


Рисунок 2. Карты активации коры во время воображения движения паретичной рукой по сессиям интерактивной стимуляции вторичных моторных зон мозга

Примечание: от первой к третьей и шестой сессиям ИСМ отмечено увеличение активации SMA (тонкая белая стрелка) и появление BOLD-сигнала PMC контралатерального (левого) полушария (желтая стрелка). Кроме того, воображение движения рукой сопровождается активацией контралатерального мозжечка, усиливающейся к концу тренинга (толстая белая стрелка). Также наблюдается распространение зоны активации на всю конвекситальную кору мозга.

Figure 2. Maps of cortical activation during imagining movement of the paretic arm based on sessions of interactive stimulation of the secondary motor areas of the brain

Note: from the first to the third and sixth training sessions there is an increase in SMA activation (thin white arrow) and the appearance of the PMC BOLD signal of the contralateral (left) hemisphere (yellow arrow). Moreover, imaging hand movement is accompanied by activation of the contralateral cerebellum, which increases towards the end of training (thick white arrow). The extension of the activation zone to the entire convexital cortex is noted as well.

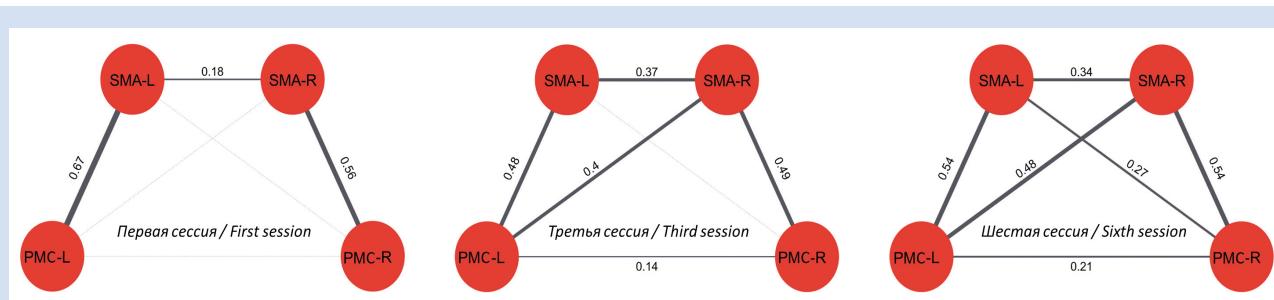


Рисунок 3. Динамика функциональной связности моторной сети во время воображения движения паретичной рукой по сессиям интерактивной стимуляции вторичных моторных зон мозга

Примечание: SMA – дополнительная моторная область; PMC – премоторная кора; L – левое полушарие; R – правое полушарие. Линиями показаны связи между вторичными моторными зонами обоих полушарий; толщина линий и цифры рядом с ними отражают силу этих связей – коэффициенты корреляции Пирсона BOLD-сигналов соответствующих областей. Показатель коэффициента корреляции менее 0,1 оценен как незначительный и отображен на рисунке тонкой пунктирной линией. От первой к третьей и шестой сессиям ИСМ внутриполушарные связи между SMA и PMC остаются практически неизменными, в то время как межполушарные – укрепляются: к середине курса укрепляются связи SMA-R с SMA и PMC контралатерального (левого) полушария, а к концу курса начинает устанавливаться связь между SMA-L и PMC-R.

Figure 3. Dynamics of the functional connectivity of the motor network during the paretic hand movement imaging over sessions of interactive stimulation of the secondary motor areas of the brain

Note: SMA, secondary motor area; PMC, premotor cortex; L – left hemisphere; R – right hemisphere. The lines show the connections between the secondary motor areas of both hemispheres; the thickness of the lines and the numbers next to them reflect the strength of these connections – the Pearson correlation coefficients of the BOLD signals of the corresponding areas. The value of the correlation coefficient less than 0.1 is considered insignificant and shown by a thin dotted line. From the first to the third and sixth training sessions, the intra-hemispheric connections between the SMA and PMC remain practically unchanged, while the interhemispheric connections are strengthened: by the middle of the course, the connections of the SMA-R with the SMA and PMC of the contralateral (left) hemisphere are strengthened, and by the end of the course the relationship between SMA-L and PMC-R begins to establish.

движения, а первичная моторная кора (M1) – за собственно реализацию простого акта; причем все эти регионы активируются как при реальном, так и воображаемом движении [26]. В нашем исследовании пациенты обучались активировать обе вторичные моторные зоны (два RoI одновременно). Однако известны эксперименты, в которых «стоимость» вознаграждения за активацию RoI последовательно меняется: на первой тренировочной сессии сильнее вознаграждается активация SMA, более подверженная произвольному контролю, а на последующих – M1, функционально теснее ассоциированная с исполнением движений [24].

Упомянутая выше гибкость построения протоколов позволяет реализовать парадигму эксперимента, в которой участники обучаются регулировать степень активации RoI в ходе так называемого градуированного тренинга, суть которого заключается в формировании навыка достижения дискретных целевых уровней BOLD-сигнала SMA. Показана принципиальная возможность такой саморегуляции, однако выводы о клиническом значении такого подхода видятся преждевременными [27].

В нашем исследовании предпринята попытка оценить изменения внутри моторной сети в результате курса интерактивной стимуляции корковых зон. Тем не менее сетевая лексика ИСМ более объемно предстает в исследованиях, в которых субъекту дается обратная связь о силе ФК. Впервые такой вариант построения эксперимента в восстановлении движений руки после инсульта реализован коллективом во главе с S.-L. Liew (2016): участники

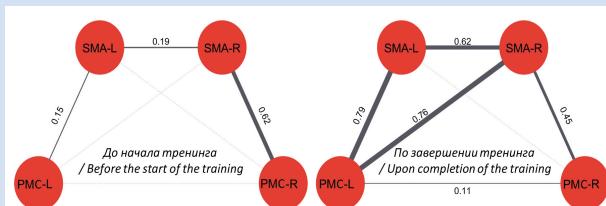


Рисунок 4. Динамика функциональной связности моторной сети при движении паретичной рукой до и после курса интерактивной стимуляции

Примечание: SMA – дополнительная моторная область; PMC – премоторная кора; L – левое полушарие; R – правое полушарие. До начала курса движение левой (слабой) рукой усиливает связность моторных зон пораженного полушария (изображение слева); после лечения то же задание проявляет сильные межполушарные связи SMA пораженного полушария и внутриполушарные – контраполатерального (изображение справа). Сила внутриполушарной связности ипсилатерального существенно не меняется.

Figure 4. Dynamics of the functional connectivity of the motor network during the movement of the paretic hand before and after the course of interactive stimulation

Note: SMA, secondary motor area; PMC, premotor cortex; L – left hemisphere; R – right hemisphere. Before the start of the course, the movement of the left (impaired) hand enhances the connectivity of the motor areas of the affected hemisphere (image on the left); after treatment, the same task shows strong interhemispheric SMA connections in the affected hemisphere and intra-hemispheric connections in the contralateral one (right image). The strength of the intra-hemispheric connectivity of the ipsilateral one does not change significantly.

обучались увеличивать ФК между моторной корой на границе пораженной области и таламусом того же полушария. К сожалению, связи нейробиологических показателей с поведенческими в этих исследованиях не рассмотрены [28].

Одной из важных особенностей нашего протокола, отличающей его от упомянутых выше, является бимодальная фМРТ-ЭЭГ-платформа биоуправления. Первым опытом онлайн-интеграции сигналов этих модальностей для целей НБУ у здоровых добровольцев был эксперимент V. Zotev и коллег и наше исследование, посвященное изучению динамики нейросетей при когнитивном управлении альфа-ритмом [14, 29]. Позже опубликованы результаты применения бимодальной фМРТ-ЭЭГ-платформы в восстановительном лечении инсульта, показавшие, во-первых, осуществимость такой модели, во-вторых, ее клинические перспективы [24, 30].

Практика одновременной регистрации ЭЭГ и фМРТ подразумевает принципиальную возможность математического выражения одного из этих сигналов через другой и позволяет оценивать корреляции гемодинамического отклика и электрографии в коре. Особенно привлекательным видится получение симулированных данных фМРТ путем преобразования ЭЭГ-сигналов. Недавние работы в этом направлении продемонстрировали реальный переход к BOLD-зависимой ЭЭГ на примере активности миндалины у пациентов с тревожными

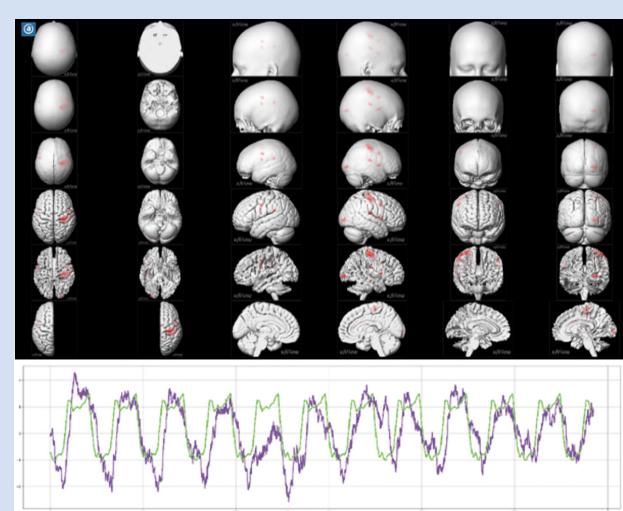


Рисунок 5. BOLD-зависимая ЭЭГ: данные фМРТ путем преобразования ЭЭГ

Примечание: Вверху: зона активации BOLD-сигнала в моторной коре правого полушария во время жима кисти левой паретичной руки у больного инсультом. Внизу: кривая фиолетового цвета – реконструкция фМРТ-ответа на основе ЭЭГ сенсомоторной зоны; зеленого – гипотетический сигнал области, основанный на свертке дизайна с функцией гемодинамического отклика.

Figure 5. BOLD-dependent EEG: fMRI data by EEG transformation

Note: Top: area of BOLD signal activation in the motor cortex of the right hemisphere during left paretic hand press in a post-stroke patient. Bottom: purple curve – reconstruction of the fMRI response based on the EEG of the sensorimotor zone; green – a hypothetical signal of the area based on the design convolution from the hemodynamic response function.

расстройствами [31, 32]. Нашим коллективом вычислены регрессионные формулы «перевода» ЭЭГ в фМРТ-ответ сенсомоторной коры при инсульте (рис. 5) [33]. Алгоритмы на основе этих формул позволяют воспроизвести коры качественный симулированный сигнал сенсомоторной, чтобы проводить на его основе НБУ. В этом видится одна из перспектив развития технологии, заключающаяся в ее большей портативности и доступности.

Заключение

В феврале 2015 г. Гейнсвилле (Флорида, США) состоялась конференция, посвященная «рождению» бимодальной платформы, т. е. встраиванию tandem фМРТ-ЭЭГ в контур приспособительной (адаптивной, когнитивной и пр.) обратной связи. Мишенями НБУ стали церебральные структуры и нейросети. Всю эту, по существу, методологическую конструкцию мы назвали интерактивной терапией (стимуляцией) мозга [1]. Благодаря ИСМ человеку – здоровому или больному – была предоставлена возможность научиться регулировать параметры активности внутримозговых образований, т. е. когнитивно перестраивать стереометрию нейросетей, вызывая лечебные и поведенческие метаморфозы. Сегодня это направление – несомненный тренд в нейронауках, обеспечивающий методологию, нейротехнологию и инструменты для решения современных нейробиологических задач любой степени сложности. К базовым знаниям, появившимся в рамках этого направления, мы относим:

1) фМРТ-ЭЭГ бимодальную платформу, позволяющую решать проблемы достижения высокого пространственного и временного разрешения и одновременного управления сигналами обеих модальностей;

2) возможность формулирования образа целевого состояния и формирования обратной связи на основе ФК. Можно предположить, что развитие этой опции послужит основой для «трансплантации» созданной в будущем на 3D-принтере нейросети;

3) возникновение сетевой неврологии, которая является в значительной степени продуктом фМРТ и позволяет отнести инсульт и его последствия к

категории сетевых болезней, что меняет угол зрения на его диагностику, лечение, восстановительный процесс и прогнозирование. История болезни пациента обретает новый лексический и семантический словарь, а ФК становится числовым выражением нейропластичности мозга;

4) возможность вычисления BOLD-зависимой ЭЭГ, возникшая в связи с необходимостью расширения применимости ИСМ (доступность МР-томографов, а также переносимость пациентами пребывания в МР-сканере);

5) наконец, диффузионные характеристики (диффузионно-взвешенная и диффузионно-тензорная МРТ), отражающие преобразования микроструктуры мозга (в терминах сетевой лексики – динамику структурной коннективности нейронных сетей), начинают рассматриваться как возможные предикторы как самого инсулта, так и его исходов и становятся в ряд потенциально управляемых параметров [34, 35].

Таким образом, благодаря фМРТ технологии НБУ переживают период существенного переформатирования и переходят в систему координат сетевой нейробиологии, обещающей новое понимание структурной и функциональной организации мозга.

Конфликт интересов

А.А. Савелов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.А. Хрущева заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.В. Калгин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.И. Козлова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.Д. Безматерных заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Е. Мельников заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.Г. Мажирина заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Шурунова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Предтеченская заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Б. Штарк заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа поддержана грантом РФФИ № 20-015-00385.

Информация об авторах

Савелов Андрей Александрович, кандидат физико-математических наук старший научный сотрудник лаборатории «МРТ Технологии», руководитель группы магнитно-резонансной биофизики федерального государственного бюджетного учреждения науки Института «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5332-2607

Хрущева Надежда Алексеевна, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной неврологии, врач-невролог,

Author Information Form

Savelov Andrey A., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of “MRI Technology”, Head of MR Biophysics Group, The Institute International Tomography Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5332-2607

Khrushcheva Nadezhda A., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Clinical and Experimental Neurology, Neurologist, Head of the Neurological Clinical Department

заведующая неврологическим отделением клиники федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Российской Федерации; **ORCID** 0000-0003-4657-2947

Калгин Константин Викторович, кандидат физико-математических наук ординатор второго года обучения по направлению «терапия» федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Российской Федерации; **ORCID** 0000-0002-1873-4454

Козлова Людмила Игоревна, научный сотрудник лаборатории компьютерных систем биоуправления научно-исследовательского института молекулярной биологии и биофизики федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Российской Федерации; **ORCID** 0000-0003-1821-7251

Безматерных Дмитрий Дмитриевич, аспирант, научный сотрудник лаборатории компьютерных систем биоуправления научно-исследовательского института молекулярной биологии и биофизики федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Российской Федерации; **ORCID** 0000-0001-6712-5412

Мельников Михаил Евгеньевич, кандидат биологических наук ведущий научный сотрудник лаборатории компьютерных систем биоуправления научно-исследовательского института молекулярной биологии и биофизики федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Российской Федерации; **ORCID** 0000-0003-4957-1958

Мажирина Ксения Геннадьевна, кандидат психологических наук старший научный сотрудник лаборатории компьютерных систем биоуправления научно-исследовательского института молекулярной биологии и биофизики федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Российской Федерации; **ORCID** 0000-0002-1716-738X

Шурунова Анастасия Владимировна, врач-ординатор по направлению «неврология» центра постдипломного образования института медицины и психологии В. Зельмана федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Российской Федерации; **ORCID** 0009-0006-4866-6372

Предтеченская Елена Владимировна, доктор медицинских наук профессор кафедры неврологии института медицины и психологии В. Зельмана федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Российской Федерации; **ORCID** 0000-0003-3750-0634

Штарк Марк Борисович, академик РАН, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ председатель Президиума федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Российской Федерации; **ORCID** 0000-0002-2326-4709

Federal State Budget Scientific Institution “Federal Research Center of Fundamental and Translation Medicine”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4657-2947

Kalgin Konstantin V., PhD, Resident (specialty General Practice), Federal State Budget Scientific Institution “Federal Research Center of Fundamental and Translation Medicine”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1873-4454

Kozlova Liudmila I., Researcher at the Laboratory of Computer Systems of Bio-Management, Research Institute of Molecular Biology and Biophysics, Federal State Budget Scientific Institution “Federal Research Center of Fundamental and Translation Medicine”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1821-7251

Bezmaternykh Dmitriy D., Researcher at the Laboratory of Computer Systems of Bio-Management, Research Institute of Molecular Biology and Biophysics, Federal State Budget Scientific Institution “Federal Research Center of Fundamental and Translation Medicine”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6712-5412

Mel'nikov Mikhail Ye., PhD, Leading Researcher at the Laboratory of Computer Systems of Bio-Management, Research Institute of Molecular Biology and Biophysics, Federal State Budget Scientific Institution “Federal Research Center of Fundamental and Translation Medicine”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4957-1958

Mazhirina Ksenia G., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Computer Systems of Bio-Management, Research Institute of Molecular Biology and Biophysics, Federal State Budget Scientific Institution “Federal Research Center of Fundamental and Translation Medicine”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1716-738X

Shurunova Anastasia V., Resident (specialty Neurology), Zelman Institute of Medicine and Psychology of Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0009-0006-4866-6372

Predtechenskaya Elena V., PhD, Professor at the Department of Neurology, Zelman Institute of Medicine and Psychology of Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3750-0634

Shtrark Mark B., Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Professor, Chairman of the Federal State Budget Scientific Institution “Federal Research Center of Fundamental and Translation Medicine”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2326-4709

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ШМБ – вклад в дизайн исследования, интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ШМБ – contribution to the design of the study, data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мельников М.Е., Штарк М.Б., Савелов А.А., Брюль А. Биоуправление по сигналу фМРТ, регистрируемому в реальном времени: новое поколение нейротерапии. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2017; 67(1): 3-32. doi: 10.7868/S0044467717010117
2. Khruscheva N.A. Mel'nikov, M.Y., Bezmaternykh D.D., Savelov A.A., Kalgin K.V., Petrovsky Y.D., Shtark M.B., Sokhadze, E. M. Interactive brain stimulation neurotherapy based on BOLD signal in stroke rehabilitation. NeuroRegulation. 2022; 9 (3): 147-147. doi.org/10.15540/nr.9.3.147.
3. Paret C., Goldway N., Zich C., Keynan J.N., Hendler T., Linden D., Kadosh K.C. Current progress in real-time functional magnetic resonance-based neurofeedback: methodological challenges and achievements. NeuroImage. 2019; 202:116107. doi. org/10.1016/j.neuroimage.2019.116107.
4. Nudo R.J. Functional and structural plasticity in motor cortex: implications for stroke recovery. Physical Medicine and Rehabilitation Clinics. 2003; 14(1): S57-S76. doi.org/10.1016/S1047-9651(02)00054-2.
5. Feigin V.L., Stark B.A., Johnson C.O., Roth G.A., Bisignano C., Abady G.G. , Abbasifard M., Abbasi-Kangevari M., Abd-Allah F., Abedi V.; GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Neurol. 2021;20(10):795-820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
6. Gauthier C.J., Fan A.P. BOLD signal physiology: models and applications. Neuroimage. 2019; 187: 116-127. doi.org/10.1016/j. neuroimage.2018.03.018.
7. Штарк М.Б., Коростышевская А.М., Резакова М.В., Савелов А.А. Функциональная магнитно-резонансная томография и нейронауки. Успехи физиологических наук. 2012; 43(1): 3-29.
8. Kamiya J. The first communications about operant conditioning of the EEG. Journal of Neurotherapy. 2011; 15(1): 65-73. doi.org/10.1080/1087420.2011.545764
9. Kuhlman W.N. Functional topography of the human mu rhythm. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1978;44(1):83-93. doi: 10.1016/0013-4694(78)90107-4.
10. Evans J. R., Dellinger M. B., Russell H. L., editors. Neurofeedback: The First Fifty Years. Cambridge: Academic Press; 2019. 429 p. doi:10.1016/C2018-0-01638-2
11. da Silva Fernando L. EEG and MEG: Relevance to Neuroscience. Neuron. 2013; 80(5):1112-1128. doi: 10.1016/j. neuron.2013.10.017.
12. Ritter P., Villringer A. Simultaneous EEG-fMRI. Neurosci Biobehav Rev. 2006;30(6):823-38. doi: 10.1016/j. neubiorev.2006.06.008.
13. Huster R.J., Debener S., Eichele T., Herrmann C.S. Methods for simultaneous EEG-fMRI: an introductory review. J Neuroscience. 2012;32(18):6053-6060. DOI:10.1523/JNEUROSCI.0447-12.2012.
14. Штарк М.Б., Веревкин Е.Г., Козлова Л.И., Мажирина К.Г., Покровский М.А. и др. Синергичное фМРТ-ЭЭГ картирование головного мозга в режиме произвольного управления

- альфа-ритмом. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014; 158(11):594-599.
15. Shtark M.B. Neurofeedback: A scarce resource at the mental market. In: Evans J.R., Dellinger M.B., Russell H.L. Neurofeedback. The first fifty years. Cambridge: Academic Press; 2019. P.353-358. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817659-7.00046-4>
16. Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends Cogn Sci.* 2011;15(10):483-506. doi: 10.1016/j.tics.2011.08.003.
17. Siegel J.S., Ramsey L.E., Snyder A.Z., Metcalf N.V., Chacko R.V., Weinberger K., Baldassarre A., Hacker C.D., Shulman G.L., Corbetta M. Disruptions of network connectivity predict impairment in multiple behavioral domains after stroke. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(30):E4367-76. doi: 10.1073/pnas.1521083113.
18. Baldassarre A., Ramsey L.E., Siegel J.S., Shulman G.L., Corbetta M. Brain connectivity and neurological disorders after stroke. *Curr Opin Neurol.* 2016;29(6):706-713. doi: 10.1097/WCO.0000000000000396..
19. Fugl-Meyer A.R., Jääskö L., Leyman I., Olsson S., Steglind S. The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med.* 1975;7(1):13-31.
20. Malouin F., Richards C.L., Jackson P.L., Lafleur M.F., Durand A., Doyon J. The Kinesthetic and Visual Imagery Questionnaire (KVIQ) for assessing motor imagery in persons with physical disabilities: a reliability and construct validity study. *J Neurol Phys Ther.* 2007;31(1):20-9. doi: 10.1097/01.npt.0000260567.24122.64. .
21. Савелов А.А.а, Штарк М.Б., Козлова Л.И., Веревкин Е.Г., Петровский Е.Д., Покровский М.А., Рудыч П.Д., Циркин Г.М. Динамика взаимосвязей церебральных сетей, построенных на основе фМРТ-данных, и моторная реабилитация при инсультах //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2018; 166(9): 376-381.
22. Giulia L., Adolfo V., Julie C., Quentin D., Simon B., Fleury M., Leveque-Le Bars E., Bannier E., Lécuyer A., Barillot C., Bonan I. The impact of neurofeedback on effective connectivity networks in chronic stroke patients: an exploratory study. *J Neural Eng.* 2021;18(5). doi: 10.1088/1741-2552/ac291e.
23. Sitaram R., Veit R., Stevens B., Caria A., Gerloff C., Birbaumer N., Hummel F. Acquired control of ventral premotor cortex activity by feedback training: an exploratory real-time fMRI and TMS study. *Neurorehabil Neural Repair.* 2012;26(3):256-65. doi: 10.1177/1545968311418345.
24. Lioi G., Butet S., Fleury M., Bannier E., Lécuyer A., Bonan I., Barillot C. A Multi-Target Motor Imagery Training Using Bimodal EEG-fMRI Neurofeedback: A Pilot Study in Chronic Stroke Patients. *Front Hum Neurosci.* 2020;14:37. doi: 10.3389/fnhum.2020.00037.
25. Sanders Z.B., Fleming M.K., Smejka T., Marzolla M.C., Zich C., Rieger S.W., Lührs M., Goebel R., Sampaio-Baptista C., Johansen-Berg H. Self-modulation of motor cortex activity after stroke: a randomized controlled trial. *Brain.* 2022;145(10):3391-3404. doi: 10.1093/brain/awac239..
26. Bajaj S., Butler A.J., Drake D., Dhamala M. Functional organization and restoration of the brain motor-execution network after stroke and rehabilitation. *Front Hum Neurosci.* 2015;9:173. doi: 10.3389/fnhum.2015.00173.
27. Mehler D.M.A., Williams A.N., Whittaker J.R., Krause F., Lührs M., Kunas S., Wise R.G., Shetty H.G.M., Turner D.L., Linden D.E.J. Graded fMRI Neurofeedback Training of Motor Imagery in Middle Cerebral Artery Stroke Patients: A Preregistered Proof-of-Concept Study. *Front Hum Neurosci.* 2020;14:226. doi: 10.3389/fnhum.2020.00226.
28. Liew S.L., Rana M., Cornelsen S., Fortunato de Barros Filho M., Birbaumer N., Sitaram R., Cohen L.G., Sockadar S.R. Improving Motor Corticothalamic Communication After Stroke Using Real-Time fMRI Connectivity-Based Neurofeedback. *Neurorehabil Neural Repair.* 2016;30(7):671-5. doi: 10.1177/1545968315619699.
29. Zotev V., Phillips R., Yuan H., Misaki M., Bodurka J. Self-regulation of human brain activity using simultaneous real-time fMRI and EEG neurofeedback. *NeuroImage.* 2014; 85: 985-995. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.126.
30. Савелов А.А.б, Штарк М.Б., Мельников М.Е., Козлова Л.И., Безматерных Д.Д., Веревкин Е.Г., Петровский Е.Д., Покровский М.А., Циркин Г.М., Рудыч П.Д. Перспективы синхронной фМРТ-ЭЭГ-записи как основы интерактивной стимуляции мозга (на примере последствий инсульта). Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2018; 166(9):366-369.
31. Meir-Hasson Y., Keynan J.N., Kinreich S., Jackont G., Cohen A., Podlipsky-Klovatch I., Hendl T., Intrator N. One-Class fMRI-Inspired EEG Model for Self-Regulation Training. *PLoS One.* 2016;11(5):e0154968. doi: 10.1371/journal.pone.0154968.
32. Keynan J.N., Cohen A., Jackont G., Green N., Goldway N., Davidov A., Meir-Hasson Y., Raz G., Intrator N., Fruchter E., Ginat K., Laska E., Cavazza M., Hendl T. Electrical fingerprint of the amygdala guides neurofeedback training for stress resilience. *Nat Hum Behav.* 2019;3(1):63-73. doi: 10.1038/s41562-018-0484-3.
33. Rudnev V., Melnikov M., Savelov A., Shtark M., Sokhadze E.M. fMRI-EEG Fingerprint Regression Model for Motor Cortex. *NeuroRegulation.* 2021;8(3):162-172. doi.org/10.15540/nr.8.3.162.
34. Журавлева К.В., Савелов А.А., Коростышевская А.М., Штарк М.Б. Исследование диффузионных характеристик мозгового вещества при перенесённом инсульте. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2021;172(10):406-411. doi: 10.47056/0365-9615-2021-172-10-406-411.
35. Alves R., Henriquez R.N., Kerkelä L., Chavarriás C., Jespersen S.N., Shemesh N. Correlation Tensor MRI deciphers underlying kurtosis sources in stroke. *NeuroImage.* 2022;247:118833. doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118833.

REFERENCES

1. Melnikov M.E., Shtark M.B., Savelov A.A., Brühl A. Biofeedback based on the fMRI signal Registered in the nature of time: a new generation of neurotherapy. *Journal of Higher Nervous Activity I.P. Pavlova.* 2017; 67(1): 3-32. doi: 10.7868/S0044467717010117 (In Russian)
2. Khruscheva N.A. Mel'nikov, M.Y., Bezmaternykh D.D., Savelov A.A., Kalgin K.V., Petrovsky Y.D., Shtark M.B., Sokhadze, E. M. Interactive brain stimulation neurotherapy based on BOLD signal in stroke rehabilitation. *NeuroRegulation.* 2022; 9 (3): 147-147. doi.org/10.15540/nr.9.3.147.
3. Paret C., Goldway N., Zich C., Keynan J.N., Hendl T., Linden D., Kadosh K.C. Current progress in real-time functional magnetic resonance-based neurofeedback: methodological challenges and achievements. *NeuroImage.* 2019; 202:116107. doi. org/10.1016/j.neuroimage.2019.116107.
4. Nudo R.J. Functional and structural plasticity in motor cortex: implications for stroke recovery. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics.* 2003; 14(1): S57-S76. doi.org/10.1016/S1047-9651(02)00054-2.
5. Feigin V.L., Stark B.A., Johnson C.O., Roth G.A., Bisignano C., Abady G.G. , Abbasifard M., Abbasi-Kangevari M., Abd-Allah F., Abedi V.; GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795-820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
6. Gauthier C.J., Fan A.P. BOLD signal physiology: models and applications. *NeuroImage.* 2019; 187: 116-127. doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.03.018.
7. Shtark M.B., Korostyshevskaya A.M., Rezakova M.V., Savelov A.A. Functional magnetic resonance imaging and neuroscience. *Advances in physiological sciences.* 2012; 43 (1): 3-29
8. Kamiya J. The first communications about operant conditioning of the EEG. *Journal of Neurotherapy.* 2011; 15(1): 65-73. doi.org/10.1080/10874208.2011.545764
9. Kuhlman W.N. Functional topography of the human mu rhythm. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1978;44(1):83-93. doi: 10.1016/0013-4694(78)90107-4.
10. Evans J. R., Dellinger M. B., Russell H. L., editors. *Neurofeedback: The First Fifty Years.* Cambridge: Academic Press; 2019. 429 p. doi:10.1016/C2018-0-01638-2

11. da Silva Fernando L. EEG and MEG: Relevance to Neuroscience. *Neuron*. 2013; 80(5):1112-1128. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.017.
12. Ritter P., Villringer A. Simultaneous EEG-fMRI. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;30(6):823-38. doi: 10.1016/j.neubiorev.2006.06.008.
13. Huster R.J., Debener S., Eichele T., Herrmann C.S. Methods for simultaneous EEG-fMRI: an introductory review. *J Neuroscience*. 2012;32(18):6053-6060. DOI:10.1523/JNEUROSCI.0447-12.2012.
14. Shtark M.B., Verevkin E.G., Kozlova L.I., Mazhirina K.G., Pokrovsky M.A. Synergistic fMRI-EEG mapping of the brain in the mode of arbitrary control of the alpha rhythm. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2014; 158(11): 594-599. (In Russian)
15. Shtark M.B. Neurofeedback: A scarce resource at the mental market. In: Evans J.R., Dellinger M.B., Russell H.L. *Neurofeedback. The first fifty years*. Cambridge: Academic Press; 2019. P.353-358. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817659-7.00046-4>
16. Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends Cogn Sci*. 2011;15(10):483-506. doi: 10.1016/j.tics.2011.08.003.
17. Siegel J.S., Ramsey L.E., Snyder A.Z., Metcalf N.V., Chacko R.V., Weinberger K., Baldassarre A., Hacker C.D., Shulman G.L., Corbetta M. Disruptions of network connectivity predict impairment in multiple behavioral domains after stroke. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(30):E4367-76. doi: 10.1073/pnas.1521083113.
18. Baldassarre A., Ramsey L.E., Siegel J.S., Shulman G.L., Corbetta M. Brain connectivity and neurological disorders after stroke. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(6):706-713. doi: 10.1097/WCO.0000000000000396..
19. Fugl-Meyer A.R., Jääskö L., Leyman I., Olsson S., Steglind S. The post-stroke hemiplegic patient. I. a method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med*. 1975;7(1):13-31.
20. Malouin F., Richards C.L., Jackson P.L., Lafleur M.F., Durand A., Doyon J. The Kinesthetic and Visual Imagery Questionnaire (KVIQ) for assessing motor imagery in persons with physical disabilities: a reliability and construct validity study. *J Neurol Phys Ther*. 2007;31(1):20-9. doi: 10.1097/01.WCO.0000000000000396..
21. Savelov A.A., Shtark M.B., Kozlova L.I., Verevkin E.G., Petrovsky E.D., Pokrovsky M.A., Rudych P.D., Tsirkin G.M. Dynamics of interrelationships of cerebral networks on the basis of fMRI data and motor rehabilitation in stroke. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2018; 166(9): 376-381. (In Russian)
22. Giulia L., Adolfo V., Julie C., Quentin D., Simon B., Fleury M., Leveque-Le Bars E., Bannier E., Lécuyer A., Barillot C., Bonan I. The impact of neurofeedback on effective connectivity networks in chronic stroke patients: an exploratory study. *J Neural Eng*. 2021;18(5). doi: 10.1088/1741-2552/ac291e.
23. Sitaram R., Veit R., Stevens B., Caria A., Gerloff C., Birbaumer N., Hummel F. Acquired control of ventral premotor cortex activity by feedback training: an exploratory real-time fMRI and TMS study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012;26(3):256-65. doi: 10.1177/1545968311418345.
24. Lioi G., Butet S., Fleury M., Bannier E., Lécuyer A., Bonan I., Barillot C. A Multi-Target Motor Imagery Training Using Bimodal EEG-fMRI Neurofeedback: A Pilot Study in Chronic Stroke Patients. *Front Hum Neurosci*. 2020;14:37. doi: 10.3389/fnhum.2020.00037.
25. Sanders Z.B., Fleming M.K., Smejka T., Marzolla M.C., Zich C., Rieger S.W., Lührs M., Goebel R., Sampaio-Baptista C., Johansen-Berg H. Self-modulation of motor cortex activity after stroke: a randomized controlled trial. *Brain*. 2022;145(10):3391-3404. doi: 10.1093/brain/awac239..
26. Bajaj S., Butler A.J., Drake D., Dhamala M. Functional organization and restoration of the brain motor-execution network after stroke and rehabilitation. *Front Hum Neurosci*. 2015;9:173. doi: 10.3389/fnhum.2015.00173.
27. Mehler D.M.A., Williams A.N., Whittaker J.R., Krause F., Lührs M., Kunas S., Wise R.G., Shetty H.G.M., Turner D.L., Linden D.E.J. Graded fMRI Neurofeedback Training of Motor Imagery in Middle Cerebral Artery Stroke Patients: A Preregistered Proof-of-Concept Study. *Front Hum Neurosci*. 2020;14:226. doi: 10.3389/fnhum.2020.00226.
28. Liew S.L., Rana M., Cornelsen S., Fortunato de Barros Filho M., Birbaumer N., Sitaram R., Cohen L.G., Soekadar S.R. Improving Motor Corticothalamic Communication After Stroke Using Real-Time fMRI Connectivity-Based Neurofeedback. *Neurorehabil Neural Repair*. 2016;30(7):671-5. doi: 10.1177/1545968315619699.
29. Zotev V., Phillips R., Yuan H., Misaki M., Bodurka J. Self-regulation of human brain activity using simultaneous real-time fMRI and EEG neurofeedback. *NeuroImage*. 2014; 85: 985-995. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.126.
30. Savelov A.A., Shtark M.B., Melnikov M.E., Kozlova L.I., Bezmaternykh D.D., Verevkin E.G., Petrovsky E.D., Pokrovsky M.A., Tsirkin G.M., Rudych P.D. Prospects for synchronous fMRI-EEG recording as a basis for interactive brain stimulation (on the example of the consequences of a stroke). *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018; 166(9): 366-369.
31. Meir-Hasson Y., Keynan J.N., Kinreich S., Jackont G., Cohen A., Podlipsky-Klovatch I., Hendlir T., Intrator N. One-Class fMRI-Inspired EEG Model for Self-Regulation Training. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154968. doi: 10.1371/journal.pone.0154968.
32. Keynan J.N., Cohen A., Jackont G., Green N., Goldway N., Davidov A., Meir-Hasson Y., Raz G., Intrator N., Fruchter E., Ginat K., Laska E., Cavazza M., Hendlir T. Electrical fingerprint of the amygdala guides neurofeedback training for stress resilience. *Nat Hum Behav*. 2019;3(1):63-73. doi: 10.1038/s41562-018-0484-3.
33. Rudnev V., Melnikov M., Savelov A., Shtark M., Sokhadze E.M. fMRI-EEG Fingerprint Regression Model for Motor Cortex. *NeuroRegulation*. 2021;8(3):162-172. doi.org/10.15540/nr.8.3.162.
34. Zhuravleva K.V., Savelov A.A., Korostyshevskaya A.M., Shtark M.B. Study of the diffusion characteristics of the medulla in stroke. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021;172(10):406-411. doi: 10.47056/0365-9615-2021-172-10-406-411. (In Russian)
35. Alves R., Henriques R.N., Kerkelä L., Chavarriás C., Jespersen S.N., Shemesh N. Correlation Tensor MRI deciphers underlying kurtosis sources in stroke. *NeuroImage*. 2022;247:118833. doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118833.

Для цитирования: Савелов А.А., Хрущева Н.А., Кагин К.В., Козлова Л.И., Безматерных Д.Д., Мельников М.Е., Мажирина К.Г., Шурунова А.В., Предтеченская Е.В., Штарк М.Б. Конструкция, место и клиническая эффективность технологии интерактивной терапии (стимуляции) мозга при цереброваскулярной патологии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(1): 25-38. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-25-38

To cite: Savelov A.A., Khrushcheva N.A., Kalgin K.V., Kozlova L.I., Bezmaternykh D.D., Melnikov M.E., Mazhirina K.G., Shurunova A.V., Predtechenskaya E.V., Shtark M.B. Structure, place, and clinical efficacy of the interactive brain therapy (stimulation) technology in cerebrovascular diseases. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(1): 25-38. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-25-38

ВЛИЯНИЕ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ПРОБЫ (ИЛИ ВЕРТИКАЛИЗАЦИИ) НА КРОВОТОК ПО ВНУТРЕННИМ ЯРЕМНЫМ И ПОЗВОНОЧНЫМ ВЕНАМ

М.В. Шумилина¹, Д.И. Колесник^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ленинский пр., 8, Москва, Российская Федерация, 119049; ² Государственное казенное учреждение «Центральный клинический госпиталь ФТС России», Открытое шоссе, 32, Москва, Российская Федерация, 107143

Основные положения

- При отсутствии венозной патологии при вертикализации человека отмечено увеличение венозного оттока как по позвоночным, так и внутренним яремным венам. При отсутствии венозной патологии доминирующим путем венозного оттока в клино- и ортостазе являются внутренние яремные вены.

Цель

Изучить динамику венозного оттока по внутренним яремным венам (ВЯВ) и позвоночным венам (ПВ) при переходе из горизонтального в вертикальное положение.

Материалы и методы

В исследование вошли 10 здоровых женщин в возрасте $24 \pm 2,91$ года. Критерии включения: 1) оптимальный тип строения венозной системы, при котором: обе ВЯВ примерно симметричны по площади поперечного сечения (S) и интенсивности коллабирования, S ВЯВ превышала S общей сонной артерии в 2–2,5 раза, выражена состоятельность клапанных аппаратов при проведении пробы Вальсальвы; 2) венозное давление в плечевой вене составляло 18–20 мм рт. ст. Критерии исключения: 1) наличие в анамнезе любых нарушений мозгового кровообращения, симптомов венозной энцефалопатии, вертебробазилярной недостаточности, синдрома компрессии сосудисто-нервного пучка при выходе из грудной клетки, артериальной гипертензии, любой патологии шейного отдела позвоночника, гипертрофии и ригидности шейных и кивательных мышц; 2) артериальная патология брахиоцефальных/интракраниальных артерий (стенозы, извитости, аномалии строения); 3) любая кардиальная патология; 4) эндокринные заболевания. Методы: триплексное сканирование с измерением площадей поперечного сечения ВЯВ, диаметров ПВ, усредненных по времени средних скоростей кровотока в клино- и ортостазе. Оценены изменения объемного венозного оттока при вертикализации пациентов.

Результаты

В ортостазе средняя S ВЯВ уменьшилась с $0,862 \pm 0,043$ до $0,19 \pm 0,024$ см², УВСС увеличилась с $6,950 \pm 2,373$ до $66,000 \pm 6,875$ см/с, средняя объемная скорость – с $5,952 \pm 2,006$ до $12,425 \pm 1,559$ мл/с. УВСС по ПВ при вертикализации увеличилась с $6,800 \pm 2,067$ до $16,000 \pm 2,271$ см/с, средний объемный кровоток – с $0,167 \pm 0,051$ до $0,402 \pm 0,098$ мл/с.

Заключение

Объемный кровоток по ВЯВ во всех случаях доминировал над объемным кровотоком по ПВ в клино- и ортостазе. При отсутствии венозной патологии доминирующим путем венозного оттока в клино- и ортостазе являются ВЯВ.

Ключевые слова

Ультразвуковая диагностика • Венозный отток • Клиностаз • Ортостаз, Компьютерная томография

Поступила в редакцию: 20.11.2022; поступила после доработки: 12.12.2022; принята к печати: 06.01.2023

Для корреспонденции: Маргарита Владимировна Шумилина, shumilinamv@yandex.ru; адрес: Ленинский пр., 8, Москва, Российская Федерация, 119049

Corresponding author: Margarita V. Shumilina, shumilinamv@yandex.ru; address: 8, Leninsky Ave., Moscow, Russian Federation, 117931

THE INFLUENCE OF ORTHOSTATIC TEST (OR VERTICALIZATION) ON THE BLOOD FLOW THROUGH THE INTERNAL JUGULAR AND VERTEBRAL VEINS

M.V. Shumilina¹, D.I. Kolesnik^{1,2}

¹ Federal State Budget Institution "A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8, Leninsky Ave., Moscow, Russian Federation, 117931; ² State Government Institution "Central Clinical Hospital of the Customs Service of Russian Federation", 32, Otkrytoe Hwy., Moscow, Russian Federation, 107143

Highlights

- In the absence of venous pathology during verticalization, there is an increase in venous outflow both through the vertebral veins and through the internal jugular veins. In the absence of venous pathology, the internal jugular veins are the dominant route of venous outflow in clinostasis and orthostasis.

Aim	To study the dynamics of venous outflow along the internal jugular veins (IJV) and vertebral veins (VV) during the transition from horizontal to vertical position.
Methods	The study included 10 healthy women aged 24 ± 2.91 years. Inclusion criteria were as follows: 1) optimal structure of the venous system, in which both of patient's IJV are approximately symmetrical in cross-sectional area (CSA) and the intensity of the collapse, CSA of IJV exceeds CSA of the common carotid artery by 2–2.5 times, noticeable efficiency of valves during the Valsalva maneuver; 2) venous pressure (VD) in the brachial vein is 18–20 mm Hg. The exclusion criteria were: 1) a history of any disorders of cerebral circulation, symptoms of venous encephalopathy, vertebrobasilar insufficiency, compression of the neurovascular bundle when exiting the chest, arterial hypertension, any cervical spine pathology, hypertrophy and rigidity of the cervical and nodding muscles, 2) arterial pathology of brachiocephalic/intracranial arteries (stenosis, tortuosity, anomalies of the structure), 3) any cardiac pathology, 4) endocrine diseases. The study involved the method of triplex ultrasound with measurements of the cross-sectional areas of IJV, the diameters of VV, time-averaged mean velocity for volumetric blood flow (TAV) in clinostasis and orthostasis. Changes in volumetric venous outflow during verticalization of patients were evaluated as well.
Results	In orthostasis, the mean CSA of IJV decreased from $0.862 \pm 0.043 \text{ cm}^2$ to $0.19 \pm 0.024 \text{ cm}^2$, the mean TAV increased from $6.950 \pm 2.373 \text{ cm/s}$ to $66,000 \pm 6.875 \text{ cm/s}$, the average volumetric blood flow increased from $5.952 \pm 2.006 \text{ mL/s}$ to $12.425 \pm 1.559 \text{ mL/s}$. The mean TAV for VV during verticalization increased from $6,800 \pm 2.067 \text{ cm/s}$ to $16,000 \pm 2.271 \text{ cm/s}$, and the average volumetric blood flow from $0.167 \pm 0.051 \text{ mL/s}$ to $0.402 \pm 0.098 \text{ mL/s}$.
Conclusion	In all cases, the volumetric blood flow along IJV dominated the volumetric blood flow along VV in clinostasis and orthostasis. In the absence of venous pathology, the dominant pathway of venous outflow in clinostasis and orthostasis are IJV.
Keywords	Ultrasound diagnostics • Venous outflow • Clinostasis • Orthostasis • Computed tomography

Received: 20.11.2022; received in revised form: 12.12.2022; accepted: 06.01.2023

Список сокращений

АД	– артериальное давление	ПВ	– позвоночная вена
ВД	– венозное давление	УВСС	– усредненная по времени средняя линейная скорость кровотока
ВЯВ	– внутренняя яремная вена	S	– площадь поперечного сечения
КТ	– компьютерная томография		
МРТ	– магнитно-резонансная томография		

Введение

В литературе по изучению венозной экстракраниальной системы часто повторяется утверждение

о том, что в горизонтальном положении человека кровоток от мозга осуществляется по внутренним яремным венам (ВЯВ), а в ортостазе – только по

позвоночным венам (ПВ). Объясняют такое выскакивание тем, что «в положении сидя и стоя ВЯВ коллабируют, и главным путем венозного оттока становится вертебральная система» [1].

В 2000 г. Х.М. Вальдуэза с соавт. опубликовали небольшую работу о постуральной зависимости мозгового венозного оттока у 23 молодых здоровых взрослых (средний возраст 25 лет), обнаруженной с помощью цветной дуплексной сонографии. Пациентам измеряли объемный кровоток по ВЯВ и ПВ в положении тела при 0° (клиностаз), +15°, +30°, +45° и +90° (ортостаз). Объемный кровоток по ВЯВ рассчитывали как произведение площади поперечного сечения и средней скорости кровотока, для расчета оттока по ПВ использовали показатели диаметра в сагиттальной плоскости. Общий венозный отток в изучаемой группе снизился со среднего значения 740 мл/мин при 0° до 280 мл/мин при +90° ($p = 0,0001$). По ВЯВ кровоток снизился с 700 мл/мин в клиностазе до 70 мл/мин при ортостазе ($p = 0,0001$). Полное прекращение кровотока в обеих ВЯВ зарегистрировано при +90° у девяти добровольцев и при +15° у двух. В ПВ объемный кровоток увеличился с 40 мл/мин при 0° до 210 мл/мин при +90° ($p = 0,0001$). В заключение авторы сделали вывод о почти исключительном дренаже по ВЯВ в положении лежа. Постулировано, что уменьшение площади поперечного сечения ВЯВ в вертикальном положении можно считать физиологической реакцией, направленной на поддержание мозгового кровотока и предотвращение переизбытка мозговой крови. Однако увеличения оттока по ПВ было недостаточно, чтобы компенсировать падение яремного кровотока, поскольку оставалась средняя разница примерно в 450 мл/мин. Авторы отметили, что спинномозговые эпидуральные вены являются наиболее вероятным дополнительным дренажным путем в вертикальном положении. Отрицательное эпидуральное давление и не подверженные компрессии эпидуральные вены могут облегчить венозный отток мозга по этому пути в ортостазе и компенсировать прекращение кровотока по яремным венам. По мнению исследователей, двусторонняя резекция ВЯВ, как правило, хорошо переносится, что предполагает альтернативный путь оттока мозговой венозной крови [2].

В последующих руководствах по ультразвуковым исследованиям Х.М. Вальдуэза с соавт. повторяли свою концепцию, согласно которой в клиностазе большая часть крови оттекает в систему ВЯВ, а в ортостазе ситуация меняется коренным образом вплоть до полного прекращения поступления крови в систему ВЯВ и увеличения крови в позвоночной венозной системе, поэтому она представляет собой основной путь оттока при вертикализации [3, 4].

Далее в литературе появились публикации, подтверждающие основной путь мозгового оттока в ор-

тостазе через вены позвоночного сплетения [5, 6]. Так, используя математическую модель, G. Gadda и коллеги установили, что кровоток по ВЯВ снижался с 11,7 до 1,4 мл/с при переходе из клино- в ортостаз, а по ПВ увеличивался с 0,8 до 3,4 мл/с. По мнению авторов, яремные вены имеют тенденцию сжиматься из-за снижения трансмурального давления вследствие гравитационного поля, вызывающего значительное увеличение сопротивления. При этом мозговой кровоток, давление в венозных синусах и внутричерепное давление оставались постоянными, составляя в среднем 12,5 мл/с, 6 и 10 мм рт. ст. соответственно [7]. Смоделированный процент оттока по ВЯВ составлял 67% для горизонтальной и 26% для вертикальной поз [8].

T.Y. Yeoh с соавт., изучая влияние хирургических поз на венозный церебральный отток, определили общий средний объем 766 мл/мин у здоровых добровольцев в клиностазе (720 мл/мин через ВЯВ и 47 мл/мин через ПВ). При этом отметили больший кровоток в правой ВЯВ по сравнению с левой и допустили возможность наличия у части населения неяремной дренажной схемы оттока [9].

Интересное наблюдение представила группа авторов во главе с M. Simka. По их данным, сон в боковом положении, когда расширена гомолатеральная ВЯВ и коллабирована контрлатеральная вена, защищает от нейродегенерации. У всех здоровых добровольцев обе ВЯВ открывались в клиностазе и сжимались в ортостазе [10].

K. Kosugi и коллеги оценили морфологические различия в сосудах головы и шеи, выполнив исследование методом компьютерной томографии (КТ) с контрастом в клино- и ортостазе у 20 здоровых взрослых пациентов в возрасте от 30 до 55 лет. Количественно оценена площадь поперечного сечения шейных сосудов, крациоцервикальных соединительных вен и внутричерепных сосудов. Средние изменения при вертикализации составили: $77,87 \pm 15,99\%$ ($p < 0,0001$) в правой ВЯВ, $69,42 \pm 23,15\%$ ($p < 0,0001$) в левой. Согласно качественному анализу, задние венозные структуры стали более заметными в вертикальном положении, вероятно, за счет переключения основного мозгового венозного дренажа яремных вен на венозную систему позвонков [11].

J. Gisolf с соавт., также используя математическую модель, определяли влияние положения тела и центрального венозного давления (ВД) на распределение мозгового оттока по ВЯВ и позвоночному сплетению у 10 здоровых пациентов. Результаты математического моделирования предполагают, что в то время как ВЯВ являются основным дренажем для мозга в клиностазе, при вертикализации они подвержены коллапсу и мозговая венозная кровь возвращается альтернативным путем по венам позвоночного сплетения. По мнению авторов, при повышенном

центральном ВД во время пробы Вальсальвы ВЯВ вновь открываются и выступают основным путем для церебрального венозного возврата [5].

J.K Zandwijk и коллеги использовали наклоняющую систему магнитно-резонансной томографии (МРТ) 0,25 Т у 15 здоровых добровольцев в возрасте от 19 до 59 лет. Количество полностью колабированных левых ВЯВ увеличивалось с 33 до 93%, правых ВЯВ – с 14 до 80% при увеличении угла наклона от 0 до 90° [12].

Противоречивые данные получены группой авторов под руководством G. Ciuti при оценке площади, средней скорости и объемного кровотока по ПВ и ВЯВ в положении лежа и сидя при ультразвуковом обследовании 25 добровольцев. В ортостазе поток уменьшался как в ПВ, так и во ВЯВ по мере уменьшения общей площади сосудов (с $0,46 \pm 0,57$ до $0,09 \pm 0,08$ см², даже если средняя скорость увеличивалась – с $12,58 \pm 10,19$ до $24,14 \pm 17,60$ см/с). Отток в горизонтальном положении через ПВ и ВЯВ более чем в два раза превышал отток в сидячем положении ($739,80 \pm 326,32$ против $278,24 \pm 207,94$ мл/мин). Авторы считают, что полученные результаты подтверждают мнение о том, что другие пути оттока, такие как позвоночное сплетение, играют важную роль в нормальной физиологии мозгового кровообращения и должны быть оценены для получения полной картины оттока крови [6].

Интересно, что еще в 1981 г. Р.Ф. Рашмер в своей монографии «Динамика сердечно-сосудистой системы» подробно описал и изобразил на схемах изменения ВД и артериального давления (АД) в зависимости от положения тела человека [13]. В горизонтальном положении в покое давление в правом желудочке во время диастолы колеблется между +2 и –2 мм рт. ст. В черепе ВД составляет порядка 15–20 мм рт. ст. С помощью ангиографических исследований обнаружено, что в положении лежа нижняя и верхняя полые вены растянуты кровью. В вертикальном положении ВД в черепе падает ниже атмосферного, нижняя полая вена растянута, ВПВ частично спадается на уровне чуть выше уровня правого предсердия (рис. 1).

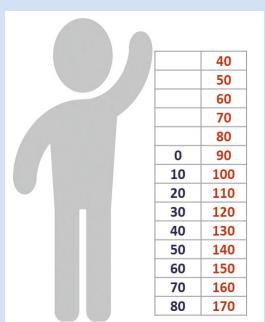


Рисунок 1. Эффекты гидростатического давления у стоящего человека
Figure 1. Effects of hydrostatic pressure in a standing person

Точка коллапса вен – уровень, на котором эффективное ВД (трансваскулярное минус экстраваскулярное давление) по существу равно нулю [13]. По нашим наблюдениям, зона максимального сужения ВЯВ, т. е. место, где тканевое, в данном случае мышечное, давление противодействует ВД в ВЯВ, это зона пересечения вены лопаточно-подъязычной мышцей.

Ультразвуковые обследования сосудистой системы и прицельное обращение внимания на особенности функционирования экстракраниальных вен в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России позволили изучить ряд патофизиологических механизмов и создать классификацию нарушений венозного церебрального кровотока [14–16]. Из клинической практики известно, что для нарушений венозного церебрального кровообращения в первую очередь характерны ночные/утренние головные боли (а также отечность лица в утренние часы, цианоз кожи лица и губ, расширения венозной сети лица и шеи, симптомы «высокой подушки» и кохлеовестибулярный), которые корректируются высоким изголовьем или вертикализацией пациента. Несоответствие клинических данных результатам исследований, согласно которым при вертикализации человека прекращается отток по основному венозному коллектору – ВЯВ, способствовало изучению нами влияния ортостатической пробы (или вертикализации) на кровоток по ВЯВ и ПВ.

Цель исследования: изучить динамику венозного оттока по ВЯВ и ПВ при смене человеком горизонтального положения на вертикальное.

Материалы и методы

Тщательно отобрана группа из 10 здоровых пациенток в возрасте 18–27 ($24,0 \pm 2,91$ года) лет. Критерии включения: 1) оптимальный тип строения венозной системы, при котором обе ВЯВ примерно симметричны по площади поперечного сечения (S) и интенсивности коллаборации, S ВЯВ превышала S общей сонной артерии в 2,0–2,5 раза, состоятельность клапанов при пробе Вальсальвы; 2) ВД в плечевой вене составляло 18–20 мм рт. ст. Критерии исключения: 1) наличие в анамнезе любых нарушений мозгового кровообращения, симптомы венозной энцефалопатии, вертебробазилярной недостаточности, синдром компрессии сосудисто-нервного пучка при выходе из грудной клетки, артериальная гипертензия, любая патология шейного отдела позвоночника, гипертрофия и ригидность шейных и кивательных мышц; 2) артериальная патология брахиоцефальных/интракраниальных артерий (стенозы, извитости, аномалии строения); 3) любая кардиальная патология; 4) эндокринные заболевания.

Перед обследованием с помощью допплерографии измерены АД и ВД в плечевой вене. В клинико-ортостазе фиксировались площадь поперечного сечения ВЯВ и усредненная по времени линейная скорость кровотока (УВСС) в проекции нижнего края лопаточно-подъязычной мышцы, диаметр ПВ и УВСС между п/о C5–C6. Обследование выполнено через толстый слой геля, исключающим компрессию вен датчиком. Дуплексное сканирование с цветным картированием кровотока проведено на

аппарате экспертного класса Epiq 5 (Philips, США), транскраниальное сканирование, функциональные пробы – на аппаратах «Биомед II» и «Ангиодин ПК» (оба «БИОСС», Россия). При статистической обработке данных использованы расчет показателей вариационного ряда и параметрический анализ (парный t-критерий Стьюдента для зависимых совокупностей).

Результаты

Среднее значение S ВЯВ в клиностазе составило $0,862 \pm 0,043$ ($m = \pm 0,010$) cm^2 . Во всех случаях в ортостазе отмечено уменьшение размера вены (рис. 2, A, C). Среднее значение S составило $0,19 \pm 0,024$ cm^2 ($m = \pm 0,005$). Полной компрессии ВЯВ не наблюдалось ни в одном случае.

УВСС по ВЯВ в клиностазе составила $6,950 \pm 2,373$ ($m = \pm 0,531$) cm/s . При вертикализации пациентов во всех случаях зарегистрировано увеличение линейной скорости кровотока (рис. 2, B, D). УВСС в ортостазе составила $66,000 \pm 6,875$ ($m = \pm 1,537$) cm/s (число степеней свободы (f) равно 19, парный t-критерий Стьюдента 42,576, критическое значение t-критерия Стьюдента при данном числе степеней свободы 2,093, $t_{\text{набл}} > t_{\text{крит}}$).

Среднее значение объемного оттока по ВЯВ в клиностазе составило $5,952 \pm 2,006$ ($m = \pm 0,449$) мл/с , при вертикализации – $12,425 \pm 1,559$ ($m = \pm 0,349$) мл/с ($f = 19$, парный t-критерий Стьюдента 11,641, критическое значение t-критерия Стьюдента 2,093, $t_{\text{набл}} > t_{\text{крит}}$). В клиностазе ПВ локализовались у всех пациентов. Средний диаметр ПВ составил в клиностазе $1,78 \pm 0,21$ мм ($m = \pm 0,05$; $Me: 1,8$; коэффициент вариации (Cv) 11,54%). В ортостазе размеры ПВ статистически значимо не менялись. УВСС по ПВ в положении лежа составила $6,800 \pm 2,067$ ($m = \pm 0,462$) cm/s . При вертикализации пациентов во всех случаях выявлено статистически значимое увеличение УВСС (рис. 3).

УВСС по ПВ в ортостазе составила $16,000 \pm 2,271$ ($m = \pm 0,508$) cm/s ($f = 19$, парный t-критерий Стьюдента 12,903, критическое значение t-критерия Стьюдента при данном числе степеней свободы

2,093, $t_{\text{набл}} > t_{\text{крит}}$; $p = 0,000$). Среднее значение объемного оттока по ПВ в клиностазе составило $0,167 \pm 0,051$ ($m = \pm 0,011$) мл/с , в ортостазе отмечено увеличение – $0,402 \pm 0,098$ ($m = \pm 0,022$) мл/с ($f = 19$, парный t-критерий Стьюдента 9,604, критическое значение t-критерия Стьюдента 2,093; $p = 0,000$).

Общий объемный кровоток по обеим ВЯВ в клиностазе составил $11,904 \pm 3,950$ ($m = \pm 1,249$) мл/с , при вертикализации – $24,936 \pm 1,274$ ($m = \pm 0,403$) мл/с ($f = 9$, парный t-критерий Стьюдента 9,623, критическое значение t-критерия Стьюдента 2,262, $t_{\text{набл}} > t_{\text{крит}}$, изменения признака статистически значимы; $p = 0,000$). Средний общий объемный кровоток по обеим ПВ в клиностазе составил $0,333 \pm 0,050$ ($m = \pm 0,016$) мл/с , при вертикализации – $0,804 \pm 0,143$ ($m = \pm 0,045$) мл/с ($f = 9$, парный t-критерий Стьюдента 8,960, критическое значение t-критерия Стьюдента 2,262, $t_{\text{набл}} > t_{\text{крит}}$, изменения признака статистически значимы; $p = 0,000$). Средний общий отток по ВЯВ и ПВ у пациентов в горизонтальном положении составил $12,237 \pm 3,979$ ($m = \pm 1,258$) мл/с , в вертикальном положении – $25,741 \pm 1,378$ ($m = \pm 0,436$) мл/с ($f = 9$, парный t-критерий Стьюдента 9,673, критическое значение t-критерия Стьюдента 2,262, $t_{\text{набл}} > t_{\text{крит}}$, изменения признака статистически значимы; $p = 0,000$).

Обсуждение

В представленном исследовании изучен венозный отток у тщательно отобранных пациентов.

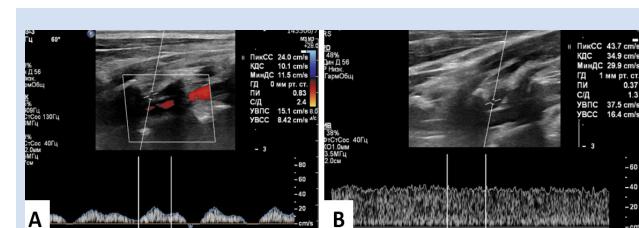


Рисунок 3. Сонограмма позвоночной вены: A – продольное сканирование в клиностазе, УВСС = 8,4 см/с; B – продольное сканирование в ортостазе, УВСС = 16,4 см/с

Figure 3. Sonogram of the vertebral vein: A – longitudinal scan in clinostasis, TAV = 8.4 cm/s; B – longitudinal scan in orthostasis, TAV = 16.4 cm/s

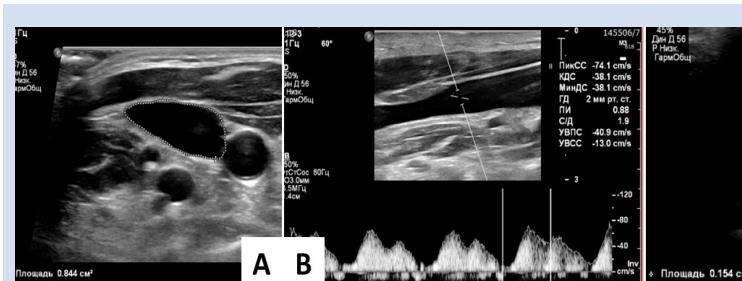


Рисунок 2. Сонограмма ВЯВ: A – поперечное сканирование ВЯВ в клиностазе, S ВЯВ = $0,84 \text{ см}^2$; B – продольное сканирование ВЯВ, УВСС = 13 см/с; C – поперечное сканирование ВЯВ в ортостазе, S ВЯВ = $0,15 \text{ см}^2$; D – продольное сканирование ВЯВ в ортостазе, УВСС = 76 см/с

Figure 2. Sonogram of IJV: A – transverse scan of IJV in the clinostasis, CSA IJV = 0.84 cm^2 ; B – longitudinal scan of IJV, TAV = 13 cm/s; C – transverse scan of IJV in orthostasis, CSA IJV = $0,15 \text{ cm}^2$; D – longitudinal scan of IJV in orthostasis, TAV = 76 cm/s

С учетом того, что молодые мужчины зачастую занимаются спортом и у них более развиты лестничные и кивательные мышцы, которые компримируют ВЯВ, для исследования отобраны 10 девушек в возрасте 18–27 (24±2,91 года) лет. Зарубежные коллеги, в частности коллективы под руководством K. Kosugi и J.K Zandwijk, включали пациентов 30–55 и 19–59 лет [11, 12]. Такой возрастной разброс обуславливает неоднородность группы наблюдения. С возрастом неизбежно появляется ряд заболеваний: в частности, патология шейного отдела позвоночника, начиная с остеохондроза, сопровождающиеся напряжением и гипертрофией лестничных и кивательных мышц, которые вызывают миофасциальную компрессию в первую очередь яремных вен. Такая же картина наблюдается при синдроме компрессии сосудисто-нервного пучка при выходе из грудной клетки (синдром верхней апертуры). Извитости сонных, позвоночных артерий вызывают компрессию рядом расположенных вен. Отхождение левой общей сонной артерии от брахиоцефального ствола также приводит к компрессии левой брахиоцефальной вены и левой ВЯВ, усиливающейся при незначительном повышении АД. При таком строении левая ВЯВ часто меньшего размера, отмечена флегогипертензия, при УЗИ проявляющаяся уменьшением/отсутствием коллаборации и скоростей кровотока. Эти же признаки выявлены при асимметричном типе слияния брахиоцефальных вен (тип μ (мю) [17]). Вероятно, с таким вариантом строения столкнулись T.Y. Yeoh с соавт. [9], описывав больший кровоток в правой ВЯВ по сравнению с левой [9].

Наличие гипоплазий, стенозов, окклюзий брахиоцефальных артерий оказывает влияние на церебральную динамику так же, как и кардиальная патология (аритмии, пороки сердца, систолическая/диастолическая дисфункция и т. д.). При сопутствующей эндокринной патологии, в частности при диабете, у пациента развивается артериосклероз с повышением периферического сопротивления и изменением гемодинамики. При ожирении снижается экскурсия грудной клетки и диафрагмы с уменьшением венозного оттока. Гипертрофия щитовидной железы также способствует компрессии ВЯВ. При отборе пациентов особое внимание уделялось отсутствию в анамнезе церебральных жалоб, в первую очередь венозной энцефалопатии (ночные/утренние головные боли, отечность лица в утренние часы, цианоз кожи лица и губ, расширения венозной сети лица и шеи, симптом «высокой подушки», кохлеовестибулярный синдром, ночная/утренняя артериальная гипертензия). Такая скрупулезная выборка объясняет однотипную реакцию венозной гемодинамики при изучаемых положениях тела и позволяет использовать данную группу как контрольную в последующих исследованиях.

Зарубежные коллеги считают, что в ортостазе кровоток по ВЯВ отсутствует, ссылаясь на работу 2000 г. Х.М. Вальдуэзы с соавт. Однако полное прекращение кровотока в обоих ВЯВ в том исследовании зарегистрировано при +90° у девяти добровольцев и при 15° у двух. Эти 11 пациентов составили 47,8% всей изучаемой группы [2].

Во всех зарубежных исследованиях у пациентов фиксировались только возрастные и гендерные признаки. Перечисленные факторы исключения и включения в нашем наблюдении позволили сформировать достаточно однородную группу не только по возрасту и полу, но и по отсутствию патологии строения венозной и артериальной брахиоцефальной систем. Это составляет принципиальное отличие от всех проводимых ранее зарубежных исследований. В исследуемой нами группе при вертикализации средняя площадь поперечного сечения ВЯВ уменьшилась с 0,862±0,043 (m = ±0,010) в клиностазе до 0,19±0,024 (m = ±0,005) см². При этом усредненная по времени скорость кровотока статистически значимо увеличилась с 6,950±2,373 (m = ±0,531) до 66,000±6,875 (m = ±1,537) см/с, а объемная скорость увеличилась с 5,952±2,006 (m = ±0,449) до 12,425±1,559 (m = ±0,349) мл/с. Объемные скорости кровотока по изучаемым венам в клиностазе сопоставимы с данными, полученными T.Y. Yeoh с соавт. [9].

В ортостазе за счет значительного снижения ВД в брахиоцефальных венах внешнее тканевое давление действительно вызывает сужение ВЯВ. При отсутствии дистальной патологии, препятствующей естественному оттоку (например, при тромбозе верхней полой вены), по вене резко усиливаются скорости кровотока. Такая закономерность объясняет наблюдение M. Simka с соавт., при котором выявлено, что сон человека в боковом положении, когда расширена гомолатеральная ВЯВ и коллабирована контралатеральная вена, защищает от нейродегенерации [10]. Расширенная ВЯВ с отсутствием коллаборации является признаком флегогипертензии, а усиление скорости оттока по коллабированной вене при боковом положении пациента сопровождается усилением оттока и, соответственно, лучшей перфузией головного мозга.

Исследовательская группа во главе с J. Gisolf сочла, что при повышении ВД во время пробы Вальсальвы ВЯВ вновь открываются и становятся основным путем для церебрального венозного оттока [5]. При пробе Вальсальвы действительно повышается ВД и при превышении внешнего тканевого давления ВЯВ расширяется, при этом отток практически прекращается. Если же выражена недостаточность клапана в луковице ВЯВ, фиксируется ретроградный заброс.

Описание в зарубежных работах случаев полного спадения ВЯВ позволяет предположить наличие

у тех пациентов миофасциальной компрессии вен за счет гипертрофии и гипертонуса лестничных и ки-вательных мышц, наблюдавшихся, как правило, при патологии шейного отдела позвоночника. Преобла-дание тканевого (миофасциального) давления над ВД во ВЯВ приводит к ее значимой компрессии.

ПВ визуализировались у всех пациентов, их ди-аметр в среднем составил $1,78 \pm 0,21$ мм. Кровоток в ПВ в положении лежа также лоцировался во всех наблюдениях. В ортостазе размеры ПВ статистиче-ски значимо не менялись в первую очередь за счет ограничения размера вены диаметрами отверстий в поперечных отростках позвонков, где ПВ прохо-дит рядом с позвоночной артерией. УВСС по ПВ при вертикализации увеличилась с $6,800 \pm 2,067$ до $16,000 \pm 2,271$ см/с, а объемный кровоток – с $0,167 \pm 0,051$ мл/с до $0,402 \pm 0,098$ мл/с. Прирост ли-нейной скорости кровотока по ПВ существенный, но сам объем незначителен и не может компенси-ровать реальный объем по ВЯВ с учетом их доми-нирующего размера, если следовать версии отсут-ствия оттока по ВЯВ в ортостазе.

Средний общий отток по ВЯВ и ПВ у пациентов в горизонтальном положении составил $12,237 \pm 3,979$ мл/с, что практически соответствует среднестати-стическому артериальному притоку (734 и 700–850 мл/мин соответственно). При вертикализации отме-чено увеличение объемного оттока как по ПВ, так и ВЯВ. Этим, видимо, объясняется исчезновение/уменьшение ночных/утренних головных болей и других симптомов венозной энцефалопатии при вертикализации. Конечно, нельзя отрицать роль вен позвоночного сплетения, но большая часть этих вен впадает в ПВ, диаметр которых ограничен отверстиями в поперечных отростках (рис. 4, F). По нашим многолетним наблюдениям, расширение вен по-звоночного сплетения характерно для хронической недостаточности ВЯВ – при гипоплазиях, тром-бозах, облитерациях, резекции ВЯВ (см. рис. 4). При этом, несмотря на компенсаторное расшире-ние вен позвоночного сплетения у этих пациентов, у них остаются симптомы нарушений венозного церебрального оттока.

Как указано выше, J.K. Zandwijk с соавт. ис-пользовали наклоняющую систему МРТ 0,25 Т у 15 здоровых добровольцев в возрасте от 19 до 59 лет [12]. K. Kosugi и коллеги оценивали морфо-логические различия в сосудах головы и шеи, вы-полняя контрастное КТ-исследование в клино- и ортостазе [11]. С нашей точки зрения, выбранный метод «сравнительной анатомии» не является кор-ректиным в полной мере ввиду известных ограни-чений, определяемых конструкцией рентгеновско-го сканера. МРТ-сканеры для данной методики не могут рассматриваться исходно ввиду значительно более протяженной длины туннеля гентри.

Если в положении клиностаза соответствие

плоскости сканирования к фокусу сбора информа-ции и движение стола (в горизонтальной плоско-сти!) максимально соответствуют целям иссле-дования, то для получения КТ-сканов в ортостазе расположить исследуемого строго вертикально не представляется возможным, т. к. кольцо гентри не отклоняется от вертикальной оси на $+90^\circ$, а макси-мально до $+30^\circ$, пациент при этом может находить-ся на деке стола гентри в положении полусидя, что, вероятнее всего, предрасполагает к заметному на-пряженю мышц верхнего плечевого пояса и шеи с непредсказуемым характером венозного оттока от черепа и не может являться в достаточной степе-ни достоверным методом получения информации в выбранной сфере.

Кроме того, существуют особенности полу-чения изображения перемещающихся в реальном времени сред организма (кровотока) на приме-ре рентгеновской (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) компьютерной томографии. Так, метод КТ-АГ основан на способности контрастированной крови задерживать рентгеновское излучение, полу-чаемая при этом визуальная ангиографическая кар-тина отражает реальный пул контрастированной крови на всех возможных уровнях визуализации сосудистого звена, практически свободна от арте-фактов сканирования, доступна к уверенной ин-терпретации врачами широкого спектра смежных специальностей. При этом в заключении радиолога понятия «кровоток», «стеноз», «окклюзия» и т. п. обозначаются без отсылки к методу исследования (также универсальны и для прямой ангиографии).

При описании сосудистого компонента на осно-вании МРТ-изображений радиолог оперирует уже несолько другой терминологией: «...полученный сигнал от артериального\венозного кровотока соот-ветствует...» в дальнейшем с указанием патологии. При кажущейся схожести результирующих ангио-графических изображений, получаемых КТ и МРТ, физическая основа последней несколько сложнее: воздействие магнитного поля и радиочастотного импульса на протоны ядер водорода сопровождает-ся выделением и поглощением энергии, формиро-ванием собственного магнитного поля – регистра-ция этих энергетических изменений является ос-новой МРТ-визуализации. При этом изображения сосудов могут быть получены как без использо-вания контраста, так и со специальными веществами на основе гадолиния. Ожидаемо, что в последнем случае изображение сигнала от сосудов значитель-но более четкое. МР-ангиография, в зависимости от импульсных последовательностей, может быть времяпролетной, фазово-контрастной, 4D. При оценке полученного «сосудистого МР-сигнала» стоит учитывать разную степень его интенсивно-сти в пристеночных и центральных зонах сосуда, достаточно высокую вариабельность интерпра-

ции для бесконтрастной и контрастной МР-ангиографии (при КТ-ангиографии используется термин гипо-, изо-, гиперденсивности).

Заключение

Анализ представленных в зарубежной литературе материалов и методов и их сопоставление с результатами собственного исследования свидетельствуют о наличии патологических факторов, вызывающих нарушения венозного оттока. При отсутствии венозной патологии при вертикализации человека отмечено увеличение венозного оттока

как по ПВ, так и ВЯВ. При отсутствии венозной патологии доминирующим путем венозного оттока в клино- и ортостазе являются ВЯВ. Эти результаты логично объясняют лечебно-профилактический эффект вертикализации у больных с клиническими проявлениями нарушений венозного оттока. Для выявления нарушений венозного церебрального кровообращения и вызывающих их причин при проведении ультразвуковых исследований целесообразны измерение системного ВД в плечевой вене и оценка динамики кровотока по ПВ и ВЯВ в клино- и ортостазе.

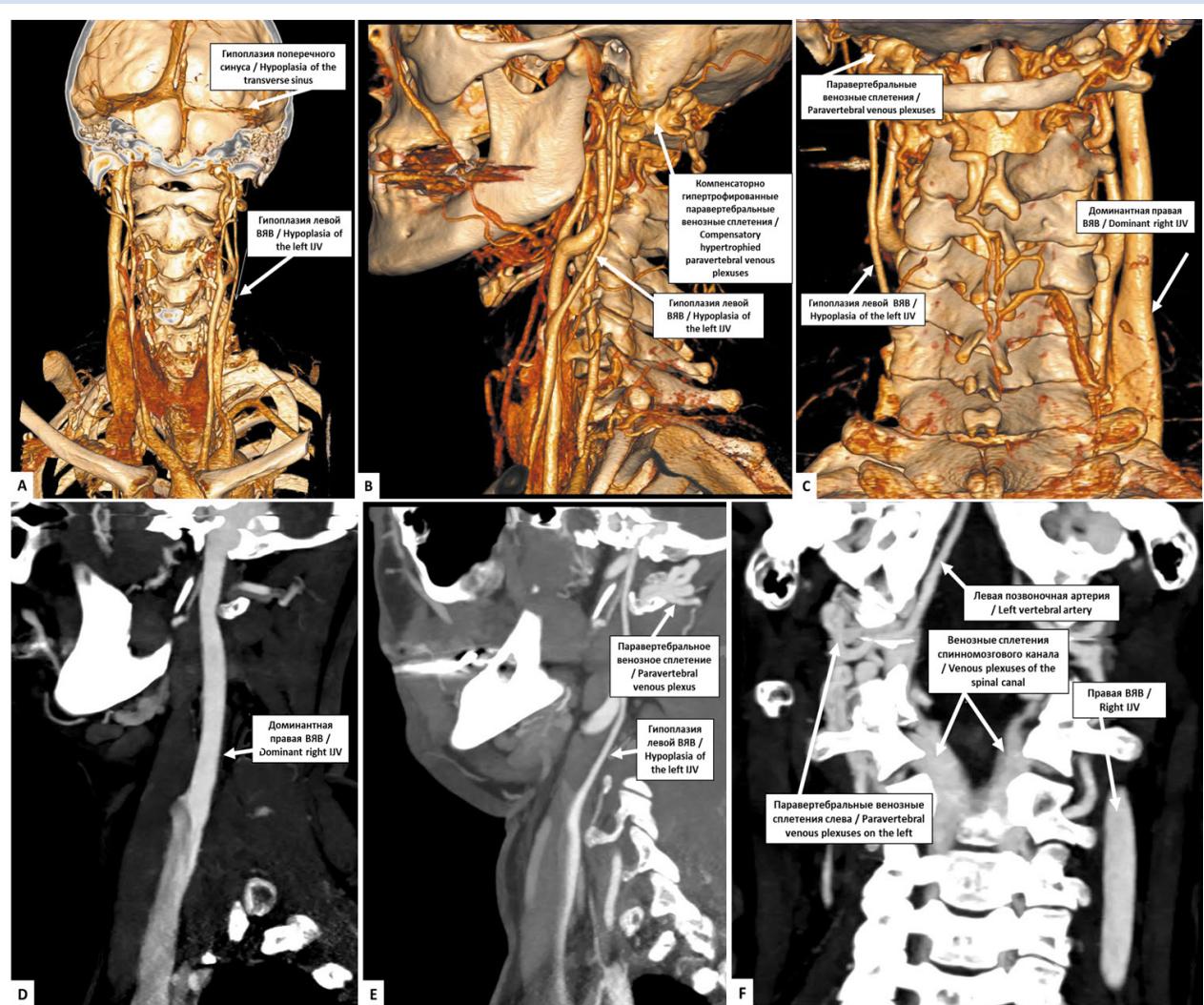


Рисунок 4. Контрастная («Ультравист 370») МСКТ-АГ брахиоцефальных сосудов пациентки К. с выраженной венозной энцефалопатией

Примечание: А – прямая (переднезадняя) проекция, 3D-реконструкция. Гипоплазия левой ВЯВ с соответствующей гипоплазией левого поперечного синуса; В – боковая проекция (вид слева), 3D-реконструкция. На стороне гипоплазированной ВЯВ визуализируются компенсаторно расширенные вены позвоночного сплетения; С – прямая задняя проекция. Компенсаторно расширенные вены позвоночного сплетения на стороне гипоплазированной левой ВЯВ; Д – правая боковая проекция в МРР-режиме, обеспечивающем лучшую визуализацию межкостных венозных сплетений: доминантная правая ВЯВ, вены позвоночного сплетения не визуализируются; Е – левая боковая проекция в МРР-режиме: гипоплазия левой ВЯВ и расширенные вены позвоночного сплетения; F – прямая (передне-задняя) проекция в МРР-режиме: вены позвоночного сплетения расширены только на стороне гипоплазии.

Figure 4. Contrast-enhanced MSCT-AG (Ultravist 370) of brachiocephalic veins of patient K. with severe venous encephalopathy
Note: A – straight (front-back) projection, 3D reconstruction. Hypoplasia of the left IJV with corresponding hypoplasia of the left transverse sinus; B – side projection (left view), 3D reconstruction. Compensatory dilated veins of the vertebral plexus are visualized on the side of the hypoplasized IJV; C – a direct posterior projection. Compensatory dilated veins of the vertebral plexus on the side of the hypoplasized left IJV; D – right lateral projection in MPR mode, providing better visualization of the interosseous venous plexuses: dominant right IJV, veins of the vertebral plexus are not visualized; E – left lateral projection in MPR mode: hypoplasia of the left vein and dilated veins of the vertebral plexus; F – direct (anterior-posterior) projection in MPR mode: the veins of the vertebral plexus are dilated only on the side of hypoplasia.

Конфликт интересов

М.В. Шумилина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.И. Колесник заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторах

Шумилина Маргарита Владимировна, доктор медицинских наук заведующая группой ультразвуковых исследований сердечно-сосудистой и органной патологии, профессор кафедры кардиологии, ультразвуковой и функциональной диагностики с курсом детской кардиологии Института подготовки кадров высшей квалификации и профессионального образования федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9871-8173

Колесник Дмитрий Иванович, врач-рентгенолог отделения рентгенохирургических, электрофизиологических методов исследования и лечения и аprobации новейших технологий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; врач-рентгенолог, заведующий кабинетом компьютерной томографии отделения лучевой диагностики государственное казенное учреждение «Центральный клинический госпиталь ФТС России», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9883-8439

Вклад авторов в статью

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

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

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Author Information Form

Shumilina Margarita V., PhD, Head of the Ultrasound Cardiovascular and Organ Pathology Group, Professor at the Department of Cardiology, Ultrasound and Functional Diagnostics with a course of Pediatric Cardiology, Institute for High Qualification Medical Staff Training and Professional Education, Federal State Budget Institution “A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001- 9871-8173

Kolesnik Dmitry I., Radiologist at the Department of Image-guided Invasive, and Electrophysiological Techniques of Research and Treatment and Testing of Novel Technologies, Federal State Budget Institution “A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; Radiologist, Head of the Computed Tomography Office, State Government Institution “Central Clinical Hospital of the Customs Service of Russian Federation”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9883-8439

Author Contribution Statement

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний. Под ред Куликова В.П. Руководство для врачей. М.: ООО «Фирма СТРОМ»; 2011. С. 308-310.
2. Valdueza J.M., Münster T., Hoffman O., Schreiber S., Einhäupl K. Postural dependency of the cerebral venous outflow. Lancet. 2000;355(9199):200-1. doi: 10.1016/s0140-6736(99)04804-7.
3. Вальдуэза Х. М., Шрайбер С.И., Рёль Й.Э., Клингебиль Р. Нейросонология и нейровизуализация при инсульте. Под ред. В. Г. Лелюка, Л. В. Губского. М.: МЕДпресс-информ; 2012: 84 с. ISBN 978-5-98322-824-5
4. Вальдуэза Х. М., Шрайбер С.И., Рёль Й.Э., Клингебиль Р. Нейросонология и нейровизуализация при инсульте. Под ред. В. Г. Лелюка, Л. В. Губского. М.: МЕДпресс-информ; 2012: 84 с. ISBN 978-5-98322-824-5
5. Gisolf J., van Lieshout J.J., van Heusden K., Pott F., Stok W.J., Karemker J.M. Human cerebral venous outflow pathway depends on posture and central venous pressure. Journal of Physiology. 2004;560(1):317-27. doi: 10.1113/jphysiol.2004.070409
6. Ciuti G., Righi D., Forzoni L., Fabbri A., Moggi Pignone A. Differences between internal jugular vein and vertebral vein flow examined in real time with the use of multigate ultrasound color Doppler. American Journal of Neuroradiology 2013; 34: 2000–4. doi: 10.3174/ajnr.A3557.
7. Gadda G., Taibi A., Sisini F., Gambaccini M., Zamboni P., Ursino M. A new hemodynamic model for the study of cerebral venous outflow. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2015;308(3):H217-31. doi: 10.1152/ajpheart.00469.2014
8. Mohammadyari P., Gadda G., Taibi A. Modelling physiology of haemodynamic adaptation in short-term microgravity exposure and orthostatic stress on Earth. Sci Rep. 2021;11(1):4672. doi: 10.1038/s41598-021-84197-7.
9. Yeoh T.Y., Tan A., Manninen P., Chan V.W.S., Venkatraghavan L. Effect of different surgical positions on the cerebral venous drainage: a pilot study using healthy volunteers. Anaesthesia. 2016; 71: 806–813. doi: 10.1111/anae.13494.
10. Simka M., Czaja J., Kowalczyk D. Collapsibility of the internal jugular veins in the lateral decubitus body position: A potential protective role of the cerebral venous outflow against neurodegeneration. Med Hypotheses. 2019;133:109397. doi: 10.1016/j.mehy.2019.109397. Epub 2019 Sep 11. PMID: 31526984.
11. Kosugi K., Yamada Y., Yamada M., Yokoyama Y., Fujiwara H., Yoshida K., Yoshida K., Toda M., Jinzaki M. Posture-induced changes in the vessels of the head and neck: evaluation using conventional supine CT and upright CT. Sci Rep. 2020;10(1):16623. doi: 10.1038/s41598-020-73658-0.

12. Zandwijk J.K., Kuijter K.M., Stassen C.M., Ten Haken B., Simonis F.F.J. Internal Jugular Vein Geometry Under Multiple Inclination Angles with 3D Low-Field MRI in Healthy Volunteers. *J Magn Reson Imaging*. 2022;56(5):1302-1308. doi: 10.1002/jmri.28182.
13. Рашмер Р.Ф. Динамика сердечно-сосудистой системы. М.: Медицина; 1981. 254 с.
14. Шумилина М.В. Нарушения венозного церебрального кровообращения у больных с сердечно-сосудистой патологией. Дисс. ... док. мед. наук. М.; 2002.
15. Бокерия Л.А., Бузашвили Ю.И., Шумилина М.В.

Нарушения венозного церебрального кровообращения у больных с сердечно-сосудистой патологией. Головная боль, ишемия мозга, артериосклероз. Мю: Из-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева; 2003.

16. Шумилина М.В. Ультразвуковые исследования при головных болях у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Учебно-методическое руководство. Москва: НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ; 2022.

17. Семенов С.Е. Неинвазивная лучевая диагностика обструктивных нарушений церебральных венозных нарушений. Дисс. ... док. мед. наук. Томск, 2003

REFERENCES

1. Ultrasound diagnostics of vascular diseases, editor Kulikov V.P. Moscow: LLC "Firm STROM"; 2011. (In Russian)
2. Valdueza J.M., Münster T., Hoffman O., Schreiber S., Einhäupl K. Postural dependency of the cerebral venous outflow. *Lancet*. 2000;355(9199):200-1. doi: 10.1016/s0140-6736(99)04804-7.
3. Valdueza J. M., Schreiber S.J., Rel J.E., Klingebil R. Neurosonology and neuroimaging in stroke, editors Lelyuk V. G., Gubsky L.V.. Moscow: MEDpress-inform; 2012. ISBN 978-5-98322-824-5.
4. Valdueza J. M., Schreiber S.J., Rel J.E., Klingebil R. Neurosonology and neuroimaging in stroke, editors Lelyuk V. G., Gubsky L.V.. Moscow: MEDpress-inform; 2022: 608. ISBN 978-5-00030-985-8.
5. Gisolf J., van Lieshout J.J., van Heusden K., Pott F., Stok W.J., Karemaker J.M. Human cerebral venous outflow pathway depends on posture and central venous pressure. *Journal of Physiology*. 2004;560(1):317-27. doi: 10.1111/j.1jphysiol.2004.070409
6. Ciuti G., Righi D., Forzoni L., Fabbri A., Moggi Pignone A. Differences between internal jugular vein and vertebral vein flow examined in real time with the use of multigate ultrasound color Doppler. *American Journal of Neuroradiology* 2013; 34: 2000–4. doi: 10.3174/ajnr.A3557.
7. Gadda G., Taibi A., Sisini F., Gambaccini M., Zamboni P., Ursino M. A new hemodynamic model for the study of cerebral venous outflow. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;308(3):H217-31. doi: 10.1152/ajpheart.00469.2014
8. Mohammadyari P., Gadda G., Taibi A. Modelling physiology of haemodynamic adaptation in short-term microgravity exposure and orthostatic stress on Earth. *Sci Rep*. 2021;11(1):4672. doi: 10.1038/s41598-021-84197-7.
9. Yeoh T.Y., Tan A., Manninen P., Chan V.W.S., Venkatraghavan L. Effect of different surgical positions on the cerebral venous drainage: a pilot study using healthy volunteers. *Anaesthesia*. 2016; 71: 806–813. doi: 10.1111/anae.13494.
10. Simka M., Czaja J., Kowalczyk D. Collapsibility of the internal jugular veins in the lateral decubitus body position: A potential protective role of the cerebral venous outflow against neurodegeneration. *Med Hypotheses*. 2019;133:109397. doi: 10.1016/j.mehy.2019.109397. Epub 2019 Sep 11. PMID: 31526984.
11. Kosugi K., Yamada Y., Yamada M., Yokoyama Y., Fujiwara H., Yoshida K., Yoshida K., Toda M., Jinzaki M. Posture-induced changes in the vessels of the head and neck: evaluation using conventional supine CT and upright CT. *Sci Rep*. 2020;10(1):16623. doi: 10.1038/s41598-020-73658-0.
12. Zandwijk J.K., Kuijter K.M., Stassen C.M., Ten Haken B., Simonis F.F.J. Internal Jugular Vein Geometry Under Multiple Inclination Angles with 3D Low-Field MRI in Healthy Volunteers. *J Magn Reson Imaging*. 2022;56(5):1302-1308. doi: 10.1002/jmri.28182.
13. Rashmer R.F. Dynamics of the cardiovascular system. Moscow: Medicine; 1981. (In Russian)
14. Shumilina M.V. Disorders of venous cerebral circulation in patients with cardiovascular pathology. [dissertation] Moscow; 2002. (In Russian)
15. Bokeria L.A., Buzashvili Yu.I., Shumilina M.V. Disorders of venous cerebral circulation in patients with cardiovascular pathology. Headache, cerebral ischemia, arteriosclerosis. Moscow: From the NCSSH named after A.N. Bakulev; 2003. (In Russian)
16. Shumilina M.V. Ultrasound examinations for headaches in patients with cardiovascular pathology. Educational and methodological guidance. M.: NMIC SSH named after A.N. Bakulev of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2022. (In Russian)
17. Semenov S.E. Noninvasive radiation diagnostics of obstructive disorders of cerebral venous disorders. [dissertation] Tomsk; 2003 (In Russian)

Для цитирования: Шумилина М.В., Колесник Д.И. Влияние ортостатической пробы (или вертикализации) на кровоток по внутренним яремным и позвоночным венам. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(1): 39-48. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-39-48

To cite: Shumilina M.V., Kolesnik D.I. The influence of orthostatic test (or verticalization) on the blood flow through the internal jugular and vertebral veins. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(1): 39-48. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-39-48

СВЯЗЬ РЕЗУЛЬТАТОВ НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕГИОНАРНОГО МОЗГОВОГО КРОВОТОКА ПО ДАННЫМ ОФЭКТ У ПАЦИЕНТОВ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

А.А. Короткевич, С.Е. Семенов, О.В. Малева, О.А. Трубникова

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

Основные положения

- В работе получены новые сведения о связи изменений регионарного мозгового кровотока при ОФЭКТ и когнитивных нарушениях у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию и сочетанному вмешательству на коронарных и каротидных артериях в условиях искусственного кровообращения. Показаны возможности ОФЭКТ как диагностического инструмента в определении локализации областей с подобной связью, в оценке динамики изменений перфузии головного мозга и когнитивных функций в до- и послеоперационном периоде.

Цель

Определить наличие связи между показателями регионарного мозгового кровотока (рМК) по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и данными нейропсихологического тестирования у кардиохирургических пациентов.

Материалы и методы

Изучены показатели рМК и данные нейропсихологического тестирования 34 пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию ($n = 13$) и сочетанному вмешательству на коронарных и каротидных артериях ($n = 21$). Состояние головного мозга оценено методом ОФЭКТ с радиофармпрепаратором ^{99m}Tc -НМРАО (Серетек, GE Healthcare, Великобритания). Оценка когнитивных функций до хирургического вмешательства, за 2–3 дня, и в раннем послеоперационном периоде, на 5–7-й день, проведена на программно-аппаратном комплексе Status-PF.

Результаты

Выявлена статистическая связь между показателями рМК и данными нейропсихологического тестирования в до- и послеоперационном периоде. Зарегистрирована заметная связь с показателями шкалы депрессии Бека в 1-й ($p = 0,010943$) и 2-й ($p = 0,000604$) группах до операции. В 1-й группе определена высокая связь со временем сложной зрительно-моторной реакции (СЗМР) до ($p = 0,003878$) и после ($p = 0,001251$) операции, заметная связь с количеством ошибок (СЗМР) до ($p = 0,042911$) и высокая связь после ($p = 0,003521$) операции; во 2-й группе заметная связь до ($p = 0,004625$) и после ($p = 0,005689$) вмешательства. В 1-й группе отмечена заметная связь с объемом внимания после операции ($p = 0,049611$), во 2-й группе заметная связь до ($p = 0,021969$) и после ($p = 0,008905$) вмешательства. Выявлена связь с количеством переработанных знаков пробы Бурдона: на 1-й минуте во 2-й группе заметная связь до ($p = 0,016491$) и высокая после ($p = 0,007920$) операции, на 4-й минуте во 2-й группе высокая связь до операции ($p = 0,001473$); с общим количеством переработанных знаков: во 2-й группе заметная связь до ($p = 0,029073$) и после ($p = 0,024164$) операции; с количеством совершенных ошибок высокая связь после операции в 1-й ($p = 0,006367$) и 2-й ($p = 0,013780$) группах; отмечена высокая связь с коэффициентом внимания после операции ($p = 0,000153$).

Заключение

Показатели регионарного мозгового кровотока, полученные методом ОФЭКТ, у пациентов, перенесших изолированное коронарное шунтирование и симультанные вмешательства на каротидных и коронарных артериях, коррелируют с данными нейропсихологического тестирования и отражают изменения когнитивного статуса больных.

Ключевые слова

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография • Симультанное хирургическое вмешательство • Коронарное шунтирование • Регионарный мозговой кровоток • Нейропсихологическое тестирование

Поступила в редакцию: 26.11.2022; поступила после доработки: 27.12.2022; принята к печати: 20.01.2023

ASSOCIATION BETWEEN THE RESULTS OF NEUROPSYCHOLOGICAL TESTING AND INDICATORS OF REGIONAL CEREBRAL BLOOD FLOW ACCORDING TO SPECT DATA OF CARDIAC SURGICAL PATIENT

A.A. Korotkevich, S.E. Semenov, O.V. Maleva, O.A. Trubnikova

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

Highlights

- The article provides new data on the association between changes in regional cerebral blood flow during SPECT and cognitive impairment in patients who underwent coronary artery bypass grafting and combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. The possibilities of using SPECT as a diagnostic tool in localization of areas with a similar association, in assessing the dynamics in brain perfusion and cognitive functions in the pre- and postoperative period are shown.

Aim

To determine the presence of an association between the indicators of regional cerebral blood flow according to single-photon emission computed tomography (SPECT) data and the data of neuropsychological testing in cardiac surgery patients.

Methods

We studied the parameters of regional cerebral blood flow (rCBF) and the data of neuropsychological testing in 34 cardiac surgical patients who underwent coronary artery bypass grafting (CABG, n = 13) and combined carotid endarterectomy and CABG (n = 21). The state of the brain was assessed by SPECT using a radiopharmaceutical ^{99m}Tc -HMPAO (Ceretek). Assessment of cognitive functions before surgery, 2–3 days before, and in the early postoperative period, on days 5–7, was carried out using a hardware-software complex Status-PF.

Results

A statistically significant relationship was found between the indices of rCBF according to neuropsychological testing data in the pre- and postoperative period. We noted a moderate correlation with the Beck Depression Scale indicators in the 1st ($p = 0.010943$) and 2nd ($p = 0.000604$) groups before surgery. There was a high correlation with visual-motor response time (VMR) before ($p = 0.003878$) and after the procedure ($p = 0.001251$), a moderate correlation with the number of errors (VMR) before the procedure ($p = 0.042911$) and a high correlation after the procedure ($p = 0.003521$) in the 1st group; in the 2nd group, there was a moderate correlation before ($p = 0.004625$) and after the procedure ($p = 0.005689$). A moderate correlation with the indicators of attention after the procedure ($p = 0.049611$) was noted in the 1st group, in the 2nd group, we noted a moderate correlation before ($p = 0.021969$) and after the procedure ($p = 0.008905$). In the 2nd group there was a moderate correlation with the number of processed symbols (the Bourdon test) during the 1st minute before the procedure ($p = 0.016491$), a high correlation after the procedure ($p = 0.007920$), and a high correlation with the number of processed symbols during the 4th minute before the procedure ($p = 0.001473$). There was a moderate correlation with a total with number of processed symbols in the 2nd group before ($p = 0.029073$) and after the procedure ($p = 0.024164$), and a high correlation with the number of errors made after the procedure in the 1st ($p = 0.006367$) and 2nd ($p = 0.013780$) groups. A high correlation with indicators of attention after surgery ($p = 0.000153$) was noted as well.

Conclusion

The indicators of regional cerebral blood flow obtained by SPECT in patients undergoing isolated CABG and combined CAE and CABG were associated with the data of neuropsychological testing and reflect changes in the cognitive status of patients.

Keywords

SPECT • Combined procedure • CABG • Cerebral blood flow • Neuropsychological testing

Received: 26.11.2022; received in revised form: 27.12.2022; accepted: 20.01.2023

Список сокращений

ИК – искусственное кровообращение
КП Бурдона – корректурная проба Бурдона
КШ – коронарное шунтирование
ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

рМК – регионарный мозговой кровоток
СЗМР – сложная зрительно-моторная реакция
ФК – функциональный класс
ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Введение

С каждым годом количество кардиохирургических операций возрастает, что связано с увеличением частоты сердечно-сосудистых заболеваний, продолжительности жизни на фоне адекватной современной медикаментозной терапии, а также с улучшением качества и возможностей в выборе различных методов диагностики. Неотъемлемым компонентом большинства операций на сердце служит искусственное кровообращение (ИК), однако ряд сопровождающих факторов несет значимую угрозу для органов и систем пациента. Кардиохирургические вмешательства в условиях ИК ассоциированы с высоким риском развития неврологических по-слеоперационных осложнений, что особенно актуально в отношении больных с мультифокальным атеросклеротическим поражением артерий. Так, по мнению ряда авторов, для пациентов после одомонентной реваскуляризации коронарных и сонных артерий характерен высокий риск усугубления когнитивных расстройств [1]. На сегодняшний день, несмотря на накопленный опыт в обеспечении операций с ИК, нет достаточного количества исследований об их влиянии на головной мозг больного. В многочисленных исследованиях установлено, что частота когнитивного дефицита после вмешательств в условиях ИК достигает 40–80% и может сохраняться на протяжении длительного времени после коронарного шунтирования (КШ) [2, 3]. Его проявления затрудняют восстановительный процесс, влияют на приверженность лечению, осложняют возврат к трудовой деятельности. Несмотря на большое число исследований, посвященных по-слеоперационным когнитивным расстройствам, в настоящее время нет единой точки зрения в вопросе профилактики и лечения по-слеоперационной когнитивной дисфункции, сохраняется неопределенность в выборе сроков нейропсихологического тестирования, отборе опросников и шкал, обладающих наибольшей чувствительностью и специфичностью, а также присутствуют определенные сложности в применении методик в рутинной практике [4]. Эти проблемы имеют огромное значение, так как современная кардиохирургия находится на

таком этапе развития, когда вопрос снижения по-вреждений центральной нервной системы после хирургических вмешательств должен рассматриваться как один из критериев высокого уровня проводимых операций [5].

В последнее время исследователи предпринимают большое количество попыток расширить обследование пациентов, используя помимо нейропсихологических тестов различные методики нейровизуализации, среди которых особое место занимают методы радионуклидной диагностики, позволяющие оценить непосредственно функциональное состояние клеток головного мозга [6]. Так, по данным более ранних работ, показано, что изменениям перфузии головного мозга в по-слеоперационном периоде соответствует и динамика когнитивного статуса [7]. В современных публикациях ряд авторов прямо указывают на необходимость не только дооперационного нейропсихологического тестирования с целью определения базового уровня когнитивных функций, использования не- скольких тестов, но и сопоставления полученных результатов с данными нейрофизиологических и нейровизуализационных методов диагностики [8].

Цель данного исследования – определить наличие связи между показателями регионарного мозгового кровотока (рМК) по результатам однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и данными нейропсихологического тестирования у пациентов, перенесших изолированное КШ и одомонентное вмешательство в объеме КШ и каротидной эндартерэктомии.

Материалы и методы

В ходе исследования изучены показатели рМК у 34 больных кардиохирургического профиля, которые были разделены на две группы в зависимости от типа оперативного вмешательства: изолированное КШ ($n = 13$) и КШ в сочетании с каротидной эндартерэктомией в условиях ИК ($n = 21$).

Первая группа представлена лицами мужского пола в возрасте $60,2 \pm 5,2$ года. У 54% ($n = 7$) пациентов присутствовала стенокардия 2-го функционального класса (ФК), у 23% ($n = 3$) – 3-го ФК,

также у 23% (n = 3) – безболевая ишемия миокарда. У 69% (n = 9) пациентов выявлен постинфарктный кардиосклероз. У всех участников исследования отмечена клиника хронической сердечной недостаточности (ХСН) I ФК 2.

Во второй группе средний возраст пациентов составил $63,3 \pm 7,1$ года, из них 19% (n = 4) – женщины, 81% (n = 17) – мужчины. Клиника стенокардии 2 ФК наблюдалась у 67% (n = 14) больных, у 24% (n = 5) – 3 ФК, у 9% (n = 2) – безболевая ишемия миокарда. У 81% (n = 17) обследуемых в анамнезе определено указание на перенесенный инфаркт миокарда. У 71% (n = 15) участника выявлена клиника ХСН I ФК 2, у 19% (n = 6) пациентов – ХСН II ФК 2. У 3 лиц по данным компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии зарегистрированы признаки перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения, у 2 пациентов в виде лакунарных кист в области правого таламуса, у 1 обследуемого визуализирована зона кистозно-глиозной трансформации в правой лобно-теменной области.

Оценка когнитивных функций проведена на программно-аппаратном комплексе Status-PF до хирургического вмешательства (за 2–3 дня) и в раннем послеоперационном периоде (на 5–7-й день) в условиях хорошего освещения и тишины. Для изучения функции внимания использована корректурная проба Бурдона (КП Бурдона), в которой рассмотрено общее количество переработанных знаков (проба Бурдона, ВПЗ) и количество совершенных ошибок (КП Бурдона, ВСО), количество переработанных знаков на первой (КП Бурдона, 1-я минута) и четвертой (КП Бурдона, 4-я минута) минутах теста, изучен объем и коэффициент внимания (ОВ и КВ). Оценка нейродинамики включала определение параметров сложной зрительно-моторной реакции, таких как время (СЗМР СЭ) и количество ошибок (СЗМР КО).

Состояние головного мозга изучено методом ОФЭКТ с использованием радиофармацевтического препарата ^{99m}Tc -HMPAO (Ceretec, GE Healthcare, Великобритания). Исследование проводили по

стандартной методике на аппарате Discovery NM/CT 670 (GE Medical Systems, Израиль) до и после (на 5–7-е сутки) оперативного вмешательства. Программная обработка полученных данных выполнена с использованием итеративного фильтра OSEM/LEM.

Изучены показатели рМК в корковых зонах на срезах в аксиальной проекции, последовательно охватывающих весь головной мозг, а также в области хвостатых ядер и таламусов. Референсной зоной выступал мозжечок. Пациенты с постишемическими изменениями данной локализации исключены из исследования. Распределение индикатора в корковых зонах на аксиальном срезе оценивали по 8-сегментарной модели (рисунок).

Для модификации данных ОФЭКТ в показатели рМК в мл/100г/мин применена трехкомпонентная модель кинетики N. Lassen и соавт. [9].

Статистический анализ

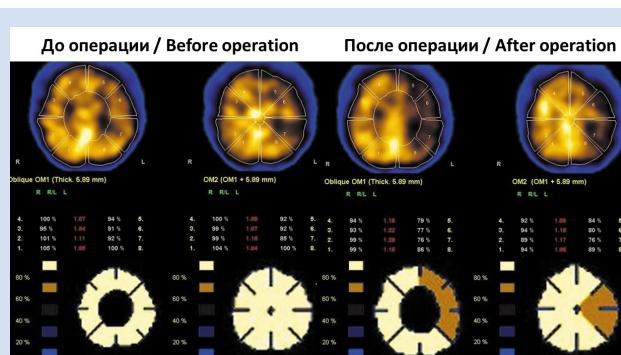
Анализ данных осуществлен в программе STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., США). Для определения тесноты и направления связи между двумя явлениями использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена. При изучении зависимых выборок в до- и послеоперационном периоде применен критерий Уилкоксона. Различия между двумя независимыми выборками по уровню признака, измеренного количественно, оценены с применением критерия Манна – Уитни. Результаты приведены как среднее арифметическое число и стандартное отклонение. Уровень значимости р менее 0,05.

Результаты

В дооперационном периоде в группе изолированного КШ корреляционный анализ показателей перфузии и шкалы депрессии Бека показал заметную статистическую связь в правой затылочной ($R = -0,677538$; $p = 0,010943$), левой затылочной ($R = -0,652714$; $p = 0,015588$) и правой лобной ($R = -0,562685$; $p = 0,045290$) долях; связь обратная.

В дооперационном периоде в группе симультанных вмешательств корреляционный анализ показателей перфузии и шкалы депрессии Бека продемонстрировал умеренную и заметную статистическую связь в области правого ($R = -0,465905$; $p = 0,038413$) и левого ($R = -0,464169$; $p = 0,039238$) хвостатого ядра, в правой затылочной ($R = -0,580891$; $p = 0,007235$), левой затылочной ($R = -0,699103$; $p = 0,000604$), правой височной ($R = -0,528318$; $p = 0,016637$), левой височной ($R = -0,624762$; $p = 0,003229$), правой лобной ($R = -0,590996$; $p = 0,006068$), левой лобной ($R = -0,653516$; $p = 0,001779$), правой теменной ($R = -0,498668$; $p = 0,025218$) и левой теменной ($R = -0,514255$; $p = 0,020355$) долях; связь обратная.

В дооперационном периоде в группе КШ по результатам корреляционного анализа показателей



ОФЭКТ головного мозга. Распределение индикатора в аксиальном срезе по 8-сегментарной модели

Brain SPECT. Distribution of the indicator in the axial slice according to the 8-segment model

перфузии и времени реакции СЗМР СЭ отмечена заметная и высокая статистическая связь в правой височной доле ($R = -0,622752$; $p = 0,023001$) и в области базальных ядер справа ($R = -0,739311$; $p = 0,003878$); связь обратная. В целях изучения связи между значениями рМК и СЗМР СЭ в дооперационном периоде пациенты разделены на две группы в зависимости от уровня рМК: в первой группе рМК составил $49,57 \pm 3,8$ мл/100 г/мин, СЗМР СЭ $639,14 \pm 46,14$ мс; во второй – $58,33 \pm 4,5$ мл/100 г/мин, СЗМР СЭ $565,83 \pm 37,97$ мс. Во 2-й группе показатели СЗМР СЭ были статистически значимо ниже ($p = 0,022272$). В послеоперационном периоде в группе КШ корреляционный анализ данных показателей продемонстрировал заметную и высокую статистическую связь в области базальных ядер слева ($R = -0,742599$; $p = 0,008850$), в правой височной ($R = -0,625577$; $p = 0,039535$), правой затылочной ($R = -0,659054$; $p = 0,027409$), правой теменной ($R = -0,698637$; $p = 0,016773$), правой лобной ($R = -0,625577$; $p = 0,039535$), левой лобной ($R = -0,704822$; $p = 0,015432$), левой теменной ($R = -0,716902$; $p = 0,013036$) и левой затылочной ($R = -0,838790$; $p = 0,001251$) долях; связь обратная. Пациенты разделены на две группы в зависимости от уровня рМК: в первой группе рМК составил $40,17 \pm 1,47$ мл/100 г/мин, СЗМР СЭ $595,83 \pm 60,21$ мс; во второй – $47 \pm 2,12$ мл/100 г/мин, СЗМР СЭ $507 \pm 25,01$ мс. Во 2-й группе показатели СЗМР СЭ были статистически значимо ниже ($p = 0,022480$).

В дооперационном периоде в группе КШ корреляционный анализ показателей перфузии и количества ошибок (СЗМР КО) свидетельствовал о заметной статистической связи в правой лобной доле ($R = -0,567884$; $p = 0,042911$); связь обратная. В целях изучения связи между значениями рМК и СЗМР КО в дооперационном периоде пациенты разделены на две группы в зависимости от уровня рМК: в первой группе рМК составил $46,75 \pm 5,1$ мл/100 г/мин, СЗМР КО $1,38 \pm 0,52$; во второй – $58,4 \pm 4,22$ мл/100 г/мин, СЗМР КО $0,2 \pm 0,45$. Во 2-й группе показатели СЗМР КО были статистически значимо ниже ($p = 0,012827$). В послеоперационном периоде отмечена заметная и высокая статистическая связь в области базальных ядер слева ($R = -0,793991$; $p = 0,003521$), в правой теменной ($R = -0,646393$; $p = 0,031633$), левой теменной ($R = -0,814613$; $p = 0,002261$) и левой лобной ($R = -0,646393$; $p = 0,031633$) долях; связь обратная. Пациенты разделены на две группы в зависимости от уровня СЗМР КО: в первой группе СЗМР КО составила $1,57 \pm 0,53$, рМК $44,29 \pm 1,11$ мл/100 г/мин; во второй – 0, рМК $51,5 \pm 5,92$ мл/100 г/мин. Во 2-й группе показатели рМК были статистически значимо выше ($p = 0,010734$).

В дооперационном периоде в группе симультанных вмешательств корреляционный анализ показателей перфузии и СЗМР КО продемонстриро-

вал умеренную и заметную статистическую связь в области левого хвостатого ядра ($R = -0,559174$; $p = 0,010371$), в области левого таламуса ($R = -0,514492$; $p = 0,020287$), в правой височной ($R = -0,565060$; $p = 0,009429$), левой височной ($R = -0,538206$; $p = 0,014366$), правой затылочной ($R = -0,521199$; $p = 0,018444$), левой затылочной ($R = -0,592380$; $p = 0,005921$), правой лобной ($R = -0,605984$; $p = 0,004625$), левой лобной ($R = -0,577118$; $p = 0,007716$), правой теменной ($R = -0,532808$; $p = 0,015573$) и левой теменной ($R = -0,494385$; $p = 0,021585$) долях; связь обратная. В целях изучения связи между значениями рМК и СЗМР КО пациенты разделены на две группы в зависимости от уровня рМК: в первой группе рМК составил $42,36 \pm 2,77$ мл/100 г/мин, СЗМР КО $4,82 \pm 5,25$; во второй – $53,22 \pm 5,95$ мл/100 г/мин, СЗМР КО $0,78 \pm 0,83$. Во 2-й группе показатели СЗМР КО были статистически значимо ниже ($p = 0,003047$). В послеоперационном периоде в группе симультанных вмешательств определена заметная статистическая связь в левой теменной доле ($R = -0,639659$; $p = 0,005689$); связь обратная. Пациенты разделены на две группы в зависимости от уровня рМК: в первой группе рМК составил $37,64 \pm 3,67$ мл/100 г/мин, СЗМР КО $5,18 \pm 5,46$; во второй – $47,17 \pm 1,6$ мл/100 г/мин, СЗМР КО $1,33 \pm 1,97$. Во 2-й группе показатели СЗМР КО были статистически значимо ниже ($p = 0,034809$).

В послеоперационном периоде в группе КШ корреляционный анализ показателей перфузии и объема внимания указывал на заметную статистическую связь в левой лобной доле ($R = 0,602879$; $p = 0,049611$); связь прямая.

В дооперационном периоде в группе с симультанными вмешательствами по данным корреляционного анализа показателей перфузии и ОВ отмечена умеренная и заметная статистическая связь в правой лобной ($R = 0,480580$; $p = 0,031965$), левой лобной ($R = 0,467646$; $p = 0,037599$), правой теменной ($R = 0,508782$; $p = 0,021969$) и левой теменной ($R = 0,460667$; $p = 0,040944$) долях; связь прямая. В целях изучения связи между значениями рМК и ОВ пациенты разделены на две группы в зависимости от уровня ОВ: в первой группе рМК составил $42,11 \pm 3,26$ мл/100 г/мин, ОВ $4 \pm 1,22$; во второй – $46,18 \pm 4,24$ мл/100 г/мин, ОВ $7,1 \pm 1,64$. В 1-й группе показатели рМК были статистически значимо ниже ($p = 0,025012$). В послеоперационном периоде в группе с симультанными вмешательствами корреляционный анализ данных продемонстрировал заметную статистическую связь в области правого хвостатого ядра ($R = -0,609104$; $p = 0,012264$), в правой височной ($R = -0,530303$; $p = 0,034590$), правой затылочной ($R = -0,546514$; $p = 0,028491$), правой лобной ($R = -0,629999$; $p = 0,008905$), левой лобной ($R = -0,550161$; $p = 0,027240$), правой теменной

($R = -0,600734$; $p = 0,013860$) и левой теменной ($R = -0,549499$; $p = 0,027463$) долях; связь обратная. Пациенты разделены на две группы в зависимости от уровня ОВ: в первой группе рМК составил $44 \pm 2,58$ мл/100 г/мин, ОВ $4,14 \pm 0,69$; во второй $-38,78 \pm 5,04$ мл/100 г/мин, ОВ $6,67 \pm 1$. Во 2-й группе показатели рМК были статистически значимо ниже ($p = 0,014910$).

В дооперационном периоде в группе с симультанными вмешательствами результаты корреляционного анализа показателей перфузии и количества переработанных знаков на 1-й минуте указывали на заметную статистическую связь в левой затылочной ($R = 0,560884$; $p = 0,029616$) и правой теменной ($R = 0,606658$; $p = 0,016491$) долях; связь прямая. В целях изучения связи между значениями рМК и количеством переработанных знаков на 1-й минуте пациенты разделены на две группы в зависимости от уровня рМК: в первой группе рМК составил $35,5 \pm 3,6$ мл/100 г/мин, КП Бурдона, 1-я минута, $52,6 \pm 20,35$; во второй $-43,8 \pm 3,63$ мл/100 г/мин, КП Бурдона, 1-я минута, $81,8 \pm 11,69$. В 1-й группе показатели КП Бурдона, 1-я минута, были статистически значимо ниже ($p = 0,012049$). В послеоперационном периоде в группе с симультанными вмешательствами корреляционный анализ данных показателей свидетельствовал о высокой статистической связи в левой теменной доле ($R = 0,749475$; $p = 0,007920$); связь прямая. Пациенты разделены на две группы в зависимости от уровня рМК: в первой группе рМК составил $31,33 \pm 2,07$ мл/100 г/мин, КП Бурдона, 1-я минута, $52,17 \pm 15,45$; во второй $-37,8 \pm 3,7$ мл/100 г/мин, КП Бурдона, 1-я минута, $87,6 \pm 18,98$. В 1-й группе показатели КП Бурдона, 1-я минута, были статистически значимо ниже ($p = 0,022480$).

В дооперационном периоде в группе симультанных вмешательств корреляционный анализ показателей перфузии и количества переработанных знаков на 4-й минуте продемонстрировал заметную и высокую статистическую связь в области хвостатого ядра слева ($R = 0,570278$; $p = 0,026434$), в правой затылочной ($R = 0,630734$; $p = 0,011700$), левой затылочной ($R = 0,697047$; $p = 0,003876$), правой лобной ($R = 0,601255$; $p = 0,017748$), левой лобной ($R = 0,701028$; $p = 0,003595$), правой теменной ($R = 0,630734$; $p = 0,011700$) и левой теменной ($R = 0,743943$; $p = 0,001473$) долях; связь прямая. В целях изучения связи между значениями рМК и количеством переработанных знаков на 4-й минуте пациенты разделены на две группы в зависимости от уровня показателей КП Бурдона, 4-я минута: в первой группе рМК составил $45,56 \pm 2,96$ мл/100 г/мин, КП Бурдона, 4-я минута, $58,11 \pm 13,92$; во второй $-51,67 \pm 3,98$ мл/100 г/мин, КП Бурдона, 4-я минута $94,5 \pm 12,34$. В 1-й группе показатели рМК были статистически значимо ниже ($p = 0,009522$).

В дооперационном периоде в группе с симультанными вмешательствами корреляционный анализ показателей перфузии и общего количества переработанных знаков продемонстрировал заметную статистическую связь в левой затылочной ($R = 0,520742$; $p = 0,046559$) и правой теменной ($R = 0,562432$; $p = 0,029073$) долях; связь прямая. Для исследования связи между значениями рМК и общего количества переработанных знаков пациенты разделены на две группы в зависимости от уровня показателей пробы Бурдона, ВПЗ: в первой группе рМК составил $31,4 \pm 2,3$ мл/100 г/мин, пробы Бурдона, ВПЗ, $219,8 \pm 52,93$; во второй $-36,67 \pm 4,32$ мл/100 г/мин, пробы Бурдона, ВПЗ, $377,67 \pm 50,13$. В 1-й группе показатели рМК были статистически значимо ниже ($p = 0,035765$). В послеоперационном периоде в группе с симультанными вмешательствами корреляционный анализ указанных показателей показал заметную статистическую связь в правой теменной ($R = 0,619292$; $p = 0,042168$) и левой теменной ($R = 0,669753$; $p = 0,024164$) долях; связь прямая. Пациенты разделены на две группы в зависимости от уровня показателей пробы Бурдона, ВПЗ: в первой группе рМК составил $44 \pm 2,56$ мл/100 г/мин, пробы Бурдона, ВПЗ, $213,25 \pm 53,86$; во второй $-49,43 \pm 6,43$ мл/100 г/мин, пробы Бурдона, ВПЗ, $353,71 \pm 33,73$. В 1-й группе показатели рМК были статистически значимо ниже ($p = 0,024028$).

В послеоперационном периоде в группе КШ по результатам корреляционного анализа показателей перфузии и количества совершенных ошибок (проба Бурдона) выявлена заметная и высокая статистическая связь в правой теменной ($R = -0,777891$; $p = 0,013577$), левой височной ($R = -0,686198$; $p = 0,041242$), левой лобной ($R = -0,852328$; $p = 0,003516$) и левой теменной ($R = -0,823529$; $p = 0,006367$) долях; связь обратная. В послеоперационном периоде в группе симультанных вмешательств корреляционный анализ данных показателей продемонстрировал заметную и высокую статистическую связь в правой височной ($R = 0,608697$; $p = 0,046877$), левой височной ($R = 0,688073$; $p = 0,019255$), левой затылочной ($R = 0,657541$; $p = 0,027892$), правой лобной ($R = 0,712994$; $p = 0,013780$), левой лобной ($R = 0,668210$; $p = 0,024615$), правой теменной ($R = 0,649887$; $p = 0,030424$) и левой теменной ($R = 0,648409$; $p = 0,030932$) долях; связь прямая.

В послеоперационном периоде в группе КШ по данным корреляционного анализа показателей перфузии и коэффициента внимания определена заметная и высокая статистическая связь в правой затылочной ($R = 0,672293$; $p = 0,047275$), левой затылочной ($R = 0,689518$; $p = 0,039880$), правой теменной ($R = 0,715055$; $p = 0,030363$), левой теменной ($R = 0,803354$; $p = 0,009106$), левой височной ($R = 0,783333$; $p = 0,012520$) и левой лобной ($R = 0,941210$; $p = 0,000153$) долях; связь прямая.

Обсуждение

Изучение параметров зрительно-моторных реакций – доступный метод оценки изменения скорости нервных процессов, уровня зрительно-моторной координации, общего уровня работоспособности и активности центральной нервной системы. Данный метод характеризует возбудимость коркового отдела зрительного анализатора, скорость проведения возбуждения до эффектора по рефлекторной дуге и сократительную функцию [10]. Время зрительно-моторной реакции – один из наиболее чувствительных и надежных показателей когнитивной дисфункции, доступных практикующим врачам, определяется как отрезок времени между предъявлением визуальных стимулов и началом выбранной моторной реакции [11]. Ценным дополнением к данному методу может выступать радионуклидная диагностика, которая позволяет получить сведения непосредственно о состоянии клеточной перфузии и отражает именно функциональное состояние головного мозга. Нами выявлены значимые связи между показателями рМК и параметрами СЗМР в обеих группах, которые демонстрируют, что с увеличением как времени реакции, так и количества ошибок у пациентов наблюдаются более низкие значения рМК. Подобная связь не противоречит данным литературы, согласно которым снижение показателей перфузии головного мозга сопровождается снижением когнитивных функций [12]. Данная тенденция прослеживается в до- и послеоперационном периоде. Следует также отметить, что в послеоперационном периоде отмечено статистически значимое снижение показателей перфузии в ряде изучаемых сегментов и значений СЗМР СЭ, что наблюдалось и в группе КШ (СЗМР СЭ, $p = 0,016605$; рМК, $p = 0,004193$), и в группе симультанных вмешательств (СЗМР СЭ, $p = 0,001346$; рМК, $p = 0,020672$).

Согласно данным литературы, у пациентов кардиохирургического профиля депрессия является частым состоянием в до- и послеоперационном периоде [13]. У больных с планируемым кардиохирургическим вмешательством предоперационная оценка психических нарушений позволяет оценить риск послеоперационной тревоги и депрессии. В послеоперационном периоде тревога может выступать одним из факторов риска смерти и повторных госпитализаций с острыми сердечно-сосудистыми состояниями [14]. Полученные нами результаты показывают, что в группах КШ и симультанных вмешательств в дооперационном периоде более высокие баллы по шкале депрессии Бека ассоциированы с низкими показателями перфузии головного мозга. На уровень перфузии головного мозга у исследуемых групп оказывает влияние ряд факторов, среди которых несомненно значимую роль играют степень сужения сонных артерий, наличие сердечной недостаточности и изменений сократи-

тельной функции сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет и прочие. Воздействие этих факторов приводит к нарушениям процессов ауторегуляции и снижению перфузии головного мозга, а выраженность соматической патологии находит свое отражение в уровне депрессии. Возможно это и объясняет подобную связь между показателями. При этом анализ данных в группе симультанных вмешательств не продемонстрировал значимой связи между этими показателями в послеоперационном периоде, что может свидетельствовать о снижении уровня депрессии и стрессовой нагрузки после успешного завершения оперативного вмешательства [15].

КП Бурдона служит одним из наиболее популярных методов, применяемых для оценки концентрации, распределения и устойчивости внимания [16]. В дооперационном периоде связь между показателями рМК и пробы Бурдона прослеживалась только в группе с симультанными вмешательствами: так, более низкие значения показателей перфузии наблюдались у пациентов с меньшими значениями количества переработанных знаков и объема внимания. В послеоперационном периоде аналогичная связь между показателями отмечена уже в обеих группах: в группе КШ – с объемом и коэффициентом внимания, в группе симультанных вмешательств – с количеством переработанных знаков на 1-й минуте и общим количеством переработанных знаков. Также в общую картину взаимоотношений показателей рМК и когнитивных функций укладывается обратная связь с количеством ошибок в группе КШ после операции. Однако в послеоперационном периоде в группе симультанных вмешательств наблюдались значения, отличные от этой тенденции. Так, объем внимания и показатели перфузии демонстрировали обратную связь, а большее количество ошибок определено у пациентов с более высокими показателями перфузии. Следует отметить, что показатели перфузии в этих зонах были без значимого снижения после операции. Возможно, подобные изменения взаимоотношений показателей в послеоперационном периоде в некоторой степени связаны с восстановлением кровотока по сонным артериям и служат проявлением реперфузионного синдрома [17].

Заключение

Показатели рМК, полученные методом ОФЭКТ, у пациентов, перенесших изолированное КШ и симультанные вмешательства на каротидных и коронарных артериях, коррелируют с данными нейропсихологического тестирования и отражают изменения когнитивного статуса больных обычно в виде обратной связи. Однако в группе симультанных вмешательств в послеоперационном периоде наблюдалась и прямая связь когнитивной дисфункции с показателями перфузии, что, вероятно, является отражением реперфузионного синдрома.

Конфликт интересов

А.А. Короткевич заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.Е. Семенов заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.В. Малева заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.А. Трубникова входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Исследование выполнено в рамках фундамен-

тальной темы НИИ КПССЗ «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири» (научный руководитель – академик РАН О.Л. Барбаш).

Информация об авторах

Короткевич Алексей Алексеевич, младший научный сотрудник лаборатории лучевых методов диагностики отдела клинической кардиологии, врач-радиолог лаборатории радионуклидных и томографических методов диагностики отделения лучевой диагностики федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2835-7779

Семенов Станислав Евгеньевич, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник лаборатории лучевых методов диагностики отдела клинической кардиологии, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1827-606X

Малева Ольга Валерьевна, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7980-7488

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

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

Author Information Form

Korotkevich Aleksey A., Junior Researcher at the Laboratory of Radiology Diagnostics, Department of Clinical Cardiology, Radiologist at the Radiology Department, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2835-7779

Semenov Stanislav E., PhD, Leading Researcher at the Laboratory of Radiology Diagnostics, Department of Clinical Cardiology, Radiologist at the Radiology Department, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1827-606X

Maleva Olga V., PhD, Researcher at the Laboratory of Neurovascular Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7980-7488

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

Author Contribution Statement

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

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

MOV – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

TOA – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A.L.P., Crea F., Goudevenos J.A., Halvorsen S., Hindricks G., Kastrati A., Lenzen M.J., Prescott E., Roffi M., Valgimigli

M., Varenhorst C., Vranckx P., Widimský P.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force

- for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
2. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L., Dendale P., Dorobantu M., Edvardsen T., Folliguet T., Gale C.P., Gilard M., Jobs A., Jüni P., Lambrinou E., Lewis B.S., Mehilli J., Meliga E., Merkely B., Mueller C., Roffi M., Rutten F.H., Sibbing D., Siontis G.C.M.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-1367.
3. Bonnefoy-Cudraz E., Bueno H., Casella G., De Maria E., Fitzsimons D., Halvorsen S., Hassager C., Iakobishvili Z., Magdy A., Marandi T., Mimoso J., Parkhomenko A., Price S., Rokyta R., Roubille F., Serpytis P., Shimony A., Stepinska J., Tint D., Trendafilova E., Tubaro M., Vrints C., Walker D., Zahger D., Zima E., Zukermann R., Lettino M. Editor's Choice - Acute Cardiovascular Care Association Position Paper on Intensive Cardiovascular Care Units: An update on their definition, structure, organisation and function. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018;7(1):80-95. doi: 10.1177/2048872617724269.
4. Бойцов С.А., Демкина А.Е., Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе. *Кардиология*. 2019;59(3):53-59. doi:10.18087/cardio.2019.3.10242
5. Combes A., Price S., Slutsky A.S., Brodie D. Temporary circulatory support for cardiogenic shock. *Lancet*. 2020;396(10245):199-212. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31047-3.
6. Ouweneel D.M., Eriksen E., Sjauw K.D., van Dongen I.M., Hirsch A., Packer E.J., Vis M.M., Wykrzykowska J.J., Koch K.T., Baan J., de Winter R.J., Piek J.J., Lagrand W.K., de Mol B.A., Tijssen J.G., Henriques J.P. Percutaneous Mechanical Circulatory Support Versus Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(3):278-287. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.022.
7. Karami M., den Uil C.A., Ouweneel D.M., Scholte N.T., Engström A.E., Akin S., Lagrand W.K., Vlaar A.P., Jewbali L.S., Henriques J.P. Mechanical circulatory support in cardiogenic shock from acute myocardial infarction: Impella CP/5.0 versus ECMO. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9(2):164-172. doi: 10.1177/2048872619865891.
8. Thiele H., Freund A., Gimenez M.R., de Waha-Thiele S., Akin I., Pöss J., Feistritzer H.J., Fuernau G., Graf T., Nef H. et al.; ECLS-SHOCK Investigators. Extracorporeal life support in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock - Design and rationale of the ECLS-SHOCK trial. *Am Heart J*. 2021;234:1-11. doi: 10.1016/j.ahj.2021.01.002.
9. Al-Zaiti S.S., Faramand Z., Alrawashdeh M.O., Sereika S.M., Martin-Gill C., Callaway C. Comparison of clinical risk scores for triaging high-risk chest pain patients at the emergency department. *Am J Emerg Med*. 2019;37(3):461-467. doi: 10.1016/j.ajem.2018.06.020.
10. Yerokun B.A., Williams J.B., Gaca J., Smith P.K., Roe M.T. Indications, algorithms, and outcomes for coronary artery bypass surgery in patients with acute coronary syndromes. *Coron Artery Dis*. 2016;27(4):319-26. doi: 10.1097/MCA.0000000000000364.
11. Марков В.А., Демьянин С.В., Вышлов Е.В. Фармакоинvasive стратегия лечения больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: реальная клиническая практика в Томске. Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2011; 4 (1): 1126-129.

REFERENCES

1. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Caffo A.L.P., Crea F., Goudevenos J.A., Halvorsen S., Hindricks G., Kastrati A., Lenzen M.J., Prescott E., Roffi M., Valgimigli M., Varenhorst C., Vranckx P., Widimský P.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
2. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L., Dendale P., Dorobantu M., Edvardsen T., Folliguet T., Gale C.P., Gilard M., Jobs A., Jüni P., Lambrinou E., Lewis B.S., Mehilli J., Meliga E., Merkely B., Mueller C., Roffi M., Rutten F.H., Sibbing D., Siontis G.C.M.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-1367.
3. Bonnefoy-Cudraz E., Bueno H., Casella G., De Maria E., Fitzsimons D., Halvorsen S., Hassager C., Iakobishvili Z., Magdy A., Marandi T., Mimoso J., Parkhomenko A., Price S., Rokyta R., Roubille F., Serpytis P., Shimony A., Stepinska J., Tint D., Trendafilova E., Tubaro M., Vrints C., Walker D., Zahger D., Zima E., Zukermann R., Lettino M. Editor's Choice - Acute Cardiovascular Care Association Position Paper on Intensive Cardiovascular Care Units: An update on their definition, structure, organisation and function. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018;7(1):80-95. doi: 10.1177/2048872617724269.
4. Boytsov S.A., Demkina A.E., Oshchepkova E.V., Dolgusheva Yu.A. Progress and Problems of Practical Cardiology in Russia at the Present Stage. *Kardiologiya*. 2019;59(3):53-59. (In Russian) doi:10.18087/cardio.2019.3.10242
5. Combes A., Price S., Slutsky A.S., Brodie D. Temporary circulatory support for cardiogenic shock. *Lancet*. 2020;396(10245):199-212. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31047-3.
6. Ouweneel D.M., Eriksen E., Sjauw K.D., van Dongen I.M., Hirsch A., Packer E.J., Vis M.M., Wykrzykowska J.J., Koch K.T., Baan J., de Winter R.J., Piek J.J., Lagrand W.K., de Mol B.A., Tijssen J.G., Henriques J.P. Percutaneous Mechanical Circulatory Support Versus Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(3):278-287. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.022.
7. Karami M., den Uil C.A., Ouweneel D.M., Scholte N.T., Engström A.E., Akin S., Lagrand W.K., Vlaar A.P., Jewbali L.S., Henriques J.P. Mechanical circulatory support in cardiogenic shock from acute myocardial infarction: Impella CP/5.0 versus ECMO. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9(2):164-172. doi: 10.1177/2048872619865891.
8. Thiele H., Freund A., Gimenez M.R., de Waha-Thiele S., Akin I., Pöss J., Feistritzer H.J., Fuernau G., Graf T., Nef H. et al.; ECLS-SHOCK Investigators. Extracorporeal life support in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock - Design and rationale of the ECLS-SHOCK trial. *Am Heart J*. 2021;234:1-11. doi: 10.1016/j.ahj.2021.01.002.
9. Al-Zaiti S.S., Faramand Z., Alrawashdeh M.O., Sereika S.M., Martin-Gill C., Callaway C. Comparison of clinical risk scores for triaging high-risk chest pain patients at the emergency department. *Am J Emerg Med*. 2019;37(3):461-467. doi: 10.1016/j.ajem.2018.06.020.
10. Yerokun B.A., Williams J.B., Gaca J., Smith P.K., Roe M.T. Indications, algorithms, and outcomes for coronary artery bypass surgery in patients with acute coronary syndromes. *Coron Artery Dis*. 2016;27(4):319-26. doi: 10.1097/MCA.0000000000000364.
11. Markov V.A., Demyanov S.V., Vyshev E.V. Pharmaco-invasive strategy in treatment of patients with ST-elevation myocardial infarction: real clinical practice in Tomsk. *Siberian medical journal*. 2011; 4 (1): 1126-129. (In Russian)

Для цитирования: Короткевич А.А., Семенов С.Е., Малева О.В., Трубникова О.А. Связь результатов нейропсихологического тестирования и показателей регионарного мозгового кровотока по данным ОФЭКТ у пациентов кардиохирургического профиля. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(1): 49-57. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-49-57

To cite: Korotkevich A.A., Semenov S.E., Maleva O.V., Trubnikova O.A. Association between the results of neuropsychological testing and indicators of regional cerebral blood flow according to SPECT data of cardiac surgical patient. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(1): 49-57. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-49-57

АМПУТАЦИЯ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭНДОСТЕПЛЕРА ПРИ ТОРАКОСКОПИЧЕСКОЙ АБЛАЦИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

**А.Ш. Ревишвили^{1,2}, М. Кадырова¹, Е.Д. Стребкова^{1,2}, Е.С. Малышенко¹, М.А. Новиков¹,
Е.В. Ялова¹, К.А. Бабаджанова¹, К.Э. Бондурко¹, Г.Г. Кармазановский¹**

¹ Федеральное государственное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Большая Серпуховская, 27, Москва, Российская Федерация, 115093; ² Федеральное государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Москва, Российская Федерация, 125993

Основные положения

- Профилактика инсультов ишемического генеза у пациентов с фибрилляцией предсердий крайне важная и сложная задача. Пожизненный прием антикоагулянтических препаратов не всегда эффективен в предотвращении тромбообразования в ушке левого предсердия у данной группы больных. В связи с этим актуальной проблемой современной аритмологии и кардиохирургии становится поиск безопасных хирургических и минимально инвазивных методов изоляции ушка левого предсердия из системного кровотока.

Цель

Изучить безопасность и эффективность применения режуще-сшивающего эндостеплера для ампутации ушка левого предсердия (УЛП) при видеоассистированной торакоскопической аблации (ТА) неклапанной фибрилляции предсердий (ФП).

Материалы и методы

Проведено ретроспективное одноцентровое исследование с проспективным компонентом с включением 100 пациентов с неклапанной ФП, которым выполнено видеоассистированное торакоскопическое лечение ФП с одновременной ампутацией УЛП при помощи режуще-сшивающего механизированного эндостеплера EndoGIA (Medtronic, США).

Результаты

Средний возраст больных составил $56,2 \pm 8,8$ года, преобладали мужчины – 73 (73%). В исследование включены лица с персистирующей, $n = 50$ (50%), и длительно персистирующей ФП – 50 (50%). Длительность ФП составила 4 (1,7–7) года. Медиана значений по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED – 2 (1–1,5) и 1 (0–1) балл соответственно. Средняя продолжительность антикоагулянтной терапии до операции составила $4,2 \pm 1,9$ года. Варфарин до операции принимали 38 (38%) пациентов, новые оральные антикоагулянты – остальные участники исследования. Интраоперационно полнота закрытия УЛП подтверждена чреспищеводной эхокардиографией. Средняя длина линии скоб составила 48 (35–75) мм. Однократно ампутация УЛП выполнена эндостеплером с длиной скоб 60 мм. 12 (12%) пациентам вследствие недостатка длины скоб УЛП удалено с помощью двух скоб длиной 45 мм. Ни у одного из больных не выявлено разрыва, прорезывания по линии скоб или разрывов окружающих эпикардиальных тканей. Антикоагулянтную терапию через 6 мес. после ТА отменили 70 (70%) пациентам с регистрацией устойчивого синусового ритма на 24-часовом холтеровском мониторировании электрокардиограммы, удовлетворительными результатами тестирования по шкале CHA₂DS₂-VASc и подтверждением отсутствия тромбов в левом предсердии по данным чреспищеводной эхокардиографии и мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием. Инсульты и транзиторные ишемические атаки в течение $1,2 \pm 0,7$ года после отмены антикоагулянтной терапии не зарегистрированы.

Заключение

Ампутация УЛП с использованием режуще-сшивающего эндостеплера с механизированной системой при ТА ФП является высокоэффективным

и безопасным методом лечения пациентов с неклапанной ФП по сравнению с альтернативными методами исключения УЛП из системного кровотока.

Ключевые слова Неклапанная фибрилляция предсердий • Ушко левого предсердия • Аблация

Поступила в редакцию: 09.01.2023; поступила после доработки: 01.02.2023; принята к печати: 27.02.2023

LEFT ATRIAL APPENDAGE EXCLUSION USING A STAPLER WITH THORACOSCOPIC ABLATION OF ATRIAL FIBRILLATION

A.Sh. Revishvili^{1,2}, M. Kadirova¹, E.D. Strebkova^{1,2}, E.S. Malishenko¹, M.A. Novikov¹, E.V. Yalova¹, K.A. Babadjanova¹, K.E. Bandurko¹, G.G. Karmazanovsky¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution "A.V. Vishnevskiy National Medical Research Center of Surgery" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, Russian Federation, 115093; ² Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 2/1, bld. 1, Barricadnaya St., Moscow, Russian Federation, 125993

Highlights

- Stroke prevention in patients with atrial fibrillation is extremely important and difficult. Lifelong anticoagulant therapy is not always an effective way of preventing thrombosis in the left atrial appendage in this group of patients. In this regard, one of the most urgent problems of modern surgical arrhythmology and cardiac surgery is the search for new open and minimally invasive surgical methods of excluding the left atrial appendage from the blood flow.

Aim To investigate the safety and efficacy of using the left atrial appendage stapler for video-guided thoracoscopic ablation (TSA) of non-valvular atrial fibrillation (AF).

Methods The retrospective, single-center study included 100 patients with non-valvular AF who underwent video-guided thoracoscopic ablation of AF with single-stage left atrial appendage exclusion using an Endo GIA stapler (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA).

Results The mean age of the patients was $56,2 \pm 8,8$ years, the majority of the patients (73 patients, 73%) were male. Patients with persistent 50 (50%) AF and long-standing AF 50 (50%) were included in the study. The duration of atrial fibrillation was 4 (1,7–7) years. The median CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores were 2 (1–1,5) and 1 (0–1), respectively. The mean anticoagulation therapy-to-ablation time was $4,2 \pm 1,9$ years. Thirty-eight (38%) patients were prescribed warfarin preoperatively. The completeness of left atrial appendage (LAA) exclusion was confirmed by intraoperative transesophageal echocardiography. The average length of the staple lines was 48 (35–75). A single left atrial appendage exclusion was performed using a 60 mm staples. In 12 (12%) patients, stapler exclusions were performed using two 45 mm staples due to insufficient staple length. None of the patients had ruptures, punctures along the staple lines or rupture of the surrounding epicardial tissue. Anticoagulant therapy was discontinued 6 months after TSA in 70 (70%) patients with sustained sinus rhythm observed on 24-h Holter Monitoring, satisfactory CHA₂DS₂-VASc scores and after confirmation of absence of left atrial thrombus by transesophageal echocardiography and contrast-enhanced MSCT. No strokes were reported within $1,2 \pm 0,7$ years after discontinuing anticoagulation therapy.

Conclusion Exclusion of LAA using a stapler for TSA is a highly effective and safe technique for patients with non-valvular atrial fibrillation compared to alternative methods of excluding the LAA from the systemic blood flow.

Keywords Non-valvular atrial fibrillation • Left atrial appendage • Ablation

Список сокращений

МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография	УЛП	– ушко левого предсердия
НОАК	– новые оральные антикоагулянты	ФП	– фибрилляции предсердий
ТА	– торакоскопическая аблация	ЧП ЭхоКГ	– чреспищеводная эхокардиография

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная предсердная аритмия. Частота встречаемости данной патологии в популяции составляет 2–4% [1], и в течение последующих тридцати лет этот показатель удвоится вследствие стремительно-го демографического старения населения [2].

Тромбоэмбolicкие события являются наиболее частым осложнением ФП вследствие развития ишемических инсультов, риск которых составляет 20–30%, что в пять раз выше вероятности развития инсульта другой этиологии [1, 3]. Первая линия профилактики тромбоэмбolicких событий у пациентов с неклапанной ФП заключается в антикоагулянтной терапии. Несмотря на доказанную эффективность варфарина и новых оральных антикоагулянтов (НОАК), их продолжительный прием ограничен у пациентов с высоким риском развития кровотечения по шкале HAS-BLED, из-за индивидуальной непереносимости и высокой стоимости препаратов [4]. Все это привело к поиску альтернативных методов профилактики тромбоэмбolicких событий у данной группы больных.

Доказано, что 95% всех тромбов при неклапанной ФП формируются в ушке левого предсердия (УЛП) вследствие замедления кровотока и стаза крови на фоне аритмичных сокращений предсердий. Дополнительным фактором тромбообразования выступает выраженная трабекулярная структура эндокарда УЛП [5]. Так, пациентам с неклапанной ФП при торакоскопической аблации (ТА) в качестве профилактики тромбоэмбolicких событий следует рассмотреть одномоментное выполнение окклюзии, ампутации или лигирования УЛП как альтернативу пожизненной антикоагулянтной терапии [6–10].

При хирургической изоляции УЛП в настоящее время активно используют механизированные режуще-сшающие эндостеплеры, которые существенно упрощают хирургическую процедуру и сокращают ее продолжительность. Тем не менее в некоторых исследованиях сообщается о высоком риске периоперационных осложнений (кровотечение вследствие несостоительности швов, прорезывание ткани под линией скоб), связанных с применением эндостеплера [11–13].

В связи с противоречивыми результатами предыдущих исследований целью работы стало изучение безопасности и эффективности применения режу-

ще-сшающего эндостеплера для ампутации УЛП при видеоассистированной ТА неклапанной ФП.

Материалы и методы

Представлено ретроспективное одноцентровое исследование с проспективным компонентом с включением 100 пациентов с неклапанной ФП, которым выполнено видеоассистированное торакоскопическое лечение с одномоментной ампутацией УЛП при помощи режуще-сшающего механизированного эндостеплера EndoGIA (Medtronic, США).

Из исследования исключены лица с клапанной патологией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью с фракцией выброса левого желудочка менее 30%, перенесенными операциями или травмами на органах грудной клетки, дыхательной недостаточностью, препятствующей селективной вентиляции легких продолжительностью более 30 мин с каждой стороны, декомпенсированными хроническими заболеваниями. Предоперационный скрининг исключал возможность иных факторов развития тромбоэмбolicких событий в периоперационном периоде. Морфология и размер УЛП не являлись критериями исключения.

Первичной конечной точкой считали наличие ампулярной части УЛП глубиной более 10 мм по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с контрастированием и чреспищеводной эхокардиографии (ЧП ЭхоКГ). Наличие тромба в ампулярной части УЛП или вдоль линии шва оценивали как вторичную конечную точку эффективности ампутации УЛП. Эффективность ТА определи через 3, 6, 12 мес. и далее ежегодно с помощью 24-часового холтеровского мониторирования электрокардиограммы. Процедуру считали успешной при отсутствии любой предсердной тахиаритмии (ФП, атипичного трепетания предсердий или наджелудочковой тахикардии) продолжительностью более 30 с [14–16].

Регистрация неврологического статуса. Всем пациентам после ТА рекомендованы консультация невролога по месту жительства и выполнение магнитно-резонансной томографии в случае любой клинической симптоматики, свидетельствующей об ишемии головного мозга (нарушения сознания и ориентации в пространстве, двигательные или сенсорные расстройства), а также других органов и систем. Инсульт, транзиторная ишемическая атака

и другие ишемические симптомы считали кардиогенными тромбоэмболиями и включали в неблагоприятные сердечно-сосудистые события (MACE), если не существовало другой четкой этиологии. Безопасность ампутации УЛП была определена как кровотечение из места удаления, требующее наложения укрепляющих швов во время операции или повторного вмешательства.

Перед операцией все больные обсуждались на консилиуме с участием кардиолога, аритмолога и кардиохирурга. Участники давали информированное согласие на проведение видеоассистированной ТА ФП и ампутации УЛП. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России.

Антикоагулянтная терапия. Перед операцией, не менее чем за 5 дней, все пациенты, принимавшие НОАК или варфарин, переведены на низкомолекулярные гепарины. В течение 3 мес. после вмешательства больные получали варфарин с целевым значением МНО 2–3, далее обследуемые переведены на НОАК.

Антикоагулянтная терапия отменена через 6 мес. после ТА и ампутации УЛП при регистрации на 24-часовом холтеровском мониторировании электрокардиограммы устойчивого синусового ритма, удовлетворительных результатах тестирования по шкале CHA₂DS₂-VASc и исключении тромбов по данным ЧП ЭхоКГ и МСКТ с контрастированием.

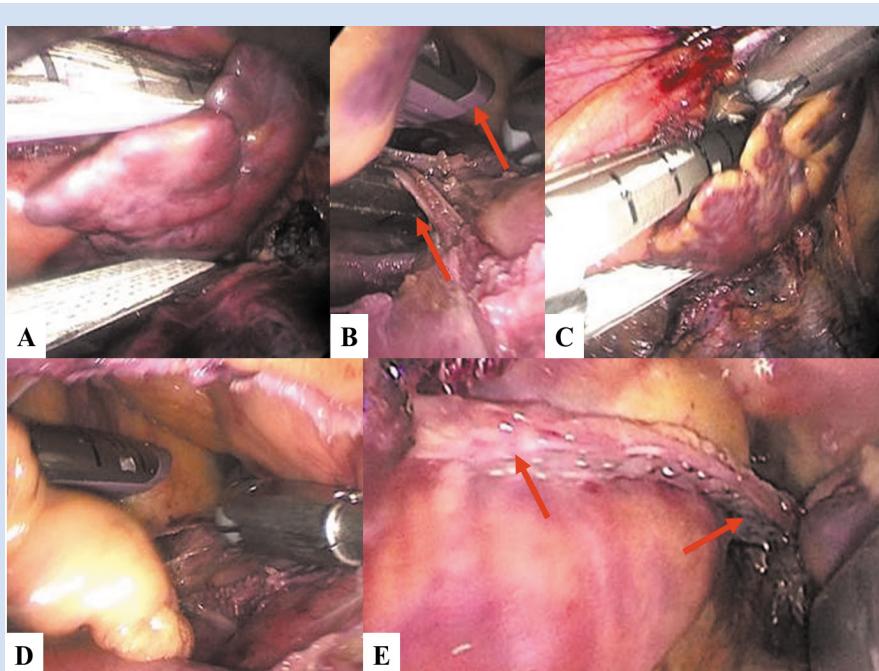


Рисунок 1. Интраоперационные фотографии этапов ампутации ушка левого предсердия: *A* – захват ушка левого предсердия между браншами эндостеплера; *B* – контроль кончиков бранш эндостеплера (выходят за ушко левого предсердия); *C* – сведение бранш эндостеплера, прорезание тканей; *D* – отсечение ушка левого предсердия; *E* – красными стрелками указан линия скоб после ампутации ушка левого предсердия

Figure 1. Intraoperative photos of the stages of left atrial appendage exclusion: *A* – Left atrial appendage grasped between the staplers' jaw; *B* – The jaw tip control (extending beyond the left atrial appendage); *C* – The jaw closing, cutting through tissue; *D* – Left atrial appendage dissection; *E* – Red arrows indicate staple line after left atrial appendage exclusion

Техника операции

Подробные схемы и этапы операции представлены в ранее опубликованных работах [21, 22]. Все вмешательства выполнены в условиях кардиохирургической операционной, под общей анестезией с селективной вентиляцией легких. Набор эпикардиальных абляций левого предсердия проведен согласно схеме box lesion, включавшей изоляцию устьев легочных вен с помощью абляционного биполярного зажима (AtriCure, Inc., США) и формирование верхней и нижней линий с применением линейного биполярного электрода Coolrail (AtriCure, Inc., США). УЛП ампутировано эндостеплером EndoGIA (Medtronic, США) через один из портов левостороннего доступа. Ампутация УЛП осуществлена однократно с применением картриджа длиной 60 мм, при необходимости использован дополнительный картридж длиной 45 мм (рис. 1, 2). Всем пациентам до и после ампутации выполнена интраоперационная ЧП ЭхоКГ (рис. 3, 4).

Протокол чреспищеводной эхокардиографии

Все исследования проведены на аппарате EPIQ CVx (Philips, США) с помощью секторного датчика x5-1 и чреспищеводного датчика x7-2t.

Исследуемым пациентам не позднее чем за сутки до операции выполнена ЧП ЭхоКГ с использованием чреспищеводного датчика с частотой 5,2/6 МГц, введенного в пищевод на глубину 35–40 см.

Методом ЧП ЭхоКГ в двумерном (Д) режиме оценено наличие или отсутствие эффекта спонтанного контрастирования крови, дополнительных эхо-сигналов в левом предсердии и его ушке. Кроме того, для измерения скорости кровотока в УЛП применена допплерография. Снижение скорости кровотока до 30–40 см/с и наличие эффекта спонтанного контрастирования позволяло предполагать склонность к тромбообразованию.

Наилучшая визуализация УЛП осуществлена на угле сканирования 80–100 °C, однако для визуализации всех полостей ушка, определения внутриполостных структур и полного исключения тромбоза ушка проведено полипроекционное исследование 0–180 °C. Наличие эффекта спонтанного эхоконтрастирования служит предиктором тромбообразования и риска развития тромбоэмбологических нарушений.

При цветовом допплеровском картировании отсутствие окрашивания в дистальном отделе УЛП может свидетельствовать о наличии тромба. Также для определения риска развития тромбообразования измеряется скорость в проксимальном отделе УЛП с помощью импульсно-волнового допплера. Трехмерная визуализация УЛП необходима в сомнительных случаях и позволяет получить более четкое изображение структуры ушка, провести дифференциальную диагностику между тромбом и другими внутриполостными структурами в УЛП, определить место прикрепления и точные размеры тромба (рис. 5).

Протокол мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием

Для оценки анатомии УЛП всем пациентам до и после операции выполнена МСКТ с контрастированием. Исследования проведены на компьютерном томографе Philips Ingenuity 64 (Philips, Нидерланды) с использованием стандартного протокола сканирования (120 Kv) с ЭКГ-синхронизацией и болюсным введением контрастного вещества. Полученное изображение ограничено 40% интервалом RR.

Протокол введения контрастного препарата. Использовано неионное водорастворимое рентген-контрастное вещество – йопромид («Ультравист 370», Bayer, Германия). Внутривенно болюсно введено 70 мл контрастного препарата с последующим введением 30 мл физиологического раствора со скоростью 4 мл/сек. Учитывали изображения, полученные в 40% (интервал RR) фазу сердечного цикла, выполненные на фоне контрастного усиления и через 90 с после введения контрастного препарата. Полученные результаты интерпретировал один специалист, занимающийся визуализацией сердечно-сосудистой системы (рис. 6).

Статистический анализ

Статистический анализ и визуализация полученных данных проведены с использованием среды для

статистических вычислений R 4.2.1 (R Foundation for Statistical Computing, Австрия). Описательные статистики представлены в виде числа наблюдений (относительная частота) для качественных переменных, среднего (стандартное отклонение) и медианы (1-й и 3-й квартили) – для количественных данных в зависимости от нормальности распределения. Для тестирования соответствия выборочного распределения нормальному закону использован тест Шапиро – Уилка. Для анализа выживаемости применены метод Каплана – Майера, log-ранговый тест, одно- и многофакторные модели пропорциональных рисков Кокса.

Результаты

Характеристика пациентов

Средний возраст пациентов составил $56,2 \pm 8,8$ года, преобладали мужчины – 73 (73%). В исследование включены пациенты исключительно с персистирующей, $n = 50$ (50%), и длительно персистирующей ФП, $n = 50$ (50%). Длительность ФП соста-



Рисунок 2. Эндостеплер с длиной скрепочного шва 60 мм. Схематичное изображение техники прошивания всех слоев
Примечание: изображения взяты с каталога Ethicon (https://www.jnjmedtech.com/sites/default/files/user_uploaded_assets/pdf_assets/2019-08/ECHELON-FLEX-GST-System-Brochure-066368-170821_0.pdf) и официального сайта Medtronic (<https://www.medtronic.com/covidien/en-us/products/surgical-stapling/endo-gia-30-mm-reload.html>).

Figure 2. The stapler with 60 mm staples, schematic illustration of the stitching technique for all layers

Note: images taken from the Ethicon catalogue (https://www.jnjmedtech.com/sites/default/files/user_uploaded_assets/pdf_assets/2019-08/ECHELON-FLEX-GST-System-Brochure-066368-170821_0.pdf) and official Medtronic website (<https://www.medtronic.com/covidien/en-us/products/surgical-stapling/endo-gia-30-mm-reload.html>).

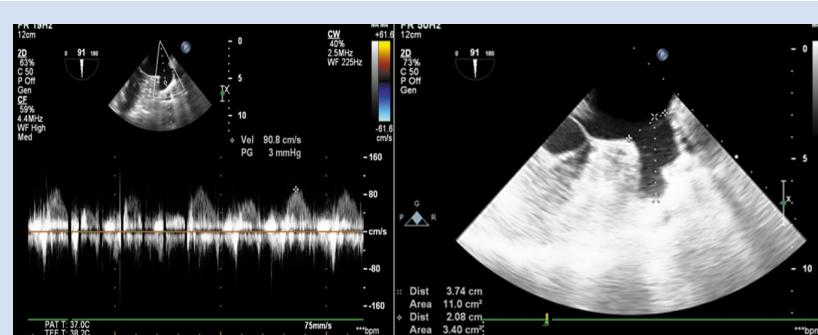


Рисунок 3. Чреспищеводная эхокардиография до ампутации ушка левого предсердия (скорость кровотока в ушке левого предсердия; линейный размер ушка левого предсердия)

Figure 3. Transesophageal echocardiography before left atrial appendage exclusion (left atrial appendage blood flow velocity; linear size of left atrial appendage)

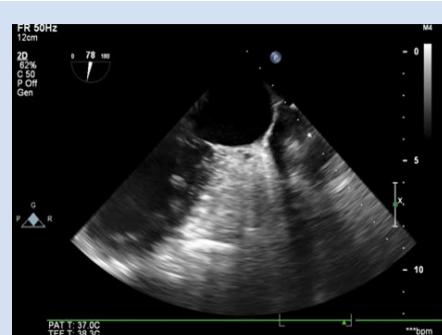


Рисунок 4. Интраоперационная чреспищеводная эхокардиография после ампутации ушка левого предсердия

Figure 4. Intraoperative transesophageal echocardiography after left atrial appendage exclusion

вила 4 (1,7–7) года. Медиана показателя по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED составила 2 (1–1,5) и 1 (0–1) балл соответственно. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями были гипертоническая болезнь – зарегистрирована у 77 (77%) участников, хроническая сердечная недостаточность II ФК по NYHA – 72 (72%) пациента (табл. 1).

Среднее время приема антикоагулянтной терапии до операции составило 4,2±1,9 года. Варфарин до операции принимали 38 (38%) пациентов,

остальные НОАК. Кишечные кровотечения, связанные с приемом варфарина, отмечены в анамнезе у 4 пациентов, в связи с чем больные переведены на НОАК. Ишемические события с полной ремиссией неврологических симптомов давностью более 6 мес. зарегистрированы у 6 (6%) пациентов, несмотря на регулярную антикоагулянтную терапию. Средний переднезадний размер левого предсердия по данным трансторакальной ЭхоКГ составил 42±4,4 мм. Объем УЛП по данным МСКТ с контрастированием – 10,4 (6,7–14,1) мл (табл. 2).

У 3 (3%) пациентов перед операцией заподозрено образование сгустка исключительно в апикальной части УЛП, хотя все больные регулярно получали антикоагулянты. В связи с чем данные пациенты переведены на варфарин с повышенным уровнем целевого МНО (2,5–3,5) в течение некоторого времени (максимум 3 мес.) перед операцией, пока повторная ЧП ЭхоКГ не подтвердила отсутствие тромбов и пациенты могли быть допущены к операции.

Характеристика операции

Всем пациентам выполнены радиочастотная абляция правых и левых легочных вен, формирование верхней и нижней линии box lesion, ампутация УЛП. Для ампутации УЛП использован режуще-сшивющий эндостеплер EndoGIA (Medtronic, США). Полнота закрытия УЛП подтверждена интраоперационной ЧП ЭхоКГ. Средняя длина линии скоб (ампутированной части) составила 48 (35–75) мм. Однократно ампутация УЛП проведена при помощи скоб длиной 60 мм. Двенадцати пациентам вследствие недостатка длины скоб эндостеплера УЛП удалено с использованием двух скоб длиной 45 мм. У всех пациентов, которым ампутация УЛП выполнена дважды, по данным послеоперационной МСКТ с контрастированием УЛП имело форму цветной капусты (10 больных) или «ветряного носка»

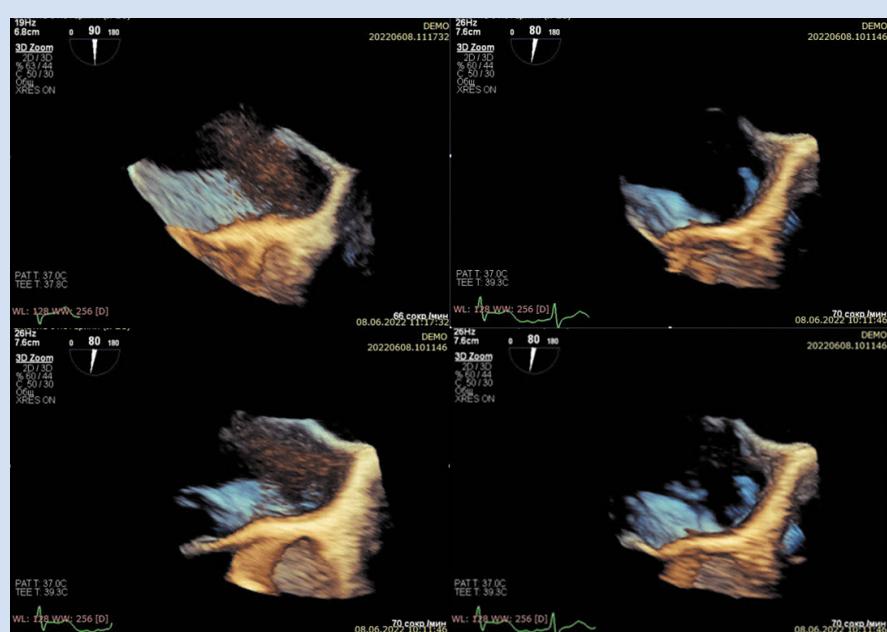


Рисунок 5. Трехмерная чреспищеводная эхокардиография через 6 мес. после торакоскопической аблации и ампутации ушка левого предсердия

Figure 5. Three-dimensional transesophageal echocardiography 6 months after thoracoscopic ablation and left atrial appendage exclusion

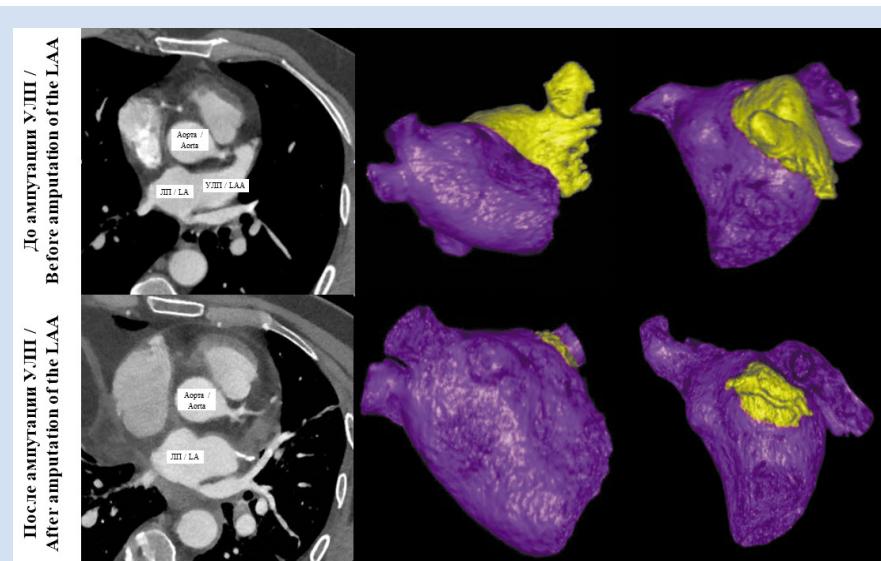


Рисунок 6. Компьютерная томография с контрастированием левого предсердия и легочных вен с 3D-реконструкцией до и после ампутации ушка левого предсердия

Примечание: LA – левое предсердие; LAA – придаток левого предсердия; LAO – левая передняя проекция; RAO – правая передняя проекция.

Figure 6. Contrast-enhanced computed tomography of the left atrium and pulmonary veins with 3D reconstruction of left atrial appendage before and after exclusion

Note: LA – left atrium; LAA – left atrial appendage; LAO – left anterior oblique; RAO – right anterior oblique.

64 Left atrial appendage exclusion with thoracoscopic ablation of atrial fibrillation

(4 пациента) с широким основанием – $12 \pm 1,2$ мм. Ни у одного из обследованных больных не отмечено разрыва, прорезывания по линии скоб или разрывов окружающих эпикардиальных тканей.

Устойчивая ФП на момент окончания операции зарегистрирована у 89 (89%) пациентов, что потребовало выполнение кардиоверсии. Стойкий синусовый ритм на момент окончания процедуры определен у 98 (98%) больных. Двое пациентов с трепетанием предсердий переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии с последующим выполнением успешной кардиоверсии на фоне терапии кордароном. Продолжительность операции составила 220 (188,5–260) мин, искусственной вентиляции легких – 9,4 (7,5–12,0) ч. Не зарегистрировано госпитальной летальности и ни одного серьезного осложнения, связанных с процедурой. Кровопотеря составила менее 100 мл во всех операциях. Следовое отделляемое по дренажам – 200 (127,5–300,0) мл. Средний период госпитализации после операции составил 6 (5–7) койко-дней. Серьезных осложнений и 30-дневной летальности

не выявлено. Частота малых осложнений составила 11%: кровотечение – 3% (вследствие выраженного спаечного процесса в плевральных полостях; не требовало конверсии), пневмоторакс – 4%, гемо- и гидроторакс – 2%, временный парез диафрагмального нерва – 2%.

Эффективность торакоскопической аблации в отдаленном периоде наблюдения

Средний период наблюдения составил $2,8 \pm 0,7$ года. Эффективность ТА зарегистрирована на уровне 82,7, 81,6, 73,5% через 3, 6 и 12 мес. соответственно (рис. 7). В отдаленном периоде ТА свобода от предсердных тахиаритмий составила 70,7%. Катетерные аблации по поводу возврата предсердных тахиаритмий через 3 мес. после ТА потребовались 17 (17%) пациентам. У 4 (4%) больных на электрокардиограмме зарегистрирована ФП, у 11 (11%) пациентов выявлено атипичное левопредсердное трепетание предсердий. У двух лиц с длительно персистирующей формой ФП отмечено типичное трепетание предсердий, в связи с чем выполнена

Таблица 1. Основные характеристики пациентов (n = 100)

Table 1. Basic characteristics of patients and data of instrumental research methods (n = 100)

Показатель / Parameters	Значение / Value
Пол (муж) / Gender (male), n (%)	73 (73%)
Возраст, лет / Age, years, mean \pm SD	56,2 \pm 8,8
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ² , mean \pm SD	29,6 \pm 3,6
Длительность ФП, лет / Duration of AF, Me (IQR)	4 (1,7–7)
Шкала симптомов ФП EHRA по Wynn / Wynn EHRA AF Symptom Score, n (%)	
III	72 (72%)
IV	28 (28%)
Гипертоническая болезнь / Hypertension, n (%)	77 (77%)
Сахарный диабет / Diabetes mellitus, n (%)	13 (13%)
ФК XCH по NYHA / Chronic heart failure class NYHA, n (%)	
II	72 (72%)
III	14 (14%)
Цереброваскулярные события / Cerebrovascular events, n (%)	6 (6%)
Предшествующие РЧА и криоаблация УЛВ / Prior radio ablation and pulmonary vein cryoablation, n (%)	23 (23%)
Антиаритмические препараты по классификации Vaughan – Williams / Antiarrhythmic drugs by Vaughan–Williams, n (%):	
не принимают / off	2 (2%)
класс / class IIC	6 (6%)
класс / class II	53 (53%)
класс / class III	29 (29%)
класс / class IV	10 (10%)
Антикоагулянтная терапия / Anticoagulant therapy, n (%):	
не принимают / off	11 (11%)
апиксабан / apixaban	28 (28%)
ривароксабан / rivaroxaban	13 (13%)
дабигатран / dabigatran	10 (10%)
варфарин / warfarin	38 (38%)
CHA ₂ DS ₂ -VASc баллы / scores, Me (IQR)	2 (1–1,5)
HAS-BLED баллы / scores, Me (IQR)	1 (0–1)

Примечание: ИМТ – индекс массы тел; РЧА – радиочастотная аблация; УЛВ – устья легочных вен; ФК – функциональный класс; ФП – фибрillation предсердий; XCH – хроническая сердечная недостаточность; NYHA – Нью-Йоркской кардиологической ассоциации.

Note: AF – atrial fibrillation; BMI – body mass index; NYHA – New-York Heart Association.

радиочастотная абляция кавотрикуспидального истмуса с успешным восстановлением синусового ритма.

Эффективность и безопасность ампутации ушка левого предсердия

МСКТ с контрастированием и ЧП ЭхоКГ выполнены 70 (70%) пациентам через 6 мес. после операции перед отменой антикоагулянтной терапии. У одного больного ампулярная часть составила более 1 см в глубину, несмотря на то что при интраоперационной визуализации не получено данных об остаточной части УЛП. У 4 участников исследования с формой ушка по типу «куриное крыльишко» интраоперационно отмечено сохранение ампулярной части глубиной более 1 см (табл. 3) в связи с техническими трудностями захвата извилистой формы ушка у его основания линейной браншой степлера. Антикоагулянтную терапию через 6 мес. после ТА отменили 70 (70%) пациентам с регистрацией устойчивого синусового ритма на 24-часовом холтеровском мониторировании электрокардио-

грамммы, по результатам тестирования по шкале CHA₂DS₂-VASc и после подтверждения отсутствия тромбов в левом предсердии по данным ЧП ЭхоКГ и МСКТ с контрастированием. Инсульт и транзиторная ишемическая атака в течение 1,2±0,7 года после отмены антикоагулянтной терапии не зарегистрированы.

Обсуждение

УЛП следует рассматривать в качестве единственного источника тромботических эмболов при изолированной ФП. В связи с этим актуальность сохраняет вопрос о методах исключения УЛП из системного кровотока с целью профилактики тромбоэмбологических событий. Исследование LAAOS III показало, что среди пациентов с ФП риск ишемического инсульта или системной эмболии был ниже в группе, в которой при кардиохирургической операции исключено УЛП (отношение шансов 0,67; 95% доверительный интервал [0,53; 0,85]; $p = 0,001$) [17].

В представленном исследовании ампутация УЛП с помощью эндостеплера была безопасной в

Таблица 2. Данные инструментальных методов исследования (n = 100)
Table 2. Data of instrumental research methods (n = 100)

Показатель / Parameters	Значение / Value
ФВ ЛЖ / LV EF, %, mean ± SD	61,8±6,5
КДО ЛЖ, мл / LV end diastolic volume, mL, Me (IQR)	148,5 (119,5–168,2)
КСО ЛЖ, мл / LV end systolic volume, mL, Me (IQR)	52 (42–67,2)
Переднезадний размер ЛП, мм / Anteroposterior dimension of the left atrium, mm, mean ± SD	42±4,4
LAVI, мл/м ² / mL/m ² , Me (IQR) [min-max]	35 (30,8–46) [16–81]
Митральная регургитация / Mitral regurgitation, n (%): незначительная / insignificant умеренная / mild тяжелая / severe	49 (49%) 45 (45%) 3 (3%) 1 (1%)
МСКТ с контрастированием ЛП и ЛВ / MSCT with LA and PV contrast	
Объем ЛП с учетом устьев ЛВ, мл / Left atrial volume including PV, mL, mean ± SD	151,3±38,4
LAVI с учетом устьев ЛВ, мл/м ² / LAVI including PV, mL/m ² , mean ± SD	73,7±18
Объем ушка ЛП, мл / Left atrial appendage volume, mL, Me (IQR)	10,4 (6,7–14,1)
Впадение ЛВ справа / PV infiltration on the right, n (%): типовично / typically сближено / close единным/общим стволом / single/shared trunk добавочная ЛВ / accessory PV	45 (45%) 29 (29%) 25 (25%) 1 (1%)
Впадение ЛВ слева / PV infiltration on the left, n (%): типовично / typically сближено / close единным/общим стволом / single/shared trunk добавочная ЛВ / accessory PV	24 (24%) 29 (29%) 47 (47%) 0 (0%)
Диаметр ПВ ЛВ, мм / Right superior PV diameter, mm, mean ± SD	22±3,8
Диаметр ПН ЛВ, мм / Right inferior PV diameter, mm, mean ± SD	19,4±3,1
Диаметр ЛВ ЛВ, мм / Left superior PV diameter, mm, mean ± SD	21±2,4
Диаметр ЛН ЛВ, мм / Left inferior PV diameter, mm, mean ± SD	18,6±1,9

Примечание: КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка; ЛВ – легочные вены; ЛВ ЛВ – левая верхняя легочная вена; ЛН ЛВ – левая нижняя легочная вена; ЛП – левое предсердие; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография; ПВ ЛВ – правая верхняя легочная вена; ПН ЛВ – правая нижняя легочная вена; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; LAVI – индексируемый объем левого предсердия к площади поверхности тела.

Note: LA – left atrium; LAVI – LA volume index; LV – left ventricular; LV EF – left ventricular ejection fraction; PV – pulmonary vein.

100% случаев: швы состоятельны, без просачивания крови в зоне скоб. Антикоагулянтная терапия отменена 70% пациентов через 6 мес. после операции. Инсульты и транзиторной ишемической атаки, согласно неврологическому статусу больных, в течение $1,2 \pm 0,7$ года после отмены антикоагулянтной терапии не зарегистрировано. Эффективность ТА с одномоментной ампутацией УЛП в отдаленном периоде наблюдения составила 70,7% (рис. 7).

В настоящее время существует несколько техник исключения УЛП из системного кровотока: лигирование, прошивание; наложение зажима, чрескожная окклюзия и ампутация с помощью степлера [6, 7]. Лигирование УЛП легко выполнимо при «открытых» вмешательствах в условиях искусственного кровообращения, но вследствие ненадежности лигатуры данный метод показывает низкую профилактику тромбоэмбolicких событий [6]. E.S. Katz и соавт. продемонстрировали неполную перевязку УЛП в 36% случаев. В другом исследовании получены аналогичные результаты: при лигировании УЛП у 33% пациентов зарегистрированы неполная перевязка и сохранение кровотока [18]. Современное устройство Lariat показало более высокую эффективность. Так, T. Dar и коллеги указали на то, что при лигировании УЛП с помощью Lariat, по сравнению с классическим хирургическим лигированием, реже сохраняется кровоток, что, однако, не влияет на риск тромбообразования и развития тромбоэмбolicких событий [19].

Стоит отметить, что ампутация УЛП эндостеплером, по сравнению с лигированием, направлена на полное удаление ушка, что полностью предотвращает сохранение кровотока. В некоторых исследованиях описано, что при использовании степлера увеличивается риск кровотечения, разрыва тканей

ЛП под линией скоб. В этих работах не рекомендовано применять режуще-сшивющий аппарат для удаления УЛП [7]. Несмотря на широкое распространение и невысокую стоимость, некоторые хирурги ставят под сомнение эффективность эндостеплера при ампутации УЛП. R. Lee и соавт. сравнили три разные техники, при этом практически у 60% пациентов при применении эндостеплера сохранились крупные ампулярные части [6].

Большинство специалистов используют эндостеплер через срединную стернотомию: при таком доступе УЛП расположено глубоко в перикардиальной полости, что существенно затрудняет его полную ампутацию, так как головку эндостеплера практически

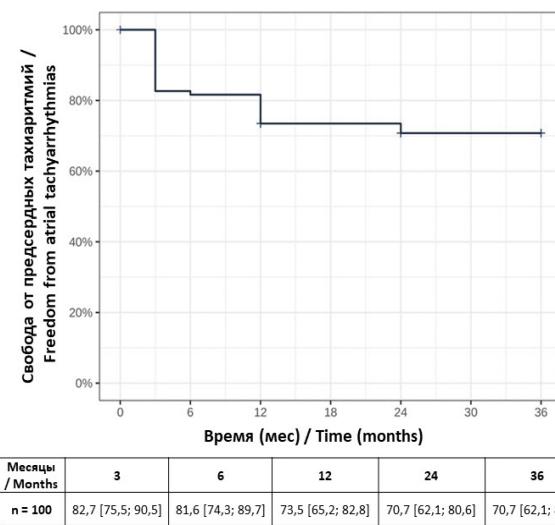


Рисунок 7. Кривая выживаемости Каплана – Майера свободы от предсердных тахиаритмий в двух группах исследования после торакоскопического лечения

Figure 7. Kaplan-Meier survival curve of freedom from atrial tachyarrhythmias in two groups after thoracoscopic surgery

Таблица 3. Интраоперационная характеристика процедуры (n = 100)
Table 3. Intraoperative characteristics of the procedure (n = 100)

Показатель / Parameters	Значение / Value
Ампулярная часть УЛП / Ampullary part of the LAA, n (%):	
более 1 см / more than 1 cm	4 (4)
менее 1 см / less than 1 cm	96 (96)
Кратность ампутации УЛП / Amputation rate of LAA, n (%):	
однократная (скобы 60 мм) / single entry (60 mm staples)	88 (88)
двукратная (скобы 45 мм) / double-time (45 mm staples)	12 (12)
Интраоперационное кровотечение / Intraoperative bleeding, n (%):	
более 100 мл / more than 100 mL	0 (0)
менее 100 мл / less than 100 mL	100 (100)
Синусовый ритм на конец операции / Sinus rhythm at the end of surgery, n (%)	100 (100)
Интраоперационный инсульт / Intra-operative stroke, n (%)	0 (0)
Несостоятельность линии шва / Incomplete seam line, n (%)	0 (0)
Послеоперационное кровотечение / Post-operative bleeding, n (%)	0 (0)
Стернотомия вследствие кровотечения / Sternotomy due to bleeding, n (%)	0 (0)
Следовое отделяемое по плевральным дренажам, мл / Pleural drainage trace secretions, mL, Me (IQR)	200 (127,5–300)

Примечание: УЛП – ушко левого предсердия.
Note: LAA – left atrial appendage.

невозможно направить вдоль устья ушка. Если посмотреть на рану сверху, краиальная часть ушка скрыта за левой легочной артерией, таким образом, в данной области при «открытых» операциях на сердце сохраняется ампулярная часть.

Вideoассистированные торакоскопические доступы позволяют визуализировать все части УЛП, степлер может быть подведен к основанию УЛП через боковой порт в IV межреберье по средней подмышечной линии, что тем самым обеспечивает оптимальную визуализацию УЛП после перикардиотомии. При видеоассистированной торакоскопии видно, что УЛП имеет толстый, прочный миокард на верхушке, но тонкий и ломкий в базальной части. В связи с этим мы не пережимаем и не подтягиваем УЛП при использовании эндостеплера. Крайне важно, обратить внимание на эту анатомическую особенность для последующего повышения безопасности и эффективности процедуры.

Также необходимо отметить процедуральные ограничения указанной технологии. Во-первых, операцию выполняют на работающем сердце с регулярным сокращением миокарда, что затрудняет захват УЛП между браншами зажима. Во-вторых, нелинейная структура ушка (вариабильная морфология и тонкая стенка у основания) может привести к нарушению линии скрепления. В-третьих, манипуляции с громоздким по размерам эндостеплером в узком пространстве способствуют разрыву мягких тканей вокруг УЛП. Однако в настоящее время из-за изменения линии скоб и наличия механизированного режуще-сшивающего обеспечения, расширения угла движения бранши за счет узла артикуляции эффективность и безопасность такого вмешательства существенно возросли. Новые режуще-сшивающие эндостеплеры с механизированной системой управления благодаря более плотным фиксации и сведению тканей существенно уменьшают риск выскальзывания ткани УЛП, что обеспечивает более целенаправленный разрез тканей и уменьшает вероятность сохранения культи УЛП более 1 см. В представленном исследовании ТА и ампутация УЛП выполнены одной опытной кардиохирургической бригадой, что объясняет высокое качество и безопасность процедуры.

С 2001 г. стремительно развивается чрескожная имплантация окклюдеров с целью изоляции УЛП [20, 21]. Данный метод, согласно клиническим рекомендациям, может быть альтернативой для пациентов с неклапанной ФП с высоким риском инсульта и противопоказанием долгосрочного приема антикоагулянтной терапии [14, 15]. Имплантация окклюдера напрямую зависит от анатомических особенностей УЛП. После имплантации окклюдера больные обязаны продолжить прием НОАК до момента эндотелиального покрытия окклюдера в течение 3–6 мес., с последующей заменой антико-

агулянтов на аспирин. У 10–15% лиц остаются так называемые endoleaks, что может быть причиной малых инсультов [21].

Исследуемые нами пациенты прекратили антикоагулянтную терапию через 6 мес. после операции. Таким образом, эндостеплер может стать хорошей альтернативой окклюдерам. Имплантация окклюдера в силу анатомических особенностей устья УЛП не всегда возможна, а длительный прием антикоагулянтной терапии может быть противопоказан отдельной категории лиц.

В представленной работе у 1 (1%) больного через 6 мес. после операции ампулярная часть была более 1 см в глубину. У 4 (4%) пациентов ампулярная часть УЛП более 1 см зарегистрирована интраоперационно с помощью ЧП ЭхоКГ; во всех случаях форма УЛП соответствовала типу «куриное крыльышко». По данным J.S. Healey и коллег [22], культи УЛП более 1 см выявлена у 9 (27%) пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование с одномоментной ампутацией УЛП при помощи эндостеплера. В другом исследовании с участием 10 больных после использования эндостеплера с целью ампутации УЛП ампулярная часть размером более 1 см сохранялась лишь в 2 (20%) случаях [6]. Остаточная ампулярная часть УЛП, по данным ряда авторов, имеет важное прогностическое значение в развитии неблагоприятных тромбоэмбологических событий; кроме того, некоторые данные указывают на то, что размер ампулярной части более 1 см может увеличивать риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE).

В 2011 г. G. Ailawadi и соавт. первыми описали изоляцию УЛП с использованием клипсы [23]. Позднее C.R. Ellis и коллеги охарактеризовали клипирование УЛП как перспективный метод его изоляции и самостоятельный хирургический подход в профилактике развития тромбоэмбологических событий. Среднее время операции составило 92 мин, при этом у 93,9% пациентов достигнута полная окклюзия УЛП – после операции больные не нуждались в системной антикоагулянтной терапии [24]. P. Osmancik и коллеги на примере 40 пациентов сообщили о 97,5% успешных случаев торакоскопического клипирования УЛП, однако у 45% больных была визуализирована культа левого предсердия глубиной более 10 мм и объемом $3,6 \pm 1,9$ мл [25]. Стоит отметить, что данный метод окклюзии УЛП, по сравнению со степлером, имеет более высокую стоимость и на территории Российской Федерации не зарегистрирован.

Согласно современным клиническим рекомендациям, использование антикоагулянтной терапии для профилактики тромбоэмбологического инсульта показано с ФП при $\text{СНА}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 1$ балла у мужчин и ≥ 2 баллов для женщин [14, 15]. При наличии противопоказаний к антикоагулянтной те-

рапии изоляция УЛП может быть альтернативной стратегией профилактики ишемического инсульта.

Заключение

Ампутация УЛП с использованием режуще-сшивающего эндостеплера с механизированной системой при ТА ФП является высокоэффективным и безопасным методом для пациентов с неклапанной ФП по сравнению с альтернативными способами исключения УЛП из системного кровотока. Эффективность и безопасность современных устройств стала существенно выше в связи с изменением линии скоб и наличием механизированного режуще-сшивающего обеспечения. Так, мы отдаём предпочтение эндоскопическому режуще-сшивающему аппарату, который хорошо зарекомендовал себя при ТА. Ампутация УЛП выполнена всем пациентам, анастомозы в области культи УЛП были состоятельны. Инсульт и транзиторная ишемиче-

ская атака в течение $1,2 \pm 0,7$ года после отмены антикоагулянтной терапии не зарегистрированы.

Конфликт интересов

А.Ш. Ревишвили заявляет об отсутствии конфликта интересов. М. Кадырова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Д. Стребкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.С. Малышенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.А. Новиков заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Ялова заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.А. Бабаджанова заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.Э. Бондурко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Г.Г. Кармазановский заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Ревишвили Амиран Шотаевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор директор федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; заведующий кафедрой ангиологии, сердечно-сосудистой, эндоваскулярной хирургии и аритмологии имени академика А.В. Покровского федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1791-9163

Кадырова Мадина, кандидат медицинских наук заведующая отделением ультразвуковой диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8231-6866

Стребкова Елизавета Дмитриевна, младший научный сотрудник отделения аритмологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; аспирант кафедры ангиологии, сердечно-сосудистой, эндоваскулярной хирургии и аритмологии имени академика А.В. Покровского федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5837-7255

Малышенко Егор Сергеевич, научный сотрудник отделения кардиохирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1572-3178

Новиков Максим Андреевич, врач – сердечно-сосудистый

Author Information Form

Revishvili Amiran S., Academician of the Russian Academy of Sciences, PhD, Professor, Director of the Federal State Budgetary Educational Institution “A.V. Vishnevskiy National Medical Research Center of Surgery” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; Head of the Department of Angiology, Cardiovascular, Endovascular Surgery and Arrhythmology named after Academician A.V. Pokrovsky, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1791-9163

Kadyrova Madina, PhD, Head of the Ultrasound Diagnostics Department, Federal State Budgetary Educational Institution “A.V. Vishnevskiy National Medical Research Center of Surgery” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8231-6866

Strebkova Elizaveta D., Junior Researcher at the Department of Arrhythmology, Federal State Budgetary Educational Institution “A.V. Vishnevskiy National Medical Research Center of Surgery” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; Postgraduate student, Department of Angiology, Cardiovascular, Endovascular Surgery and Arrhythmology named after Academician A.V. Pokrovsky, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5837-7255

Malyshenko Egor S., Researcher at the Department of Cardiac Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution “A.V. Vishnevskiy National Medical Research Center of Surgery” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1572-3178

Novikov Maxim A., Cardiovascular Surgeon at the Department

хирург отделения кардиохирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9160-6531

Ялова Евгения Владиславовна, младший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9409-5164

Бабаджанова Кристина Азамовна, ординатор по специальности «ультразвуковая диагностика» федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5850-092X

Бондурко Кристина Эдуардовна, врач лучевой диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3495-6898

Кармазановский Григорий Григорьевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор заведующий отделом рентгенологии и магнитно-резонансных исследований федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9357-0998

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

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

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

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

of Cardiac Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution “A.V. Vishnevskiy National Medical Research Center of Surgery” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9160-6531

Yalova Evgeniya V., Junior Researcher at the Ultrasound Diagnostics Department, Federal State Budgetary Educational Institution “A.V. Vishnevskiy National Medical Research Center of Surgery” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9409-5164

Babadzhanova Kristina A., Resident (specialty “ultrasound diagnostics”), Federal State Budgetary Educational Institution “A.V. Vishnevskiy National Medical Research Center of Surgery” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5850-092X

Bondurko Kristina E., Radiologist at the Federal State Budgetary Educational Institution “A.V. Vishnevskiy National Medical Research Center of Surgery” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3495-6898

Karmazanovsky Grigory G., Academician of the Russian Academy of Sciences, PhD, Professor, Head of the Department of Radiology and Magnetic Resonance Imaging Research, Federal State Budgetary Educational Institution “A.V. Vishnevskiy National Medical Research Center of Surgery” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9357-0998

Author Contribution Statement

RaSh – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KM – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SED – 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

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

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

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

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

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

KGG – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A., et al. Heart disease and stroke Statistics-2019 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139: e56-528. doi:10.1161/CIR.0000000000000746.
2. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K., et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014; 129: 837-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
3. Fang M.C., Go A.S., Chang Y., et al. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 810-5. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.065.
4. Kawabata M., Goya M., Maeda S., et al. A survey of direct oral anticoagulant cessation in general surgery and outcomes in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Int Heart J*. 2020; 61:905-12. doi:10.1536/ihj.19-625.
5. Cresti A., García-Fernández M.A., Sievert H., et al. Prevalence of extra-appendage thrombosis in non-valvular atrial fibrillation and atrial flutter in patients undergoing cardioversion: a large transoesophageal echo study. *EuroIntervention*. 2019; 15: e225-30. doi:10.4244/EIJ-D-19-00128.
6. Lee R., Vassallo P., Kruse J., et al. A randomized, prospective pilot comparison of 3 atrial appendage elimination techniques: internal ligation, stapled excision, and surgical excision. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016; 152: 1075-80. doi:10.1016/j.jtcvs.2016.06.009.
7. Salzberg S.P., Plass A., Emmert M.Y., et al. Left atrial appendage clip occlusion: early clinical results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 139: 1269-74. doi:10.1016/j.jtcvs.2009.06.033.
8. Kang Y., Hwang H.Y., Joo S., et al. Left atrial appendage elimination techniques: stapled excision versus internal suture obliteration. *J Thorac Dis*. 2021 Nov;13(11):6252-6260. doi:10.21037/jtd-21-1138.
9. Вачев С.А., Зотов А.С., Троицкий А.В. Изолированная торакоскопическая резекция ушка левого предсердия. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020;13(3):249-252. doi:10.17116/kardio202013031249
10. Шиленко П.А., Цой М.Д., Черкес А.Н., и др. Турникетная техника лигирования ушка левого предсердия при его торакоскопической аблации. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2017;10(6):57-60. doi:10.17116/kardio201710657-60
11. Gillinov A.M., Pettersson G., Cosgrove D.M. Stapled excision of the left atrial appendage. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005; 129:679-80. doi:10.1016/j.jtcvs.2004.07.039.
12. Ревишвили А.Ш., Кадырова М., Попов В.А., и др. Влияние индексируемого объема левого предсердия на эффективность торакоскопического лечения фибрилляции предсердий. *Медицинская визуализация*. 2022;26(3): 22-33. doi:10.24835/1607-0763-1162.
13. Ревишвили А.Ш., Таймасова И.А., Артихина Е.А., и др. Среднесрочные результаты торакоскопического и гибридного лечения фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2021;28(3): 5-12. doi: 10.35336/VA-2021-3-5-12.
14. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42: 373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa945.
15. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. Рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9): 4701 doi:10.1093/eurheartj/ehaa945.
16. Badhwar V., Rankin J.S., Damiano R.J., et al. The Society of Thoracic Surgeons 2017 clinical practice guidelines for the surgical treatment of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 2017;103: 329-41. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.10.076.
17. Whitlock R., Healey J., Vincent J., et al. Rationale and design of the Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS) III. *Ann Cardiothorac Surg*. 2014 Jan;3(1):45-54. doi:10.3978/j.issn.2225-319X.2013.12.06.
18. Katz E.S., Tsiamtsiouris T., Applebaum R.M., et al. Surgical left atrial appendage ligation is frequently incomplete: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36: 468-71. doi:10.1016/s0735-1097(00)00765-8.
19. Dar T., Turagam M.K., Yarlagadda B., et al. Indication, Patient Selection, and Referral Pathways for Left Atrial Appendage Closure. *Interv Cardiol Clin*. 2018;7(2):169-183. doi:10.1016/j.iccl.2017.12.003.
20. Holmes D.R., Reddy V.Y., Turi Z.G., et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2009; 374: 534-42. doi:10.1016/S0140-6736(09)61343-X.
21. Holmes D.R., Doshi S.K., Kar S., et al. Left atrial appendage closure as an alternative to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: a patient-level meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 2614-23. doi:10.1016/j.jacc.2015.04.025.
22. Healey J.S., Crystal E., Lamy A., et al. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke. *Am Heart J*. 2005;150: 288-93. doi:10.1016/j.ahj.2004.09.054.
23. Ailawadi G., Gerdisch M.W., Harvey R.L., et al. Exclusion of the left atrial appendage with a novel device: early results of a multicenter trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 142: 1002-9. doi:10.1016/j.jtcvs.2011.07.052.
24. Ellis C.R., Aznaurov S.G., Patel N.J., et al. Angiographic efficacy of the AtriClip left atrial appendage exclusion device placed by minimally invasive thoracoscopic approach. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017; 3: 1356-65. doi:10.1016/j.jacep.2017.03.008.
25. Osmancik P., Budera P., Zdarska J., et al. Residual echocardiographic and computed tomography findings after thoracoscopic occlusion of the left atrial appendage using the AtriClip PRO device. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;26(6):919-925. doi:10.1093/icvts/ivx427.

REFERENCES

1. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A., et al. Heart disease and stroke Statistics-2019 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139: e56-528. doi:10.1161/CIR.0000000000000746.
2. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K., et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014; 129: 837-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
3. Fang M.C., Go A.S., Chang Y., et al. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 810-5. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.065.
4. Kawabata M., Goya M., Maeda S., et al. A survey of direct oral anticoagulant cessation in general surgery and outcomes in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Int Heart J*. 2020; 61:905-12. doi:10.1536/ihj.19-625.
5. Cresti A., García-Fernández M.A., Sievert H., et al. Prevalence of extra-appendage thrombosis in non-valvular atrial fibrillation and atrial flutter in patients undergoing cardioversion: a large transesophageal echo study. *EuroIntervention*. 2019;

- 15: e225-30. doi:10.4244/EIJ-D-19-00128.
6. Lee R., Vassallo P., Kruse J., et al. A randomized, prospective pilot comparison of 3 atrial appendage elimination techniques: internal ligation, stapled excision, and surgical excision. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016; 152: 1075-80. doi:10.1016/j.jtcvs.2016.06.009.
7. Salzberg S.P., Plass A., Emmert M.Y., et al. Left atrial appendage clip occlusion: early clinical results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010; 139: 1269-74. doi:10.1016/j.jtcvs.2009.06.033.
8. Kang Y., Hwang H.Y., Joo S., et al. Left atrial appendage elimination techniques: stapled excision versus internal suture obliteration. *J Thorac Dis.* 2021 Nov;13(11):6252-6260. doi:10.21037/jtd-21-1138.
9. Vachev S.A., Zотов A.S., Troitskiy A.V. Isolated thoracoscopic left atrial appendage exclusion. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya.* 2020;13(3):249-252. (In Russ.) doi:10.17116/kardio202013031249
10. Shilenko P.A., Tsoi M.D., Cherkes A.N., et al. Turnstile left atrial appendage occlusion during thoracoscopic ablation. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya.* 2017;10(6):57-60. (In Russ.). doi:10.17116/kardio201710657-60
11. Gillinov A.M., Pettersson G., Cosgrove D.M. Stapled excision of the left atrial appendage. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 129:679-80. doi:10.1016/j.jtcvs.2004.07.039.
12. Revishvili A.Sh., Kadirova M., Popov V.A., et al. Influence of Left Atrium Volume Index on effectiveness of Thoracoscopic Ablation in the Treatment of Atrial Fibrillation. *Medical Visualization.* 2022;26(3): 22-33. (In Russ.). doi:10.24835/1607-0763-1162.
13. Revishvili A.Sh., Taimasova I.A., Artyukhina E.A., et al. Mid-term outcomes of thoracoscopic and hybrid therapy of atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology.* 2021;28(3): 5-12. (In Russ.) doi: 10.35336/VA-2021-3-5-12.
14. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2021;42: 373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa945.
15. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Rus Card J.* 2021; 42: 373-498. (In Russ.) doi:10.1093/eurheartj/ehaa945.
16. Badhwar V., Rankin J.S., Damiano R.J., et al. The Society of Thoracic Surgeons 2017 clinical practice guidelines for the surgical treatment of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2017;103: 329-41. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.10.076.
17. Whitlock R., Healey J., Vincent J., et al. Rationale and design of the Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS) III. *Ann Cardiothorac Surg.* 2014 Jan;3(1):45-54. doi:10.3978/j.issn.2225-319X.2013.12.06.
18. Katz E.S., Tsiamtsiouris T., Applebaum R.M., et al. Surgical left atrial appendage ligation is frequently incomplete: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36: 468-71. doi:10.1016/s0735-1097(00)00765-8.
19. Dar T., Turagam M.K., Yarlagadda B., et al. Indication, Patient Selection, and Referral Pathways for Left Atrial Appendage Closure. *Interv Cardiol Clin.* 2018;7(2):169-183. doi:10.1016/j.iccl.2017.12.003
20. Holmes D.R., Reddy V.Y., Turi Z.G., et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2009; 374: 534-42. doi:10.1016/S0140-6736(09)61343-X.
21. Holmes D.R., Doshi S.K., Kar S., et al. Left atrial appendage closure as an alternative to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: a patient-level meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65: 2614-23. doi:10.1016/j.jacc.2015.04.025.
22. Healey J.S., Crystal E., Lamy A., et al. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke. *Am Heart J.* 2005;150: 288-93. doi:10.1016/j.ahj.2004.09.054.
23. Ailawadi G., Gerdisch M.W., Harvey R.L., et al. Exclusion of the left atrial appendage with a novel device: early results of a multicenter trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 142: 1002-9. doi:10.1016/j.jtcvs.2011.07.052.
24. Ellis C.R., Aznaurov S.G., Patel N.J., et al. Angiographic efficacy of the AtriClip left atrial appendage exclusion device placed by minimally invasive thoracoscopic approach. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017; 3: 1356-65. doi:10.1016/j.jacep.2017.03.008.
25. Osmancik P., Budera P., Zdarska J., et al. Residual echocardiographic and computed tomography findings after thoracoscopic occlusion of the left atrial appendage using the AtriClip PRO device. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018;26(6):919-925. doi:10.1093/icvts/ivx427.

Для цитирования: Ревишвили А.Ш., Кадырова М., Стребкова Е.Д., Малишенко Е.С., Новиков М.А., Ялова Е.В., Бабаджанова К.А., Бондурко К.Э., Кармазановский Г.Г. Ампутация ушка левого предсердия с использованием эндостеплера при торакоскопической аблации фибрилляции предсердий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(1): 58-71. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-58-71

To cite: Revishvili A.Sh., Kadirova M., Strebkova E.D., Malishenko E.S., Novikov M.A., Yalova E.V., Babadjanova K.A., Bandurko K.E., Karmazanovsky G.G. Left atrial appendage exclusion using a stapler with thoracoscopic ablation of atrial fibrillation. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(1): 58-71. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-58-71

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ СЕМИОТИКА КОМПРЕССИЙ И ГИПОПЛАЗИИ ВНУТРЕННИХ ЯРЕМНЫХ ВЕН

С.Е. Семенов¹, Д.В. Бондарчук², И.Н. Малков¹, М.Г. Шатохина³

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; ² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», ул. Петровка, 24, стр. 1, Москва, Российская Федерация, 127051;

³ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая больница Святителя Луки», ул. Чугунная, 46, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194044

Основные положения

- УЗ- и МР-венография внутренних яремных вен в случаях унилатеральной гипоплазии или стеноза при наружной компрессии позволяет неинвазивно и без применения контрастных средств дифференцировать эти состояния благодаря локальным и региональным признакам, включающим площадь и скорость кровотока, расчетный показатель венозно-артериального баланса, визуализацию эффектов низкого кровотока, обнаружение компремирующего фактора, а также общей картины ремоделирования венозной сети шеи и развития коллатерального кровотока.

Цель

Сравнение локальных и региональных визуализационных и гемодинамических характеристик ультразвуковой (УЗ) и магнитно-резонансной (МР) венографии наружного стеноза и гипоплазии внутренних яремных вен (ВЯВ).

Материалы и методы

УЗ- и МР-венография выполнена 47 пациентам с наружным стенозом и 23 больным с гипоплазией одной из внутренних яремных вен, а также в контрольной группе (30 человек).

Результаты

При наружной компрессии с очевидной деформацией вены и локальным стенозом (в среднем 65%) отмечено уменьшение ее площади как минимум в 2 раза в сравнении с контралатеральной веной, скорость кровотока в стенозированной вене в острых случаях увеличивается (в среднем до 45 см/с), а при хроническом течении достоверно ($p = 0,00001$) уменьшается (в среднем до 13 см/с). Критериями гипоплазии выступают одинаково маленький калибр вены (в среднем 0,22 см², в диапазоне 0,13–0,46 см²) на всем ее протяжении с площадью, не превышающей площадь общей сонной артерии и в 4 раза меньшей, чем ВЯВ с противоположной стороны, а также достоверное ($p = 0,0006$) повышение скорости с противоположной стороны (в среднем $40,9 \pm 12,52$ см/с) при нормальной скорости в гипоплазированной вене. УЗ-методика оценки венозно-артериального баланса (ВАБ) позволяет оценить вклад каждой ВЯВ в отток венозной крови от головного мозга по отдельности: со стороны гипоплазии он составляет только $11,01 \pm 6,72\%$, со стороны стеноза – в среднем $18,22 \pm 17,42\%$, что достоверно ($p = 0,000001$) ниже нормы, но не дифференцирует эти состояния. Суммарный ВАБ для ВЯВ с обеих сторон оказался в пределах нормальных значений (65–85%), а отсутствие по данным МР-венографии выраженного расширения позвоночных вен подтверждает их незначительную роль в компенсаторных механизмах обеспечения адекватного оттока венозной крови от головного мозга в случаях унилатеральных гипоплазии и наружного стеноза ВЯВ.

Заключение

УЗ- и МР-венография внутренних яремных вен в случаях унилатеральной гипоплазии или стеноза при наружной компрессии позволяет неинвазивно и без применения контрастных средств дифференцировать эти состояния благодаря локальным и региональным признакам, включающим площадь и скорость кровотока, расчетный показатель ВАБ, визуализацию эффектов низкого кровотока, обнаружение компремирующего фактора, а также определение общей картины ремоделирования венозной сети шеи и развития коллатерального кровотока.

Ключевые слова

Внутренняя яремная вена • Наружный стеноз • Гипоплазия • Ультразвуковое исследование • МР-венография

Поступила в редакцию: 09.12.2022; поступила после доработки: 15.01.2023; принята к печати: 17.02.2023

ULTRASOUND AND MAGNETIC RESONANCE OF EXTRINSIC STENOSIS AND HYPOPLASIA OF INTERNAL JUGULAR VEINS

S.E. Semenov¹, D.V. Bondarchuk², I.N. Malkov¹, M.G. Shatokhina³

¹ Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; ² State Budgetary-Funded Health Care Institution of the City of Moscow "Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Health Care Department", 24/1, Petrovka St., Moscow, Russian Federation, 127051; ³ State Budgetary Healthcare Institution "Clinical Hospital of St. Luke", 46, Chugunnaya St., St. Petersburg, Russian Federation, 194044

Highlights

- Ultrasound and MR venography of internal jugular veins in case of unilateral cerebellar hypoplasia or extrinsic stenosis enables noninvasively and without contrast agents differentiation of these conditions due to local and region-specific indicators, including the area and velocity of blood flow, arterial-venous balance, visualization of low blood flow, compression factor, and the overall clinical picture of venous network of the neck remodeling and the development of collateral circulation.

Aim

To compare the visual and hemodynamic characteristics of ultrasound and magnetic resonance venography of extrinsic stenosis and hypoplasia of internal jugular veins (IJV).

Methods

Ultrasound and magnetic resonance (MR) venography were performed in 47 patients with extrinsic stenosis and 23 patients with hypoplasia of one of internal jugular veins, and in the control group (30 patients).

Results

In case of obvious vein compression and deformation and local stenosis (65% on average), there is a decrease in the vein cross-sectional area by 2 times compared with the contralateral vein, the blood flow velocity in the stenotic vein in acute cases increases (on average, up to 45 cm/s), and in chronic cases it significantly ($p = 0.00001$) decreases (to 13 cm/s on average). The criteria for hypoplasia are the small caliber of the vein (on average 0.22 cm^2 , within the range of $0.13\text{--}0.46 \text{ cm}^2$) throughout its entire length - with the cross-sectional area not exceeding that of the common carotid artery, and the vein being 4 times smaller than IJV on contralateral side, as well as a significant ($p = 0.0006$) velocity increase on the contralateral side (on average $40.9\pm12.52 \text{ cm/s}$) with normal velocity in the hypoplastic vein. Ultrasound assessment of the arterial-venous balance (AVB) makes it possible to evaluate the contribution of each IJV to the outflow of venous blood from the brain separately. From the hypoplastic side it was only $11.01\pm6.72\%$, and from the stenotic side it was $18.22\pm17.42\%$ on average, which is significantly ($p = 0.000001$) below the norm, but does not allow us to differentiate these conditions. The total AVB for IJVs on both sides was within normal values (65–85%), and the absence of a pronounced expansion of the vertebral veins during MR venography confirms their insignificant role in the compensatory mechanisms of ensuring adequate outflow of venous blood from the brain in cases of unilateral hypoplasia and extrinsic stenosis of IJV.

Conclusion

Ultrasound and MR venography of internal jugular veins in cases of unilateral hypoplasia or extrinsic stenosis enable noninvasively and without contrast agents differentiation of these conditions due to local and region-specific indicators, including the area and velocity of blood flow, arterial-venous balance, visualization of low blood flow, compression factor, and the overall clinical picture of venous network of the neck remodeling and the development of collateral circulation.

Keywords

Internal jugular vein • Extrinsic stenosis • Hypoplasia • Ultrasound • MR venography

Received: 09.12.2022; received in revised form: 15.01.2023; accepted: 17.02.2023

Список сокращений

ВАБ	— венозно-артериальный баланс	ОСА	— общая сонная артерия
ВЯВ	— внутренняя яремная вена	ПА	— позвоночная артерия
ЛСК	— линейная скорость кровотока	ПВ	— позвоночная вена
МР-венография	— магнитно-резонансная венография	УЗ-венография	— ультразвуковая венография

Введение

При ультразвуковой (УЗ) и магнитно-резонансной (МР) венографии экстракраниальных сосудов нередко регистрируются очевидная асимметрия диаметра (площади) и скорости кровотока внутренних яремных вен (ВЯВ) справа и слева, визуальные эффекты низкого кровотока. Сходные между собой локальные проявления измененной гемодинамики стеноза и гипоплазии ВЯВ при магнитно-резонансной томографии часто не позволяют на основании обследования ограниченного участка шеи с уверенностью различить два состояния. Тогда как дифференциация аномалии развития от патологического стеноза ВЯВ у пациентов с головной болью вследствие наружной компрессии с различными причинами должна приводить к определению такой причины и по мере возможности к поиску путей ее устранения. В последние годы исследователи прослеживают связь развития клинических проявлений внутричелепной гипертензии с локальным сужением просвета церебральных венозных структур [1]. Часто мышечно-тонические расстройства на уровне шейного отдела позвоночника оказывают рефлекторное и непосредственное физическое влияние на экстракраниальные вены и являются одной из возможных причин формирования церебральной венозной дисциркуляции – у больных наряду с миофасциальной болью может развиваться венозная головная боль [2]. Другими причинами наружного стеноза ВЯВ выступают костная компрессия (например, между шиловидным отростком черепа и боковой массой двух первых шейных позвонков), компрессия сонной артерией, опухолями органов шеи и увеличенными лимфоузлами. В этих случаях дифференциальная диагностика патологического наружного стеноза и аномалии размера (гипоплазии) может иметь принципиальное значение.

Целью данного исследования явилось сравнение локальных и региональных визуализационных и гемодинамических характеристик УЗ- и МР-венографии наружного стеноза и гипоплазии ВЯВ.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и ГБУЗ «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 12 от 10 июня 2020 г.).

Группы выборок сформированы за период с 2001 по 2022 г. из пациентов, направленных с подозрением на внутричелепной венозный застой или венозную энцефалопатию, обращавшихся с ведущей жалобой в виде головной боли гипертензионного характера, наиболее выраженной вочные и утренние часы. Основанием для включения больных в исследование было заключение специалистов лучевой диагностики о стенозе или гипоплазии ВЯВ в отсутствие других обнаруженных причин для развития синдрома внутричелепной гипертензии. В исследование вошли 100 человек: 47 пациентов с наружной компрессией и стенозом ВЯВ (в 31 случае стеноз зарегистрирована слева, в 16 случаях – справа, 24 женщины и 23 мужчины в возрасте от 21 до 71 года, в среднем $48,85 \pm 7,77$ года), 23 человека с гипоплазией ВЯВ (17 случаев гипоплазии левой ВЯВ и 6 – справа, сочетающихся в 6 случаях с гипоплазией ипсолатеральных сигмовидного и поперечного синусов: 4 слева, 2 – справа, 18 женщин и 5 мужчин в возрасте от 20 до 75 лет, в среднем $44,3 \pm 12,34$ года), а также 30 здоровых добровольцев (15 женщин и 15 мужчин в возрасте от 41 до 59 лет, в среднем $50,16 \pm 4,96$ года) группы контроля. В острой стадии наружной компрессии ВЯВ нами обследован один пациент, в подострой – 11, остальные 35 – в хронической стадии.

Причинами наружного стеноза ВЯВ в исследовании явились: в 25 случаях утолщенная грудино-ключично-сосцевидная мышца, в 10 случаях – опухоль щитовидной железы, по 3 случая опухоли гортани и основания черепа и костной компрессии между шиловидным отростком височной кости черепа и боковой массой шейного позвонка (при шейном спондилотическом синдроме внутренней яремной вены [3]), по одному случаю наружной компрессии опухолью позвонка, утолщенной шилово-подъязычной мышцей, и протяженного сдавления при флегмоне шеи.

Критериями исключения из исследования служили: инсульт в анамнезе и любые объемные образования мозга по данным МР- или КТ-томографии; болезнь Меньера; доброкачественное позиционное головокружение; эпилептическая болезнь; признаки сердечной, легочной или легочно-сердечной недостаточности, наследственных заболеваний нервной системы, каротидно-кавернозных соустий, артериальных и артерио-венозных аневризм, тромбоза венозных структур и стенозов брахиоцефаль-

ных артерий более 50%, извитости или стеноза позвоночных артерий (ПА), краиновертебральных аномалий, а также мигрени [4].

Всем пациентам и здоровым добровольцам выполнены неврологический осмотр, УЗ-исследование ВЯВ в стандартном месте и на уровне стеноза (при технической возможности), МР-венография вен шеи.

Под локальными критериями подразумевали местные изменения, происходящие в венозном со- суде при наружной его компрессии, гипоплазии. Степень стеноза вены, выраженная в процентах, является локальным критерием. Локальные изме- нения площади, сопровождаемые очевидной де- формацией вены внекорпоральным компрессионным фактором, считали признаками стеноза. Критерием гипоплазии считали одинаково маленький калибр вены с площадью, не превышающей площадь об- щей сонной артерии (ОСА) [5] на всем ее протяже- нии. Понятие «региональные критерии» включало изменения всей венозной сосудистой сети шеи как дренажной системы головы в целом.

УЗ-дуплексное исследование ВЯВ выполнено на сонографах Sonos 2500 HP (HP, США), Aloka 5500 (Hitachi Aloka Medical, США), Vivid 7 GE (General Electric, США) линейным датчиком с частотой 7 МГц с измерением площади (S, см²) и пиковой ли-нейной скорости кровотока (ЛСК, см/с) и осущест- влено по известной методике в проекции фиксиро- ванной анатомической метки – по нижнему краю лопаточно-подъязычной мышцы (далее стандарт-ное место) через толстый слой геля, без давления на шею обследуемого (во избежание компрессии вены) при горизонтальном положении больного на небольшой подушке, при прямо расположенной голове [6]; затем произведены поиск места стеноза вены и сравнение исследуемых параметров на этом же уровне с противоположной стороны. Степень стеноза пораженной вены в процентах – локальный критерий, который высчитывали по аналогии с из-вестной методикой NASCET, то есть отношение пло-щади в месте стеноза к пло-щади вены выше, умноженное на 100%.

Дополнительным параметром оценки гемоди- намики был расчетный показатель венозно-арте-риального баланса (ВАБ, %) отдельно по сторонам аномальной гипоплазии или наружного стеноза, а также в группе контроля по формуле:

$$\text{ВАБ} = \frac{(S \text{ ВЯВ} \times \text{ЛСК ВЯВ})}{(\Sigma L, R (S \text{ ОСА} \times \text{ЛСК ОСА}) + \Sigma L, R (S \text{ ПА} \times \text{ЛСК ПА})) \times 1/2} \times 100$$

где ВЯВ – внутренняя яремная вена (отдельно с каж-дой стороны); S – пло-щадь, см²; ЛСК – скоро-сть кровотока (для вен диа-столическая, для артерий систолическая), см/с); ОСА – общая сонная арте-рия; ПА – позвоноч-ная артерия; $\Sigma L, R$ – суммар-ный объем кровотока по общим сонным и позво-ночным артериям слева и справа. Данная формула

является модифицированной версией нескольких вариантов такого рода расчетов, согласно которым нормальный ВАБ, оцененный у здоровых пациен-тов, при пло-щади ВЯВ, превышающей пло-щадь ОСА в 2–2,5 раза, может составлять от 65 до 85% (в среднем 72,5%) при средней скоро-сти кровотока по ВЯВ от 1/3 до 1/2 средней скоро-сти кровотока по ОСА [6–8]. К сожалению, технически с помощью УЗ-методов невозможно количественно оценить весь артериальный и венозный церебральный кро-воток. С достаточной точностью может быть оце-нен кровоток по крупным магистралям, кровоснаб-жающим головной мозг: ОСА, ПА, ВЯВ. Тогда как для позвоночных вен (ПВ) такая оценка в боль-шом количестве случаев затруднена различными вариантаами анатомического строения (сплетение, футляр для ПА и т. д.). В представленной формуле для определения вклада в отток венозной крови от головного мозга каждой из ВЯВ в отдельности применен коэффициент поправки для суммарного объема притока артериальной крови 1/2. При рас-чете общего вклада оттока по обеим ВЯВ показате-ли ВАБ каждой стороны суммированы.

МР-венография вен шеи выполнена на МР-то-мографах Siemens Magnetom OPEN и Magnetom Concerto (оба Siemens Healthineers AG, Германия) с напряженностью поля 0,2 Тл, а также Siemens Magnetom Avanto (Siemens Healthineers AG, Герма-ния) и Toshiba ExcelArt 1,5 Тл (Toshiba, Япония) с исполь-зованием последовательности времяпролет-ной (2D ToF) ангиографии от основания черепа до уровня верхней полой вены с преднасыщением на область аорты для подавления сигнала артерий и по-следующей МР-реконструкцией полученных изображений (проецирование максимальной ин-тенсивности). Измерение количественных данных интенсивности сигнала как в стандартном месте (по аналогии с УЗ-измерениями), так и на уровне стеноза (в месте стеноза и на противоположной стороне) в условных единицах проведено и на ре-конструированных, и на нереконструированных изображениях лишь для коррелятивной оценки с резуль-татами измерений скоро-сти кровотока при УЗ-исследовании и данных неврологического ос-мотра, так как на формирование МР-сигнала влияет множество факторов (неламинарный поток, низкая скоро-сть и т. д.). Кроме того, по МР-венограммам шеи оценена общая картина развития сети коллате-ралей, включающих выраженную расширение на противоположной стороне поражения ВЯВ, а так-же расширения и кровенаполнения ПВ и сплетений с обеих сторон.

Анализ полученных данных осуществлен с по-мощью непараметрической статистики в програм-ме STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., США), резуль-таты приведены как среднее арифметическое число и стандартное отклонение. Для проверки нормаль-

ности распределения использовали критерий Шапиро – Уилка. Различия между тремя независимыми выборками оценивали посредством критерия Краскела – Уоллиса, между двумя независимыми выборками – с помощью критерия Манна – Уитни. Для количественной оценки статистического изучения связи между явлениями применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Результаты

При гипоплазии ВЯВ имели площадь сечения в среднем $0,22 \pm 0,08 \text{ см}^2$, в диапазоне $0,13$ – $0,46 \text{ см}^2$, то есть в 4 раза меньше, чем ВЯВ с противоположной стороны (таблица, рис. 1, A, B) и в группе контроля, а также меньше площади поперечного сечения ОСА (см. рис. 1, A). Этот симптом является как локальным, так и региональным из-за равномерности его визуализации во всех отделах шеи. Тогда как с противоположной стороны площадь ВЯВ составила в среднем $1,05 \pm 0,55 \text{ см}^2$ (в диапазоне $0,4$ – $2,3 \text{ см}^2$) и почти не отличалась от таковой в группе контроля. ЛСК гипоплазированной вены при измерении в стандартном месте была в среднем $30,06 \pm 17,16$

см/с (в диапазоне 5 – 58 см/с) – практически такая же, как и в группе контроля. С противоположной стороны пиковая скорость составила в среднем $40,9 \pm 12,52 \text{ см/с}$ (диапазон $20,9$ – 60 см/с), что достоверно отличалось от аномальной стороны и группы контроля более высоким уровнем и было обусловлено компенсаторным увеличением оттока.

На всем протяжении площадь гипоплазированной вены представлялась одинаковой, что наглядно представлено при анализе МР-венограмм (см. рис. 1, B). Выполнение МР-венографии позволило исключить окклюзию на протяжении, в том числе малодоступные для УЗ-исследования участки, а также визуализировать гипоплазированные венозные структуры в виде тонкой, одинаковой по диаметру и площади линии потока на всем протяжении. Сигнал потока был достаточным для измерений. Отсутствие участков перерыва потока наряду с высокой интенсивностью сигнала свидетельствовало о гипоплазии.

ВАБ со стороны аномалии составил в среднем $11,01 \pm 6,72\%$ (в диапазоне $1,19$ – $21,8\%$) вклада оттока венозной крови от головного мозга по гипоплазированной вене, что достоверно ниже и отлично от

Значения локальных и региональных показателей гемодинамики внутренних яремных вен в исследуемых группах
The values of local and regional hemodynamic parameters of internal jugular veins in the groups

Показатель / Parameter	Наружный стеноз / Extrinsic stenosis	Гипоплазия / Hypoplasia	Контрольная группа / Control group	p
Стеноз / Stenosis, %	$64,85 \pm 18,20$	–	–	
S ВЯВ в стандартном месте со стороны поражения (справа в КГ), см^2 / Cross-sectional area of IJV, abnormal side (right side CG), см^2	$0,84 \pm 0,64$	$0,22 \pm 0,08$	$0,85 \pm 0,2$	$p_{1,2} = 0,000$ $p_{1-3} = 0,27$ $p_{2,3} = 0,000$
ЛСК ВЯВ в стандартном месте со стороны поражения (справа в КГ), см/с / IJV Vp, abnormal side (right side CG), см/с	$13,73 \pm 10,72$	$30,06 \pm 17,16$	$27,56 \pm 8,3$	$p_{1,2} = 0,00001$ $p_{1-3} = 0,0000$ $p_{2,3} = 0,8$
S контралатеральной ВЯВ в стандартном месте (слева в КГ), см^2 / Cross-sectional area of IJV, contralateral side (left side CG), см^2	$1,63 \pm 0,71$	$1,05 \pm 0,55$	$0,88 \pm 0,33$	$p_{1,2} = 0,00009$ $p_{1-3} = 0,0000$ $p_{2,3} = 0,3$
ЛСК контралатеральной ВЯВ в стандартном месте (слева в КГ), см/с / IJV Vp, contralateral side (left side CG), см/с	$36,92 \pm 12,69$	$40,9 \pm 12,52$	$18,83 \pm 4,8$	$p_{1,2} = 0,0006$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2,3} = 0,0000$
S ВЯВ в месте стеноза, см^2 / Cross-sectional area of IJV at lesion site, см^2	$0,23 \pm 0,21$	–	–	–
S контралатеральной ВЯВ на уровне стеноза, см^2 / Cross-sectional area of contralateral IJV at the lesion level, см^2	$1,47 \pm 0,82$	–	–	–
ВАБ на стороне поражения (справа в КГ) / AVB abnormal (right side CG), %	$18,22 \pm 17,42$	$11,01 \pm 6,72$	$38,01 \pm 12,26$	$p_{1,2} = 0,39$ $p_{1-3} = 0,000001$ $p_{2,3} = 0,0000$
ВАБ контралатеральной (слева в КГ) / AVB contralateral (left side CG), %	$94,67 \pm 55,84$	$64,22 \pm 24,84$	$27,16 \pm 12,8$	$p_{1,2} = 0,66$ $p_{1-3} = 0,0000$ $p_{2,3} = 0,0000$
ВАБ суммарный / AVB total, %	$84,09 \pm 20$	$75,23 \pm 22,13$	$65,18 \pm 16,81$	$p_{1,2} = 0,24$ $p_{1-3} = 0,00004$ $p_{2,3} = 0,12$

Примечание: ВЯВ – внутренняя яремная вена; КГ – контрольная группа; ЛСК – линейная скорость кровотока.
Note: CG – control group; IJV – internal jugular veins; Vp – flow propagation velocity.

вклада оттока по одной ВЯВ (в нашем исследовании – правой) в группе контроля – $38,01 \pm 12,26\%$ (диапазон $15,15\text{--}63,67\%$). ВАБ с противоположной аномалии стороны в среднем составил $64,22 \pm 24,84\%$ (диапазон $19,94\text{--}96,72\%$), что достоверно выше, чем вклад оттока венозной крови от головного мозга по левой ВЯВ в группе контроля (в среднем $27,16 \pm 12,8\%$, в диапазоне $15,96\text{--}71,05\%$). Суммарный ВАБ (вклад обеих ВЯВ в отток венозной крови от головного мозга) при унилатеральной гипоплазии ВЯВ составил 75% [4], что в целом соответствует норме, не отличается от группы контроля (65%) и свидетельствует о том, что отток венозной крови от головного мозга по ВЯВ и ВАБ на уровне шеи не страдает.

При наружной компрессии вены с ее локальным стенозом в среднем $64,85 \pm 18,2\%$ (в диапазоне $24,44\text{--}96,44\%$) УЗ-визуализация в поперечной плоскости в месте наибольшей компрессии представляет просвет вены в виде эллипса с большой разницей между малой и большой осями или полумесяца с вогнутостью одной из стенок. Нередко форма щелевидная. Площадь компрессированной вены в стандартном месте была в среднем в 2 раза меньше (в среднем $0,84 \pm 0,64 \text{ cm}^2$, диапазон $0,17\text{--}4,3 \text{ cm}^2$), чем площадь контралатеральной вены (в сред-

нем $1,63 \pm 0,71 \text{ cm}^2$, диапазон $0,72\text{--}3,6 \text{ cm}^2$), и в 6 раз меньше (в среднем $0,23 \pm 0,21$ против $1,47 \pm 0,82 \text{ cm}^2$) при измерениях на уровне самого стеноза. В остром случае наблюдалось увеличение ЛСК до 45 cm/s в пораженной вене (локальный критерий стеноза наряду с уменьшением площади и деформацией по-перечного сечения) и 59 cm/s в противоположной, а обе ВЯВ в стандартном месте (оно не совпадало с уровнем стеноза) имели поперечный профиль, близкий к круглому, что косвенно свидетельствовало о повышении давления в венозной системе. При подостром и хроническом течении наружного стеноза отмечено значительное уменьшение средней ЛСК по вене на стороне компрессии (рис. 2, D) в стандартном месте (в среднем $13,73 \pm 10,72 \text{ cm/s}$, в диапазоне $3\text{--}40 \text{ cm/s}$) с компенсаторным увеличением в контралатеральной ВЯВ (см. рис. 2, A; в среднем $36,92 \pm 12,69 \text{ cm/s}$, в диапазоне $9\text{--}59 \text{ cm/s}$), что служит проявлением региональных изменений венозной системы шеи. При ЛСК пораженной вены, не превышающей 5 cm/s , отмечено так называемое запустевание вены (см. рис. 2, D) [5].

Визуализируемый при МР-венографии поток венозной крови в месте сдавления вены часто повторяет контур компрессирующего агента со стороны компрессии в виде дефекта наполнения вены

с плавными, четкими границами сигнала потока, и в четверти случаев этот симптом возможен при стенозе вены до 50%. В большинстве случаев снижение кровотока происходит на уровне компрессии вены в большей степени (см. рис. 2, B), что проявляется значительным снижением и даже исчезновением сигнала потока из-за низкой скорости и турбулентности потока, которое можно считать локальным критерием стеноза. При стенозе вены более 50% симптом дефекта наполнения не регистрировался. Проксимальнее места компрессии вены (ближе к сердцу) во всех случаях отмечено уменьшение площади вены и снижение интенсивности сигнала при МР-венографии в сравнении с контралатеральной веной (региональные симптомы).

Отмечено, что уровень развития коллатералей зависит от степени и длительности обструкции. Выявлена определенная последовательность

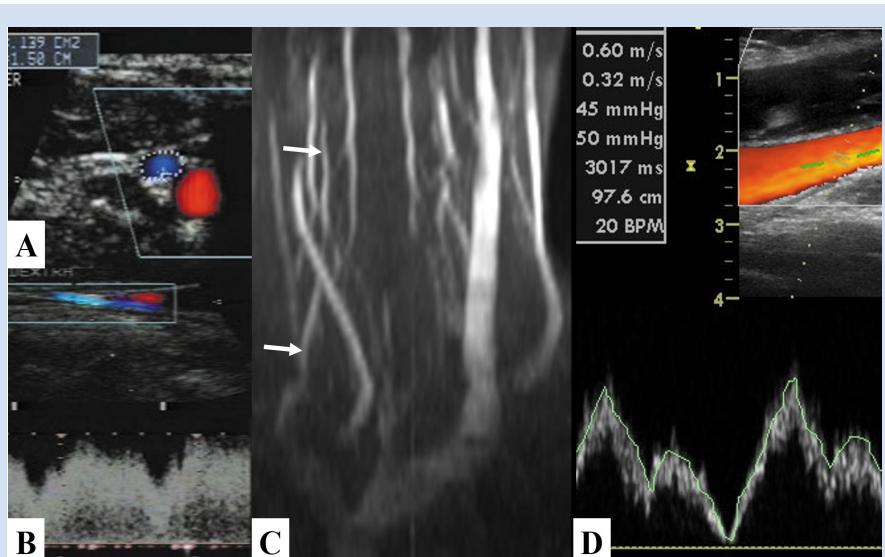


Рисунок 1. Локальные и региональные симптомы гипоплазии правой ВЯВ на уровне шеи: A – на поперечной сонограмме (вена кодирована синим в режиме цветового картирования, контур обведен пунктирной линией) площадь поперечного сечения меньше, чем ОСА (кодирована красным); B – на продольной сонограмме скорость кровотока в гипоплазированной вене относительно высокая, что отражено в высоте допплеровского спектра; C – на реконструированной в МИР коронарной МР-венограмме сигнал потока в проекции гипоплазированной вены высокий, диаметр вены сравнительно мал (стрелки), одинаковый на всем протяжении, контуры ровные и четкие; D – кровоток в противоположной ВЯВ имеет высокие скорость и пульсативность

Figure 1. Local and regional symptoms of hypoplasia of the right internal jugular vein: A) on a transverse sonogram (the vein is coded in blue in the color mapping mode, the contour is outlined by a dotted line) the cross-sectional area is smaller than the CCA (coded in red); B) on the longitudinal sonogram, the blood flow velocity in the hypoplastic vein is relatively high, which is reflected in the height of the Doppler spectrum; C) on the coronal MR venogram reconstructed in MIP, the flow signal in the projection of the hypoplastic vein is high, the diameter of the vein is relatively small throughout its entire length (arrows), the contours are even and clear; D) the blood flow in the opposite internal jugular vein has high velocity and pulsation

компенсаторного расширения региональных коллатеральных путей оттока крови от головного мозга. При остром и подостром стенозе наблюдается расширение только контралатеральной ВЯВ. ПВ как в случаях унилатеральной гипоплазии, так и в случаях наружного стеноза ВЯВ зачастую хорошо визуализируются при МР-венографии, развиты симметрично, не расширены, что позволяет предположить, что их вклад в поддержание объема оттока венозной крови от головного мозга и ВАБ не столь значим, как увеличение оттока по контралатеральной ВЯВ. Однако в хронический период наружной компрессии при МР-венографии иногда наблюдаются усиление сигнала и увеличение площади поперечного сечения ПВ и сплетений, передних яремных и задних шейных вен.

ВАБ на стороне стеноза ВЯВ составил в среднем $18,22 \pm 17,42\%$ (диапазон 1,19–47,04%), что явилось низким значением, достоверно отличавшимся от такого в группе контроля, но не показал достоверного отличия от гипоплазии ($p = 0,39$). Вклад в отток венозной крови от головного мозга (ВАБ), рассчитанный для ВЯВ противоположной стенозу стороны, составил в среднем $94,67 \pm 55,84\%$ (в диапазоне 25,32–96,54%), что так же, как и при гипоплазии, служит механизмом компенсации нарушений оттока. Дисперсионный анализ суммарного ВАБ по-

казал, что в группе с наружным стенозом среднее значение $84,09 \pm 20\%$ достоверно отличалось ($p = 0,00004$) только от группы контроль ($65,18 \pm 16,81\%$); различий между стенозом и гипоплазией, гипоплазией и группой контроля не выявлено.

Дополнительными региональными признаками нарушения кровотока ВЯВ при ее унилатеральном стенозе могут служить УЗ-эффекты низкого кровотока (рис. 3) со стороны поражения [5]. УЗ-эффект разнонаправленности (гетеродромности) кровотока в одном и том же месте в просвете ВЯВ отмечен в 2 случаях при наружном стенозе слева (см. рис. 3, A).

УЗ-эффект спонтанного эхоконтрастирования (псевдоконтрастирования) зарегистрирован при наружном стенозе слева в 3 случаях (см. рис. 3, B). Этот эффект представлен в виде пульсирующих поступательно-колебательных движений эхопозитивных сигналов по току крови в В-режиме в условиях увеличения площади сечения ВЯВ не менее чем $1,2 \text{ см}^2$ и низкой пиковой линейной скорости потока 3–13 см/с (во всех случаях это были пожилые пациенты с сопутствующей патологией, сопровождающейся повышенной вязкостью и сгущением крови). Симптомом монофазности допплеровского спектра кровотока (см. рис. 3, C) в пораженной вене отмечен в 21 случае при наружном стенозе (18 случаев слева и 3 справа). Таким образом, большинство

эффектов низкого кровотока наблюдались слева. Во всех случаях, когда скорость кровотока не превышала 3 см/с, поток в вене в режиме цветового картирования не кодировался цветом (см. рис. 3, C).

При корреляционном анализе изученных радиологических критериев со всеми в квадратной матрице по Спирмену получены различные по силе связи, из которых достоверными ($p < 0,05$) и сильными ($r \geq 0,65$) связями между собой обладали только следующие показатели: значения степени стеноза компримированной ВЯВ (%) коррелировали с ВАБ со стороны поражения ($r = -0,84$; $p = 0,002$); значения площади стенозированной или гипоплазированной ВЯВ в стандартном месте – со значениями площади контралатеральной ВЯВ в стандартном месте ($r = 0,68$; $p = 0,029$) и значениями ЛСК в контралатеральной ВЯВ ($r = -0,83$; $p = 0,003$); значения ЛСК на стороне стеноза или гипоплазии в стан-

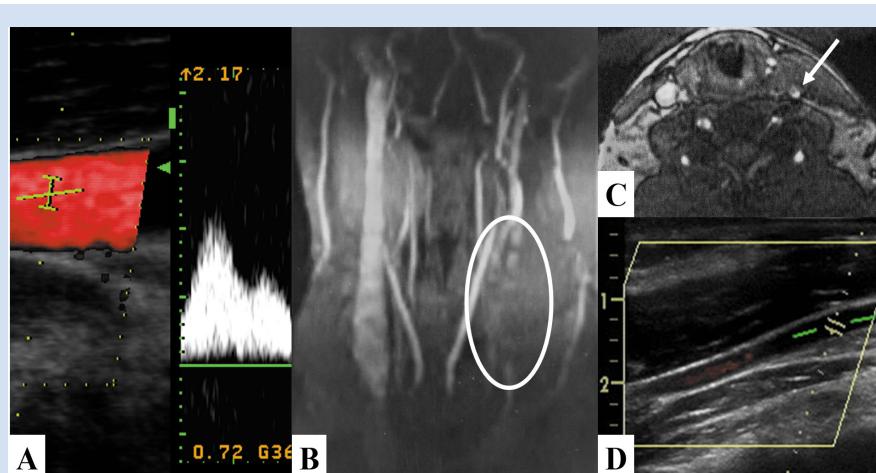


Рисунок 2. Локальные и региональные симптомы наружного стеноза левой ВЯВ гипертрофированной грудино-ключично-сосцевидной мышцы: A – увеличение диаметра (площади) контралатеральной ВЯВ с повышением скорости кровотока в ней; B – потеря или значительное снижение сигнала стенозированной вены (внутри белого овала) и увеличение диаметра потока контралатеральной вены на МР-венограмме; C – значительное уменьшение площади стенозированной вены в месте наружной компрессии (стрелка) утолщенной мышцей на нереконструированном МР-срезе шеи; D – значительное сужение просвета стенозированной вены на протяжении и выраженное снижение скорости кровотока, отражающееся снижением интенсивности кодирования цветом на продольной сонограмме

Figure 2. Local and regional symptoms of extrinsic stenosis of the left internal jugular vein of the hypertrophied sternocleidomastoid muscle: A) an increase in the diameter (cross-sectional area) of the contralateral internal jugular vein with an increase in blood flow velocity in it; B) loss or significant decrease in the signal of the stenotic vein (inside the white oval) and an increase in the diameter of the flow of the contralateral vein on the MR venogram; C) a significant decrease in the cross-sectional area of the stenotic vein at the site of external compression (arrow) by a thickened muscle on the “raw” MRI scan of the neck; D) a significant narrowing of the lumen of the stenotic vein throughout and a pronounced decrease in blood flow velocity, reflected by a decrease in the intensity of color on the longitudinal sonogram

дартном месте – со значениями площади контраплатеральной ВЯВ в стандартном месте ($r = -0,84$; $p = 0,002$); значения ЛСК в стандартном месте на контраплатеральной стенозу или гипоплазии стороне – со значениями площади контраплатеральной ВЯВ в стандартном месте ($r = -0,76$; $p = 0,009$) и значениями интенсивности МР-сигнала при МР-венографии в месте стеноза ($r = -0,65$; $p = 0,04$); контраплатеральной стороне патологии или аномалии ВАБ коррелировал с значениями ЛСК на стороне стеноза или гипоплазии в стандартном месте ($r = -0,78$; $p = 0,008$); суммарные значения ВАБ – со значениями контраплатерального ВАБ ($r = 0,84$; $p = 0,002$), значениями ЛСК на стороне стеноза или гипоплазии в стандартном месте ($r = -0,71$; $p = 0,021$) и значениями площади контраплатеральной ВЯВ в стандартном месте ($r = 0,72$; $p = 0,017$).

Обсуждение

Значительный диапазон вариантов анатомии церебральных венозных структур затрудняет определение понятий нормальных размеров и скоростных характеристик экстракраниальных вен, что тем самым усложняет диагностику венозных дисциркуляций. Даже перевязка ВЯВ может сопровождаться сохранностью адекватного венозного оттока от головного мозга, но также вести к летальному исходу [9]. Характеристики и патофизиология церебрального венозного застоя, венозной гипертензии остаются спорными, а объединяющая концептуальная схема отсутствует. В большей степени это относится к случаям внутричерепной гипертензии, вторичной по отношению к венозной этиологии [10]. В Международной классификации головной боли третьего пересмотра (2018 г.) наружная компрессия ВЯВ не отмечена как причина головных болей, при этом упомянута только в контексте того, что должна быть исключена после стентирования ВЯВ [11]. Однако измерение кровотока интракраниальных венозных структур у пациентов с идиопатической внутричерепной гипертензией по данным МР-венографии показало увеличение притока артериальной крови в 1,56 раза от нормы при минимальном стенозе, в 1,28 раза при стенозе 40–70% и в 1,19 раза при стенозе более 70% от нормы [12], что отражает нарушения ВАБ мозгового кровообращения.

Роль аномалий недоразвития церебральных венозных структур в возникновении гемодинамических последствий для внутричерепного венозного оттока у пациентов с неврологическими расстройствами мало освещена в литературе. Однако стенозы церебральных венозных коллекторов, как интра- [13, 14], так и экстракраниальных отделов, вероятно, можно считать причиной хронической головной боли.

Ранее в работах, посвященных церебральной венозной обструкции, оценены количественные и качественные критерии гемодинамической значимости обструкции ВЯВ с использованием УЗ-, МР-, компьютерно-томографической, а также радионуклидной ангиографии [5, 15]. В результате предложено считать порогом гемодинамической значимости обструкции ВЯВ по данным комплексной оценки всех количественных ангиографических критериев при условии сравнения пораженного сегмента с более дистальным отрезком слева показатель 70%, справа – 50% [15, 16].

В представленном исследовании среднее значение стеноза ВЯВ при ее наружной компрессии составило 65%, что приводило в острых случаях к повышению ЛСК в месте стеноза, а в хронических случаях – к выраженному снижению кровотока в пораженной вене не только локально, но и на протяжении (регионально). Стеноз ВЯВ в других исследованиях был односторонним в 28,57% слу-

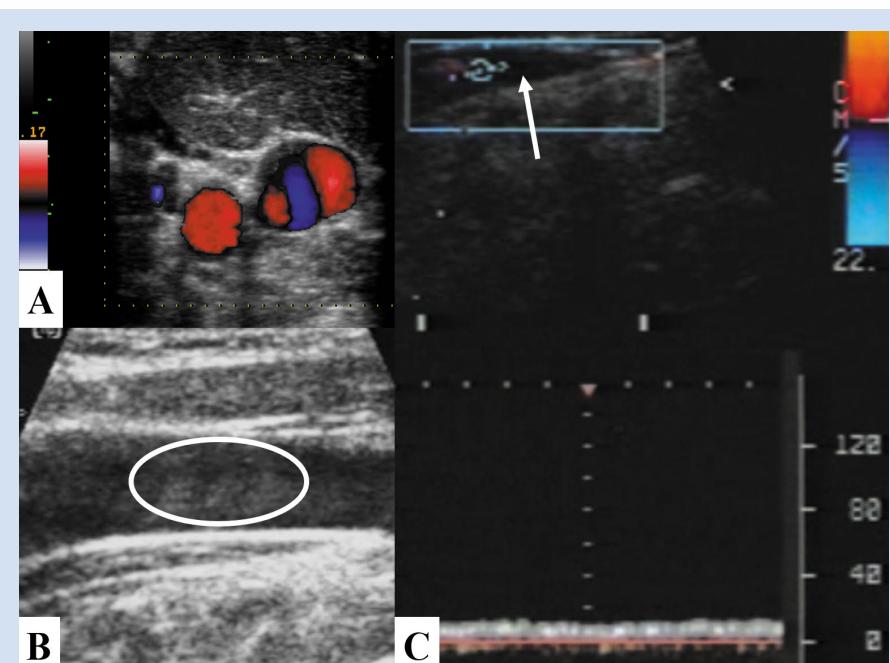


Рисунок 3. Ультразвуковые эффекты низкого кровотока в ВЯВ: *A* – эффект разнонаправленности (гетеродромности) кровотока в просвете ВЯВ на поперечной сонограмме; *B* – эффект спонтанного эхоконтрастирования (внутри белого овала) в В-режиме в просвете вены на продольной сонограмме; *C* – отсутствие или значительное уменьшение цветового кодирования кровотока (стрелка), эффект монофазности допплеровского спектра в условиях низкой скорости (в нижней части изображения)

Figure 3. Ultrasound of low blood flow in IJV: *A*) the effect of heterodromic blood flow in the lumen of IJV on a transverse sonogram; *B*) the effect of spontaneous echocontrast (inside the white oval) in the lumen of the vein on the longitudinal sonogram; *C*) absence or significant decrease in color of blood flow (arrow), the effect of monophasic Doppler spectrum under low velocity conditions (bottom of image)

чаев, для левой ВЯВ оценен в 63,49% случаев, для правой ВЯВ – в 60,32% [17]. Умеренным считали стеноз более 50%, выраженным – более 80% [18]; указывали, что проблема требует внимания как причина неврологических осложнений и повод для лечения.

Другое состояние, которое расценивали как гипоплазию ВЯВ, диагностировано на основании четырехкратного уменьшения площади ВЯВ в сравнении с контралатеральной ВЯВ, что соответствовало условно 77% стенозу и меньшей, чем у ОСА, площади. Сходство этих двух состояний при использовании ограниченного количества локальных признаков, таких как площадь и ЛСК ВЯВ на уровне стеноза и в стандартном при УЗ-исследовании месте, может вести к ошибочному заключению и недооценке стеноза как причины интракраниальной гипертензии и головных болей. Экстракраниальные венозные аномалии, в частности нарушение яремного венозного оттока, долгое время рассматривали как непатологические явления из-за недостаточного понимания и изучения их особенностей и клинического значения, а предыдущие исследования показали, что аномалии ВЯВ связаны с широким спектром неврологических заболеваний и их клиническими проявлениями [19]. Если стеноз, вызванный компрессией ВЯВ на шейном уровне, возможно устраниТЬ, то гипоплазия является некорректируемым состоянием и ее дифференциация может быть выполнена способами лучевой диагностики.

При учете региональных критериев (стабильно высокая скорость и одинаково маленький калибр на всем протяжении гипоплазированной ВЯВ) возможно точно различить указанные состояния. Такие симптомы, как крайне низкая скорость кровотока в ВЯВ, а также УЗ-эффекты низкого кровотока (спонтанного эхоконтрастирования, гетеродромности, монофазности и отсутствия кодирования цветом) характерны только для стеноза ВЯВ, не гипоплазии. При хроническом нарушении оттока происходят, вероятно, такие процессы ауторегуляции мозгового кровотока, которые направлены на ремоделирование церебрального венозного дренажа. В условиях значительного сужения ВЯВ также формируются внеяремные венозные коллатерали, чтобы компенсировать затруднение путей первичного венозного оттока. Расширение обследования выполнением МР-венографии предоставляет исследователю картину оттока венозной крови от головного мозга в целом, с возможностью оценки развития коллатеральных путей оттока при ограничении его по ВЯВ – как по ПВ, так и другим венозным коллекторам [20, 21], что имеет важное значение в изучении компенсаторного механизма [22]. Как правило, ПВ хорошо визуализируются при МРВ в положении лежа, развиты симметрично, не расширены.

Диагностика в значительной степени зависит от комбинированного использования методов визуализации. Применение в исследовании УЗ- и МР-венографии можно объяснить тем, что риск рентгеноконтрастной ангиографии или МСКТ-ангиографии, связанных с йодистым контрастом, неоправданно высок для пациентов с умеренно выраженными неспецифичными явлениями венозного застоя при стенозе и гипоплазии ВЯВ. Недостатком УЗИ является пока недостаточная визуализация ВЯВ под основанием черепа и ниже апертуры грудной клетки [19]. Малоизвестная УЗ-методика оценки ВАБ позволяет недорого, быстро и неинвазивно оценить вклад каждой из ВЯВ по отдельности в отток венозной крови от головного мозга. Если в норме значения суммарного ВАБ составляют от 65 до 85% (в среднем 72,5%) [6, 7], то при нарушении церебрального венозного оттока, например при церебральном венозном тромбозе и венозном инсульте, этот показатель составляет ниже 40–50% [23]. В настоящем исследовании применена модифицированная формула ВАБ, результаты которого не позволили получить достоверно отличные при стенозе и гипоплазии показатели, но обе группы достоверно отличались от группы контроля значительно меньшими значениями со стороны стеноза и гипоплазии – $18,22 \pm 17,42$ и $11,01 \pm 6,72$ % соответственно. Дисперсионный анализ суммарного ВАБ показал, что в группе с наружным стенозом среднее значение 84% достоверно выше, чем в группах гипоплазии и контроля. Этот показатель отражает выраженность суммарного вклада обеих ВЯВ в отток венозной крови от головного мозга, является относительным, не зависящим напрямую от абсолютных показателей, а значит, на отток по ПВ и другим вероятным венозным шейным коллатералям при унилатеральном наружном стенозе ВЯВ приходится лишь около 16%, тогда как при унилатеральной гипоплазии ВЯВ такой вклад составляет около 25%, в контрольной группе – около 35%. Эти данные в совокупности с очень высоким ВАБ для контралатеральной стенозу ВЯВ (94%) позволяет предположить, что при стенозе ВЯВ вследствие унилатеральной ее компрессии противоположная вена составляет основной путь оттока венозной крови от головного мозга, а не ПВ, которые и ранее рассматривали как возможный механизм компенсации в последнюю очередь [5].

Корреляционный анализ показал сильную достоверную связь между такими радиологическими показателями, как пиковая ЛСК ВЯВ со стороны стеноза или гипоплазии и площадь контралатеральной ВЯВ: пиковой ЛСК контралатеральной ВЯВ с площадью и интенсивностью сигнала при МР-венографии контралатеральной ВЯВ, площадью ВЯВ в месте стеноза с площадью

и пиковой ЛСК контралатеральной ВЯВ, а также степенью стеноза с ВАБ на стороне аномалии. Это подтверждает закономерность происходящих процессов ремоделирования гемодинамики всей церебральной венозной системы на уровне шеи в условиях хронической наружной компрессии и стеноза, а также гипоплазии ВЯВ.

По сравнению с УЗИ МР-венография способна отражать более полное представление о морфологии вен головы и шеи [22, 24, 25]. Однако по данным МР-венографии невозможно детально выявить внутрипросветные аномалии вен, такие как пороки развития клапанов, мембран и перегородок, что может вести к неточности в определении калибра вен при изучении только реконструированных изображений (без оценки первичных снимков).

Заключение

Проведенное исследование с применением УЗ- и МР-венографии позволило определить дифференциальные локальные и региональные симиотические признаки наружного стеноза при компрессии одной из ВЯВ. При наружной компрессии с очевидной деформацией вены и локальным стенозом (в среднем в исследовании 65%) отмечено уменьшение ее площади в стандартном для измерений месте (по нижнему краю лопаточно-подъязычной мышцы) в 2 раза и на уровне места самого стеноза в 6 раз в сравнении с контралатеральной веной. Скорость кровотока в стенозированной вене в острых случаях увеличивалась, а при хроническом течении достоверно уменьшалась (в среднем до 13 см/с). Критериями гипоплазии являются одинаково маленький калибр вены (в среднем 0,22 см²) на всем ее протяжении с площадью, не превышающей площадь ОСА и в 4 раза меньшей, чем ВЯВ с противоположной стороны, а также достоверное

повышение скорости с противоположной стороны (в среднем 41 см/с) при нормальной скорости в гипоплазированной вене.

Малоизвестная УЗ-методика оценки ВАБ позволила определить вклад каждой ВЯВ в отток венозной крови от головного мозга по отдельности: со стороны гипоплазии он составил только 11%, со стороны стеноза – в среднем 18%, что достоверно ниже нормы, но достоверно не различают эти состояния между собой. Определение суммарного (с обеих сторон) ВАБ для ВЯВ в пределах нормальных значений (65–85%), а также отсутствие выраженного расширения ПВ на изображениях МР-венографии подтверждает незначительную роль ПВ в компенсаторных механизмах обеспечения адекватного оттока венозной крови от головного мозга в случаях унилатеральных гипоплазии и наружного стеноза ВЯВ.

Конфликт интересов

С.Е. Семенов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.В. Бондарчук заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Н. Малков заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Г. Шатохина заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0002 «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири» (научный руководитель – академик РАН О.Л. Барбаш).

Информация об авторах

Семенов Станислав Евгеньевич, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник лаборатории лучевых методов диагностики отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1827-606X

Бондарчук Дмитрий Владимирович, врач-рентгенолог государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8752-0591

Малков Иван Николаевич, клинический ординатор по специальности «рентгенология» федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7943-9937

Author Information Form

Semenov Stanislav E., PhD, Leading Researcher at the Laboratory of Diagnostic Radiology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1827-606X

Bondarchuk Dmitriy V., Radiologist, State Budgetary-Funded Health Care Institution of Moscow “Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Health Care Department”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8752-0591

Malkov Ivan N., Resident (specialty “Radiology”), Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7943-9937

Шатохина Мария Геннадьевна, кандидат медицинских наук заведующая отделением лучевой диагностики Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург, Российской Федерации; ORCID 0000-0002-0485-4586

Shatokhina Maria G., PhD, Head of the Department of Radiology, State Budgetary Healthcare Institution “Clinical Hospital of St. Luke”, St. Petersburg, Russian Federation; ORCID 0000-0002-0485-4586

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

Author Contribution Statement

SSE – 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

BDV – data collection and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bateman A.R., Bateman G.A., Barber T. The relationship between cerebral blood flow and venous sinus pressure: can hyperemia induce idiopathic intracranial hypertension? *Fluids Barriers CNS*. 2021; 18 (1): 5. doi: 10.1186/s12987-021-00239-2.
2. Молдавская И.В. Радиологические критерии стенозирования брахиоцефальных вен и клиническая выраженность церебрального венозного застоя. Дисс. канд. мед. наук. Томск; 2013.
3. Ding J-Y., Zhou D., Pan L.Q., Ya J.Y., Liu C., Yan F., Fan C.Q., Ding Y.C., Ji X.M., Meng R. Cervical spondylotic internal jugular venous compression syndrome. *CNS Neurosci Ther*. 2020; 26: 47–54. doi: 10.1111/cns.13148.
4. Giani L., Corno S., Laganà M.M., Baglio F., Lovati C. Cerebral venous outflow in migraine. *Neurol Sci*. 2019; 40(Suppl 1): 181-182. doi: 10.1007/s10072-019-03804-8.
5. Семенов С.Е. Неинвазивная лучевая диагностика обструктивных нарушений церебрального венозного кровообращения. Дисс. докт. мед. наук. Томск; 2013.
6. Шумилина М.В. Ультразвуковые исследования при головных болях у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Учебно-методическое руководство. М.: Изд-во ФГБУ НМИЦСХ им. А.Н. Бакулева. 2022; 78 с.
7. Шумилина М.В. Нарушения венозного церебрального кровообращения у больных с сердечно-сосудистой патологией. Дисс. докт. мед. наук. Москва; 2002.
8. Семенов С.Е., Юркевич Е.А., Молдавская И.В., Шатохина М.Г., Семенов А.С. Диагностика венозного ишемического инсульта. Часть II (алгоритмы и симиотика лучевой диагностики. Ограничения использования в клинической практике). Обзор. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (3): 104-115. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-3-104-115
9. Бердичевский М.Я. Венозная дисциркуляторная патология головного мозга. М.: Медицина. 1989.
10. Arun A., Amans M.R., Higgins N., Brinjikji W., Sattur M., Satti S.R., Nakaji P., Luciano M., Huisman T.A., Moghekar A., Pereira V.M., Meng R., Fargen K., Hui F.K. A proposed framework for cerebral venous congestion. *Neuroradiol J*. 2022; 35(1): 94-111. doi: 10.1177/19714009211029261.
11. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition ICHD-3. *Cephalgia*. 2018; 38(1) 1–211. DOI: 10.1177/0333102417738202
12. Bateman G.A., Stevens S.A., Stimpson J. A mathematical model of idiopathic intracranial hypertension incorporating increased arterial inflow and variable venous outflow collapsibility.
13. Bateman G.A., Subramanian G.M., Yap S.L., Bateman A.R. The incidence of obesity, venous sinus stenosis and cerebral hyperaemia in children referred for MRI to rule out idiopathic intracranial hypertension at a tertiary referral hospital: a 10 year review. *Fluids Barriers CNS*. 2020; 17(1): 59. doi: 10.1186/s12987-020-00221-4.
14. Nicholson P., Kedra A., Shotar E., Bonnin S., Boch A.L., Shor N., Clarençon F., Touitou V., Lenck S. Idiopathic Intracranial Hypertension: Glymphedema of the Brain. *J Neuroophthalmol*. 2021; 41(1): 93-97. doi: 10.1097/WNO.0000000000001000.
15. Семенов С.Е., Бурдин С.Н., Бухтоярова В.И., Молдавская И.В., Сизова И.Н., Тен С.Б. Ультразвуковые критерии гемодинамической значимости обструкции брахиоцефальных вен. *Клиническая физиология кровообращения*. 2009; 3: 42-50.
16. Семенов С.Е. Магнитно-резонансная венография в диагностике компрессионных поражений брахиоцефальных вен. Автореферат дисс. канд. мед. наук. Томск; 1999.
17. Ahn S.S., Miller T.J., Chen S.W., Chen J.F. Internal jugular vein stenosis is common in patients presenting with neurogenic thoracic outlet syndrome. *Ann Vasc Surg*. 2014; 28(4): 946-50. doi: 10.1016/j.avsg.2013.12.009.
18. Jayaraman M.V., Boxerman J.L., Davis L.M., Haas R.A., Rogg J.M. AJNR Incidence of Extrinsic Compression of the Internal Jugular Vein in Unselected Patients Undergoing CT Angiography *Am J Neuroradiol* 2012; 33: 1247-50. doi.org/10.3174/ajnr.A2953
19. Zhou D., Ding J.Y., Ya J.Y., Pan L.Q., Yan F., Yang Q., Ding Y.C., Ji X.M., Meng R. Understanding jugular venous outflow disturbance. *CNS Neurosci Ther*. 2018; 24(6): 473-482. doi: 10.1111/cns.12859.
20. Doepp F., Schreiber S.J., von Münster T., Rademacher J., Klingebiel R., Valdueza J.M. How does the blood leave the brain? A systematic ultrasound analysis of cerebral venous drainage patterns. *Neuroradiology*. 2004; 46(7): 565-70. doi: 10.1007/s00234-004-1213-3.
21. Andeweg J. The anatomy of collateral venous flow from the brain and its value in aetiological interpretation of intracranial pathology. *Neuroradiology*. 1996; 38(7): 621-8. doi: 10.1007/s002340050321.
22. Kefayati S., Amans M., Faraji F., Ballweber M., Kao E., Ahn S., Meisel K., Halbach V., Saloner D. The manifestation of vortical and secondary flow in the cerebral venous outflow tract: An in vivo MR velocimetry study. *J Biomech*. 2017; 50: 180-187. doi: 10.1016/j.jbiomech.2016.11.041.

23. Semenov S., Yurkevich E., Semenov A. Determination of Indicator Model of Cerebral Venous Thrombosis by Using Brachiocephalic Vessels Ultrasound Index of Arteriovenous ratio and Headache Visual Analogue Scale. Recent Developments in Medicine and Medical Research. 2021; 15:18–28. <https://doi.org/10.9734/bpi/rdmmr/v15/15014D>
24. De Vis J.B., Lu H., Ravi H., Hendrikse J., Liu P. Spatial distribution of flow and oxygenation in the cerebral venous drainage system. *J Magn Reson Imaging*. 2018; 47(4): 1091-1098. doi: 10.1002/jmri.25833.

25. Paoletti M., Germani G., De Icco R., Asteggiano C., Zamboni P., Bastianello S. Intra- and Extracranial MR Venography: Technical Notes, Clinical Application, and Imaging Development. *Behav Neurol*. 2016; 2016: 2694504. doi: 10.1155/2016/2694504.

REFERENCES

1. Bateman A.R., Bateman G.A., Barber T. The relationship between cerebral blood flow and venous sinus pressure: can hyperemia induce idiopathic intracranial hypertension? *Fluids Barriers CNS*. 2021; 18 (1): 5. doi: 10.1186/s12987-021-00239-2
2. Moldavskaya I.V. Rentgenologicheskiye kriterii stenoza brakhiotsefal'nykh ven i klinicheskaya tyazhest' tserebral'nogo venoznogo zastoya. [dissertation] Tomsk; 2013. (In Russian)
3. Ding J-Y., Zhou D., Pan L.Q., Ya J.Y., Liu C., Yan F., Fan C.Q., Ding Y.C., Ji X.M., Meng R. Cervical spondylotic internal jugular venous compression syndrome. *CNS Neurosci Ther*. 2020; 26: 47–54. doi: 10.1111/cns.13148.
4. Giani L., Corno S., Laganà M.M., Baglio F., Lovati C. Cerebral venous outflow in migraine. *Neurol Sci*. 2019; 40(Suppl 1): 181-182. doi: 10.1007/s10072-019-03804-8.
5. Semenov S.E. Neinvazivnaya luchevaya diagnostika obstruktivnykh narusheniy tserebral'nogo venoznogo krovoobrashcheniya. [dissertation] Tomsk; 2003. (In Russian)
6. Shumilina M.V. Ul'trazvukovyye issledovaniya pri golovnykh bolyakh u patsiyentov s serdechno-sosudistoy patologiyey. Uchebno-metodicheskoye rukovodstvo. Moscow: FGBU NMITSSSKH im. A.N. Bakuleva. 2022; 78 p. (In Russian)
7. Shumilina M.V. Narusheniya venoznogo tserebral'nogo krovoobrashcheniya u bol'nykh s serdechno-sosudistoy patologiyey. [dissertation] Moscow; 2002. (In Russian)
8. Semenov S.E., Yurkevich E.A., Moldavskaya I.V., Shatokhina M.G., Semenov A.S. Diagnosis of venous ischemic stroke. Part II (algorithms and semiology of diagnostic radiology. Limitations in clinical practice). A review. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019; 8 (3): 104-115. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-3-104-115 (In Russian)
9. Berdichevskiy M.YA. Venoznaya distsirkulyatornaya patologiya golovnogo mozga. Moscow: Meditsina. 1989. (In Russian)
10. Arun A., Amans M.R., Higgins N., Brinjikji W., Sattur M., Satti S.R., Nakaji P., Luciano M., Huisman T.A., Moghekar A., Pereira V.M., Meng R., Fargen K., Hui F.K. A proposed framework for cerebral venous congestion. *Neuroradiol J*. 2022; 35(1): 94-111. doi: 10.1177/19714009211029261.
11. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition ICHD-3. *Cephalgia*. 2018; 38(1) 1–211. DOI: 10.1177/0333102417738202
12. Bateman G.A., Stevens S.A., Stimpson J. A mathematical model of idiopathic intracranial hypertension incorporating increased arterial inflow and variable venous outflow collapsibility. *J Neurosurg*. 2009; 110(3): 446-56. doi: 10.3171/2008.6.17609.
13. Bateman G.A., Subramanian G.M., Yap S.L., Bateman A.R. The incidence of obesity, venous sinus stenosis and cerebral hyperaemia in children referred for MRI to rule out idiopathic intracranial hypertension at a tertiary referral hospital: a 10 year review. *Fluids Barriers CNS*. 2020; 17(1): 59. doi: 10.1186/s12987-020-00221-4.
14. Nicholson P., Kedra A., Shotar E., Bonnin S., Boch A.L., Shor N., Clarençon F., Touitou V., Lenck S. Idiopathic Intracranial Hypertension: Glymphedema of the Brain. *J Neuroophthalmol*. 2021; 41(1): 93-97. doi: 10.1097/WNO.0000000000001000.
15. Semenov S.E., Burdin S.N., Bukhtoyarova V.I., Moldavskaya I.V., Sizova I.N., Ten S.B. Ul'trazvukovyye kriterii gemodinamicheskoy znachimosti obstruktsii brakhiotsefal'nykh ven. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya*. 2009; 3: 42-50. (In Russian)
16. Semenov S.E. Magnitno-rezonansnaya venografiya v diagnostike kompressiynykh porazheniy brakhiotsefal'nykh ven. [dissertation] Tomsk; 1999. (In Russian)
17. Ahn S.S., Miller T.J., Chen S.W., Chen J.F. Internal jugular vein stenosis is common in patients presenting with neurogenic thoracic outlet syndrome. *Ann Vasc Surg*. 2014; 28(4): 946-50. doi: 10.1016/j.avsg.2013.12.009.
18. Jayaraman M.V., Boxerman J.L., Davis L.M., Haas R.A., Rogg J.M. AJNR Incidence of Extrinsic Compression of the Internal Jugular Vein in Unselected Patients Undergoing CT Angiography. *Am J Neuroradiol*. 2012; 33: 1247-50. doi.org/10.3174/ajnr.A2953
19. Zhou D., Ding J.Y., Ya J.Y., Pan L.Q., Yan F., Yang Q., Ding Y.C., Ji X.M., Meng R. Understanding jugular venous outflow disturbance. *CNS Neurosci Ther*. 2018; 24(6): 473-482. doi: 10.1111/cns.12859.
20. Doepp F., Schreiber S.J., von Münster T., Rademacher J., Klingebiel R., Valdueza J.M. How does the blood leave the brain? A systematic ultrasound analysis of cerebral venous drainage patterns. *Neuroradiology*. 2004; 46(7): 565-70. doi: 10.1007/s00234-004-1213-3.
21. Andeweg J. The anatomy of collateral venous flow from the brain and its value in aetiological interpretation of intracranial pathology. *Neuroradiology*. 1996; 38(7): 621-8. doi: 10.1007/s002340050321.
22. Kefayati S., Amans M., Faraji F., Ballweber M., Kao E., Ahn S., Meisel K., Halbach V., Saloner D. The manifestation of vortical and secondary flow in the cerebral venous outflow tract: An in vivo MR velocimetry study. *J Biomech*. 2017; 50: 180-187. doi: 10.1016/j.jbiomech.2016.11.041.
23. Semenov S., Yurkevich E., Semenov A. Determination of Indicator Model of Cerebral Venous Thrombosis by Using Brachiocephalic Vessels Ultrasound Index of Arteriovenous ratio and Headache Visual Analogue Scale. Recent Developments in Medicine and Medical Research. 2021; 15:18–28. <https://doi.org/10.9734/bpi/rdmmr/v15/15014D>
24. De Vis J.B., Lu H., Ravi H., Hendrikse J., Liu P. Spatial distribution of flow and oxygenation in the cerebral venous drainage system. *J Magn Reson Imaging*. 2018; 47(4): 1091-1098. doi: 10.1002/jmri.25833.
25. Paoletti M., Germani G., De Icco R., Asteggiano C., Zamboni P., Bastianello S. Intra- and Extracranial MR Venography: Technical Notes, Clinical Application, and Imaging Development. *Behav Neurol*. 2016; 2016: 2694504. doi: 10.1155/2016/2694504.

Для цитирования: Семенов С.Е., Бондарчук Д.В., Малков И.Н., Шатохина М.Г. Ультразвуковая и магнитно-резонансная симптоматика компрессий и гипоплазии внутренних яремных вен. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(1): 72-83. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-72-83

To cite: Semenov S.E., Bondarchuk D.V., Malkov I.N., Shatokhina M.G. Ultrasound and magnetic resonance of extrinsic stenosis and hypoplasia of internal jugular veins. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(1): 72-83. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-72-83

ОЦЕНКА РАССТРОЙСТВ ГЕМО- И ЛИКВОРОДИНАМИКИ ПРИ СИНДРОМЕ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ВНУТРИЧЕРЕПНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПО ДАННЫМ МРТ

О.Б. Богомякова^{1,2}, Г.С. Валова², А.К. Хе², А.А. Черевко²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт «Междуннародный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, ул. Институтская, 3А, Новосибирск, Российская Федерация, 630090; ² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт гидродинамики им. М.А. Лаврентьева Сибирского отделения Российской академии наук, пр. Лаврентьева, 15, Новосибирск, Российская Федерация, 630090

Основные положения

- Повышение пульсационного индекса интракраниального венозного кровотока и потока ликвора на уровне большого затылочного отверстия, уменьшение артериовенозной задержки и индекса интракраниального комплаенса свидетельствуют о нарушении характера распределения пульсационной волны и снижении податливости/растяжимости головного мозга на фоне повышенного внутричерепного давления.

Цель	Оценить параметры гемо- и ликвородинамики у пациентов с синдромом идиопатической внутричерепной гипертензии по данным фазо-контрастной МРТ.
Материалы и методы	На МР-томографе Ingenia 3.0Т (Philips, США) обследованы 18 пациентов с синдромом внутричерепной гипертензии и 20 пациентов группы контроля. Использованы рутинный протокол и методика фазо-контрастной МРТ для оценки количественных показателей гемо- и ликвородинамики. Измерены скоростные показатели потоков крови и ликвора для различных структур (ликворные пространства на уровне водопровода мозга, большого затылочного отверстия и шейной области, артерии, вены, прямой и верхний сагittalный синусы). Рассчитаны объемы крови и ликвора, пульсационный индекс, артериовенозная задержка, индекс интракраниального комплаенса. Достоверность различий между группами контроля и пациентов оценена с применением U-критерия Манна – Уитни.
Результаты	В группе пациентов выявлены тенденция к увеличению систолического пика объемной скорости ликвора на уровне большого затылочного отверстия без значимого изменения объема пульсирующего ликвора, достоверное увеличение пульсационного индекса ликвора на шейном уровне на 11,88% ($p<0,05$). Определены тенденция к увеличению объема венозной крови на интракраниальном уровне, а также достоверное увеличение пульсационного индекса на уровне прямого и верхнего сагиттального синусов в 1,3 раза ($p<0,01$ и $p<0,05$ соответственно). На интракраниальном уровне отмечены сокращение времени артериовенозной задержки в 1,9 раза ($p<0,05$) и достоверное уменьшение индекса интракраниального комплаенса в 1,2 раза ($p<0,05$).
Заключение	Оценены показатели гемо- и ликвородинамики у пациентов с синдромом идиопатической внутричерепной гипертензии. В группе пациентов выявлено нарушение параметров ликвородинамики и характера распространения пульсовой волны в интракраниальных отделах. Изменения могут свидетельствовать о снижении податливости/увеличении жесткости мозговой ткани на фоне повышения внутричерепного давления и вероятного диффузного застоя интерстициальной жидкости.
Ключевые слова	Фазо-контрастная магнитно-резонансная томография • Центральная нервная система • Идиопатическая внутричерепная гипертензия • Гемодинамика • Ликвородинамика • Индекс интракраниального комплаенса

Поступила в редакцию: 09.12.2022; поступила после доработки: 15.01.2023; принята к печати: 17.02.2023

Для корреспонденции: Ольга Борисовна Богомякова, bogom_o@tomo.nsc.ru; адрес: ул. Институтская, 3а, Новосибирск, Российская Федерация, 630090

Corresponding author: Olga B. Bogomyakova, bogom_o@tomo.nsc.ru; address: 3a, Institutskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630090

ASSESSMENT OF DISORDERS OF HEMODYNAMICS AND CSF DYNAMICS IN IDIOPATHIC INTRACRANIAL HYPERTENSION SYNDROME ACCORDING TO MRI DATA

O.B. Bogomyakova^{1,2}, G.S. Valova², A.K. Khe², A.A. Cherevko²

¹ The Institute International Tomography Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 3A, Institutskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630090; ² Lavrentyev Institute of Hydrodynamics of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, 15, Lavrentyev Ave., Novosibirsk, Russian Federation, 630090

Highlights

- An increase in the pulsatility index of intracranial venous blood flow and cerebrospinal fluid flow at the foramen magnum level, and a decrease in arteriovenous delay and an intracranial compliance index indicate disturbances in the pulse wave distribution, and a decrease in compliance/extensibility of the brain due to increased intracranial pressure

Aim	To assess the parameters of hemodynamics and cerebrospinal fluid dynamics in patients with idiopathic intracranial hypertension syndrome according to phase-contrast MRI.
Methods	The study included 18 patients with idiopathic intracranial hypertension syndrome and 20 controls, all patient were examined using the Ingenia 3,0T MRI scanner. The analysis was performed using phase-contrast MRI to assess quantitative parameters of hemodynamics and cerebrospinal fluid (CSF) dynamics in 14 different structures. The blood and CSF volumes, pulsatility index (PI), arterio-venous delay, and intracranial compliance index were calculated. The Mann-Whitney U-test reliability was used to assess the differences between the controls and patients.
Results	The group of patients had an increased CSF systolic peak at the foramen magnum without significant changes in CSF volume, and significantly increased CSF PI at the cervical level by 11.88% ($p<0,05$). There was a tendency toward an increase in the intracranial venous blood volume, as well as a tendency toward significant increase in PI at the straight and superior sagittal sinuses by 1,3 times ($p<0,01$, $p<0,05$). Moreover, there was a reduction of intracranial arterio-venous delay by 1,9 times ($p<0,05$), and a significant decrease in the intracranial compliance index by 1,2 times ($p<0,05$).
Conclusion	We have assessed the parameters of hemodynamics and CSF dynamics in patients with idiopathic intracranial hypertension and revealed disturbances in CSF dynamics and pulse wave propagation in the intracranial regions. Such changes may indicate a decrease in compliance/increase in stiffness of the brain tissue due to an increase in intracranial pressure and a possible diffuse stagnation of interstitial fluid.
Keywords	Phase-contrast magnetic resonance imaging • Central nervous system • Idiopathic intracranial hypertension • Hemodynamics • Cerebrospinal fluid dynamics • Intracranial compliance index

Received: 09.12.2022; received in revised form: 15.01.2023; accepted: 17.02.2023

Список сокращений

АВЗ – артериовенозная задержка	МРТ – магнитно-резонансная томография
ВЧГ – внутричерепная гипертензия	ПИ – пульсационный индекс
ИИК – индекс интракраниального комплаенса	

Введение

Синдром первичной, или идиопатической, внутричерепной гипертензии (ВЧГ) представляет собой такое нарушение ликвородинамики, при котором наблюдается повышение внутричерепного давления в отсутствие видимых органических причин, что отличает его от синдрома вторичной ВЧГ. Ежегодная заболеваемость составляет примерно

0,5–2,0 на 100 тыс. чел. Наиболее часто ВЧГ поражает женщин с повышенной массой тела в возрасте 30–45 лет, однако клинический синдром ВЧГ встречается и у мужчин, а начаться может в любое время, даже в раннем детском возрасте [1, 2].

Наиболее характерным симптомом ВЧГ являются головные боли, усиливающиеся при физическом напряжении и в горизонтальном положении.

Второй по распространенности и наиболее опасный симптом – эпизоды преходящего ухудшения зрения, вплоть до его потери. Снижение зрения связано со сдавливанием зрительных нервов избыточным количеством ликвора в субарахноидальном пространстве и не корректируется очками [1–3].

Единого мнения относительно патогенеза данного состояния на настоящий момент нет. Были предложены различные механизмы, потенциально приводящие к развитию ВЧГ, среди которых увеличение продукции цереброспинальной жидкости, снижение ее всасывания, увеличение внутрисосудистого объема, повышение внутричерепного венозного давления и гормональные изменения [2, 4]. Стеноз венозных синусов все чаще признается биомаркером, который выступает либо возможным фактором, либо следствием ВЧГ [4].

Диагностика ВЧГ осуществляется в основном по клиническим признакам с применением офтальмоскопии, магнитно-резонансных (МР) исследований головного мозга для исключения вторичной ВЧГ, а также с проведением лумбальной пункции для оценки внутричерепного давления. Наиболее достоверным критерием выступает давление спинномозговой жидкости при лумбальной пункции выше 250 мм водного столба. Также для постановки диагноза необходимо выявление отека диска зрительного нерва по данным офтальмоскопии [3, 5]. Однако, по указанию ряда авторов, этот критерий не всегда высокоспецифичный [6].

Наиболее распространенными радиологическими симптомами, характерными для ВЧГ, являются «пустое турецкое седло», вертикальная извитость зрительных нервов, расширение преоптического субарахноидального пространства, уплощение заднего полюса склер, увеличение конвекситального субарахноидального пространства и меккалевых карманов, стеноз поперечного синуса [3, 7].

Однако классические радиологические и клинические симптомы зачастую могут давать ложноположительные результаты у пациентов с первично-хронической головной болью (мигрень, головная боль напряженного типа), которые также могут приводить к эпизодам повышения внутричерепного давления. Именно поэтому важна оценка функциональных изменений гемо- и ликвородинамики, которые остаются невидимыми при рутинном МР-обследовании. Ведется активный поиск методов, позволяющих неинвазивно и с высокой точностью оценивать движение жидких сред центральной нервной системы. Один из них заключается в фазо-контрастной магнитно-резонансной томографии (МРТ) с возможностью количественной оценки потока – Quantitative-Flow (Q-Flow). С его помощью возможна оценка как качественных, так и количественных параметров мозговой гемо- и ликвородинамики. В свою очередь на основании

скоростных параметров потоков крови и ликвора возможен расчет интегральных характеристик, которые используют для оценки взаимодействия жидких сред. На основании кривой скорости потоков крови и ликвора по времени сердечного цикла возможен расчет их объемов [8–10].

S. ElSankari с коллегами предлагают использовать пульсационный индекс (ПИ), отражающий в зависимости от времени степень нарастания объемной скорости потоков крови/ликвора. ПИ дает информацию об эластичности стенки сосуда. Его снижение указывает на ухудшение растяжимости сосудистой стенки, а также характеризует изменение сопротивления в дистальном участке сосуда [11, 12]. Увеличение ПИ для артериального звена будет указывать на наличие препятствия, повышение периферического сопротивления и/или гипоперфузию в дистальных отделах микроциркуляторного русла [12, 13]. Для венозного звена изменение ПИ может свидетельствовать об усилении венозного сброса или, наоборот, о сдавлении дистальных отделов [13].

Для того чтобы оценить характер распространения пульсовой волны, отражающей податливость и ригидность микроциркуляторного русла, можно измерить разницу между временем появления пиков объемных скоростей на артериальном и венозном концах в процентах от времени одного сердечного цикла, называемую артериовенозной задержкой (АВ3) [14].

Одним из наиболее важных и перспективных методов использования МРТ является неинвазивный расчет градиента внутричерепного давления, предложенный рядом авторов [15, 16], однако являющийся трудоемким и требующим дорогостоящего программного обеспечения. Для клинической практики более оправдано применение индекса интракраниального комплаенса (ИИК), отражающего отношение оттекающего от мозга за систолу ликвора через большое затылочное отверстие к притекающей к мозгу за систолу же артериальной крови [17]. Данное отношение характеризует способность мозговой ткани к расширению во время притока крови и оттеснению своим увеличивающимся объемом равного объема ликвора из субарахноидального пространства. Чем лучше выражена подобная компенсаторная способность мозга, тем больший объем крови он потенциально может в себя вместить и тем меньше риск гипоперфузии у пациента.

Таким образом, на сегодняшний день существует набор параметров, предназначенных для функциональной оценки работы кровеносной и ликворной систем, которые могут помочь оценить изменения артериально-венозно-ликворного взаимодействия при различных патологических состояниях, в том числе у пациентов с синдромом ВЧГ.

Цель данной работы: оценить параметры гемо- и ликвородинамики у пациентов с синдромом идиопатической ВЧГ по данным фазо-контрастной МРТ.

Материалы и методы

Привлечение добровольцев к исследованию проведено в полном соответствии с международными требованиями, включающими: информированность, добровольное согласие и конфиденциальность. Исследование выполнено в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266; одобрено этическим комитетом ФГБУН Института «Международный томографический центр» СО РАН.

На основании анамнеза, медицинской документации и рутинного МР-обследования сформированы две группы добровольцев: группа пациентов (18 человек) и группа контроля (20 человек).

Критериями включения в группу пациентов являлись: установленный неврологом диагноз первичной ВЧГ (без явного этиологического фактора), клинические признаки ВЧГ, отсутствие очаговой неврологической симптоматики. По данным МРТ критериями включения были отсутствие объемных или дисциркуляторных очаговых изменений головного мозга, отсутствие деформации или обструкции желудочковой системы, наличие томографических признаков повышенного внутричерепного давления (формирующееся «пустое турецкое седло», расширение оболочки зрительного нерва с периневральным скоплением ликвора, стеноз/коллапс поперечных венозных синусов, не связанный с изменением кровотока) [4, 6, 18]. У части больных определен отек/застойные изменения диска зрительного нерва по данным офтальмоскопии, что является важным, но не обязательным диагностическим критерием [6, 7]. Части пациентов выполнена лумбальная пункция, показавшая повышение давления в диапазоне 24–28 см. вод. ст.

Основные клинические проявления: головные боли, проблемы со зрением (временная или постепенная потеря зрения, выпадение полей зрения), пульсирующий шум в ушах, фотопсия и/или боль в глазах.

Критериями включения в группу контроля являлись отсутствие неврологических жалоб и симптоматики на момент опроса, неосложненный неврологический анамнез и отсутствие объемно-очаговых изменений головного мозга по данным МРТ.

Работа выполнена на МР-томографе *Ingenia* 3.0Т (Philips, США). Для обследования использована головная SENSE-катушка. Протокол рутинного МР-исследования включал T2-взвешенное изображение (T2-TSE), T1-взвешенное изображение (T1W_3D_TFE), 3D_FLAIR, DWI-EPI, МР-ангиографию. Всем пациентам проведено исследование с применением методики фазо-контрастной МРТ для оценки скоростных параметров потоков крови

и ликвора. Согласно эмпирически полученным в ходе исследования данным для визуализации артериального и венозного кровотоков кодирующий коэффициент скорости выбран на шейном уровне – 120 см/с, на интракраниальном уровне – 100 см/с, для визуализации ликворотока – 20 см/с на уровне водопровода мозга и 15 см/с на уровне большого затылочного отверстия.

Для изучения гемо- и ликвородинамики использована система из 4 или 5 срезов, включавшая 14 структур (рис. 1). Каждый срез ориентирован наиболее перпендикулярно потоку крови/ликвора.

Регистрация МР-сигналов происходила непрерывно и сопровождалась записью электрокардиограммы на протяжении всего эксперимента, интервал R-R разбивался на 15 частей. В результате получены 15 изображений каждого среза, соответствующих определенной фазе сердечного цикла. Обработка полученных изображений на рабочей станции включала обведение срезов полученных структур вручную по границе зон с гипер- или гипоинтенсивным сигналом в одну фазу цикла с созданием двухмерной геометрической фигуры – region of interest (ROI) – с последующим автоматическим переносом геометрии на каждую из оставшихся четырнадцати фаз. Внутри ROI с помощью программы постпроцессинга определялись площадь, линейная, объемная и пиковая скорости потока для каждой из 15 фаз сердечного цикла.

Для каждого исследуемого добровольца рассчи-

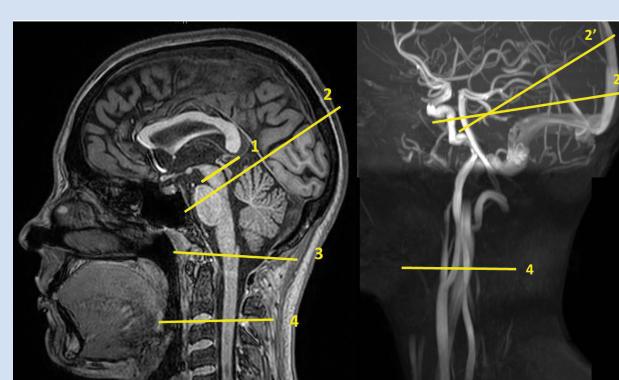


Рисунок 1. Ориентация срезов фазо-контрастной МРТ на T1-WI в сагittalной плоскости и МР-ангиографии (3D_TOF): 1 – водопровод мозга; 2 – интракраниальные отделы правой и левой внутренних сонных артерий, базилярная артерия, прямой и верхний сагиттальный синусы; 2' – прямой и верхний сагиттальный синусы с обязательным захватом базилярной/внутренних сонных артерий (при невозможности расположения единого среза); 3 – большое затылочное отверстие; 4 – шейный C2–C3-уровень с захватом внутренних сонных и позвоночных артерий, внутренних яремных вен, субарахноидального пространства

Figure 1. Slice orientation of phase-contrast MRI on T1-WI in the sagittal plane and MR angiography (3D_TOF): 1 – brain aqueduct, 2 – intracranial sections of the right and left internal carotid arteries, basilar artery, straight and superior sagittal sinuses, 2' – straight and superior sagittal sinuses with the basilar/internal carotid arteries (if it is impossible to have a single slice), 3 – foramen magnum, 4 – cervical C2–C3 segments with the internal carotid and vertebral arteries, internal jugular veins, subarachnoid space

таны следующие показатели гемо- и ликвородинамики (таблица).

Объемный поток (V_{art} – артериальный, V_{ven} – венозный) определялся при интегрировании объемных скоростей по времени сердечного цикла и выражался в мл/сердечный цикл. Артериальный систолический объемный поток определялся при интегрировании объемных скоростей за время систолы и выражался в мл/сердечный цикл.

Объемный поток ликвора определялся как интеграл от объемной скорости по времени и выражался в мл/сердечный цикл. Рассчитывались каудальный и краинальный компоненты потока для ликворных структур, а также ударный объем (stroke volume – SV) как полусумма каудального и краинального компонентов потока.

ПИ рассчитывался на уровне каждого ROI как отношение амплитуды объемной скорости (F) к максимальному ее значению за весь сердечный цикл. Данная величина является безразмерной.

АВЗ определялась как модуль разницы между временем максимальной объемной скорости на артериальном конце (позвоночная/базилярная/внутренняя сонная артерия) и на венозном конце (внутренняя яремная вена/прямой/верхний сагиттальный синус) в пределах одного среза на интракраниальном или шейном уровнях соответственно и выражалась в процентах от времени кардиоцикла.

Рассчитываемые показатели гемо- и ликвородинамики
Calculated indicators of hemodynamics and cerebrospinal fluid dynamics

Показатель / Index	Формула / Formula	Место расчета / Location
Объемный поток ликвора, краинальный и каудальный, V , мл/сердечный цикл / Volume of CSF, V , mL/cardiac cycle	$\int FdT$, где T – время каудального/краинального компонентов потока / $\int FdT$, where T is the time of the caudo-cranial flow	Водопровод мозга, большое затылочное отверстие, C2–C3 / Brain aqueduct, foramen magnum, C2–C3
Ударный объем ликвора, SV , мл/сердечный цикл / Stroke volume of CSF, SV , mL/cardiac cycle	$(V_{каудальный} + V_{краинальный})/2 / (V_{caudal} + V_{cranial})/2$	Водопровод мозга, большое затылочное отверстие, C2–C3 / Brain aqueduct, foramen magnum, C2–C3
Систолический ударный объем ликвора, $SVliq_{(sys)}$, мл/сердечный цикл / Systolic stroke volume of CSF, $SVliq_{(sys)}$, mL/cardiac cycle	$\int FdT$, где T – продолжительность систолы / $\int FdT$, where T is the duration of the systole	Большое затылочное отверстие / Foramen magnum
Объемный поток крови, V_{art} , V_{ven} , мл/сердечный цикл / Volume flow rate, V_{art} , V_{ven} , mL/cardiac cycle	$\int FdT$, где T – продолжительность сердечного цикла / $\int FdT$, where T is the duration of the cardiac cycle	Позвоночные, базилярная и внутренние сонные артерии, внутренние яремные вены, прямой и верхний сагиттальный синусы / Vertebral, basilar and internal carotid arteries, internal jugular veins, straight and superior sagittal sinuses
Систолический объемный поток артериальной крови, $VtCBFa_{(sys)}$, мл/сердечный цикл / Systolic arterial volume flow rate, $VtCBFa_{(sys)}$, mL/cardiac cycle	$\int FdT$, где T – продолжительность систолы / $\int FdT$, where T is the duration of the systole	Позвоночные и внутренние сонные артерии / Vertebral and internal carotid arteries
Пульсационный индекс, усл. ед. / Pulsatility index, C.U.	$F_{max} - F_{min} / F_{max}$	Все 14 структур / All 14 structures
Артериовенозная задержка, % от времени сердечного цикла / Arterio-venous delay, % per cardiac cycle	$ T_{max(art)} - T_{max(ven)} $, где T – время появления пиков объемной скорости / $ T_{max(art)} - T_{max(ven)} $, where T is the time of peak volume velocity	Разница между пиками объемной скорости на интракраниальном и шейном уровнях / Difference between peak flow at intracranial and cervical levels
Индекс интракраниального комплаенса, усл. ед. / Intracranial compliance index, C.U.	$SVliq_{(sys)} / VtCBFa_{(sys)}$	

ИИК определялся как отношение объема оттекающего ликвора во время систолы через большое затылочное отверстие ($SVliq_{(sys)}$) к общему объему притекающей артериальной крови в систолу по внутренним сонным и позвоночным артериям ($VtCBFa_{(sys)}$).

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов исследований выполнена с помощью программных пакетов OriginPro 9 (OriginLab Corporation, США) и Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для каждой выборки показателей рассчитаны медиана (Me) и интерквартильный размах (25-й; 75-й процентили). Статистическая значимость различий между соответствующими показателями для разных групп оценена с применением критерия Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включено 18 пациентов с клиническим синдромом ВЧГ без выявленного этиологического фактора (идиопатическим) в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст – 37,8 года), из которых 13 женщин и 5 мужчин. Для сравнения обследованы 20 лиц группы контроля в возрасте от 21 до 60 (средний возраст – 32,4 года), из которых 12 женщин и 8 мужчин.

По данным рутинного МР-исследования в группе

пациентов выявлены следующие изменения: увеличение диаметра оболочки зрительных нервов за счет муфтообразного скопления периневрального ликвора у 16 пациентов (~88,9%), вертикально извитой ход зрительных нервов у 10 пациентов (~55,6%), уплощение задней части склеры у 6 пациентов (~33,3%), внутриглазное выпячивание диска зрительного нерва у 2 пациентов (~11,1%), частично/«пустое турецкое седло» у 16 пациентов (~88,9%), сужение боковых сегментов поперечных синусов без признаков тромбоза у 11 пациентов (~61,1%). По данным ряда авторов, дополнительными критериями повышенного внутричерепного давления служат аберрантные паутинные грануляции/небольшие менингоцеле в области височной/затылочной кости, крыла клиновидной кости, а также щелевидная форма боковых желудочков и относительно низкое расположение миндалин мозжечка [4, 19, 20]. В группе пациентов подобные проявления встречались у 5 (~27,8%), 6 (~33,3%) и 8 (~44,4%) человек соответственно.

При сравнении количественных параметров потока ликвора на уровне водопровода мозга и субарахноидального пространства шейной области не обнаружено достоверных различий между скоростными показателями. На уровне большого затылочного отверстия в группе пациентов отмечена тенденция к увеличению максимальной систолической составляющей объемной скорости и пиковой систолической скорости потока ликвора (рис. 2). При этом средние ударные объемы, а также систолический объемный поток ликвора достоверно не различались; систолический объемный поток в группе пациентов составил 0,56 (0,49; 0,88) мл/сердечный цикл, в группе контроля – 0,51 (0,33; 0,76) мл/сердечный цикл ($p = 0,12$).

Также выявлено достоверное увеличение ПИ, рассчитанного через максимальную объемную ско-

рость (F_{max}), на уровне шейного С2–С3-сегмента на 11,88% ($p < 0,05$) (рис. 3).

По скоростным и объемным показателям кровотока значимых различий между группами не определено. В среднем суммарный объемный артериальный приток крови (сумма объемов по внутренним сонным и позвоночным артериям) составил 12,67 (10,15; 14,57) мл/сердечный цикл в группе пациентов, 13,31 (12,01; 16,24) мл/сердечный цикл – в группе контроля ($p = 0,28$). Суммарный объемный венозный отток имел тенденцию к увеличению в группе пациентов до 6,99 (5,87; 7,75) мл/сердечный цикл, в группе контроля – до 6,39 (5,46; 8,44) мл/сердечный цикл ($p = 0,09$). При этом выявлено значимое повышение ПИ венозного кровотока на интракраниальном уровне, рассчитанного для прямого синуса до 0,28 (0,24; 0,32) и верхнего сагиттального синуса до 0,28 (0,23; 0,34); значения в группе контроля составили 0,20 (0,17; 0,25), $p < 0,01$, и 0,21 (0,18; 0,26), $p < 0,05$, соответственно (рис. 4).

При межгрупповом сравнении отмечено статистически значимое уменьшение времени АВЗ на интракраниальном уровне в 1,9 раза: для группы пациентов показатель составил 6,67 (5,74; 13,36), для группы контроля – 13,30 (6,69; 20,00) ($p < 0,05$). Также выявлено снижение ИИК в 1,2 раза: для группы пациентов показатель составил 0,11 (0,08; 0,14), для группы контроля – 0,14 (0,12; 0,18) ($p < 0,05$) (рис. 5).

Обсуждение

Рутинное МР-исследование позволяет с большой точностью выявить и оценить различные патологические изменения головного мозга (очаги инфарктов, кровоизлияния, опухоли, черепно-мозговые травмы, демиелинизирующие процессы, обструкцию ликворопроводящих путей и т. д.). Однако многие функциональные заболевания головного мозга, в том числе связанные с патологией циркуляции кро-

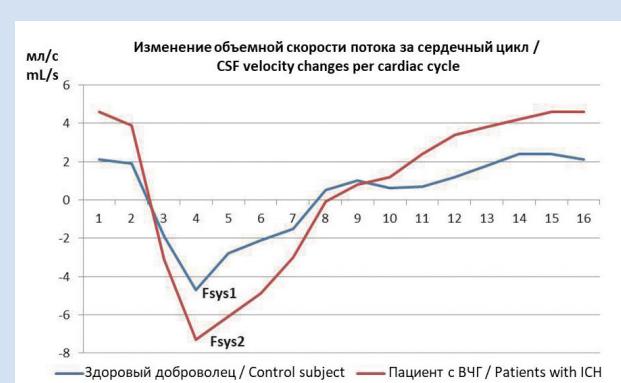


Рисунок 2. График изменения объемной скорости потока ликвора на уровне большого затылочного отверстия за один сердечный цикл для здорового добровольца и пациента с синдромом внутричерепной гипертензии (ВЧГ): показано преобладание систолического каудального компонента потока у пациента ($F_{sys2} > F_{sys1}$)

Figure 2. CSF velocity changes at the foramen magnum per cardiac cycle in a healthy volunteer and a patient with intracranial hypertension syndrome (ICH): the predominance of the systolic caudal flow in the patient with ICH ($F_{sys2} > F_{sys1}$) is shown

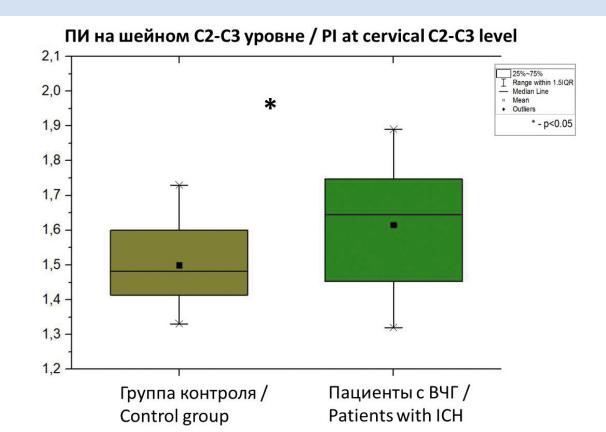


Рисунок 3. Диаграмма изменения пульсационного индекса на уровне шейного С2–С3-сегмента в группах исследования
Примечание: ВЧГ – внутричерепная гипертензия; ПИ – пульсационный индекс.

Figure 3. Diagram showing the pulsatility index changes at the cervical C2–C3 segment in the patient and control groups
Note: ICH – intracranial hypertension; PI – pulsatility index.

ви и ликвора, выявить на ранних стадиях с помощью рутинного обследования невозможно. Как правило, характерные радиологические признаки первичной ВЧГ появляются на поздних стадиях заболевания после клинической манифестации, когда МРТ необходимо только для исключения первичного поражения, обусловившего клиническую картину. В то же время пациенты с первично-хронической головной болью также могут иметь эпизоды подъема внутричерепного давления и схожую клиническую/радиологическую картину, при отсутствии органических изменений, поэтому могут быть отнесены к группе функциональных патологических состояний.

Используемый нами поход с применением фазо-контрастной МРТ позволяет детально исследовать ряд важных с научной и клинической точек зрения аспектов гемо- и ликвородинамики, которые могут помочь охарактеризовать происходящие функциональные изменения у пациентов с клиническим синдромом ВЧГ. Полученные в ходе исследования данные показали тенденцию к увеличению

системического объемного потока ликвора на уровне большого затылочного отверстия и увеличение ПИ, рассчитанного через максимальную объемную скорость (F_{max}), для шейного С2–С3-уровня. Данные уровни характеризуют суммарный ток ликвора, притекающего из внутренней (желудочки мозга) и наружной (субарахноидальное пространство) ликвороодержащих систем. С учетом того, что значимых различий ликвортока через водопровод мозга у пациентов с синдромом ВЧГ по сравнению с группой контроля нет, подобные изменения могут характеризовать повышение интенсивности динамического движения ликвора во внешнем ликвороодержащем пространстве. Такие изменения могут быть связаны с попыткой компенсировать преходящее увеличение интракраниального объема или с увеличением сосудистой пульсативности [9, 13].

Повышение ПИ на уровне интракраниальных венозных синусов также свидетельствует об изменении сосудистых пульсаций у пациентов с синдромом ВЧГ. Компенсаторное поддержание внутричерепно-

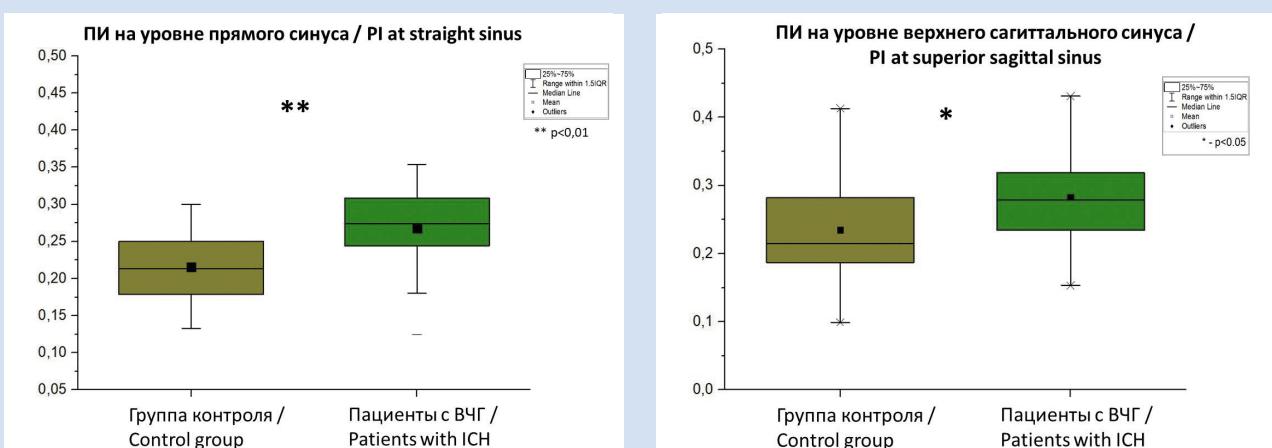


Рисунок 4. Диаграммы изменения пульсационного индекса на уровне прямого (A) и верхнего сагиттального (B) синусов в группах исследования

Примечание: ВЧГ – внутричерепная гипертензия; ПИ – пульсационный индекс.

Figure 4. Diagrams showing the pulsatility index changes at the straight sinus (A) and superior sagittal sinus (B) in the groups
Note: ICH – intracranial hypertension; PI – pulsatility index.

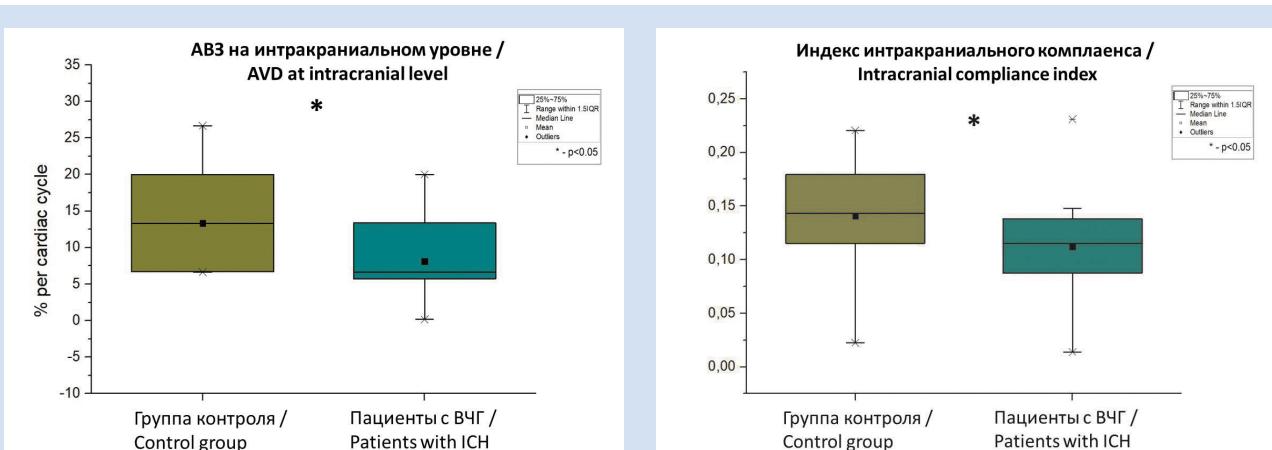


Рисунок 5. Диаграммы изменения артериовенозной задержки на интракраниальном уровне (A) и индекса интракраниального комплаенса (B) в исследуемых группах

Примечание: AVD – артериовенозная задержка; ВЧГ – внутричерепная гипертензия.

Figure 5. Diagrams showing the intracranial arterio-venous delay (A), and intracranial compliance index (B) changes in the groups
Note: AVD – arterio-venous delay; ICH – intracranial hypertension.

го давления путем усиления венозного сброса, изменение жесткости мозговой ткани, а также сужение поперечных синусов могут быть одними из причин таких изменений. У части больных с сужением поперечных синусов отмечено снижение показателей венозного оттока на уровне прямого и верхнего сагittalного синусов, поэтому ряд авторов выступают за перемещение таких пациентов в группу вторичной ВЧГ [13, 21], в то же время сужение синусов может быть следствием ВЧГ [22]. В представленном исследовании выявлена статистически незначимая тенденция к увеличению общего венозного оттока, однако мы не проводили раздельные расчеты пациентов без сужения и с сужением синусов.

Длительное увеличение внутричерепного давления с большой долей вероятности оказывает влияние на состояние мозговой ткани. Увеличение интракраниального объема может происходить на уровне сосудистого, ликворного или тканевого звена. Однако при отсутствии значимых изменений общего артериального притока и видимого объема ликвора одним из возможных механизмов представляется диффузный застой межклеточной жидкости в мозговой ткани. Рядом исследователей оценены объемы крови и содержание воды в головном мозге, однако данные разрознены и требуют дальнейшего анализа [23]. На задержку определенного объема жидкости в интерстициальном пространстве косвенно указывает уменьшение АВЗ у пациентов по сравнению с группой контроля и заключается в том, что пульсовая волна быстрее проходит по сосудам микроциркуляторного русла от артериального конца до венозного. Подобные изменения, вероятнее всего, указывают на повышенную жесткость стенок микрососудов, связанную с накоплением межклеточной жидкости [12, 24]. При синдроме ВЧГ, скорее всего, застой носит преходящий/диффузный характер и жидкость распределена по всему объему мозговой ткани. Косвенно это подтверждается тем, что одним из маркеров ВЧГ являются расширенные периваскулярные пространства Вирхова – Робина, аберрантные паутинные грануляции или небольшие менингоцеле в области височной или затылочной костей [2, 3, 19].

Информация об авторах

Богомякова Ольга Борисовна, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории МРТ-технологии федерального государственного бюджетного учреждения науки Института «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация; старший научный сотрудник лаборатории дифференциальных уравнений федерального государственного бюджетного учреждения науки Института гидродинамики им. М.А. Лаврентьева Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8880-100X

Валова Галина Сергеевна, кандидат физико-математических наук научный сотрудник лаборатории дифференциальных

В ходе исследования также выявлено снижение ИИК у пациентов с синдромом идиопатической ВЧГ ($p<0,05$), которое подтверждает нарушения артериально-ликворных пульсаций (неравномерное изменение систолических пульсовых составляющих). Снижение ИИК может указывать на повышение жесткости мозговой ткани и ухудшение ее способности к растяжению в систолу во время притока артериальной крови, что может привести к гипоперфузии головного мозга. Для компенсации подобного состояния необходимо увеличение объемной скорости притока артериальной крови к мозгу, что, вполне вероятно, опосредуется повышением внутримозгового артериального давления и в перспективе ведет к микроциркуляторной дисфункции гипертензивного генеза [13, 24]. При длительном течении патологического процесса снижение податливости мозговой ткани и амплитуды ее колебаний будет способствовать уменьшению систолического объема вытесняемого ликвора на уровне краиновертебрального перехода и формированию «порочного круга», усугубляющего клинические проявления.

Заключение

Проведенная оценка параметров гемо- и ликвородинамики у пациентов с синдромом ВЧГ показала повышение ПИ интракраниального венозного кровотока и потока ликвора на уровне большого затылочного отверстия, уменьшение интракраниальной АВЗ и ИИК, свидетельствующие о нарушении характера распределения пульсационной волны и снижении податливости/растяжимости головного мозга на фоне повышенного внутричерепного давления.

Конфликт интересов

О.Б. Богомякова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Г.С. Валова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.К. Хе заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Черевко заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование проведено в рамках гранта РНФ № 22-11-00264.

Author Information Form

Bogomyakova Olga B., PhD, Researcher at the Laboratory of MRI-technologies, The Institute International Tomography Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; Senior Researcher at the Laboratory of Differential Equations, Lavrentiev Institute of Hydrodynamics of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8880-100X

Valova Galina S., PhD, Researcher of the Laboratory of Differential Equations, Lavrentyev Institute of Hydrodynamics

уравнений федерального государственного бюджетного учреждения науки Института гидродинамики им. М.А. Лаврентьева Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российской Федерации; **ORCID** 0000-0002-0782-1819

Хе Александр Канчевович, кандидат физико-математических наук старший научный сотрудник лаборатории дифференциальных уравнений федерального государственного бюджетного учреждения науки Института гидродинамики им. М.А. Лаврентьева Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российской Федерации; **ORCID** 0000-0002-9354-495X

Черевко Александр Александрович, кандидат физико-математических наук старший научный сотрудник лаборатории дифференциальных уравнений федерального государственного бюджетного учреждения науки Института гидродинамики им. М.А. Лаврентьева Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российской Федерации; **ORCID** 0000-0003-2014-854X

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0782-1819

Khe Aleksandr K., PhD, Senior Researcher of the Laboratory of Differential Equations, Lavrentyev Institute of Hydrodynamics of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9354-495X

Cherevko Aleksandr A., PhD, Senior researcher of the Laboratory of Differential Equations, Lavrentyev Institute of Hydrodynamics of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2014-854X

Author Contribution Statement

BOB – contribution to the concept and design of the study, data collection and analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, full responsibility for the content

VGS – data collection and analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, full responsibility for the content

KAK – data collection and analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, full responsibility for the content

CAA – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, full responsibility for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сергеев АВ. Идиопатическая внутричерепная гипертензия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(5):93-97. doi: 10.17116/jneuro20161165193-97
2. Aylward S.C., Way A.L. Pediatric Intracranial Hypertension: a Current Literature Review. Curr Pain Headache Rep. 2018;22(2):14. doi: 10.1007/s11916-018-0665-9
3. Chan J.W. Current concepts and strategies in the diagnosis and management of idiopathic intracranial hypertension in adults. J Neurol. 2017;264(8):1622-1633. doi: 10.1007/s00415-017-8401-7.
4. Kwee R.M., Kwee T.C. Systematic review and meta-analysis of MRI signs for diagnosis of idiopathic intracranial hypertension. Eur J Radiol. 2019;116:106-15. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.04.023
5. Andrews L.E., Liu G.T., Ko M.W. Idiopathic intracranial hypertension and obesity. Horm Res Paediatr. 2014;81(4):217-25. doi: 10.1159/000357730
6. Chen B.S., Meyer B.I., Saindane A.M., Bruce B.B., Newman N.J., Biouss V. Prevalence of Incidentally Detected Signs of Intracranial Hypertension on Magnetic Resonance Imaging and Their Association With Papilledema. JAMA Neurol. 2021;78(6):718-25. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.0710
7. Suzuki H., Takanashi J., Kobayashi K., Nagasawa K., Tashima K., Kohno Y. MR imaging of idiopathic intracranial hypertension. Am J Neuroradiol. 2001;22(1):196-9.
8. Öner S., Kahraman A.S., Özcan C., Özdemir Z.M., Ünlü S., Kamişlı Ö., Öner Z. Cerebrospinal Fluid Dynamics in Patients with Multiple Sclerosis: The Role of Phase-Contrast MRI in the Differential Diagnosis of Active and Chronic Disease. Korean J Radiol. 2018;19(1):72-8. doi: 10.3348/kjr.2018.19.1.72
9. Capel C., Baroncini M., Gondry-Jouet C., Bouzerar R., Czosnyka M., Czosnyka Z., Balédent O. Cerebrospinal Fluid and Cerebral Blood Flows in Idiopathic Intracranial Hypertension. Acta Neurochir Suppl. 2018;126:237-41. doi: 10.1007/978-3-319-65798-1_48
10. Yin L.K., Zheng J.J., Zhao L., Hao X.Z., Zhang X.X., Tian J.Q., Zheng K., Yang Y.M. Reversed aqueductal cerebrospinal fluid net flow in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Acta Neurol Scand. 2017;136(5):434-9. doi: 10.1111/ane.12750
11. ElSankari S., Balédent O., van Pesch V., Sindric C., de Broqueville Q., Duprez T. Concomitant analysis of arterial, venous, and CSF flows using phase-contrast MRI: a quantitative comparison between MS patients and healthy controls. J Cereb Blood Flow Metab. 2013;33(9):1314-21. doi: 10.1038/jcbfm.2013.95
12. Rivera-Rivera L.A., Schubert T., Turski P., Johnson K.M., Berman S.E., Rowley H.A., Carlsson C.M., Johnson S.C., Wieben O. Changes in intracranial venous blood flow and pulsatility in Alzheimer's disease: A 4D flow MRI study. J Cereb Blood Flow Metab. 2017;37(6):2149-58. doi: 10.1177/0271678X16661340
13. Harris S., Reyhan T., Ramli Y., Prihartono J., Kurniawan M. Middle Cerebral Artery Pulsatility Index as Predictor of Cognitive Impairment in Hypertensive Patients. Front Neurol. 2018;9:538. doi: 10.3389/fneur.2018.00538
14. Bateman G.A. The pathophysiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus: cerebral ischemia or altered venous hemodynamics? Am J Neuroradiol. 2008;29(1):198-203. doi: 10.3174/ajnr.A0739
15. Alperin N., Lee S.H., Bagci A.M. MRI measurements of intracranial pressure in the upright posture: The effect of the hydrostatic pressure gradient. J Magn Reson Imaging. 2015;42(4):1158-63. doi: 10.1002/jmri.24882
16. Alperin N.J., Lee S.H., Loth F., Raksin P.B., Lichtor T. MR-Intracranial pressure (ICP): a method to measure intracranial elastance and pressure noninvasively by means of MR imaging: baboon and human study. Radiology. 2000;217(3):877-885. doi: 10.1148/radiology.217.3.r00dc42877
17. Jolly T., Bateman G.A., Levi C.R., Parsons M.W., Michie P.T., Karayannidis F. Early detection of microstructural white matter changes associated with arterial pulsatility. Frontiers in Human

- Neuroscience. 2013;7:782-789. doi: 10.3389/fnhum.2013.00782
18. Ошоров А.В., Савин И.А., Горячев А.С. Внутричерепная гипертензия. Патофизиология, мониторинг, лечение. Руководство для врачей. Москва; 2021. 657 с.
19. Bialer O.Y., Rueda M.P., Bruce B.B., Newman N.J., Biouss V., Saindane A.M. Meningoceles in idiopathic intracranial hypertension. Am J Roentgenol. 2014;202(3):608-13. doi: 10.2214/AJR.13.10874
20. Aiken A.H., Hoots J.A., Saindane A.M., Hudgins P.A. Incidence of cerebellar tonsillar ectopia in idiopathic intracranial hypertension: a mimic of the Chiari I malformation. Am J Neuroradiol. 2012;33(10):1901-6. doi: 10.3174/ajnr.A3068
21. Ottawa Hospital Research Institute. Stenting of Venous Sinus Stenosis for Medically Refractory Idiopathic Intracranial Hypertension [Internet]. clinicaltrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02143258> (accessed 09.09.2022)
22. Kaipainen A.L., Martoma E., Puustinen T., Tervonen J., Jyrkkänen H.K., Paterno J.J., Kotkansalo A., Rantala S., Vanhanen U., Leinonen V., Lehto S.M., Iso-Mustajärvi M., Elomaa A.P., Qvarlander S., Huuskonen T.J. Cerebrospinal fluid dynamics in idiopathic intracranial hypertension: a literature review and validation of contemporary findings. Acta Neurochir (Wien). 2021;163(12):3353-68. doi: 10.1007/s00701-021-04940-x
23. Markey K.A., Mollan S.P., Jensen R.H., Sinclair A.J. Understanding idiopathic intracranial hypertension: Mechanisms, management, and future directions. Lancet Neurol. 2016;15(1):78-91. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00298-7
24. Avolio A., Kim M.O., Adji A., Gangoda S., Avadhanam B., Tan I., Butlin M. Cerebral Haemodynamics: Effects of Systemic Arterial Pulsatile Function and Hypertension. Curr Hypertens Rep. 2018;20(3):20. doi: 10.1007/s11906-018-0822-x

REFERENCES

1. Sergeev AV. Idiopathic intracranial hypertension. Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova. 2016;116(5):93-97. doi: 10.17116/jnevro20161165193-97 (In Russian)
2. Aylward S.C., Way A.L. Pediatric Intracranial Hypertension: a Current Literature Review. Curr Pain Headache Rep. 2018;22(2):14. doi: 10.1007/s11916-018-0665-9
3. Chan J.W. Current concepts and strategies in the diagnosis and management of idiopathic intracranial hypertension in adults. J Neurol. 2017;264(8):1622-1633. doi: 10.1007/s00415-017-8401-7
4. Kwee R.M., Kwee T.C. Systematic review and meta-analysis of MRI signs for diagnosis of idiopathic intracranial hypertension. Eur J Radiol. 2019;116:106-15. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.04.023
5. Andrews L.E., Liu G.T., Ko M.W. Idiopathic intracranial hypertension and obesity. Horm Res Paediatr. 2014;81(4):217-25. doi: 10.1159/000357730
6. Chen B.S., Meyer B.I., Saindane A.M., Bruce B.B., Newman N.J., Biouss V. Prevalence of Incidentally Detected Signs of Intracranial Hypertension on Magnetic Resonance Imaging and Their Association With Papilledema. JAMA Neurol. 2021;78(6):718-25. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.0710
7. Suzuki H., Takanashi J., Kobayashi K., Nagasawa K., Tashima K., Kohno Y. MR imaging of idiopathic intracranial hypertension. Am J Neuroradiol. 2001;22(1):196-9.
8. Öner S., Kahraman A.S., Özcan C., Özdemir Z.M., Ünlü S., Kamişlı Ö., Öner Z. Cerebrospinal Fluid Dynamics in Patients with Multiple Sclerosis: The Role of Phase-Contrast MRI in the Differential Diagnosis of Active and Chronic Disease. Korean J Radiol. 2018;19(1):72-8. doi: 10.3348/kjr.2018.19.1.72
9. Capel C., Baroncini M., Gondry-Jouet C., Bouzerar R., Czosnyka M., Czosnyka Z., Balédent O. Cerebrospinal Fluid and Cerebral Blood Flows in Idiopathic Intracranial Hypertension. Acta Neurochir Suppl. 2018;126:237-41. doi: 10.1007/978-3-319-65798-1_48
10. Yin L.K., Zheng J.J., Zhao L., Hao X.Z., Zhang X.X., Tian J.Q., Zheng K., Yang Y.M. Reversed aqueductal cerebrospinal fluid net flow in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Acta Neurol Scand. 2017;136(5):434-9. doi: 10.1111/ane.12750
11. ElSankari S., Balédent O., van Pesch V., Sindic C., de Broqueville Q., Duprez T. Concomitant analysis of arterial, venous, and CSF flows using phase-contrast MRI: a quantitative comparison between MS patients and healthy controls. J Cereb Blood Flow Metab. 2013;33(9):1314-21. doi: 10.1038/jcbfm.2013.95
12. Rivera-Rivera L.A., Schubert T., Turski P., Johnson K.M., Berman S.E., Rowley H.A., Carlsson C.M., Johnson S.C., Wieben O. Changes in intracranial venous blood flow and pulsatility in Alzheimer's disease: A 4D flow MRI study. J Cereb Blood Flow Metab. 2017;37(6):2149-58. doi: 10.1177/0271678X16661340
13. Harris S., Reyhan T., Ramli Y., Prihartono J., Kurniawan M. Middle Cerebral Artery Pulsatility Index as Predictor of Cognitive Impairment in Hypertensive Patients. Front Neurol. 2018;9:538. doi: 10.3389/fneur.2018.00538
14. Bateman G.A. The pathophysiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus: cerebral ischemia or altered venous hemodynamics? Am J Neuroradiol. 2008;29(1):198-203. doi: 10.3174/ajnr.A0739
15. Alperin N., Lee S.H., Bagci A.M. MRI measurements of intracranial pressure in the upright posture: The effect of the hydrostatic pressure gradient. J Magn Reson Imaging. 2015;42(4):1158-63. doi: 10.1002/jmri.24882
16. Alperin N.J., Lee S.H., Loth F., Raksin P.B., Lichtor T. MR-Intracranial pressure (ICP): a method to measure intracranial elastance and pressure noninvasively by means of MR imaging: baboon and human study. Radiology. 2000;217(3):877-885. doi: 10.1148/radiology.217.3.r00dc42877
17. Jolly T., Bateman G.A., Levi C.R., Parsons M.W., Michie P.T., Karayannidis F. Early detection of microstructural white matter changes associated with arterial pulsatility. Frontiers in Human Neuroscience. 2013;7:782-789. doi: 10.3389/fnhum.2013.00782
18. Oshorov A.V., Savin I.A., Gorjachev A.S. Vnutricherepnaja gipertenzija. Patofiziologija, monitoring, lechenie. Rukovodstvo dlja vrachej. Moskow; 2021. 657 p. (In Russian.)
19. Bialer O.Y., Rueda M.P., Bruce B.B., Newman N.J., Biouss V., Saindane A.M. Meningoceles in idiopathic intracranial hypertension. Am J Roentgenol. 2014;202(3):608-13. doi: 10.2214/AJR.13.10874
20. Aiken A.H., Hoots J.A., Saindane A.M., Hudgins P.A. Incidence of cerebellar tonsillar ectopia in idiopathic intracranial hypertension: a mimic of the Chiari I malformation. Am J Neuroradiol. 2012;33(10):1901-6. doi: 10.3174/ajnr.A3068
21. Ottawa Hospital Research Institute. Stenting of Venous Sinus Stenosis for Medically Refractory Idiopathic Intracranial Hypertension [Internet]. clinicaltrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02143258> (accessed 09.09.2022)
22. Kaipainen A.L., Martoma E., Puustinen T., Tervonen J., Jyrkkänen H.K., Paterno J.J., Kotkansalo A., Rantala S., Vanhanen U., Leinonen V., Lehto S.M., Iso-Mustajärvi M., Elomaa A.P., Qvarlander S., Huuskonen T.J. Cerebrospinal fluid dynamics in idiopathic intracranial hypertension: a literature review and validation of contemporary findings. Acta Neurochir (Wien). 2021;163(12):3353-68. doi: 10.1007/s00701-021-04940-x
23. Markey K.A., Mollan S.P., Jensen R.H., Sinclair A.J. Understanding idiopathic intracranial hypertension: Mechanisms, management, and future directions. Lancet Neurol. 2016;15(1):78-91. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00298-7
24. Avolio A., Kim M.O., Adji A., Gangoda S., Avadhanam B., Tan I., Butlin M. Cerebral Haemodynamics: Effects of Systemic Arterial Pulsatile Function and Hypertension. Curr Hypertens Rep. 2018;20(3):20. doi: 10.1007/s11906-018-0822-x

Для цитирования: Богомякова О.Б., Валова Г.С., Хе А.К., Черевко А.А. Оценка расстройств гемо- и ликвородинамики при синдроме идиопатической внутричерепной гипертензии по данным МРТ. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(1): 84-93. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-84-93

To cite: Bogomyakova O.B., Valova G.S., Khe A.K., Cherevko A.A. Assessment of disorders of hemodynamics and csf dynamics in idiopathic intracranial hypertension syndrome according to MRI data. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(1): 84-93. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-84-93

ЭВОЛЮЦИОНИРОВАНИЕ ТОРСИОННЫХ МЕХАНИЗМОВ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРИРОДУ ВРАЩАТЕЛЬНОЙ МЕХАНИКИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Е.Н. Павлюкова¹, М.В. Колосова², А.И. Унашева¹, Р.С. Карпов¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012;

² Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Московский тракт, 2, Томск, Российская Федерация, 634050

Основные положения

- Предложена гипотеза эволюционирования типов скручивания ЛЖ, которая основана на трансформации типов скручивания ЛЖ как обязательном условии постнатального роста и развития камер сердца у здоровых детей и подростков. В перспективе переход одного типа скручивания ЛЖ в другой позволит диагностировать преобладание роста и созревания фиброкелета, верхушки, *vortex cordis*, трабекулярного аппарата, а также создавать карты индивидуального темпа развития и роста сердца в детском и подростковом возрастах.

Резюме

Современные данные о характере механики левого желудочка (ЛЖ) в постнатальном онтогенезе у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными, имеют фундаментальный характер, поскольку позволяют не только определять онтогенетически обусловленные варианты индивидуального развития контрактильно-ротационных механизмов ЛЖ в процессе роста и развития, но и при необходимости дают возможность выявлять на ранних этапах субклиническую дисфункцию, контролировать эффективность комплексных терапевтических и реабилитационных мероприятий. В статье подробно проанализирован впервые установленный факт отсутствия статичности выделенных различных форм скручивания ЛЖ в систему и способности их трансформации в процессе роста и развития. Данный факт положен в основу авторской оригинальной гипотезы эволюционирования моделей скручивания ЛЖ, обеспечивающего оптимальный темп индивидуального онтогенеза детского и подросткового сердца в постнатальный период. Гипотеза эволюционирования типов скручивания левого желудочка основана на современных знаниях о многогранных процессах на тканевом уровне, механике ЛЖ при индивидуальном темпе развития и роста сердца в детском и подростковом возрастах.

Ключевые слова

Скручивание левого желудочка • Апикальная ротация • Эволюционирования типов скручивания левого желудочка • Дети, рожденные доношенными

Поступила в редакцию: 15.10.2022; поступила после доработки: 27.11.2022; принята к печати: 13.12.2022

EVOLUTION OF TWISTING MECHANISMS IN CHILDHOOD: A MODERN VIEW ON THE NATURE OF LEFT VENTRICULAR ROTATIONAL MECHANISMS

Е.Н. Pavlyukova¹, М.В. Kolosova², А.И. Unasheva¹, Р.С. Karpov¹

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences” (Tomsk NRMC), 111A, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012; ² Siberian State Medical University, 2, Moskovsky trakt, Tomsk, Russian Federation, 634050

Highlights

- The hypothesis of the evolution of LV twisting types is proposed, which is based on the gradual transformation of LV twisting types as a prerequisite for postnatal growth and development of heart

Для корреспонденции: Елена Николаевна Павлюкова, pavluk@cardio-tomsk.ru; адрес: ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012

Corresponding author: Elena N. Pavlyukova, pavluk@cardio-tomsk.ru; address: 111A, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012

chambers in healthy children and adolescents. In the future, the transition of one type of LV twist to another will enable us to diagnose the predominance of growth and maturation of the fibrous skeleton, apex, vortex cordis, trabecular apparatus, as well as creating projections of the individual development and growth of the heart in childhood and adolescence.

Abstract

Modern data on the nature of the mechanics of the left ventricle (LV) in postnatal ontogenesis in healthy children and adolescents born full-term are fundamental, since they allow not only to determine ontogenetically conditioned variants of individual development of contractile-rotational mechanisms of LV in the process of growth and development, but also, if necessary, make it possible to identify subclinical dysfunction in the early stages, monitor the effectiveness of complex therapeutic and rehabilitation measures. The article analyzes newly established fact of the absence of static character of the selected various forms of LV twisting into a systole and the ability of their transformation in the process of growth and development. This fact forms the basis of the author's original hypothesis of "the evolution of LV twisting models", which provides the optimal ontogenetic growth of the child and adolescent heart in the postnatal period. The hypothesis of "evolution of left ventricular twisting types" is based on modern knowledge about multifaceted processes at the tissue level, the mechanics of LV in the individual rate of development and growth of the heart in childhood and adolescence.

Keywords

Left ventricle twist • Apical rotation • Evolution of types of left ventricle twist • Children born full-term

Received: 15.10.2022; received in revised form: 27.11.2022; accepted: 13.12.2022

Список сокращений

ЛЖ – левый желудочек

Ротационные механизмы левого желудочка (ЛЖ) представляют собой серьезную составляющую, влияющую на функцию детского сердца (формирование фракции выброса, диастолических событий). Понимание природы торсионных процессов, лежащих в основе закономерностей становления механики вращения ЛЖ у здоровых детей, рожденных доношенными, имеет не только важное фундаментальное, но и прикладное значение [1, 2]. Разработка проблемы становления контрактильности в постнатальный период в детском возрасте находится на стадии накопления и систематизации фактических данных по нормативным показателям механики детского сердца для различных возрастных групп [3]. Особое значение для понимания принципов вращательной механики ЛЖ детского сердца имеет детализация теоретических представлений о генезе сигналов, полученных при применении неинвазивной ультразвуковой технологии «след пятна» (speckle tracking imaging – 2D Strain).

При рассмотрении происхождения многообразия вариантов скручивающего движения ЛЖ у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными, можно выделить ряд принципиальных для понимания проблемы аспектов. Важнейшую роль в формировании феномена одновременного сосуще-

ствования у здоровых детей и подростков различных нестатичных форм торсионных механизмов ЛЖ, без сомнения, играет собственно рост камер сердца, происходящий наиболее интенсивно у лиц мужского пола. Первая фаза (новорожденность, грудной возраст и раннее детство) характеризуется усиленным ростом сердца, во вторую фазу (раннее детство, первое и второе детство, подростковый возраст) отмечено уменьшение темпов прироста информативных показателей. В начале третьей фазы (юношеский возраст и первый период зрелого возраста) вновь происходит усиленный рост сердца. В период новорожденности масса сердца нарастает более чем на 100% независимо от пола, зарегистрирован прирост переднезаднего размера до 53%, длина органа увеличивается до 46%. Раннее детство, первый и второй периоды детства, подростковый возраст образуют вторую фазу формирования структур сердца в постнатальном онтогенезе, характеризующуюся увеличением всех макроразмеров сердца. Масса сердца увеличивается до 69%, длина – до 20%, ширина – до 27%. В юношеский период возобновляются темпы увеличения веса и макроразмеров сердца. Масса сердца возрастает на 50% и составляет в среднем 320 г; длина также возрастает и достигает 10 см, ширина увели-

чивается на 10% и достигает 9 см, переднезадний размер составляет 5 см (цит.) [4].

Теоретический постулат о росте детского и подросткового сердца, безусловно, связан с положением фундаментального характера об обороте и изменении количества кардиомиоцитов. Согласно современным представлениям, реализация данного положения сопряжена с рядом механизмов, обеспечивающих увеличение массы миокарда после рождения: гипертрофия кардиомиоцитов, образованных в пренатальный период; пролиферация и гипертрофия кардиомиоцитов, присутствующих при рождении; генерация новых кардиомиоцитов вследствие активации стволовых клеток сердца; сочетание вышеобозначенных процессов. Первый и второй сценарии не требуют участия стволовых клеток сердца [5–8]. Считается, что новые кардиомиоциты непрерывно рождаются в сердце взрослого млекопитающего. Обновление популяции кардиомиоцитов, при котором рождение новых клеток уравновешивается их гибелью, поддерживает постоянное количество кардиомиоцитов на протяжении всей взрослой жизни человека [9, 10]. Клеточное ремоделирование миокарда представляет собой процесс, протекающий в течение жизни, при этом большая доля постнатального обмена кардиомиоцитов происходит в первое десятилетие жизни. Математически установлен наиболее интенсивный уровень постнатального оборота кардиомиоцитов ЛЖ в первом десятилетии жизни, который снижается до 0,8% в год в возрасте двадцати лет и до 0,3% в год в возрасте семидесяти пяти лет [9]. В течение жизни примерно 35% всех кардиомиоцитов образуются постнатально, причем большинство кардиомиоцитов появляются уже при рождении и в течение первых лет жизни. К семидесяти пяти годам 39% всех кардиомиоцитов генерируются постнатально, из них 36% – к десяти годам. Примерно 80% кардиомиоцитов в течение жизни никогда не будут обменены после десятилетнего возраста [9]. Количество кардиомиоцитов возрастает в неонатальный период [6, 11, 12], повышается двукратно в течение первого года жизни и далее до двадцати лет количество кардиомиоцитов увеличивается [7]. По мнению некоторых исследователей, между первым годом и двадцатилетним периодом жизни количество кардиомиоцитов в ЛЖ увеличивается в 3,4 раза, что подтверждает возможность регенерации миокарда у детей и подростков [6, 7]. Количество кардиомиоцитов в ЛЖ человека через месяц после рождения достигает значения $3,2 \pm 0,75$ млрд клеток [10].

В период раннего постнатального кардиомиогенеза за заметное расширение полости ЛЖ ответственна быстрая пролиферация кардиомиоцитов [13]. Воздействие гипероксии в неонатальный период приводит к продукции активных форм кислорода, окислительному повреждению ДНК и снижению

пролиферации кардиомиоцитов [11]. Теоретические расчеты показывают – на двадцать грамм ткани сердца человека генерируются порядка $6,9 \times 10^7$ новых кардиомиоцитов в год, что эквивалентно 1,9% дополнительных кардиомиоцитов [7].

Незрелые сократительные кардиомиоциты, пролиферирующие в перинатальный период, обычно мононуклеарные или диплоидные [14]. Популяции кардиомиоцитов плода человека составляют 75–80% общего числа клеток, популяция некардиомиоцитов – 20–25% общего числа клеток сердца. Профиль маркеров и пропорции клеток в популяции плода отличаются от таковых во взрослом сердце [15].

Вопрос регулирования количества кардиомиоцитов в процессе постнатального роста и развития неотъемлем от современных прогрессивных представлений о биологии стволовых клеток сердца [13, 16] и регенерации миокарда [17]. Образование кардиомиоцитов стволовыми клетками сердца является собой чрезвычайно важную детерминанту пренатального и раннего постнатального роста миокарда [18]. Фундаментальные постулаты декларируют основными свойствами стволовых клеток самообновление, клоногенность и мультипотентность *in vitro* и *in vivo* [6, 19]. Стволовые клетки локализуются в нишах, где структурно соединены с опорными клетками. Ниша представляет собой микроокружение, в рамках которого стволовые клетки сохраняют свое недифференцированное состояние и получают сигналы роста от опорных клеток. После активации роста стволовые клетки делятся симметрично или асимметрично, генерируя новые стволовые клетки и клетки, предназначенные для приобретения специализированных функций. В самообновляющихся органах (в том числе сердце) признана иерархическая организация клеток [19, 20]. Локализация ниш стволовых клеток сердца затруднена отсутствием типичной базально-апикальной ориентации в ткани миокарда [19, 20].

Однако большинство стволовых клеток в сердце взрослого человека обнаружены в предсердиях, верхушке, в частности в желудочках с плотностью одна клетка на каждые десять тысяч кардиомиоцитов [20–22]. Считается, что ниши стволовых клеток сердца [19] преимущественно локализуются в участках с наименьшей механической нагрузкой. Максимальная нагрузка приходится на базальную и среднюю части стенки желудочка. При приближении к верхушке ЛЖ нагрузка снижается, но самой низкой она становится в предсердиях. Регулирование обновления кардиомиоцитов стволовыми клетками неоднородно: быстрее происходит в предсердиях и верхушке, медленнее – в основании и срединной части желудочков. Размеры ниш, локализованных в предсердиях, примерно в два раза крупнее размеров ниш желудочков. При этом число ниш, приходящихся на один миллиметр в предсердном и апикальном отде-

лах, примерно в восемь раз больше, чем в средней части и в основании желудочка [20, 23].

По мнению K. Vukusic и соавт. (2019), атриовентрикулярное соединение может представлять собой регион локализации ниш, стволовые клетки сердца которых будут способствовать процессам регенерации как клапана и предсердий, так и желудочков [20]. Эпикард также является источником клеток-предшественников, способных дифференцироваться в различные типы клеток, такие как гладкомышечные клетки, кардиомиоциты, эндотелиальные клетки и интерстициальные фибробласти. Клетки-предшественники эпикарда в основном способствуют образованию кардиомиоцитов во время раннего развития, а не во взрослом сердце [20].

Известно, что во время беременности в сердцах плодов количество интрамиокардиальных ниш увеличивается, а субэпикардиальных ниш постепенно снижается [24]. Рассеянные вдоль эпикардиальной области Sca1-экспрессирующие стволовые клетки сердца обнаруживаются преимущественно в предсердии, межпредсердной перегородке, на границе предсердия и желудочка [20].

Из тканей сердца у детей «получены пять линий стволовых клеток сердца, которые интенсивно пролиферировали, экспрессировали маркеры кардиогенного происхождения и имели потенциал к дифференцировке в нескольких направлениях. При сравнении по характеристикам с описанными ранее клетками, получаемыми из миокарда взрослого человека, были им идентичны» (цит.) [25]. Клетки-предшественники c-kit⁺ ранее обнаруживались в предсердии и верхушке желудочка в эксперименте [20]. У детей, перенесших операцию на «открытом» сердце, исследование локализации и способности к пролиферации стволовых клеток, выделенных из ткани сердца, показало, что экспрессия c-kit была более высокой в предсердии по сравнению с желудочком. Максимальная экспрессия c-kit отмечена у новорожденных. Снижение с возрастом отмечено у детей старше двух лет по сравнению с младенцами [26]. Клетки-предшественники c-kit⁺ человека в три раза чаще встречаются у новорожденных, чем у детей старше двух лет [26]. Именно с клетками-предшественниками c-kit⁺ связан основной вклад в формирование новых кардиомиоцитов [27].

Установлено, что стволовые клетки сосуществуют с вновь генерируемым потомством [18]. Падение содержания стволовых клеток сердца с периода новорожденности до младенческого и детского возрастов сопровождается частичной утратой их регенеративного потенциала для восстановления пострадавшего миокарда [16]. В нише между стволовыми клетками, поддерживающими клетками, внеклеточным матриксом и сигнальными путями происходят многочисленные взаимодействия, управляющие судьбой стволовых клеток, сохраняющие их пул, регулирую-

щие пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток [20]. Субэпикардиальные телоциты способствуют восстановлению сердца, взаимодействуя со стволовыми клетками сердца. Обнаружено большее количество телоцитов в предсердиях, чем в желудочках. Телоциты образуют прямые наноконтакты с эндотелиальными клетками, перицитами, макрофагами, тучными клетками, фибробластами, стволовыми клетками, клетками-предшественниками и кардиомиоцитами. Влияние телоцитов на стволовые клетки осуществляется через факторы роста (VEGF) и микроРНК [20].

Стволовые клетки сердца стимулируют эндогенный процесс восстановления посредством пракринной сигнализации, прямого взаимодействия между клетками и/или переноса микроРНК, экзосом [16, 26]. При поступлении в кровоток экзосомы определяются в течение временного промежутка от 10–30 мин до 5 ч и более [28, 29]. Предоставлены ультраструктурные доказательства секреции клетками-предшественниками сердца экзосом и микрорибонуклеиновых кислот в норме. Зафиксирована возможность поглощения экзосом кардиомиоцитами [30]. Секретированные стволовыми клетками сердца экзосомы представляют собой внеклеточные пузырьки, имеющие размер до 30–150 нм и содержащие микроРНК (miR-210, miR-132 и miR-146a-3p). МикроРНК экзосом выполняют разнообразные функции: участие в воспалительных реакциях, пролиферации, апоптозе, миграции клеток [31]. Миграцию эндотелиальных клеток плода человека усиливают экзосомы, секретируемые клетками сердца [32]. Экзосомы, выделяемые кардиосферами, останавливают неблагоприятное ремоделирование ЛЖ сердца, снижая содержание коллагена, уменьшая гипертрофию кардиомиоцитов и одновременно повышая плотность сосудов [31, 34]. Экзосомы, полученные из стволовых клеток сердца новорожденных, обеспечивают восстановление и регенерацию сердца более эффективно, чем экзосомы детей и взрослых [28, 29]. Подобные эффекты обусловливают перспективность использования экзосом в детской кардиологии [35].

В отличие от классической точки зрения представленные данные современной литературы свидетельствуют о том, что сердце не является постмитотическим органом; оно сохраняет способность генерировать новые кардиомиоциты на протяжении всей взрослой жизни [12, 27]. Особый вклад в понимание механики ЛЖ и формирование типов скручивания детского сердца играет строение миокарда в различные возрастные периоды. «В процессе постнатального роста и развития миокард ребенка проходят этапы созревания от недифференцированного синцития с тонкими мышечными волокнами без поперечной исчерченности с большим количеством ядер на фоне незрелой соединительной

и эластической ткани у новорожденного до этапов дифференцировки миокарда (утолщение мышечных волокон, появление поперечной исчерченности, формирования септальных перегородок и субэндокардиального слоя) у детей первых двух лет. Считается, что дифференцировка и рост миокарда продолжается медленно до шести – десяти лет, а созревание гистологических структур проводящей системы заканчивается лишь к четырнадцати – пятнадцати годам» (цит.) [36]. Этапы постнатального развития детского сердца отличаются разным уровнем и скоростью гистогенетических процессов. До двух лет характерен быстрый темп роста и дифференцировки. Мышечные волокна сердца очень тонкие, слабо ограничены друг от друга, что придает миокарду вид все еще малодифференцированного образования; недостаточно выражена продольная фибрillлярность; поперечная исчерченность еще незначительна; мышечные клетки богаты ядрами и количество ядер уменьшается, но увеличивается их объем. От рождения до двух лет – период интенсивного роста ткани сердца и относительно более медленного развития и дифференцировки ее элементов. В это время мышечные волокна особенно увеличиваются в толщину от 8–9 мкм у детей до двух лет и до 15 мкм у взрослых. Мышечные волокна утолщаются за счет увеличения саркоплазмы и толщины миофибрill, более отчетливо становится поперечнополосатая исчерченность миофибрill. До двух лет окончательно оформляются мышечные пучки, мышечные волокна мало изолируются друг от друга с помощью соединительной ткани и жировых клеток (цит.) [37]. В период от двух до десяти лет жизни дифференцировка продолжается более медленным темпом. Увеличивается толщина мышечных волокон и количество соединительной ткани, усиливается эластический аппарат сердца, увеличивается толщина миокарда главным образом за счет развития циркулярного слоя. К пяти – шести годам заметно увеличивается количество соединительной ткани и начинается формирование сосудистой системы сердца по магистральному типу [37].

Современные знания в области физиологии сердечно-сосудистой системы детского возраста позволяют считать, что миокард эмбрионов имеет характерные особенности: мало миофибрill, относительно мало митохондрий, имеющих незрелую ультраструктуру, отсутствие Т-канальцев и организованного саркоплазматического ретикулума [38]. В кардиомиоцитах плода также отсутствуют Т-канальцы [39]. Митохондрии в сердцах плода и новорожденного связаны с миофибрillами, имеют более зрелую и сложную структуру крист по сравнению с эмбриональными кардиомиоцитами. Однако отличие от кардиомиоцитов взрослых заключается в меньших размерах митохондрий, которые нерегулярно «выровнены» вдоль мио-

фибрill [38]. Кардиомиоциты новорожденных и взрослых структурно различаются [33]. У новорожденных и детей раннего возраста незрелость кардиомиоцитов проявляется в меньшем количестве миофибрill, незрелости саркоплазматического ретикулума, особом составе контрактильных белков, низкой активности АТФ- и Ca^{2+} -каналов, их меньшем количестве, смене анаэробного гликолиза в конце эмбрионального периода на аэробный тип митохондриального дыхания в постнатальном периоде, большом объеме стромы с низким содержанием эластических волокон, незрелости механизмов нейрогуморальной регуляции [33, 40, 41]. В неонатальный период выявляются нерегулярные Т-канальцы, которые простираются до внутренней части клетки. Примерно через месяц после рождения система Т-канальцев развивается и в основном имеет признаки строения взрослого кардиомиоцита [39]. Установлено отсутствие Т-канальцев в юных кардиомиоцитах [39]. В случае преждевременных родов постепенное развитие сократительных единиц, Т-канальцев, симпатической иннервации и увеличение массы миокарда внезапно прерываются [42]. Существенное значение в формировании контрактильности детского сердца могут играть «различия биохимических и электрофизиологических характеристик кардиомиоцитов в эндо- и эпикардиальных слоях, определяемых по доле быстрых и медленных изоформ механоферментов V1 и V3, влияющих на механические свойства и обеспечивающих в конечном итоге эффективную функцию сердечной мышцы как единого целого» [43].

В образовании контрактильно-ротационных механизмов ЛЖ принимают участие ионные каналы, комбинация которых определяет электрофизиологические свойства проводящей системы и контрактильность тканей сердца. Комбинация изоформ белковых молекул, представляющих собой ионные каналы и расположенных в мембране кардиомиоцитов, в значительной степени зависит от возраста [40]. Ионные каналы в миокарде как доношенных, так и недоношенных новорожденных являются незрелыми, имеют выраженные особенности электрофизиологических свойств, образуя отличную от параметров взрослого деполяризацию. При незрелом электрофизиологическом фенотипе в незрелых кардиомиоцитах выявляется меньшее количество натриевых каналов и кальциевых каналов L-типа [39]. Мембранный потенциал незрелых кардиомиоцитов (≈ -60 мВ) отличается от зрелых клеток (≈ -90 мВ). В фетальный и постнатальный периоды ионные каналы претерпевают изменения, приводящие к приобретению и поддержанию зрелого электрофизиологического фенотипа сердца. Во время развития детского сердца созревание ионных каналов происходит не одномоментно, а в течение некоторого промежутка времени [39].

Таким образом, по мере развития клеток, которые в конечном итоге формируют взрослый фенотип, сердце претерпевает сложную серию структурных изменений [39]. К фенотипическим признакам зрелости кардиомиоцитов относят развитие ионных каналов, появление физиологически значимых структур, таких как Т-канальцы [44–46], зрелый сократительный аппарат [45], повышение количества миофибрилл в единице площади поперечного сечения, увеличение количества β -адренергических рецепторов, изменение гомеостаза кальция и уровня тропонина Т, созревание саркоплазматического ретикулума [40, 46]. Белки коннексин 43 и N-кадгерин, расположенные в специфических щелевых контактах или соединениях, распределяются во время внутриутробной жизни по окружности кардиомиоцитов, но по мере созревания сердца в постнатальный период постепенно концентрируются в интеркалированных дисках [40]. Необходимо отметить, что сложный многоэтапный процесс созревания клеток миокарда предполагает дифференцировку митохондрий, изменение типа энергетического метаболизма клеток, повышение их потребности в кислороде (переход к более интенсивному аэробному метаболизму) [39, 46].

Ограниченные способности контракtilности кардиомиоцитов у плодов и детей раннего возраста обусловлены в том числе особенностям молекулярного состава контракtilных белков кардиомиоцитов [39, 40, 43, 45]. Во время развития сердца присутствие некардиальных клеток, таких как фибробласты, эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки, нейроны и иммунные клетки, способствует созреванию кардиомиоцитов посредством межклеточных взаимодействий и/или паракринных сигналов [40]. Кардиомиоцитам человека требуется годы, чтобы достичь взрослой формы с точки зрения размера, формы, молекулярного состава, метаболизма и физиологической функции *in vivo* [39].

Рост эмбрионального/фетального сердца в основном достигается за счет пролиферации кардиомиоцитов. В постнатальный период гипертрофический рост сердца становится преобладающим, а размеры кардиомиоцитов у человека увеличиваются от десяти – двадцати до тридцати – сорока раз [39, 40] в течение первых двадцати лет жизни [27]. На постнатальной стадии развития стенка миокарда созревает в многослойную спирально организованную структуру, формируя сердечный выброс со 120 мл/мин (на поздних сроках беременности) до 1 700 мл/мин в неонатальный период и до ~5 000 мл/мин у взрослых [40].

С учетом традиционных и прогрессивных современных представлений о строении сердечно-сосудистой системы [47–49] на формирование различных нестатичных моделей вращательной механики ЛЖ детского сердца в процессе постна-

тального онтогенеза, с нашей точки зрения, влияют продолжающиеся в физиологическом режиме тканевая дифференцировка и рост камер сердца, организация миоархитектоники, ЛЖ (включая апикальные отделы) [48], морфо-функциональные характеристики фиброзного скелета [49] (рис. 1). Данный тезис подтверждают обнаруженные корреляции между параметрами апикального вращения ЛЖ и размерами/функцией митрального клапана сердца у здоровых добровольцев, что расширяет традиционные знания о природе вращательной механики ЛЖ в норме [50].

По мнению Y. Notomi и соавт. [1], у детей и взрослых существуют различные модели апикального и базального вращения ЛЖ, претерпевающие изменения с возрастом. В период грудного возраста, в раннем, подростковом и юношеском возрастах базальное вращение осуществляется «по часовой стрелке» с относительно постоянным апикальным вращением, в то время как в зрелом возрасте апикальное вращение увеличивается при относительно постоянном базальном вращении [1]. Необходимо десять – пятнадцать лет, чтобы в процессе роста сердца «переключить» направление вращения на уровне базальных сегментов с формы «против часовой стрелки» на вращение «по часовой стрелке» [50]. G.H. Al-Naami при обследовании детей в возрасте от периода новорожденности до восемнадцати лет отметил, что во всех обследуемых им возрастных группах апикальное и базальное вращение ЛЖ всегда происходило «против часовой стрелки», а увеличение параметров апикальной ротации установлено по мере взросления детей [2].

Индивидуальный анализ ротации ЛЖ на уровне базальных, верхушечных сегментов и папиллярных мышц у здоровых детей в возрасте от одного месяца до восемнадцати лет, рожденных доношенными, позволил нам описать и классифицировать четыре варианта скручивания ЛЖ, являющихся нестатичными моделями вращательного движения ЛЖ в систолу (рис. 2) [3]. Весьма уместно, с нашей точки

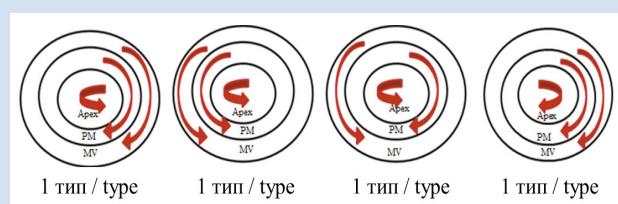


Рисунок 2. Направление движения апикальных, базальных сегментов ЛЖ и сегментов на уровне папиллярных мышц при различных типах скручивания ЛЖ у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными, в процессе постнатального роста и развития (проекция из апикальных сегментов) (собственные данные) [51]

Figure 2. Direction of movement of apical, basal LV segments and segments at the level of papillary muscles in various types of LV twisting in healthy children and adolescents born full-term during postnatal growth and development (projection from apical segments) (our own data) [51]

зрения, напомнить, что именно эти области детского сердца (на уровне базальных и верхушечных сегментов) характеризуются интенсивными процессами на тканевом уровне в период постнатального роста и развития [20, 24], а скручивание ЛЖ признано чувствительным индикатором не только систолической и диастолической функций, но и свойств

миокарда на молекулярном уровне [1]. Природа феномена трансформация вращательной механики ЛЖ в процессе роста детей и подростков может быть обусловлена фундаментальными изменениями миоархитектуры развивающегося сердца [1, 2].

Согласно собственным данным, 1-й тип («взрослый», движение апикальных сегментов в систолу

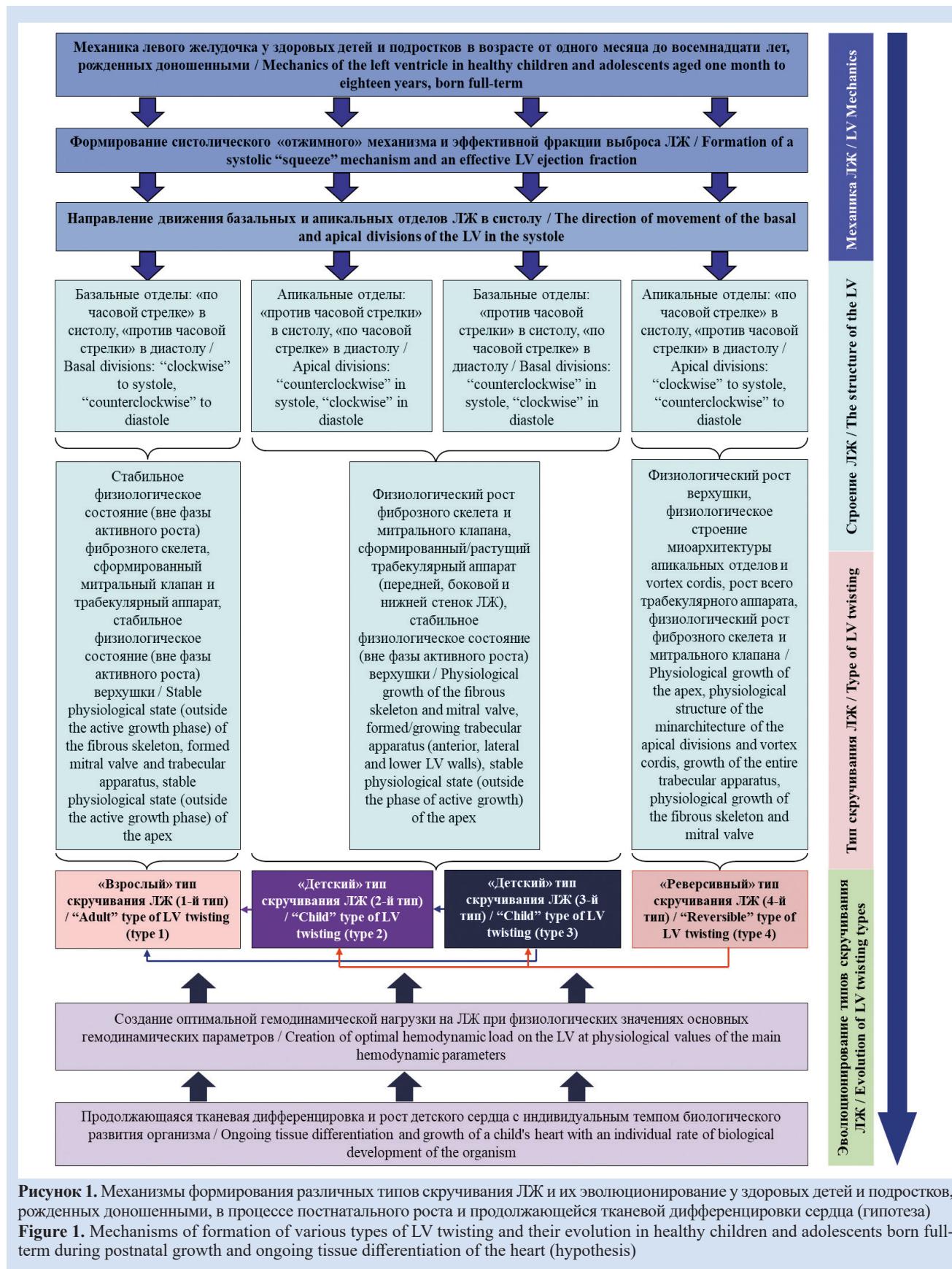


Рисунок 1. Механизмы формирования различных типов скручивания ЛЖ и их эволюционирование у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными, в процессе постнатального роста и продолжающейся тканевой дифференцировки сердца (гипотеза)

Figure 1. Mechanisms of formation of various types of LV twisting and their evolution in healthy children and adolescents born full-term during postnatal growth and ongoing tissue differentiation of the heart (hypothesis)

«против часовой стрелки», движение базальных сегментов и сегментов на уровне папиллярных мышц «по часовой стрелке») встречается у 58,33% детей и подростков; 2-й тип (однонаправленное вращение ЛЖ в систолу «против часовой стрелки» на уровне всех сегментов) – в 18,51% случаев; 3-й тип (однонаправленное вращение на уровне базальных и верхушечных сегментов «против часовой стрелки», а на уровне папиллярных мышц «по часовой стрелке») – в 13,88% случаев; 4-й тип («реверсивный», движение в систолу «по часовой стрелке» на уровне верхушечных сегментов и папиллярных мышц) – в 9,26% случаев [51].

Факт одновременного существования нестацических вариантов механики ЛЖ у здоровых детей (рис. 2) [3], рожденных доношенными, позволяет нам предложить гипотезу эволюционирования торсионных процессов как обязательного условия постнатального роста и развития камер сердца. В основе данного эффекта лежит становление, поэтапное развитие ротационных механизмов и феномена «систолического отжима ЛЖ», обусловленных ростом сердца и сосудов, дифференцировкой тканей сердца.

Для подтверждения авторской гипотезы в течение пяти лет нашей исследовательской группой дважды в динамике (через три года) осмотрены 27 здоровых детей и подростков в возрасте от одного месяца до восемнадцати лет, рожденных доношенными. Выявленные закономерности трансформации типов скручивания ЛЖ в процессе постнатального развития представлены на рис. 3.

Установлено, что в процессе роста и развития детей и подростков меняется механика ЛЖ (см. рис. 3): третий тип скручивания ЛЖ может трансформироваться в первый и второй типы. Четвертый («реверсивный») тип скручивания ЛЖ может трансформироваться в третий и второй («детские») типы. В качестве доказательства вышеизказанному на рис. 4 приведены два клинических примера, иллюстрирующих трансформацию скручивания ЛЖ из одного типа в другой [51]. Возможность иных вариантов трансформации типов скручивания ЛЖ (первого во второй, третий и т. д.) сегодня остается неизвестной. С нашей точки

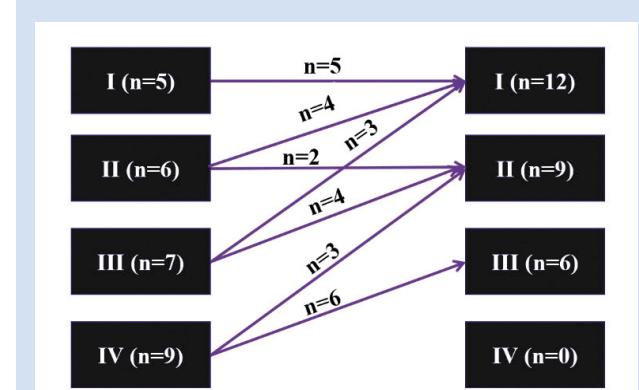
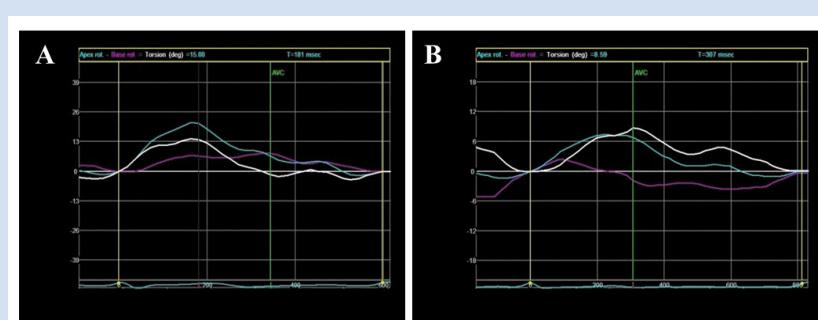


Рисунок 3. Эволюционирование типов скручивания ЛЖ у здоровых детей, рожденных доношенными, получавших естественное вскармливание, через три года после первого исследования (собственные данные) [51]

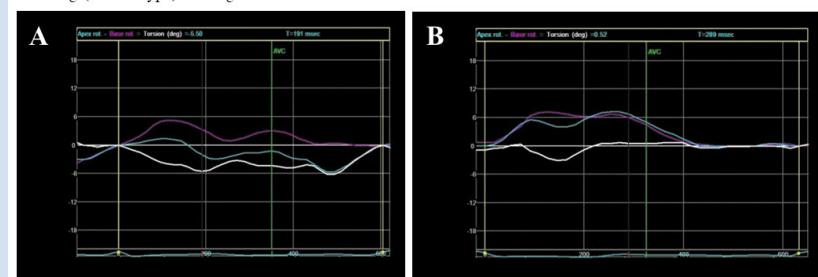
Figure 3. Evolution of LV twisting types in healthy full-term infants who received natural feeding three years after the first study (our own data) [51]



Кривые ротации на уровне базальных и верхушечных сегментов, скручивания ЛЖ в начале исследования и при повторном исследовании через 3 года ребенка *O*, рожденного доношенным / Rotation curves at the level of the basal and apical segments, LV twisting at the baseline and during repeated examination 3 years later (child *O*, born full-term)

А – исследование выполнено ребенку *O* в возрасте 2 лет. Выявлен 2-й тип скручивания ЛЖ («детский» тип) / the examination was performed on the child *O* at the age of 2 years. The 2nd type of LV twisting ("child" type) was revealed

В – исследование выполнено ребенку *O* через 3 года после первого исследования в возрасте 5 лет. Зарегистрировано формирование 1-го типа скручивания ЛЖ («взрослый» тип) / the examination was performed on the child *O* 3 years after the first one at the age of 5 years. The formation of the 1st type of LV twisting ("adult" type) was registered



Кривые ротации на уровне базальных и верхушечных сегментов, скручивания ЛЖ в начале исследования и при повторном исследовании через 3 года ребенка *K*, рожденного доношенным / Rotation curves at the level of the basal and apical segments, LV twisting at the baseline and during repeated examination 3 years later (child *K*, born full-term)

А – исследование выполнено ребенку *K* в возрасте 1 года. Выявлен 4-й тип скручивания ЛЖ («реверсивный» тип) / the examination was performed on the child *K* at the age of 1 year. Revealed the 4th type of LV twisting ("reversible" type)

В – исследование выполнено ребенку *K* через 3 года после первого исследования в возрасте 4 лет. Зарегистрирован 2-й тип скручивания ЛЖ («детский» тип) / the examination was performed on child *K* 3 years after the first examination at the age of 4 years. The 2nd type of LV twisting ("child" type) is registered

Рисунок 4. Трансформация типов скручивания ЛЖ у здоровых детей, рожденных доношенными, через 3 три года с момента первого исследования. Технология «след пятна» (speckle tracking imaging – 2D Strain). Кривые ротации на уровне базальных сегментов (окрашены в розовый цвет), на уровне верхушечных сегментов (окрашены в голубой цвет). Кривая скручивания ЛЖ окрашена в белый цвет

Figure 4. Transformation of LV twisting types in healthy children born full-term, 3 three years after the first observation. Speckle Tracking Imaging (2D Strain) technology. Rotation curves at the level of the basal segments (colored pink), at the level of the apical segments (colored blue). The LV twisting curve is painted white

зрения, очевидна практическая целесообразность применения новых полученных знаний, имеющих фундаментальное значение, поскольку в последнее время в результате действия комплекса факторов (биологических, экологических и социальных факторов, в том числе вследствие внедрения новых вспомогательных репродуктивных технологий) среди детей и подростков, рожденных доношенными, наблюдающихся амбулаторно в детских поликлиниках в группах здоровья I-II и не имеющих заболеваний сердца и сосудов, существенно возросла группа детей с индивидуальным темпом биологического развития организма.

Предложенная нами гипотеза эволюционирования типов скручивания ЛЖ подтверждает теоретический постулат о созревании вращательной механики ЛЖ в детстве, заключающийся в «изменении базального вращения, первоначально направленного «против часовой стрелки» в младенчестве до «нейтрального» в раннем детстве и демонстрирующего «взрослую» модель вращения «по часовой стрелке» у подростков» (цит.) [1, 2].

Таким образом, феномен формирования и одновременного существования различных нестацических, трансформирующихся в иные варианты торсионной механики моделей эволюционно целесообразен, является собой проявление общебиологической закономерности становления контрактильности детского и подросткового сердца в постнатальный период. Выявленные особенности ротационных механизмов ЛЖ, с нашей точки зрения, обусловлены «ростом, структурным и функцио-

нальным совершенствованием органов кровообращения, продолжающимися в течение всего периода детства и происходящими неравномерно, при неодинаковом созревании (тканевой дифференцировке) отдельных частей, на фоне интенсивно текущих процессов обмена, особенностей иннервации и нейрохимической регуляции» (цит.) [36]. Представленная выше информация подтверждает оригинальную гипотезу эволюционирования торсионных механизмов ЛЖ – важнейшую составляющую многогранных процессов постнатального онтогенеза, обеспечивающих эффективную работу детского и подросткового сердца в норме.

Конфликт интересов

Е.Н. Павлюкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.В. Колосова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.И. Унашева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.С. Карпов входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Публикация выполнена в соответствии с планом НИИ кардиологии Томского НИМЦ по фундаментальной теме «Фундаментальные аспекты формирования структурно-функциональных изменений сердца и сосудов в разных возрастных группах на доклинической, клинической стадиях и после гемодинамической коррекции сердечно-сосудистых заболеваний».

Информация об авторах

Павлюкова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, профессор заведующая отделением атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3081-9477

Колосова Марина Владимировна, доктор медицинских наук профессор кафедры детских болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5550-5925

Унашева Аниса Исламгалиевна, аспирант Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7556-9379

Карпов Ростислав Сергеевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор научный руководитель Научно-исследовательского института кардиологии Федерального

Author Information Form

Pavlyukova Elena N., PhD, Professor, Head of the Department of Atherosclerosis and Ischemic Heart Disease of the Research Institute of Cardiology of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences" (Research Institute of Cardiology of the Tomsk NIMC), Tomsk, Russian Federation; ORCID 0000-0002-3081-9477

Kolosova Marina V., PhD, Professor at the Department of Pediatric Diseases of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation; ORCID 0000-0002-5550-5925

Uunasheva Anisa I., Postgraduate Student of the Research Institute of Cardiology of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences" (Research Institute of Cardiology of the Tomsk NIMC), Tomsk, Russian Federation; ORCID 0000-0002-7556-9379

Karpov Rostislav S., Academician of the Russian Academy of Sciences, PhD, Professor, Head of Science of the Research Institute of Cardiology of the Federal State Budgetary Scientific

государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), Томск, Российская Федерация; ORCID 0000-0002-7011-4316

Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences" (Research Institute of Cardiology of Tomsk NIMC), Tomsk, Russian Federation; ORCID 0000-0002-7011-4316

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Notomi Y., Srinath G., Shiota T., Martin-Miklovic M. G., Beachler L., Howel, K., Thomas J. D. Maturational and adaptive modulation of left ventricular torsional biomechanics: Doppler tissue imaging observation from infancy to adulthood. *Circulation.* 2006; 113(21): 2534-2541. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537639.
2. Al-Naami G. H. Torsion of young hearts: a speckle tracking study of normal infants, children, and adolescents. *Europ. J. Echocardiogr.* 2010; 11(10):853–862. doi.org/10.1093/ejehocard/jeq078.
3. Павлюкова Е.Н., Колосова М.В., Унашева А.И., Карпов Р.С. Ротация и скручивание левого желудочка у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2017; 1:39-53.
4. Бородина Г.Н., Высоцкий Ю.А., Лебединский В.Ю., Поправко Е.М. Макроскопические изменения при формировании структур сердца на поздних этапах пренатального и всех этапах постнатального онтогенеза. Бюллетень ВСНЦ РАМН. 2010;3 (73): 202-205.
5. Urbanek K., Cabral-da-Silva M. C., Ide-Iwata N., Maestroni S., Delucchi F., Zheng H., Zerbini G. Inhibition of Notch1-Dependent Cardiomyogenesis Leads to a Dilated Myopathy in the Neonatal Heart Novelty and Significance. *Circulation research.* 2010; 107(3): 429-44. doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.218487.
6. Leri A., Rota M., Pasqualini F. S., Goichberg P., Anversa P. Origin of cardiomyocytes in the adult heart. *Circulation research.* 2015; 116(1):150-166. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303595.
7. Mollova M., Bersell K., Walsh S., Savla J., Das L. T., Park S. Y., Kühn B. Cardiomyocyte proliferation contributes to heart growth in young humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2013;110(4): 1446-1451. doi: 10.1073/pnas.1214608110.
8. Eschenhagen T., Bolli R., Braun T., Field L. J., Fleischmann B. K., Frisén J., Marbán E. Cardiomyocyte regeneration: a consensus statement. *Circulation.* 2017;136(7): 680-686. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029343.
9. Bergmann O., Zdunek S., Felker A., Salehpour M., Alkass K., Bernard S., Frisén J. Dynamics of cell generation and turnover in the human heart. *Cell.* 2015;161(7):1566-1575.
10. Lázár E., Sadek H. A., Bergmann O. Cardiomyocyte renewal in the human heart: insights from the fall-out. *European heart journal.* 2017;38(30):2333-2342. doi.org/10.1093/eurheartj/ehx343.
11. Johnson J., Mohsin S., Houser S. R. Cardiomyocyte Proliferation as a Source of New Myocyte Development in the Adult Heart. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021;22(15): 7764. doi: 10.3390/ijms22157764.
12. Jonker S.S., Louey S., Giraud G.D., Thornburg K.L., Faber J.J. Timing of cardiomyocyte growth, maturation, and attrition in perinatal sheep. *FASEB Journal.* 2015;29: 4346-4357. doi: 10.1096/fj.15-272013.
13. Vagnozzi R. J., Molkentin J. D., Houser S. R. New myocyte formation in the adult heart: endogenous sources and therapeutic implications. *Circulation research.* 2018; 123 (2): 159-176. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311208.
14. Jonker S.S., Zhang L., Louey S., Giraud G.D., Thornburg K.L., Faber J.J. Myocyte enlargement, differentiation, and proliferation kinetics in the fetal sheep heart. *Journal of Applied Physiology.* 2007a; 102: 1130–1142. doi.org/10.1152/japplphysiol.00937.2006.
15. Dewing J.M., Saunders V., O'Kelly I., Wilson D.I. Defining cardiac cell populations and relative cellular composition of the early fetal human heart. *PLoS One.* 2022;17(11):e0259477. doi: 10.1371/journal.pone.0259477.
16. Aguilar-Sanchez C., Michael M., Pennings S. Cardiac stem cells in the postnatal heart: lessons from development. *Stem Cells Int.* 2018;2018:1247857. doi: 10.1155/2018/1247857.
17. Chingale M., Zhu D., Cheng K., Huang K. Bioengineering Technologies for Cardiac Regenerative Medicine. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology.* 2021; 9: 361. doi: org/10.3389/fbioe.2021.681705.
18. Ferreira-Martins J., Ogórek B., Cappetta D., Matsuda A., Signore S., D'amario D., Iaffaldano G. Cardiomyogenesis in the Developing Heart Is Regulated by C-Kit-Positive Cardiac Stem Cells Novelty and Significance. *Circulation research.* 2012;110(5):701-715. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.259507.
19. Leri A., Kajstura J., Anversa P. Role of cardiac stem cells in cardiac pathophysiology: a paradigm shift in human

- myocardial biology. *Circulation research*. 2011;109(8): 941-961. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.243154.
20. Mannino G., Russo C., Maugeri G., Musumeci G., Vicario N., Tibullo D., Lo Furno D. Adult stem cell niches for tissue homeostasis. *J Cell Physiol*. 2022;237(1):239-257. doi: 10.1002/jcp.30562.
21. Beltrami A.P., Barlucchi L., Torella D., Baker M., Limana F., Chimenti S. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell*. 2003;114:763-76. doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00687-1.
22. Leong Y. Y., Ng W. H., Ellison-Hughes G. M., Tan J. J. Cardiac Stem Cells for Myocardial Regeneration: They Are Not Alone. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2017; 4: 47. doi. org/10.3389/fcvm.2017.00047.
23. Голованова Т. А. Функциональные свойства культивируемых клеток сердца крыс: зрелых кардиомиоцитов, стволовых клеток и клеток-предшественников. Автореф. дисс... канд. биол. наук. Санкт-Петербург; 2012.
24. Faa A., Podda E., Fanos V. Stem cell markers in the heart of the human newborn. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM)*. 2016; 5 (2):e050204. doi. org/10.7363/050204.
25. Малашичева А. Б., Сабирова А. А., Козырев И. А., Головкин А. С., Худяков А. А., Костарева А. А. Сравнительная характеристика стволовых клеток сердца, полученных из миокарда детей и взрослых. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2015;14(3): 52-58.
26. Sano S., Sano T., Ishigami S., Ito T. Cardiac stem cell therapy: Does a newborn infant's heart have infinite potential for stem cell therapy?. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2022; 163(1): 242-247. doi. org/10.1016/j.jtcvs.2020.07.124.
27. Günthel M., Barnett P., Christoffels V. M. Development, proliferation, and growth of the mammalian heart. *Molecular Therapy*. 2018. 26(7):1599-1609. doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.05.022.
28. Xu M. Y., Ye Z. S., Song X. T., Huang R. C. Differences in the cargos and functions of exosomes derived from six cardiac cell types: a systematic review. *Stem cell research & therapy*. 2019;10(1): 1-11. doi.org/10.1186/s13287-019-1297-7.
29. Garikipati V. N. S., Shoja-Taheri F., Davis M. E., Kishore R. Extracellular Vesicles and the Application of System Biology and Computational Modeling in Cardiac Repair. *Circulation research*. 2018;123(2):188. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311215.
30. Barile L., Gherghiceanu M., Popescu LM., Moccetti T., Vassalli G. Ultrastructural evidence of exosome secretion by progenitor cells in adult mouse myocardium and adult human cardiospheres. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:354605. doi: 10.1155/2012/354605
31. Zheng D., Huo M., Li, B., Wang W., Piao H., Wang Y., Liu, K. The role of exosomes and exosomal microRNA in cardiovascular disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021;18:10. doi.org/10.3389/fcell.2020.616161.
32. Vrijen K. R., Sluijter J. P. G., Schuchardt M. W. L., Van Balkom B. W. M., Noort W. A., Chamuleau S. A. J., Doevedans P. A. F. M. Cardiomyocyte progenitor cell-derived exosomes stimulate migration of endothelial cells. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2010;14(5):1064-1070. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01081.x.
33. Vujic A., Natarajan N., Lee R. T. Molecular mechanisms of heart regeneration. *Seminars in cell & developmental biology*. Academic Press, 2020; 100:20-28. doi: 10.1016/j.semcd.2019.09.003.
34. Gallet R., Dawkins J., Valle J., Simsolo E., De Couto G., Middleton R., Marbán L. Exosomes secreted by cardiosphere-derived cells reduce scarring, attenuate adverse remodelling, and improve function in acute and chronic porcine myocardial infarction. *European heart journal*. 2017;38(3): 201-211. doi. org/10.1093/euroheartj/ehw240.
35. Michel-Behnke I., Pavo I., Recla S., Khalil M., Jux C., Schranz D. Regenerative therapies in young hearts with structural or congenital heart disease. *Translational pediatrics*. 2019; 8(2):140. doi: 10.21037/tp.2019.03.01.
36. Детские болезни. Под ред. Л.А. Исаевой. М.: Медицина; 1986. 592 с.
37. Кузьменко Ю.Ю., Маликов А.В. Некоторые аспекты морфологических особенностей сердечно-сосудистой системы до и после рождения. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018;1 (143):17-43.
38. Porter G. A., Hom J. R., Hoffman D. L., Quintanilla R. A., de Mesy Bentley K. L., Sheu S. S. Bioenergetics, mitochondria, and cardiac myocyte differentiation. *Progress in pediatric cardiology*. 2011;31(2):75-81. doi: 10.1016/j.ppedcard.2011.02.002.
39. Yang X., Pabon L., Murry C. E. Engineering adolescence: maturation of human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Circulation research*. 2014;114(3): 511-523. doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.300558.
40. Karbassi E., Fenix A., Marchiano S., Muraoka N., Nakamura K., Yang X., Murry C. E. Cardiomyocyte maturation: advances in knowledge and implications for regenerative medicine. *Nature Reviews Cardiology*. 2020; 17(6):341-359. doi: 10.1038/s41569-019-0331-x.
41. Payan S. M., Hubert F., Rochais F. Cardiomyocyte proliferation, a target for cardiac regeneration. 2020;1867(3):118461. doi.org/10.1016/j.bbamcr.2019.03.008.
42. Tampakakis E., Mahmoud A. I. The role of hormones and neurons in cardiomyocyte maturation. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. Academic Press.2021;118: 136-143. doi.org/10.1016/j.semcd.2021.03.026.
43. Никитина Л. В., Копылова Г. В., Щепкин Д. В., Набиев С. Р., Бершицкий С. Ю. Исследование молекулярных механизмов актин-миозинового взаимодействия в сердечной мышце. Успехи биологической химии. 2015; (55):255-288.
44. Sun Y., Jiang C., Hong H., Liu J., Qiu L., Huang Y., Ye L. Effects of hypoxia on cardiomyocyte proliferation and association with stage of development. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;118: 109391. doi.org/10.1016/j.bioph.2019.109391.
45. Ronaldson-Bouchard K., Ma S. P., Yeager K., Chen T., Song L., Sirabella D., unjak-Novakovic G. Advanced maturation of human cardiac tissue grown from pluripotent stem cells. *Nature*. 2018;556(7700):239. doi: 10.1038/s41586-018-0016-3.
46. Vrancken S. L., van Heijst A. F., de Boode W. P. Neonatal Hemodynamics: From Developmental Physiology to Comprehensive Monitoring. *Frontiers in pediatrics*. 2018; 6: 87. doi.org/10.3389/fped.2018.00087.
47. MacIver D.H., Stephenson R.S., Jensen B., Agger P., Sánchez-Quintana D., Jarvis J.C., Partridge J.B., Anderson R.H. The end of the unique myocardial band: Part I. Anatomical considerations. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53(1):112-119. doi: 10.1093/ejcts/ezx290.
48. Захарова В. П., Трембовецкая Е. М., Савчук Т. В., Башак Б.В., Руденко К.В., Руденко Е.В. Новые аспекты строения миокарда желудочков сердца. Сердце и сосуды. 2014; 47(3): 35-43.
49. Trainini J., Lowenstein J., Beraudo M. Myocardial torsion and cardiac fulcrum. *Morphologie*. 2021;105(348):15. doi.org/10.1016/j.morpho.2020.06.010.
50. Nemes A., Kovács Z., Kormányos Á., Domsik P., Kalapos A., Ajtay Z., Lengyel C. Left ventricular apical rotation is associated with mitral annular function in healthy subjects. Results from the three-dimensional speckle-tracking echocardiographic MAGYAR-Healthy study. *Physiology International*. 2020;107(1):145-154. doi. org/10.1556/2060.2020.00002.
51. Унашева А.И. Механика левого желудочка у детей и подростков, рожденных доношенными. Автореф. дисс... канд. мед. наук. Томск; 2021.

REFERENCES

1. Notomi Y., Srinath G., Shiota T., Martin-Miklovic M. G., Beachler L., Howel, K., Thomas J. D. Maturational and adaptive modulation of left ventricular torsional biomechanics: Doppler tissue imaging observation from infancy to adulthood. *Circulation*. 2006; 113(21): 2534-2541. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537639.
2. Al-Naami G. H. Torsion of young hearts: a speckle tracking study of normal infants, children, and adolescents. *Europ. J. Echocardiogr.* 2010; 11(10):853–862. doi.org/10.1093/ejehocard/jeq078.
3. Pavlyukova E.N., Kolosova M.V., Unasheva A.I., Karpov R.S. Left Ventricle Rotation and Twist in children and adolescents born full-term. Functional and ultrasound diagnosis. 2017; 1: 39-53. (in Russian)
4. Borodina G.N., Vysotsky Y.A., Lebedinsky V.Y., Popravko E.M. Macroscopic changes to the format ion of patterns of heart in late stage of prenatal and all stages of postnatal ontogenesis. *Bulletin ESSC RAMS*. 2010;3 (73): 202-205 (in Russian)
5. Urbanek K., Cabral-da-Silva M. C., Ide-Iwata N., Maestroni S., Delucchi F., Zheng H., Zerbini G. Inhibition of Notch1-Dependent Cardiomyogenesis Leads to a Dilated Myopathy in the Neonatal Heart Novelty and Significance. *Circulation research*. 2010; 107(3): 429-44. doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.218487.
6. Leri A., Rota M., Pasqualini F. S., Goichberg P., Anversa P. Origin of cardiomyocytes in the adult heart. *Circulation research*. 2015; 116(1):150-166. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303595.
7. Mollova M., Bersell K., Walsh S., Savla J., Das L. T., Park S. Y., Kühn B. Cardiomyocyte proliferation contributes to heart growth in young humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013;110(4): 1446-1451. doi: 10.1073/pnas.1214608110.
8. Eschenhagen T., Bolli R., Braun T., Field L. J., Fleischmann B. K., Frisén J., Marbán E. Cardiomyocyte regeneration: a consensus statement. *Circulation*. 2017;136(7): 680-686. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029343.
9. Bergmann O., Zdunek S., Felker A., Salehpour M., Alkass K., Bernard S., Frisén J. Dynamics of cell generation and turnover in the human heart. *Cell*. 2015;161(7):1566-1575. doi.org/10.1016/j.cell.2015.05.026.
10. Lázár E., Sadek H. A., Bergmann O. Cardiomyocyte renewal in the human heart: insights from the fall-out. *European heart journal*. 2017;38(30):2333-2342. doi.org/10.1093/eurheartj/exh343.
11. Johnson J., Mohsin S., Houser S. R. Cardiomyocyte Proliferation as a Source of New Myocyte Development in the Adult Heart. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(15): 7764. doi: 10.3390/ijms22157764.
12. Jonker S.S., Louey S., Giraud G.D., Thornburg K.L., Faber J.J. Timing of cardiomyocyte growth, maturation, and attrition in perinatal sheep. *FASEB Journal*. 2015;29: 4346–4357. doi: 10.1096/fj.15-272013.
13. Vagnozzi R. J., Molkentin J. D., Houser S. R. New myocyte formation in the adult heart: endogenous sources and therapeutic implications. *Circulation research*. 2018; 123 (2): 159-176. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311208.
14. Jonker S.S., Zhang L., Louey S., Giraud G.D., Thornburg K.L., Faber J.J. Myocyte enlargement, differentiation, and proliferation kinetics in the fetal sheep heart. *Journal of Applied Physiology*. 2007a; 102: 1130–1142. doi.org/10.1152/japplphysiol.00937.2006.
15. Dewing J.M., Saunders V., O'Kelly I., Wilson D.I. Defining cardiac cell populations and relative cellular composition of the early fetal human heart. *PLoS One*. 2022;17(11):e0259477. doi: 10.1371/journal.pone.0259477.
16. Aguilar-Sánchez C., Michael M., Pennings S. Cardiac stem cells in the postnatal heart: lessons from development. *Stem Cells Int.* 2018;2018:1247857. doi: 10.1155/2018/1247857.
17. Chingale M., Zhu D., Cheng K., Huang K. Bioengineering Technologies for Cardiac Regenerative Medicine. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2021; 9: 361. doi.org/10.3389/fbioe.2021.681705.
18. Ferreira-Martins J., Ogórek B., Cappetta D., Matsuda A., Signore S., D'amario D., Iaffaldano G. Cardiomyogenesis in the Developing Heart Is Regulated by C-Kit-Positive Cardiac Stem Cells Novelty and Significance. *Circulation research*. 2012;110(5):701-715. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.259507.
19. Leri A., Kajstura J., Anversa P. Role of cardiac stem cells in cardiac pathophysiology: a paradigm shift in human myocardial biology. *Circulation research*. 2011;109(8): 941-961. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.243154.
20. Mannino G., Russo C., Maugeri G., Musumeci G., Vicario N., Tibullo D., Lo Furno D. Adult stem cell niches for tissue homeostasis. *J Cell Physiol*. 2022;237(1):239-257. doi: 10.1002/jcp.30562.
21. Beltrami A.P., Barlucchi L., Torella D., Baker M., Limana F., Chimenti S. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell*. 2003;114:763-76. doi.org/10.1016/S0008-8674(03)00687-1.
22. Leong Y. Y., Ng W. H., Ellison-Hughes G. M., Tan J. J. Cardiac Stem Cells for Myocardial Regeneration: They Are Not Alone. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2017; 4: 47. doi.org/10.3389/fcvm.2017.00047.
23. Golovanova TA Functional properties of cultured rat heart cells: mature cardiomyocytes, stem cells and progenitor cells. (Dissertation). Sankt- Petersburg; 2012. (in Russian)
24. Faa A., Podda E., Fanos V. Stem cell markers in the heart of the human newborn. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM)*. 2016; 5 (2):e050204. doi.org/10.7363/050204.
25. Malashicheva A. B., Sabirova A. A., Kozyrev I. A., Golovkin A. S., Khudyakov A. A., Kostareva A. A. Comparative characteristics of cardiac stem cells obtained from the myocardium of children and adults. *Regional circulation and microcirculation*. 2015;14(3):52-58. (in Russian)
26. Sano S., Sano T., Ishigami S., Ito T. Cardiac stem cell therapy: Does a newborn infant's heart have infinite potential for stem cell therapy?. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2022; 163(1): 242-247. doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.07.124.
27. Günthel M., Barnett P., Christoffels V. M. Development, proliferation, and growth of the mammalian heart. *Molecular Therapy*. 2018. 26(7):1599-1609. doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.05.022.
28. Xu M. Y., Ye Z. S., Song X. T., Huang R. C. Differences in the cargos and functions of exosomes derived from six cardiac cell types: a systematic review. *Stem cell research & therapy*. 2019;10(1): 1-11. doi.org/10.1186/s13287-019-1297-7.
29. Garikipati V. N. S., Shoja-Taheri F., Davis M. E., Kishore R. Extracellular Vesicles and the Application of System Biology and Computational Modeling in Cardiac Repair. *Circulation research*. 2018;123(2):188. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311215.
30. Barile L., Gherghiceanu M., Popescu LM., Moccetti T., Vassalli G. Ultrastructural evidence of exosome secretion by progenitor cells in adult mouse myocardium and adult human cardiospheres. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:354605. doi: 10.1155/2012/354605
31. Zheng D., Huo M., Li, B., Wang W., Piao H., Wang Y., Liu, K. The role of exosomes and exosomal microRNA in cardiovascular disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021;1810. doi.org/10.3389/fcell.2020.616161.
32. Vrijen K. R., Sluijter J. P. G., Schuchardt M. W. L., Van Balkom B. W. M., Noort W. A., Chamuleau S. A. J., Doevedans P. A. F. M. Cardiomyocyte progenitor cell-derived

- exosomes stimulate migration of endothelial cells. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2010;14(5):1064-1070. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01081.x.
33. Vujic A., Natarajan N., Lee R. T. Molecular mechanisms of heart regeneration. *Seminars in cell & developmental biology*. Academic Press, 2020; 100:20-28. doi: 10.1016/j.semcd.2019.09.003.
34. Gallet R., Dawkins J., Valle J., Simsolo E., De Couto G., Middleton R., Marbán L. Exosomes secreted by cardiosphere-derived cells reduce scarring, attenuate adverse remodelling, and improve function in acute and chronic porcine myocardial infarction. *European heart journal*. 2017;38(3): 201-211. doi: org/10.1093/euroheartj/ehw240.
35. Michel-Behnke I., Pavo I., Recla S., Khalil M., Jux C., Schranz D. Regenerative therapies in young hearts with structural or congenital heart disease. *Translational pediatrics*. 2019; 8(2):140. doi: 10.21037/tp.2019.03.01.
36. Детские болезни. Под ред. Л.А. Исаевой. М.: Медицина; 1986. 592 с. [Isaeva L.A., editor. Children's diseases. Moscow: Medicine; 1986. 592 p. (in Russian)]
37. Kuzmenko Yu.Yu., Malikov A.V. Some aspects of the morphological features of the cardiovascular system before and after birth. *Bulletin of problems of biology and medicine*. 2018; 1(143):17-43. (in Russian)
38. Porter G. A., Hom J. R., Hoffman D. L., Quintanilla R. A., de Mesy Bentley K. L., Sheu S. S. Bioenergetics, mitochondria, and cardiac myocyte differentiation. *Progress in pediatric cardiology*. 2011;31(2):75-81. doi: 10.1016/j.pedcard.2011.02.002.
39. Yang X., Pabon L., Murry C. E. Engineering adolescence: maturation of human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Circulation research*. 2014;114(3): 511-523. doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.300558.
40. Karbassi E., Fenix A., Marchiano S., Muraoka N., Nakamura K., Yang X., Murry C. E. Cardiomyocyte maturation: advances in knowledge and implications for regenerative medicine. *Nature Reviews Cardiology*. 2020; 17(6):341-359. doi: 10.1038/s41569-019-0331-x.
41. Payan S. M., Hubert F., Rochais F. Cardiomyocyte proliferation, a target for cardiac regeneration. 2020;1867(3):118461. doi.org/10.1016/j.bbamcr.2019.03.008.
42. Tampakakis E., Mahmoud A. I. The role of hormones and neurons in cardiomyocyte maturation. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. Academic Press.2021;118: 136-143. doi.org/10.1016/j.semcd.2021.03.026.
43. Nikitina L. V., Kopylova G. V., Shchepkin D. V., Nabiev S. R., Bershitsky S. Yu. Study of the molecular mechanisms of actin-myosin interaction in the heart muscle. *Advances in biological chemistry*. 2015; (55):255-288.(in Russian)
44. Sun Y., Jiang C., Hong H., Liu J., Qiu L., Huang Y., Ye L. Effects of hypoxia on cardiomyocyte proliferation and association with stage of development. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;118: 109391. doi.org/10.1016/j.bioph.2019.109391.
45. Ronaldson-Bouchard K., Ma S. P., Yeager K., Chen T., Song L., Sirabella D., unjak-Novakovic G. Advanced maturation of human cardiac tissue grown from pluripotent stem cells. *Nature*. 2018;556(7700):239. doi: 10.1038/s41586-018-0016-3.
46. Vrancken S. L., van Heijst A. F., de Boode W. P. *Neonatal Hemodynamics: From Developmental Physiology to Comprehensive Monitoring*. *Frontiers in pediatrics*. 2018; 6: 87. doi.org/10.3389/fped.2018.00087.
47. MacIver D.H., Stephenson R.S., Jensen B., Agger P., Sánchez-Quintana D., Jarvis J.C., Partridge J.B., Anderson R.H. The end of the unique myocardial band: Part I. Anatomical considerations. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53(1):112-119. doi: 10.1093/ejcts/ezx290.
48. Zakharova V.P., Trembovetskaya E.M., Savchuk T.V., Batsak B.V., Rudenko K.V., Rudenko O.V. New aspects of the heart ventricular myocardium structure. *Heart and vessels*. 2014; 47(3): 35-43. (In Ukraine)
49. Trainini J., Lowenstein J., Beraudo M. Myocardial torsion and cardiac fulcrum. *Morphologie*. 2021;105(348):15. doi.org/10.1016/j.morpho.2020.06.010.
50. Nemes A., Kovács Z., Kormányos Á., Domsik P., Kalapos A., Ajtay Z., Lengyel C. Left ventricular apical rotation is associated with mitral annular function in healthy subjects. Results from the three-dimensional speckle-tracking echocardiographic MAGYAR-Healthy study. *Physiology International*. 2020;107(1):145-154. doi.org/10.1556/2060.2020.00002.
51. Unasheva A.I. Mechanics of the left ventricle in children and adolescents born full-term. (Dissertation) Tomsk; 2021 (in Russian)

Для цитирования: Павлюкова Е.Н., Колосова М.В., Унашева А.И., Карпов Р.С. Эволюционирование торсионных механизмов в детском возрасте: современный взгляд на природу вращательной механики левого желудочка. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2023;12(1): 94-106. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-94-106

To cite: Pavlyukova E.N., Kolosova M.V., Unasheva A.I., Karpov R.S. Evolution of twisting mechanisms in childhood: a modern view on the nature of left ventricular rotational mechanisms. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2023;12(1): 94-106. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-94-106

УДК 611.12

DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-1-107-116

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА АУТОПЕРИКАРДОМ: ВСЁ ЛИ МЫ ЗНАЕМ?

Р.Н. Комаров¹, М.И. Ткачёв¹, В.А. Савина¹, С.В. Чернявский¹, О.В. Дракина¹,
А.М. Исмаилбаев¹, М. Ленковец¹, В.К. Ногинов²

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 119991; ² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ленинградская областная клиническая больница, пр. Луначарского, 45 к. 2, литер А, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194291

Основные положения

• В статье описан вклад не только мировых, но и российских хирургов в развитие протезирования аортального клапана аутоперикардом, а также отражена эволюция метода. Авторы попытались ответить на вопрос, действительно ли японский профессор S. Ozaki придумал что-то новое или значительная часть открытий была сделана как минимум на 40 лет раньше. В конце работы приведена методика российского кардиохирурга, который ставит под сомнение использование шаблонов в данной операции.

Резюме

Протезирование аортального клапана с использованием аутологичного перикарда (неокуспидизация) с каждым годом становится все более привлекательным методом, который может быть применен при широком спектре заболеваний аортального клапана. Данный тип вмешательства позволяет избежать необходимости в пожизненном приеме антикоагулянтовых препаратов, а также обеспечивает максимальную эффективную площадь отверстия, что приводит к низкому трансклапанному градиенту. Техника, предложенная японским хирургом Shigeuki Ozaki, сделала операцию более воспроизводимой с многообещающими средне- и долгосрочными результатами. Однако является ли S. Ozaki родоначальником метода или «все новое – хорошо забытое старое»? Обзор посвящен историческим аспектам развития неокуспидизации аортального клапана с использованием аутоперикарда, упомянуты первые вмешательства с целью реконструкции клапана, отражена эволюция в технике изготовления и фиксации створок.

Ключевые слова

Аортальный клапан • Реконструкция аортального клапана • Аутологичный перикард • Неокуспидизация • Операция Ozaki

Поступила в редакцию: 01.10.2022; поступила после доработки: 29.10.2022; принята к печати: 17.11.2022

HISTORICAL ASPECTS OF AORTIC VALVE REPLACEMENT USING AUTOLOGOUS PERICARDIUM: DO WE KNOW EVERYTHING?

Р.Н. Комаров¹, М.И. Ткачёв¹, В.А. Савина¹, С.В. Чернявский¹, О.В. Дракина¹,
А.М. Исмаилбаев¹, М. Ленковец¹, В.К. Ногинов²

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8-2, Trubetskaya St., Moscow, Russian Federation, 119991; ² State Budgetary Healthcare Institution Leningrad Regional Clinical Hospital, Lunacharsky Ave., 45 k. 2A, St. Petersburg, Russian Federation, 194291

Highlights

• The article describes the contribution of foreign and Russian surgeons to the development of aortic valve replacement using autologous tissue, and presents the evolution of the technique. The authors tried to answer the question whether the Japanese professor S. Ozaki actually developed something new or the discovery was already made 40 years ago. At the end of the article, the technique developed by a Russian cardiac surgeon is presented, casting doubt on the use of templates in this procedure.

Abstract

Aortic valve replacement using autologous pericardium (neocuspisidization) is becoming an increasingly attractive option that can be applied to a wide range of aortic valve diseases. This technique avoids the need for lifelong administration of anticoagulant drugs, and provides the maximum effective orifice area, resulting in a low transvalvular gradient. The new technique, introduced by Shigeyuki Ozaki, has made the procedure more reproducible with promising medium- and long-term results. But is Ozaki the predecessor of this technique or is “all new is well forgotten old”? This review focuses on the historical aspects of the development of neocuspisidization of the aortic valve using autologous pericardium, the first interventions for valve reconstruction are mentioned, the evolution in the technique of preparation and fixation of the leaflets is reflected.

Keywords

Aortic valve • Aortic valve reconstruction • Autologous pericardium • Neocuspisidization • Ozaki method

Received: 01.10.2022; received in revised form: 29.10.2022; accepted: 17.11.2022

Список сокращений

АК – аортальный клапан

Введение

Протезирование – «золотой стандарт» хирургического лечения кальцифицированного стеноза аортального клапана (АК). Однако ни один тип искусственного клапана сердца не является идеальным: биологические протезы не требуют длительного приема антикоагулянтов, но менее долговечны, чем механические. Недостатки последних – повышенная тромбогенность и необходимость пожизненного приема варфарина с контролем международного нормализованного отношения [1]. За последнее десятилетие увеличилось количество вариантов лечения пороков АК, включая пластику, реконструкцию и замену. Различные методы, среди которых удлинение створок, создание неостворток, пластика пролабирующих створок, а также комиссуропластика для восстановления клапанов, технически освоены многими хирургами [2]. Одна из наиболее оптимальных тактик при поражениях АК заключается в реконструкции, повышающей его долговечность и освобождающей пациента от пожизненного приема антикоагулянтов [3].

Еще задолго до попытки V.O. Björk в 1963 г. реконструировать АК с помощью тефлоновых прокладок [4] и высказывания С.Р. Bailey в 1955 г. о том, что любые имплантируемые в полость сердца чужеродные ткани будут рано или поздно отторгаться [5], было предложено использовать аутоматериалы, в том числе аутоперикард. Аутологичный перикард благодаря доступности, простоте обработки и низкой стоимости регулярно применяют начиная с истоков кардиохирургии, однако из-за периодических сообщений о его склонности к ретракции и кальцификации общее мнение было негативным [6]. В 2011 г. профессор S. Ozaki описал процедуру неокуспидизации АК (англ. aortic valve

neocuspisidization, AVNeo) с использованием фиксированного глутаральдегидом аутоперикарда и специальных шаблонов у группы взрослых [7]. Сейчас процедура носит имя Ozaki, но является ли японский ученый родоначальником данного метода? В таблице суммированы данные о том, кто из предшественников пытался сделать неоствортки из перикарда и были ли эти попытки успешными. Цель данного обзора – анализ эволюции применения аутоперикарда в хирургии аортального клапана.

Стратегия поиска и отбора источников

Для поиска источников использовали базы данных PubMed, Web of Science, Google Scholar, Российский индекс научного цитирования. Анализировали статьи до июня 2022 г., содержащие релевантные извлекаемые данные о неокуспидизации и реконструкции АК, операции Ozaki. Исключали комментарии, тезисы конференций; исследования, в которых представлены неполные или неизвлекаемые данные.

Применение аутологичного перикарда в протезировании аортального клапана

В 1930-х гг. W.C. Wilson в опытах на митральном клапане у собак использовал полоски из аутоперикарда, который не вызвал воспаления и тромбообразования. Наблюдение длилось 14 мес. Со временем перикард покрывался клетками, похожими на эндотелиальные, демонстрировал способность к васкуляризации, становился более плотным и менее эластичным. Открытие показало возможность применения перикарда для имплантации в полость сердца [8]. Одним из первых аутоперикард в реконструкции АК людей стал использовать D.N. Ross [9]. В 1963 г. в журнале *Lancet* опубликована статья, в

которой автор описал 9 случаев лечения пациентов с недостаточностью АК. В одном случае больному со сращением и кальцинозом коронарных створок и ригидной укороченной некоронарной створкой выполнена реконструкция клапана аутоперикардом за счет подшивания его к свободному краю некоронарной створки и прилегающим комиссурам, а между коронарными створками проведена комиссуротомия. Пациент выздоровел без осложнений. В заключение D.N. Ross предлагает использовать аутоперикард в качестве альтернативы другим методам реконструкции, а в дополнение к статье со-

основные события в развитии протезирования аортального клапана из аутоперикарда

Main events in the development of aortic valve neocuspisidization using autologous pericardium

Хирург, год / Surgeon, year	Вклад в неокуспидизацию / Contribution to neocuspisidalization
W.C. Wilson [8], 1930	В опытах на митральном клапане у собак использовал полоски из аутоперикарда / In experiments involving mitral valves in dogs, he used strips of autologous pericardium
D.N. Ross [9], 1963	Выполнил реконструкцию клапана аутоперикардом за счет подшивания его к свободному краю некоронарной створки / He reconstructed the valve using autologous pericardium by suturing it to the free edge of the non-coronary leaflet
V.O. Björk [4], 1964	Выполнил неокуспидизацию АК с использованием аутологичного перикарда, так как из-за узкого корня аорты было невозможно имплантировать шаровый протез Starr – Edwards / He performed AV neocuspisidalization using autologous pericardium, since it was impossible to implant a Starr-Edwards balloon prosthesis due to the narrow aortic root
W.S. Edwards [10], 1969	Обращает тщательное внимание на процесс изготовления створки, определение размеров, создание форм, сайзеров и описывает процесс фиксации неостворок на место АК / He draws attention to the process of preparing the leaflets, sizing, creating shapes, using sizers, and describes the process of securing the neocusp in place of AV
H.T. Bahnsen [11], 1970	Один из первых выполнил неокуспидализацию АК у ребенка; разработал пульсовый дубликатор для тестирования только что созданного клапана / He is one of the first to perform neocuspisidalization of AV in a child; he also developed a pulse duplicator to test the newly created valve
J.W. Love [12], 1986	Модернизировав лабораторный метод обработки гетерогraftов A.F. Carpentier, разработал интраоперационный способ подготовки перикарда для неокуспидализации. Так, чтобы устранить проблемы ретракции и рубцевания, ученый погружал ткань перикарда в 0,6% глутаральдегид на 10 мин / Having modernized the A.F. Carpentier's laboratory method of heterograft processing, he developed an intraoperative method of preparation of autologous pericardium for neocuspisidalization. Thus, he immersed pericardial tissue in 0.6% glutaraldehyde for 10 minutes to eliminate retraction and scarring
R.J.V. Batusta, 1987	Предложил высекать из обработанного телячьего перикарда единую пластину в форме трехстворок и фиксировать ее на место АК / He suggested cutting out a single three-leaflets shaped patch (calf pericardium) and fixing it in place of AV
C.M.G. Duran [13], 1995	Используя технику R.J.V. Batusta, занимался неокуспидализацией АК аутоперикардом у людей / Using the technique of R.J.V. Batusta, he performed AV neocuspisidalization using autologous pericardium in humans
V.C. Gasparyan [14], 1999	Привел формулы расчета и измерения длины свободного края, высоты створки, радиус прикрепленного края и высоты комиссюры, изначально опираясь только на среднее межкомиссуральное расстояние / He provided formulas for calculating and measuring free edge length, leaflet height, attached edge radius, and commissure height, initially relying only on the average intercommissural distance
K.M. John Chan [15], 2011	Разработал систему, позволяющую имплантировать неостворки единым пластом, напоминающим бескаркасный клапан / He developed a system that enables truly stentless autologous pericardial aortic valve replacement
S. Ozaki [7], 2011	Предложил оригинальную методику полного восстановления АК из аутоперикарда: для измерения межкомиссуральных расстояний используют оригинальные измерители, каждому межкомиссуральному расстоянию соответствует шаблон определенного размера. Отличие данной методики в том, что три створки из аутоперикарда пришиваются независимо друг от друга и могут быть разных размеров / He proposed an original technique of aortic valve repair using autologous pericardium: original calipers are used to measure the intercommissural distances, each intercommissural distance corresponds to a template of a certain size. The novelty of this technique lies in 3 autologous differently sized pericardial leaflets being sewn independently
R. Komarov, 2021 [16, 17]	Протезирование АК симметричными лоскутами аутоперикарда без применения шаблонов с использованием формулы зависимости размера створки от диаметра фиброзного кольца / He performed AV repair with symmetrical autologous pericardial cusps without templates, using the formula for correlation between the size of the leaflet and the diameter of the annulus

*Примечание: АК – аортальный клапан.
Note: AV – aortic valve.*

общает, что выполнил полную реконструкцию АК с помощью аутоперикарда в других операциях. К сожалению, автор не приводит какие-либо результаты в последующих работах.

В июне 1964 г. в журнале *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* вышла статья шведского кардиохирурга V.O. Björk, в которой он представил опыт лечения 15 пациентов с помощью формирования неостворок [4]. Двум больным выполнена неокуспидизация АК с использованием аутологичного перикарда, так как из-за узкого корня аорты было невозможно имплантировать шаровый протез Starr – Edwards. Первый пациент скончался спустя 5 мес., второму через 3,5 мес. проведено протезирование, так как, по словам автора, изначально неверная имплантация створок привела к регургитации, вследствие чего через расширенный корень аорты стало возможно имплантировать протез. На обоих клапанах была обнаружена соединительная ткань в несколько параллельных слоев, которые различались по внешнему виду. Один слой состоял из соединительной ткани, под ней располагалась тонкая эластичная мембрана. На поверхности неостворок встречалось несколько эндотелизированных участков. В контакте с шовным материалом наблюдались гранулемы инородного тела. На поверхности были мелкозернистые кальцификаты и тромбы. Участки фибрина обнаружены в соединительной ткани, особенно на поверхности. V.O. Björk пришел к выводу, что неостворки из аутоперикарда непригодны для реконструкции, так как в двух случаях зарегистрировано быстрое отложение кальция.

Одна из наиболее важных работ, наглядно демонстрирующих эволюцию хирургии АК аутоперикардом, опубликована в 1969 г. W.S. Edwards [10]. В работе автор рассуждает о том, что проблемы тромбоэмболии, гемолиза и дисфункция шарикового протеза Starr – Edwards побуждают ученых искать новые способы, методы и материалы для восстановления функциональности АК. Так, опираясь на успешный опыт A. Senning в реконструкции АК с помощью аутофасции при отсутствии каких-либо осложнений [18], W.S. Edwards продолжает использовать аутоперикард, но обращает тщательное внимание на процесс изготовления створки, определение размеров, создание форм, сайзеров и описывает процесс фиксации неостворок на место АК. Надежный трехстворчатый клапан любого размера может быть изготовлен, если свободные края трех створок имеют длину, точно равную друг другу и наружному диаметру аорты в точке, расположенной немного выше нативных комиссур, а точки прикрепления новых комиссур располагаются на одинаковом расстоянии друг от друга по окружности и на 1 см выше нативной комиссуры. Одной из основных проблем, осложняющих использование аутоматериала в качестве протеза АК, является раз-

рыв швов вдоль линии крепления. Об этом писали A. Senning [18], L.R. Sauvage [19] и V.O. Bjork [4]. Автор предполагает, что двойной ряд швов может предотвратить или значительно уменьшить это осложнение.

Одним из первых неокуспидизацию АК у ребенка выполнил H.T. Bahnsen в 1970 г. [11]. Хирургу удалось заменить все три створки АК с использованием аутологичного перикарда у 9-летнего ребенка с врожденной аортальной регургитацией. Автор сообщает об удовлетворительном самочувствии ребенка спустя 4,5 года после операции. Заслуга американского ученого также заключается в разработке пульсового дубликатора для тестирования только что созданного клапана. Сам автор подчеркивает важность в позиционировании свободного края створки, указывая на прямую зависимость створок друг от друга: чтобы каждая поддерживала соседнюю и одна створка не опускалась ниже других. Такое возможно, если свободный край одной из них слишком длинный. Правильное сближение и подвешивание трудно визуализировать в открытой аорте даже при нормальных нативных створках, но можно легко увидеть в пульс-дубликаторе. С помощью пульс-дубликатора удалось выяснить, что недостаточный размер створок приводит к регургитации, а избыточный мешает нормальному открытию и создает высокий градиент давления на клапане. Оценив важность расчета оптимального размера створки для каждого пациента, авторы разработали систему измерителей и специальные пинцеты, имеющие форму створок, с зубцами по краям для удобной фиксации аутотканей и выкраивания соответствующего размера.

Результаты ранних работ с клапанами из аутогенной ткани, сшитыми вручную, без обработки, повторенных многими группами кардиохирургов, в целом можно считать неудовлетворительными [20]. Ткани были склонны к утолщению и ретракции, а эндокардит – распространенным осложнением. A. Senning, комментируя этот опыт в ранних [21] и поздних работах, отметил, что 18 из 90 пациентов были живы, а 13 из 18 выживших имели нормально функционирующие протезы даже через 15 лет, что тем самым доказывает, что клапан из аутогенной ткани может успешно функционировать в течение длительного времени [22]. Несмотря на прогрессивность методики, некоторые ученые описали ряд недостатков. Так, еще в 1960 г. W.H. Muller и коллеги предупреждали, что не следует делать неостворки слишком большими, чтобы избежать закрытия ими устья коронарных артерий [23]. Также недавно подтверждено то, что заметили почти полстолетия назад: у 12,5% пациентов с некорректными по размеру неостворками происходит тромбоз [24]. Задолго до введения в практику TAVI, повсеместного использования ЭхоКГ и благодаря работе H.T. Bahnsen [11]

ученые пришли к выводу: чтобы избежать этих осложнений, нужно сделать неостворки настолько маленькими, насколько это возможно для нормальной функции АК без регургитации.

Настоящая революция случилась в 1986 г., когда J.W. Love разработал метод подготовки перикарда для неокуспидизации [12]. Так, ученый погрузил ткань перикарда в 0,6% глутаральдегид на 10 мин, чтобы устраниить проблемы ретракции и рубцевания (сейчас этот раствор называется именем Carpentier). В опытах *in vitro* вновь созданный клапан отработал 800 млн циклов, а в опытах на овцах за полгода клапан не потерял в прочности и не был деформирован. В дальнейшем J.W. Love опубликовал еще ряд работ [20], в которых поделился опытом модификации своего метода и полученными отдаленными результатами, но именно первая процедура подготовки перикарда позже вдохновила С.М. Duran использовать обработанный глутаральдегидом аутологичный перикард при восстановлении АК [6].

C. Duran описал методику расширяющей пластики створок АК с помощью аутоперикарда, обработанного 0,65% глутаральдегидом. По мнению автора, небольшое количество случаев и отсутствие адекватной защиты миокарда, вероятно, привело к неудовлетворительным результатам, что не позволяет сделать какие-либо выводы. Более значительным представляется негативный опыт применения аутологичной широкой фасции, описанный A. Senning [18], свидетельствующий о важности предварительной обработки ткани. Так, клапаны с активной инфекцией, кальцификацией, двусторчатые или с неподходящей анатомией иссекались и заменялись протезом, но клапаны с выраженной регургитацией из-за утолщения и грубой ретракции более половины площади створки были кандидатами на удлинение створок, так называемую реконструкцию. В этих клапанах утолщенную часть створки резецировали, оставляя 5-миллиметровый край створки ткани. Затем прямоугольную полоску обработанного глутаральдегидом перикарда разрезали трехстворчатым способом и подшивали к остаткам створки с помощью натянутого проленового шва 4–0, который начинался в средней точке каждой створки. Новые комиссуры были прикреплены к стенке аорты на 1 см выше с помощью швов, проведенных через стенку и завязанных поверх с внешней стороны.

В заключение С.М.Г. Duran предостерегает, что наблюдение за этой группой пациентов все еще слишком короткое для получения значимых долгосрочных результатов. Тем не менее цель его отчета – показать, что для больных, у которых антикоагуляция представляет собой серьезную проблему, консервативная операция на АК может быть выполнена в большом проценте случаев. Это особен-

но актуально для тех пациентов, которые успешно перенесли восстановление митрального клапана. В 1995 г. С.М.Г. Duran и соавт. сообщили об отсутствии периоперационной летальности и удовлетворительных гемодинамических показателях в течение 66 мес. наблюдения [13, 25]. Створки из аутоперикарда имели наилучшие гемодинамические характеристики, были менее подвержены дегенеративным изменениям и утолщению, а градиент давления был ниже, чем при использовании ксеноперикарда. Тромбоэмбологических событий не отмечено, что в очередной раз доказало отсутствие потребности в применении непрямых пероральных антикоагулянтов у этой группы больных. В 1998 г. С.М.Г. Duran и коллеги [26] описали отдаленные эхокардиографические показатели: выживаемость и отсутствие структурных нарушений через 8 лет составили 91 и 97% соответственно. Последнее допплеровское эхокардиографическое исследование показало первую степень регургитации и средний трансклапанный градиент на клапане (7,7 мм рт. ст.). Тромбоэмбологических событий не наблюдалось. В 2005 г. исследователи опубликовали результаты 16-летнего наблюдения [27] этих же больных. Выживаемость и отсутствие структурных нарушений через 16 лет составили 85 и 78% соответственно. Авторы пришли к выводу, что гемодинамические показатели удовлетворительные; долгосрочные результаты приемлемы и сравнимы по крайней мере с бескаркасным протезированием АК (если не лучше), учитывая более длительное наблюдение и более молодых пациентов; в данной методике может быть использован или бычий, или аутологичный перикард. Аутологичный перикард, однако, более доступный и менее недорогой, но, если его нет в наличии, возможно использовать бычий (ксено) перикард.

Также весомый вклад в развитие неокуспидизации АК из аутоперикарда внес V.C. Gasparyan. В работах 1999 [14] и 2000 [28] гг. ученый описал свой метод образования неостворок, обращая внимание на размеры и геометрические соотношения АК человека в зависимости от давления. Геометрию корня аорты ученый представляет как усеченный конус, который во время систолы меняет конфигурацию с конической на цилиндрическую. В диастолу происходит обратное действие – в это время створки наклоняются в сторону желудочка. В своих работах V.C. Gasparyan приводит формулы расчета и измерения длины свободного края, высоты створки, радиус прикрепленного края и высоты комиссуры, изначально опираясь только на среднее межкомиссуральное расстояние, а также технику фиксации заплаты к фиброзному кольцу АК. Описанный метод дешевле, проще и воспроизводимее, так как шаблоны не нужны, а все параметры заплаты можно рассчитать с помощью простых формул.

Недостатком способа является отсутствие описанных в литературе результатов применения данной методики в клинической практике (кроме статьи V.C. Gasparyan 2020 г. [29]).

Заслуживают внимания работы K.-H. Kim [30] и H.F. Lausberg [31], изданные в 2002 и 2006 гг. соответственно. Авторы произвели частичную реконструкцию клапана аутоперикардом: интраоперационно оценивали клапан и при необходимости выполняли неокуспидизацию только одной створки, а при фенестрациях створок выполняли их пластику заплатой из обработанного аутоперикарда.

Собственный метод неокуспидизации предложил K.M. John Chan [15] в 2011 г. Автор разработал систему, позволяющую имплантировать неостворки единым пластом, напоминающим бескаркасный клапан. С помощью специальных инструментов (CardioMend) определялся размер синотубулярного соединения, перикард фиксировался на основе, поверх перикарда помещался режущий нож подходящего размера, который разрезал перикард до необходимого размера в форме трилистника. Разрезанный перикард устанавливали на держатель ткани для облегчения его подшивания к стенке аорты.

В 2011 г. S. Ozaki с предложил оригинальную методику полного восстановления АК из аутоперикарда [7]. Технологию возможно применять при широком спектре заболеваний АК, включающих аортальный стеноз, аортальную недостаточность, инфекционный эндокардит как нативного клапана, так и протеза, аннулоаортальную эктазию. Именно этот метод лежит в основе многих модификаций, поскольку Ozaki единственному удалось представить успешные отдаленные результаты своей методики [32, 33]. Оригинальный метод Ozaki заключается в иссечении створок патологического клапана, выкраивании неостворок из фиксированного в 0,6% растворе глутаральдегида аутоперикарда по специально разработанным шаблонам и пришиванию их в позицию удаленных створок. Для измерения межкомиссуральных расстояний используют оригинальные измерители. Каждому межкомиссуральному расстоянию соответствует шаблон определенного размера. Отличие данной методики в том, что три створки из аутоперикарда пришиваются независимо друг от друга и могут быть разных размеров. Авторы считают, что независимая замена створок более эффективна в сохранении естественных движений кольца АК и координации между работой левого желудочка, кольцом аорты и синусами Вальсальвы.

Существует несколько модификаций операции Ozaki. Авторские методики, смысл которых заключается в полной реконструкции АК из аутоперикарда, различаются видами измерителей и шаблонов. В работах российских специалистов проведен глубокий анализ строения корня аорты, в результате которого

обнаружена зависимость длины и высоты створки от диаметра фиброзного кольца, что позволяет выполнять протезирование АК симметричными створками из аутоперикарда без шаблонов – с опорой лишь на анатомическое строение корня аорты. Ближайшие результаты не уступают в гемодинамике, в том числе методу S. Ozaki, но отличие заключается в том, что при данном типе операции не требуется наличие сизеров и макетов. Также метод S. Ozaki не предусматривает неокуспидизацию у пациентов с широким фиброзным кольцом и/или аневризмой восходящей аорты. Однако в 2019 г. R. Komarov опубликовал технологию комбинированной реконструкции под названием *Russian conduit*, сочетающей процедуры Bentall и Ozaki [34]. После предварительных измерений обработанные неостворки вшивали в синтетический сосудистый протез, после чего выполняли имплантацию всей конструкции в корень аорты, аналогично процедуре Bentall. Автор указывает на положительные ранние послеоперационные гемодинамические показатели, отсутствие летальности и осложнений. За время практики отечественными хирургами сформировано понимание неокуспидизации, что позволяет разрабатывать новые модификации и тем самым подготавливать перикард в более быстрые сроки, уменьшать время искусственного кровообращения, ишемии миокарда, а также трансклапанный градиент и степень регургитации.

Заключение

Корень аорты является анатомически совершенной и пространственно сложной структурой; каждый компонент корня хоть и прост анатомически, в комплексе представляет собой удивительную инженерную конструкцию. Это обеспечивает пульсовой односторонний характер тока крови с сохранением ламинарного потока, минимальное сопротивление и наименьшее возможное напряжение и повреждение тканей при различных гемодинамических условиях. Ни один аналог нативного клапана не может также надежно выполнять свою функцию. Однако многообещающие среднесрочные результаты многочисленных исследований, выполненных хирургами по всему миру, подтверждают эффективность методики протезирования АК из аутоперикарда. Несмотря на значительное число способов восстановления АК, каждый метод имеет плюсы и минусы. Исходя из этого можно сделать вывод о том, что идеального способа замены клапана аорты еще не придумано и перед нами открыты огромные горизонты в разработке новых или усовершенствований старых методов реконструктивной хирургии.

Конфликт интересов

Р.Н. Комаров заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.И. Ткачёв заявляет об отсутствии

конфликта интересов. В.А. Савина заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.В. Чернявский заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.В. Дракина заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.М. Исмаилбаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.С. Ленковец заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.К. Ногинов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторах

Комаров Роман Николаевич, доктор медицинских наук, профессор директор клиники аортальной и сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3904-6415

Ткачёв Максим Игоревич, аспирант кафедры факультетской хирургии № 1 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2252-7773

Савина Виктория Александровна, студент 4-го курса федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7711-1994

Чернявский Станислав Вячеславович, кандидат медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург, заведующий кардиохирургическим отделением университетской клинической больницы № 1 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1564-9182

Дракина Ольга Викторовна, кандидат медицинских наук доцент кафедры ОХиТА федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1038-2589

Исмаилбаев Алишер Маккамджанович, кандидат медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8545-3276

Ленковец Марина, аспирант кафедры факультетской хирургии № 1 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9671-9524

Финансирование

Работа поддержана грантом Сеченовского Университета в рамках открытого конкурса развития инновационных научных школ по теме «Неокуспидизация аортального клапана аутоперикардом без использования шаблонов. Биологический клапан из гомоперикарда».

Author Information Form

Komarov Roman N., PhD, Professor, Director of the Aortic and Cardiovascular Surgery Clinic, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3904-6415

Tkachev Maxim I., Postgraduate Student, Department of Advanced Surgery No. 1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2252-7773

Savina Victoria A., 4th year student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7711-1994

Chernyavsky Stanislav V., PhD, Cardiovascular Surgeon, Head of the Cardiac Surgery Department, University Clinical Hospital No. 1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7381-7925

Drakina Olga V., PhD, Associate Professor at the Department of Surgery and Topographic Anatomy, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1038-2589

Ismailbayev Alisher M., PhD, Cardiovascular Surgeon, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8545-3276

Lenkovets Marina, Postgraduate Student, Department of Advanced Surgery No. 1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9671-9524

Ногинов Владимир Константинович, врач – сердечно-сосудистый хирург государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Российская Федерация; ORCID 0000-0002-0476-2120

Noginov Vladimir K., Cardiovascular Surgeon at the State Budgetary Healthcare Institution “Leningrad Regional Clinical Hospital”, St. Petersburg, Russian Federation; ORCID 0000-0002-0476-2120

Вклад авторов в статью

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

TMI – получение и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

ChSV – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

IAM – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Otto C.M., Nishimura R.A., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P., Gentile F., Jneid H., Krieger E.V., Mack M., McLeod C., O'Gara P.T., Rigolin V.H., Sundt T.M., Thompson A., Toly C. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2021;143(5):e35-e71.. doi: 10.1161/CIR.0000000000000932.
2. Baird C.W., Marathe S.P., Del Nido P.J. Aortic valve neo-cuspidation using the Ozaki technique for acquired and congenital disease: where does this procedure currently stand? Indian J Thorac Cardiovasc Surg. 2020;36(Suppl 1):113-122. doi: 10.1007/s12055-019-00917-9.
3. Aicher D., Fries R., Rodionycheva S., Schmidt K., Langer F., Schäfers H.-J. Aortic valve repair leads to a low incidence of valve-related complications. Eur J Cardiothorac Surg. 2010;37(1):127-132. doi:10.1016/j.ejcts.2009.06.021
4. Bjoerk V.O., Hultquist G. Teflon and pericardial aortic valve prostheses. J Thorac cardiovasc Surg. 1964;47:693-701.
5. Bailey C.P., Likoff W. The surgical treatment of aortic insufficiency. Ann Intern Med. 1955;42(2):388-416. doi:10.7326/0003-4819-42-2-388
6. Duran C.M., Gometza B., Kumar N., Gallo R., Martin-Duran R. Aortic valve replacement with freehand autologous pericardium. J Thorac Cardiovasc Surg. 1995;110(2):511-516. doi:10.1016/S0022-5223(95)70248-2
7. Ozaki S., Kawase I., Yamashita H., Uchida S., Nozawa Y., Matsuyama T., Takatoh M., Hagiwara S. Aortic valve reconstruction using self-developed aortic valve plasty system in aortic valve disease. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2011;12(4):550-553. doi:10.1510/icvts.2010.253682
8. Комаров Р., Симонян А., Борисов И., Далинин В., Исмаилбаев А., Курасов Н., Щеглов М. История применения аутологичных материалов в хирургии аортального клапана. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2021; 25(3): 106–115. doi:10.21688/1681-3472-2021-3-106-115
9. Ross D.N. Surgical reconstruction of the aortic valve. Lancet. 1963;281(7281):571-574. doi:10.1016/S0140-6736(63)92687-4
10. Edwards W.S. Aortic valve replacement with autogenous tissue. Ann Thorac Surg. 1969;8(2):126-132. doi:10.1016/s0003-4975(10)66219-4
11. Bahnsen H.T., Hardesty R.L., Baker L.D. Jr., Brooks D.H., Gall D.A. Fabrication and evaluation of tissue leaflets for aortic and mitral valve replacement. Ann Surg. 1970;171(6):939-947. doi:10.1097/00000658-197006010-00015
12. Love J.W., Calvin J.H., Phelan R.F., Love C.S. Rapid intraoperative fabrication of an autologous tissue heart valve: a new technique. In: Bodnar E., Yacoub M., editors. Biologic and bioprosthetic valves; proceeding of the Third International Symposium on Cardiac Bioprostheses. New York: Yorke Medical Books; 1986. pp. 691-698.
13. Duran C.M.G., Gallo R., Kumar N. Aortic valve replacement with autologous pericardium: surgical technique. J Card Surg. 1995;10(1):1-9. doi:10.1111/j.1540-8191.1995.tb00582.x
14. Gasparyan V.C. Reconstruction of the aortic valve with autologous pericardium: an experimental study. J Thorac Cardiovasc Surg. 1999;117(1):197-198. doi:10.1016/s0022-5223(99)70493-9
15. John Chan K.M., Rahman-Haley S., Mittal T.K., Gavino J.A., Dreyfus G.D. Truly stentless autologous pericardial aortic valve replacement: an alternative to standard aortic valve

- replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(1):276-283. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.09.038
16. Комаров Р.Н., Катков А.И., Одинокова С.Н. Современные анатомические представления о строении корня аорты с точки зрения практикующего хирурга. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2019;12(5):433-440. doi:10.17116/kardio201912051433
17. Комаров Р.Н., Николенко В.Н., Одинокова С.Н., Катков А.И., Пузенко Д.В. Способ неокуспидизации аортального клапана. Патентообладатель ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Патент RU 2741253 Российская Федерация.
18. Senning A. Fascia lata replacement of aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1967;54(4):465-470.
19. Sauvage L.R., Wood S.J., Berger K.E., Campbell A.A. Autologous pericardium for mitral leaflet advancement. Findings in the human after 56 months. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1966;52(6):849-54.
20. Love C.S., Love J.W. The autogenous tissue heart valve: current status. *J Card Surg.* 1991;6(4):499-507. doi:10.1111/j.1540-1911.1991.tb00351.x
21. Senning A., Rothlin M. Reconstruction of the aortic valve with fascia lata. Initial and long term results. *Vasc Surg.* 1973;7(1):29-35. doi:10.1177/153857447300700104
22. Rothlin M.E., Egloff L., Kugelmeier J., Turina M., Senning A. Reoperations after valvular heart surgery: indications and late results. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1980;28(2):71-6. doi:10.1055/s-2007-1022055.
23. Muller W.H., Warren W.D., Dammann J.F., Beckwith J.R., Wood J.E. Surgical relief of aortic insufficiency by direct operation on the aortic valve. *Circulation.* 1960;21:587-97. doi:10.1161/01.cir.21.4.587.
24. Hayama H., Suzuki M., Hashimoto G., Makino K., Isekame Y., Yamashita H., Ono T., Iijima R., Hara H., Moroi M. Early detection of possible leaflet thrombosis after aortic valve neo-cuspidization surgery using autologous pericardium. In: 2018 ASE 29th Annual Scientific Sessions. *J. Am.Soc. Echocardiogr.* 2018; 31(6): B62. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.04.01>
25. Bjørnstad K., Duran R.M., Nassau K.G., Gometza B., Hatle L.K., Duran C.M.G. Clinical and echocardiographic follow-up after aortic valve reconstruction with bovine or autologous pericardium. *Am Heart J.* 1996;132(6):1173-1178. doi:10.1016/S0002-8703(96)90460-3
26. Duran C.M., Gometza B., Shahid M., Al-Halees Z. Treated bovine and autologous pericardium for aortic valve reconstruction. *Ann Thorac Surg.* 1998;66(6 Suppl):S166-S169. doi:10.1016/S0003-4975(98)01030-3
27. Al Halees Z., Al Shahid M., Al Sanei A., Sallehuddin A., Duran C. Up to 16 years follow-up of aortic valve reconstruction with pericardium: a stentless readily available cheap valve? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;28(2):200-205. doi:10.1016/j.ejcts.2005.04.041
28. Gasparyan V.C. Method of determination of aortic valve parameters for its reconstruction with autopericardium: An experimental study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;119(2):386-7. doi:10.1016/S0022-5223(00)70200-5.
29. Gasparyan V. Gasparyan Method of Total Autologous Reconstruction of the Aortic Valve. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2020;35(5):821-823. doi: 10.21470/1678-9741-2020-0197.
30. Ahn H., Kim K.H., Kim Y.J. Midterm result of leaflet extension technique in aortic regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;21(3):465-9. doi: 10.1016/s1010-7940(01)01150-2.
31. Lausberg H.F., Aicher D., Langer F., Schäfers H.-J. Aortic valve repair with autologous pericardial patch. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30(2):244-249. doi:10.1016/j.ejcts.2006.04.031
32. Ozaki S., Kawase I., Yamashita H., Uchida S., Nozawa Y., Takatoh M., Hagiwara S. A total of 404 cases of aortic valve reconstruction with glutaraldehyde-treated autologous pericardium. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(1):301-306. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.11.012
33. Ozaki S. Ozaki procedure: 1,100 patients with up to 12 years of follow-up. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg.* 2019;27(4):454. doi:10.5606/tgkdc.ergisi.2019.01904
34. Komarov R., Chernov I., Enginoev S., Sá M.P.B.O., Tarasov D. The Russian Conduit – Combining Bentall and Ozaki Procedures for Concomitant Ascending Aorta Replacement and Aortic Valve Neocuspization. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2019;34(5):618-623. doi: 10.21470/1678-9741-2019-0329

REFERENCES

1. Otto C.M., Nishimura R.A., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P., Gentile F., Jneid H., Krieger E.V., Mack M., McLeod C., O'Gara P.T., Rigolin V.H., Sundt T.M., Thompson A., Toly C. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2021;143(5):e35-e71.. doi: 10.1161/CIR.0000000000000932.
2. Baird C.W., Marathe S.P., Del Nido P.J. Aortic valve neo-cuspidation using the Ozaki technique for acquired and congenital disease: where does this procedure currently stand? *Indian J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;36(Suppl 1):113-122. doi: 10.1007/s12055-019-00917-9.
3. Aicher D., Fries R., Rodionycheva S., Schmidt K., Langer F., Schäfers H.-J. Aortic valve repair leads to a low incidence of valve-related complications. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37(1):127-132. doi:10.1016/j.ejcts.2009.06.021
4. Bjoerk V.O., Hultquist G. Teflon and pericardial aortic valve prostheses. *J Thorac cardiovasc Surg.* 1964;47:693-701.
5. Bailey C.P., Likoff W. The surgical treatment of aortic insufficiency. *Ann Intern Med.* 1955;42(2):388-416. doi:10.7326/0003-4819-42-2-388
6. Duran C.M., Gometza B., Kumar N., Gallo R., Martin-Duran R. Aortic valve replacement with freehand autologous pericardium. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;110(2):511-516. doi:10.1016/S0022-5223(95)70248-2
7. Ozaki S., Kawase I., Yamashita H., Uchida S., Nozawa Y., Matsuyama T., Takatoh M., Hagiwara S. Aortic valve reconstruction using self-developed aortic valve plasty system in aortic valve disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;12(4):550-553. doi:10.1510/icvts.2010.253682
8. Komarov R., Simonyan A., Borisov I., Dalinin, V., Ismailbaev A., Kurasov N., Tcheglov M. History of the use of autologous materials in aortic valve surgery. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya.* 2021; 25 (2): 106-115. doi: 10.21688/1681-3472-2021-3-106-115. (In Russian)
9. Ross D.N. Surgical reconstruction of the aortic valve. *Lancet.* 1963;281(7281):571-574. doi:10.1016/S0140-6736(63)92687-4
10. Edwards W.S. Aortic valve replacement with autogenous tissue. *Ann Thorac Surg.* 1969;8(2):126-132. doi:10.1016/s0003-4975(10)66219-4
11. Bahnsen H.T., Hardesty R.L., Baker L.D. Jr., Brooks D.H., Gall D.A. Fabrication and evaluation of tissue leaflets for aortic and mitral valve replacement. *Ann Surg.* 1970;171(6):939-947. doi:10.1097/00000658-197006010-00015
12. Love J.W., Calvin J.H., Phelan R.F., Love C.S. Rapid intraoperative fabrication of an autologous tissue heart valve: a new technique. In: Bodnar E., Yacoub M., editors. *Biologic and bioprosthetic valves; proceeding of the Third International Symposium on Cardiac Bioprostheses.* New York: Yorke Medical Books; 1986. pp. 691-698.
13. Duran C.M.G., Gallo R., Kumar N. Aortic valve

116 History of aortic valve neocuspisidization with autologous pericardium

- replacement with autologous pericardium: surgical technique. *J Card Surg.* 1995;10(1):1-9. doi:10.1111/j.1540-8191.1995.tb00582.x
14. Gasparyan V.C. Reconstruction of the aortic valve with autologous pericardium: an experimental study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;117(1):197-198. doi:10.1016/s0022-5223(99)70493-9
15. John Chan K.M., Rahman-Haley S., Mittal T.K., Gavino J.A., Dreyfus G.D. Truly stentless autologous pericardial aortic valve replacement: an alternative to standard aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(1):276-283. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.09.038
16. Komarov R.N., Katkov A.I., Odinokova S.N. Current anatomical ideas about the aortic root structure from surgical point of view. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya.* 2019;12(5):433-440. doi:10.17116/kardio201912051433 (In Russian)
17. Komarov R.N., Nikolenko V.N., Odinokova S.N., Katkov A.I., Puzenko D.V. Sposob neokuspisidizatsii aortal'nogo klapana. Patent obladatel' FGAOU VO «Pervyj MG MU im. I.M. Sechenova». Patent RU 2741253 Rossijskaya Federaciya. (In Russian)
18. Senning A. Fascia lata replacement of aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1967;54(4):465-470.
19. Sauvage L.R., Wood S.J., Berger K.E., Campbell A.A. Autologous pericardium for mitral leaflet advancement. Findings in the human after 56 months. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1966;52(6):849-54.
20. Love C.S., Love J.W. The autogenous tissue heart valve: current status. *J Card Surg.* 1991;6(4):499-507. doi:10.1111/j.1540-191.1991.tb00351.x
21. Senning A., Rothlin M. Reconstruction of the aortic valve with fascia lata. Initial and long term results. *Vasc Surg.* 1973;7(1):29-35. doi:10.1177/153857447300700104
22. Rothlin M.E., Egloff L., Kugelmeier J., Turina M., Senning A. Reoperations after valvular heart surgery: indications and late results. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1980;28(2):71-6. doi:10.1055/s-2007-1022055.
23. Muller W.H., Warren W.D., Dammann J.F., Beckwith J.R., Wood J.E. Surgical relief of aortic insufficiency by direct operation on the aortic valve. *Circulation.* 1960;21:587-97. doi:10.1161/01.cir.21.4.587.
24. Hayama H., Suzuki M., Hashimoto G., Makino K., Isekame Y., Yamashita H., Ono T., Iijima R., Hara H., Moroi M. Early detection of possible leaflet thrombosis after aortic valve neo-cuspisidization surgery using autologous pericardium. In: 2018 ASE 29th Annual Scientific Sessions. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2018; 31(6): B62. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.04.01>
25. Bjørnstad K., Duran R.M., Nassau K.G., Gometza B., Hatle L.K., Duran C.M.G. Clinical and echocardiographic follow-up after aortic valve reconstruction with bovine or autologous pericardium. *Am Heart J.* 1996;132(6):1173-1178. doi:10.1016/S0002-8703(96)90460-3
26. Duran C.M., Gometza B., Shahid M., Al-Halees Z. Treated bovine and autologous pericardium for aortic valve reconstruction. *Ann Thorac Surg.* 1998;66(6 Suppl):S166-S169. doi:10.1016/S0003-4975(98)01030-3
27. Al Halees Z., Al Shahid M., Al Sanei A., Sallehuddin A., Duran C. Up to 16 years follow-up of aortic valve reconstruction with pericardium: a stentless readily available cheap valve? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;28(2):200-205. doi:10.1016/j.ejcts.2005.04.041
28. Gasparyan V.C. Method of determination of aortic valve parameters for its reconstruction with autopericardium: An experimental study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;119(2):386-7. doi:10.1016/S0022-5223(00)70200-5.
29. Gasparyan V. Gasparyan Method of Total Autologous Reconstruction of the Aortic Valve. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2020;35(5):821-823. doi: 10.21470/1678-9741-2020-0197.
30. Ahn H., Kim K.H., Kim Y.J. Midterm result of leaflet extension technique in aortic regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;21(3):465-9. doi: 10.1016/s1010-7940(01)01150-2.
31. Lausberg H.F., Aicher D., Langer F., Schäfers H.-J. Aortic valve repair with autologous pericardial patch. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30(2):244-249. doi:10.1016/j.ejcts.2006.04.031
32. Ozaki S., Kawase I., Yamashita H., Uchida S., Nozawa Y., Takatoh M., Hagiwara S. A total of 404 cases of aortic valve reconstruction with glutaraldehyde-treated autologous pericardium. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(1):301-306. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.11.012
33. Ozaki S. Ozaki procedure: 1,100 patients with up to 12 years of follow-up. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg.* 2019;27(4):454. doi:10.5606/tgkdc.ergisi.2019.01904
34. Komarov R., Chernov I., Enginoev S., Sá M.P.B.O., Tarasov D. The Russian Conduit – Combining Bentall and Ozaki Procedures for Concomitant Ascending Aorta Replacement and Aortic Valve Neocuspisidization. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2019;34(5):618-623. doi: 10.21470/1678-9741-2019-0329

Для цитирования: Комаров Р.Н., Ткачев М.И., Савина В.А., Чернявский С.В., Дракина О.В., Исмаилбаев А.М., Ленковец М., Ногинов В.К. Исторические аспекты протезирования аортального клапана аутоперикардом: всё ли мы знаем? Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(1): 107-116. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-107-116

To cite: Komarov R.N., Tkachev M.I., Savina V.A., Chernyavsky S.V., Drakina O.V., Ismailbayev A.M., Lenkovets M., Noginov V.K. Historical aspects of aortic valve replacement using autologous pericardium: do we know everything? Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(1): 107-116. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-107-116

РЕДАКЦИОННЫЙ КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ «ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА АУТОПЕРИКАРДОМ: ВСЁ ЛИ МЫ ЗНАЕМ?»

Работа посвящена одной из ключевых проблем современной кардиохирургии – выбору оптимального имплантата для замещения аортального клапана. Авторы описали историю развития технологии неокуспидализации створок аортального клапана, которая на сегодняшний день широко востребована в хирургии клапанных пороков сердца. Однако, несмотря на совершенствование технических аспектов процедуры на протяжении многих лет с доведением до ее четкой пошаговой инструкции японским профессором Shigeyuki Ozaki, вопрос долговечности использования биологической ткани остается нерешенным. Разная толщина аутоперикарда (тонкий на аорте и более плотный ближе к диафрагме) значительно затрудняет возможность изготовления створок из одинакового материала. Вопрос интраоперационной консервации перикарда также остается открытым вследствие различия подходов к определению времени экспозиции перикарда и концентрации раствора глутаральдегида.

Крайне актуальным остается вопрос предполагаемой повторной операции у пациента с иссеченным перикардом, при этом мы всегда подразуме-

ваем, что такое вмешательство в частности весьма вероятно при использовании биологической ткани у лиц молодого возраста. Для данного вмешательства характерен диссонанс в выборе кандидатов: молодая когорта больных имеет повышенный риск дегенерации биологического материала, при этом возрастные пациенты, кандидаты на имплантацию биологического протеза, как правило, характеризуются наличием коморбидных патологий и увеличением времени пережатия аорты при выполнении неокуспидализации.

Важно отметить, что описываемая процедура, несомненно, должна быть в арсенале современного кардиохирурга, при этом данная техника не может быть применима всем пациентам, нуждающимся в замещении аортального клапана, по крайней мере пока не получено достаточно данных отдаленного наблюдения таких больных.

А.В. Богачев-Прокофьев, д.м.н., директор института патологии кровообращения, врач-сердечно-сосудистый хирург, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России



УДК 616.1

DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-1-118-128

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АНГИОГЕНЕЗ КАК ПЕРСПЕКТИВНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ПОТЕНЦИРОВАНИЯ АНГИОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Б.А. Олейник¹, В.В. Плечев¹, В.И. Стародубов², В.А. Евдаков², Р.И. Ижбульдин¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ленина, 3, Уфа, Российская Федерация, 450008; ² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Добролюбова, 11, Москва, Российская Федерация, 127254

Основные положения

- В обзоре систематизированы результаты экспериментальных и клинических исследований по влиянию аортокоронарного шунтирования на процессы ангиогенеза и перспективы применения производных пиримидинов в терапевтическом ангиогенезе.

Резюме

Аортокоронарное шунтирования выступает методом выбора при многососудистом поражении коронарного бассейна. Вместе с тем клиническая эффективность операции с течением времени снижается из-за прогрессирования атеросклероза в шунтах и нативных коронарных артериях. В этой связи представляют значительный научно-практический интерес раскрытие механизмов, влияющих на развитие микроциркуляторного русла при хирургической реваскуляризации миокарда, а также поиск фармакологических субстанций, способных стимулировать процесс ангиогенеза при проведении указанных операций с целью улучшения их непосредственных и отдаленных результатов. Статья представляет собой обзор экспериментальных и клинических исследований по влиянию аортокоронарного шунтирования на процессы ангиогенеза. Также в обзоре освещена роль производных пиримидинов в терапевтическом ангиогенезе при ишемической болезни сердца.

Ключевые слова Аортокоронарное шунтирование • Терапевтический ангиогенез • Пиримидины

Поступила в редакцию: 19.12.2022; поступила после доработки: 14.01.2023; принята к печати: 06.03.2023

THERAPEUTIC ANGIOGENESIS AS AN ADVANCED DIRECTION FOR POTENTIATING THE ANGIOGENIC EFFECT OF CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

Б.А. Олейник¹, В.В. Плечев¹, В.И. Стародубов², В.А. Евдаков², Р.И. Ижбульдин¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Educational “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 3, Lenina St., Ufa, Russian Federation, 450008; ² Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of the Ministry of Health of the Russian Federation, 11, Dobrolyubova St., Moscow, Russian Federation, 127254

Highlights

- This review systematizes the results of experimental and clinical studies on the impact of coronary artery bypass grafting on angiogenesis and potential use of pyrimidine derivatives for therapeutic angiogenesis.

Abstract

Coronary artery bypass grafting is the preferred treatment modality for multivessel coronary artery disease. However, the clinical efficacy of the procedure decreases over time due to the progression of atherosclerosis in the bypass grafts and native coronary arteries. In this regard, it is of great scientific and practical interest to disclose

Для корреспонденции: Богдан Александрович Олейник, bogdan-ufa@mail.ru; адрес: ул. Ленина, 3, Уфа, Российская Федерация, 450008

Corresponding author: Bogdan A. Oleynik, bogdan-ufa@mail.ru; address: 3, Lenina St., Ufa, Russian Federation, 450008

the mechanisms affecting the development of the microvasculature during myocardial surgical revascularization, as well as the search for pharmacological substances capable of stimulating the process of angiogenesis during these surgeries to improve short and long-term outcomes. The article presents a review of experimental and clinical studies on the effect of coronary artery bypass surgery on angiogenesis and highlights the place of pyrimidine derivatives in therapeutic angiogenesis in coronary artery disease.

Keywords

Coronary artery bypass grafting • Therapeutic angiogenesis • Pyrimidines

Received: 19.12.2022; received in revised form: 14.01.2023; accepted: 06.03.2023

Список сокращений

АКШ – аортокоронарное шунтирование	ЛВГА – левая внутренняя грудная артерия
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия
ИМ – инфаркт миокарда	5-ОМУ – 5-оксиметилурацил

Введение

Аортокоронарное шунтирование (АКШ), как метод хирургической реваскуляризации миокарда, связано с улучшением выживаемости пациентов с многососудистым поражением коронарного русла при ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Согласно современным исследованиям, данное воздействие обусловлено улучшением кровоснабжения миокарда не только за счет создания обходного анастомоза, но и благодаря развитию коллатерального кровообращения, которое способно обеспечить кровоток в случае разрыва атеросклеротической бляшки и тромбоза шунтированной артерии [2]. Вместе с тем до настоящего времени достоверно не известны точные биологические механизмы, лежащие в основе всех клинических эффектов АКШ. В этой связи интересны данные, представленные в работах [3, 4], согласно которым окклюзия венозных и артериальных (кроме левой внутренней грудной артерии (ЛВГА)) кондуктов не связана с повышенным риском развития инфаркта миокарда (ИМ) и других неблагоприятных исходов хирургической реваскуляризации миокарда. Возможным механизмом обеспечения коронарного кровотока в указанных случаях является коллатеральное кровообращение, и наличие развитых коллатералей – один из предикторов выживаемости пациентов с ИБС [5]. Биологической основой развития коллатерального кровообращения выступают артерио- и ангиогенез. При этом основным фактором роста и развития новых кровеносных сосудов в сердце служит ишемия миокарда, а артерио- и ангиогенез можно считать фундаментальными механизмами выживаемости при ИБС [6].

В этой связи представляет значительный научно-практический интерес раскрытие механизмов, влияющих на развитие микроциркуляторного русла при АКШ, а также поиск фармакологических

субстанций, способных стимулировать процесс ангио- и артериогенеза при проведении указанных операций с целью улучшения их непосредственных и отдаленных результатов [7].

Аортокоронарное шунтирование как триггер ангиогенеза

Ишемию и ишемию/реперфузию считают основными триггерами ангиогенеза [8]. Вместе с тем в ряде исследований показано, что реваскуляризация миокарда с помощью АКШ или чрескожного коронарного вмешательства может вызывать самостоятельный ангиогенетический ответ.

Например, в клиническом исследовании с использованием ^{15}O -водной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии продемонстрировано увеличение количественного регионарного кровотока миокарда через 6 мес. после АКШ или чрескожного коронарного вмешательства только в коронарных бассейнах, подвергшихся реваскуляризации [9]. С учетом анализируемых сроков и специфики данной методики микрососудистой тканевой перфузии эти результаты наводят на мысль о развитии неоангиогенетического процесса. Современные методы позитронно-эмиссионной томографии позволяют исследовать ангиогенез и ремоделирование внеклеточного матрикса [10]. ^{18}F -флуциклатид является селективным интегрин-радиотройсером, оцениваемым в ранних клинических исследованиях. Его поглощение усиливается в ишемизированной области миокарда с улучшением reparации, что потенциально предсказывает области восстановления после ИМ [11]. Другие радиотройсеры ангиогенеза, находящиеся в настоящее время в до-клинической оценке, включают ^{18}F -galacto-RGD, ^{68}Ga -NODAGA-RGD, ^{68}Ga -TRAP (RGD) и ^{64}Cu -NOTA-TRC. Эти маркеры позволяют визуализиро-

вать новообразованные сосуды и механизмы репарации, связанные с ангиогенезом, однако требуют клинического подтверждения [10].

Результаты исследований с инфракрасной флуоресценцией во время АКШ без использования искусственного кровообращения у более чем 1 000 пациентов показали образование коллатералей в реваскуляризированном миокарде, а также значительное увеличение регионарной перфузии вскоре после маммарокоронарного анастомоза с использованием ЛВГА [12]. Считается, что этот феномен первоначально вызывают эндотелиальная дисфункция и перфузионный статус миокарда [13], но впоследствии его поддерживает высвобождение эндогенных сосудорасширяющих факторов, особенно ЛВГА, таких как NO, PGI2 и эпоксийкозатриеновые кислоты, которые лежат в основе артериогенеза [14, 15].

Таким образом, гемодинамические и метаболические изменения в коронарных артериях шунтированной области могут приводить к стимуляции образования коллатералей через артерио- и ангиогенез [14].

Интересно, что медиаторы, первоначально высвобождаемые ЛВГА для поддержания вазодилатации, также обладают сильным ангиогенетическим действием на клеточном уровне [16]. Таким образом, если на макроскопическом уровне ЛВГА индуцирует реперфузию, открывая существующие коллатерали (т. е. артериогенез), в то же время происходит каскад биологических сигналов, который со временем стимулирует перфузию на микроскопическом уровне, т. е. ангиогенез [4]. Y. Wang и соавт. показали, что при АКШ повышение экспрессии генов VEGF-A и VEGF-C в биоптатах миокарда человека, взятых из областей миокарда с хронической ишемией, происходит только через 30 мин после реперфузии [17].

Результаты других исследований указывали на повышение уровня циркулирующего VEGF выполнения АКШ [18], в то же время снижение высвобождения sFlt-1, растворимой формы рецептора VEGFR, коррелировало со специфическими послеоперационными сердечно-сосудистыми и тромботическими осложнениями АКШ [19].

В целом, опираясь на ряд исследовательских работ, можно сформулировать, что реваскуляризация миокарда с помощью АКШ вызывает сильную биологическую сигнализацию в миокарде [12]. Исходя из этого D. Guterman и соавт. [15] и T.B. Ferguson и коллеги [12] недавно выдвинули гипотезу, в соответствии с которой АКШ улучшает ишемическую среду миокарда, устанавливая «атеростаз» за счет эндогенного высвобождения факторов, обладающих сосудорасширяющим, противовоспалительным, антитромботическим и ангиогенетическим действием.

Ряд авторов показали, что артериальные и в меньшей степени венозные трансплантаты высвобождают повышенные уровни NO – мощного три-

ггера ангиогенеза. Интрамиокардиальное высвобождение NO из ЛВГА продемонстрировано и предложено в качестве дополнительного ангиогенетического триггера, обеспечивающего непрерывный вазодилатирующий ответ и защищающего дистальное коронарное русло от атеросклероза [20]. Идея паракринного высвобождения NO подтверждена исследованием, в котором авторы произвели забор крови из большой вены сердца в бассейне анастомоза ЛВГА передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) и опередили повышенные уровни эндотелиального NO после операции. Интересно, что они объединили эти результаты с последующими ангиографическими исследованиями, не показавшими прогрессирования атеросклероза в нативных коронарных артериях в бассейне анастомоза ЛВГА-ПМЖА, и выдвинули гипотезу, согласно которой с учетом сосудорасширяющих и антиатерогенных свойств NO мог влиять на местную биохимическую среду и обеспечивать стабилизацию коронарного русла [20]. Более того, сделано предположение о том, что высвобождение NO из трансплантатов ЛВГА защищает шунтированный сосуд от развития атеросклероза [21]. При анализе различных кондуктов, используемых при АКШ, базальные уровни NO, продукция NO в ответ на цитокины и eNOS-экспрессия как в эндотелии, так и в гладкомышечных клетках сосудов выше в артериальных трансплантатах, чем в венозных [22].

Помимо NO сообщения о фундаментальных научных исследованиях указывают на то, что эндотелий артериальных трансплантатов может высвобождать цитокины и другие биологические медиаторы, оказывающие противовоспалительное и антитромботическое действие [23]. В частности, результаты исследований ЛВГА неоднократно свидетельствовали о наличии ряда других биоактивных молекул, оказывающих значительное влияние на эндотелиальную и сердечную функцию [4]. Так, обнаружено, что экспрессия VEGF-C в трансплантатах ЛВГА выше, чем в венозных трансплантатах [24]. Современный структурно-белковый анализ ткани ЛВГА показал специфическую экспрессию белков, участвующих в ангиогенезе, миграции гладкомышечных клеток сосудов, составе внеклеточного матрикса, коагуляции и других важных клеточных реакциях [25]. Исходя из этого выдвинута гипотеза, в соответствии с которой трансплантат ЛВГА может функционировать как устройство доставки лекарств [17] посредством паракринного высвобождения факторов роста, диффундирующих из шунтированной области в миокард. Кроме того, новые данные о роли периваскулярного жира ЛВГА в гомеостазе коронарного бассейна и прогрессировании атеросклероза еще больше усиливают его благотворную роль в физиологии АКШ [26].

Таким обозом, на основании анализа имеющих-

ся в настоящее время исследований можно сделать заключение, что АКШ стимулирует гемодинамические и метаболические триггеры артерио-и ангиогенеза. Действительно, снижение перфузионного давления, эндотелиальная дисфункция и реперфузия, происходящие на уровне анастомоза трансплантата, воспроизводят условия, которые, как известно, стимулируют образование коллатералей через артериогенез [27]. В то же время в клинических исследованиях показано, что АКШ способствует неоангиогенезу [9]. Экспериментальные данные продемонстрировали, что АКШ индуцирует сходные биологические медиаторы, обнаруженные в ангиогенезе и ишемии/реперфузии. В частности, обнаружено, что трансплантат ЛВГА секretирует несколько из этих молекул, способствуя естественному ангиогенетическому процессу и улучшая функцию миокарда. Несмотря на отсутствие клинических исследований, посвященных изучению роли процедур реваскуляризации миокарда в ангиогенезе, косвенные клинические данные подтверждают ангиогенетические свойства ЛВГА. В ранних исследованиях сообщалось о наблюдении коллатеральных связей между ЛВГА и коронарным руслом (через перикардиофреническую ветвь ЛВГА) [28] и генерации коллатерального кровообращения ЛВГА-ПМЖА после окклюзии ЛВГА [29]. В относительно недавнем открытом клиническом исследовании M. Stoller и коллеги выявили, что окклюзия правой ВГА внутрикоронарным устройством приводит к увеличению индекса коллатерального кровотока в ипсилатеральном коллатеральном кровообращении и увеличению фракционного резерва кровотока правой коронарной артерии с уменьшающим ишемию эффектом. У пациентов наблюдалась тенденция к уменьшению числа случаев стенокардии через 6 нед. наблюдения по сравнению с исходным уровнем [30]. Так, можно предположить, что ангиогенез возникает не только как прямое следствие ишемического повреждения, но и индуцируется самим процессом реваскуляризации, не завися от ишемического события.

Таким образом, реваскуляризацию миокарда можно считать независимым триггером ангио- и артериогенеза. Эту идею, во-первых, подтверждает тот факт, что биологический каскад и молекулярные соединения, участвующие в физиологическом ангиогенетическом ответе при ИМ, также задействованы в коронарной реваскуляризации. Во-вторых, именно благодаря наблюдению этого эффекта не зависит от лежащих в основе острых сопутствующих ишемических состояний. Действительно, в рутинной клинической практике большинство хирургических реваскуляризующих вмешательств проводят вне острой фазы – у пациентов с хронической стабильной стенокардией или хроническими тотальными окклюзиями, при кото-

рых потенциальное влияние физиологического ангиогенеза, индуцированного ишемией, может быть значительно снижено. Тот факт, что в исследовании биоптатов миокарда, взятых во время АКШ у больных хронической ишемией, экспрессия ангиогенетических генов до операции не отличалась от здорового неишемического миокарда, еще больше подтверждает эту концепцию [17]. Данное открытие может свидетельствовать о том, что биологические реакции после реваскуляризации при хронических состояниях, по крайней мере частично, обусловлены эффектом самой процедуры. Важно отметить, что Y. Wang и коллегами в ранее упомянутом исследовании обнаружена повышенная регуляция генов VEGF-A и VEGF-C в биоптатах миокарда человека, взятых только через 30 мин после АКШ [17], что указывает на ангиогенетический ответ, вызванный связанный с АКШ реперфузией. Обнаружение повышенной экспрессии VEGF и ангиогенетических молекул в ЛВГА еще больше подтверждает эту идею [20, 22].

Кроме того, такие проангиогенетические медиаторы, как VEGF и NO, также играют ведущую роль в событиях ишемии/реперфузии [31, 32]. Это может свидетельствовать о том, что коронарная реваскуляризация может эмулировать фазу реперфузии с биологической точки зрения. Это сходство объясняет, почему два явно противоположных триггера, то есть ишемия и реваскуляризация, могут привести к одному и тому же биологическому эффекту. В отличие от ишемии/реперфузии, которая зачастую связана с повреждением миокарда, АКШ-ассоциированная реперфузия не приводит к повреждению. Вероятно, хронические ишемические состояния, при которых, как правило, выполняют АКШ, обеспечивают преокондиционированную среду, благодаря чему реперфузия не имеет значимого негативного эффекта. Однако для подтверждения этой гипотезы требуется больше доказательств.

Из предыдущего обсуждения следует, что коронарная реваскуляризация с биологической точки зрения представляет собой нечто большее, чем «сантехническая работа». После шунтирования происходит каскад молекулярных явлений со значительной диффузией проангиогенетических сигналов. Можно предположить, что значительное количество факторов роста высвобождается локально на уровне анастомоза трансплантата, как и при ишемическом событии. Это позволяет на начальных этапах индуцировать артериогенез, а затем процесс неоваскуляризации с развитием микрососудистой сети капилляров, что способствует восстановлению функции миокарда. Со временем этот механизм гипотетически создаст микрососудистую сеть, защищающую от дальнейших ишемических событий, даже если гraft закроется. Кроме того, известно, что бассейн ПМЖА обеспечивает колла-

тералями другие коронарные бассейны, и функционирующий анастомоз ЛВГА-ПМЖА может снабжать не только переднюю стенку левого желудочка, но и другие области через коллатерали [33].

Пиримидины – перспективное направление в терапевтическом ангиогенезе при ишемической болезни сердца

Базовые знания о механизмах ангиогенеза при реваскуляризации миокарда должны служить основой для экспериментальных методов лечения, направленных на усиление эффекта коллатерализации для улучшения клинических исходов операции. Белковая терапия, генная терапия, терапия стволовыми клетками и везикулярная терапия представляются многообещающими возможностями для стимуляции ангиогенеза, эффективность которых необходимо подтвердить или опровергнуть в ближайшие годы [34, 35]. Вместе с тем применение ряда перспективных инструментов стимуляции ангиогенеза, в частности VEGF, доставляемого с помощью рекомбинантных белков, вирусных векторов или клеток, продемонстрировало многообещающие результаты в доклинических исследованиях и небольших клинических испытаниях, но имело ограниченный успех в крупномасштабных клинических испытаниях из-за нестабильности белка и ограниченной эффективности систем доставки, предполагаемых в качестве причин неудачи [36].

В этой связи в настоящее время особенно актуальны альтернативные проангиогенные методы лечения, и некоторые клинически одобренные препараты рассматривают как потенциальные терапевтические агенты для воздействия на процессы ангиогенеза при ишемии миокарда. Так, медикаментозная терапия, проводимая в настоящее время пациентам с ИБС, как известно, направлена на ремоделирование желудочков и профилактику атеротромбоза, вместе с тем известное ангиогенетическое действие используемых препаратов, способствуя выживаемости, добавляет путаницы в понимание этих механизмов и их влияния на исходы. В настоящее время описано воздействие на ангиогенез ряда клинически применяемых препаратов, включенных в протоколы оптимальной медикаментозной терапии при ИБС, таких как антиагреганты, статины и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [37, 38]. В этой связи следует тщательно рассмотреть ангиогенный результат фармакологического лечения на молекулярном уровне и предположить синергический биологический эффект АКШ и медикаментозной терапии.

В связи с обозначенными выше соображениями вызывает научный и клинический интерес изучение производных пиримидинов в качестве проангиогенных лекарственных средств. Данный класс препаратов давно применяют в широкой врачеб-

ной практике в самых разных сферах из-за большого разнообразия клинического действия. Впервые предположения о наличии у пиримидиновых и пуриновых оснований способности к индукции ангиогенеза высказано в работе E. Teuscher и V. Weidlich [39] в 1985 г. Однако первое экспериментально подтвержденное сообщение о наличии у пиримидиновых нуклеотидов способности оказывать благоприятное влияние на процессы ангиогенеза опубликовано С.М. Satterwhite в 1999 г. В эксперименте на куриных хориоаллантоисных мембранных авторам удалось доказать, что обработка уридинтрифосфатом приводила к статистически значимому увеличению ваккуляризации по сравнению с контролем, причем результат был сопоставим по эффективности с VEGF [40]. Авторы предположили, что ангиогенный эффект уридинтрифосфата может быть связан с высвобождением из эндотелиальных клеток NO и простатаклина. С учетом данных современных исследований ангиогенный эффект пиримидинов можно объяснить сразу двумя точками приложения. Первой точкой приложения является способность препаратов данной группы накапливать аденоzin. Увеличение содержания аденоцина (путем нарушения его обратного захвата) вследствие применения пиримидиновых нуклеотидов, а также способность к повышению концентрации циклического аденоцинофосфата связана с ингибированием фермента фосфодиэстеразы [41]. Ангиогенный эффект аденоцина известен с конца 1950-х гг. и связан со стимуляцией рецепторов A1- и A2-подтипов, что вызывает не только вазодилатацию, но также приводит к высвобождению VEGF, или информационной РНК, индуцирующей ангиогенез [42]. По современным данным, аденоцин активирует четыре подтипа рецепторов (A1, A2A, A2B и A3) [43], стимулирует капиллярообразование в ишемизированном сердце и индуцирует выработку проангиогенных факторов [44]. В исследовании под руководством I. Ertens [45] показано, что аденоцин усиливает высвобождение тромбоспондина-1, мощного химиотерапевтического фактора, способного индуцировать выработку нескольких проангиогенных молекул. Хроническое введение аденоцина увеличивало активность тромбоспондина-1 и количество сосудов не только в зоне поражения, но и в пограничной зоне на мышевой модели, в то время как специфические антитела против тромбоспондина-1 ингибировали прорастание миокарда и образование новой сосудистой сети.

Второй точкой приложения пиримидинов в отношении влияния на ангиогенез следует считать их антиоксидантную активность. Влияние активных форм кислорода (ROS) на постишемический ангиогенез является сложным и связано с локальной экспрессией ангиогенных факторов роста в ишемизированной области. Достоверно установлено,

что активные формы кислорода могут ингибировать NO непосредственно через ингибицию эндотелиальной синтазы оксида азота, блокируя ее действие на сосудистую систему [46]. В модели постишемической реперфузии инактивация активных форм кислорода восстановливала уровень VEGF и неоваскуляризацию у диабетических мышей [47]. Аналогичным образом ROS-сигнализация, по-видимому, участвует в нарушении ангиогенеза, связанного с гиперхолестеринемией и восстановлении постишемического кровотока [48]. Исследования на животных показали, что инактивация антиоксидантных молекул, включая субъединицу-модификатор глутаматцистеинлигазы и супероксиддисмутазу, усугубляет ишемическое реперфузионное повреждение [49]. Продемонстрировано, что митохондриальный фермент альдегиддегидрогеназа 2, обычно участвующий в детоксикации альдегида, регулирует ангиогенез через HIF1/VEGF-зависимые пути, а животные с дефицитом альдегиддегидрогеназы 2 не способны развивать эффективное коллатеральное коронарное кровообращение в ишемизированной области [50]. К производным пириимидинов относится целый ряд препаратов, применяемых в широкой клинической практике в качестве антиоксидантов: рибофлавин, тиамин, пирацолопириимидин, триазолопириимидины. Вместе с тем лишь немногие антиоксиданты с пириимидиновым ядром используют в клинической практике из-за их токсического действия [51].

Одним из производных пириимидинов с ярко выраженными антиоксидантными свойствами является 5-оксиметилурацил (5-ОМУ). 5-оксиметилурацил впервые синтезирован Р.С. Карлинской в лаборатории Н.В. Хромова-Борисова, а позднее синтезирован по оригинальной технологии В.П. Кривоноговым под руководством Г.А. Толстикова в Институте органической химии Уфимского научного центра РАН. Исследование механизма действия и фармакологических свойств препарата проведено на кафедре Башкирского государственного медицинского института с 1962 г. под руководством Д.Н. Лазаревой, Е.К. Алексина, В.В. Плечева [52]. Авторами продемонстрирована высокая активность 5-ОМУ как антиоксиданта. По механизму действия препарат относится к антиоксидантам прямого действия, т. е. воздействует как *in vivo*, так и *in vitro*. Проведенные исследования показали высокую антирадикальную активность препарата за счет ингибиции свободнорадикального окисления посредством взаимодействия с перекисными радикалами. 5-оксиметилурацил снижает интенсивность «быстрой вспышки» в системе Fe^{2+} – индуцированного окисления перекиси водорода. Препарат уменьшает светосумму свечения и количество малонового диальдегида сыворотки и гомогената печени, причем его эффект более выражен, чем у метилурацила и цистамина [53]. Экспериментально

доказано, что 5-ОМУ является непосредственным перехватчиком супероксидного антирадикала и нормализует активность мембранных ферментов. Так, по данным В.А. Мышкина, 5-ОМУ не только ингибирует свободнорадикальное окисление, но и усиливает активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, катализы) [53]. Фармакологическое действие препарата в части регуляции процессов ангиогенеза реализовано через влияние на обмен аденоцина [54] – субстанции с доказанным ангиогенным потенциалом [55]. Этим механизмом также обусловлена способность оксиметилурацила вызывать умеренную периферическую вазодилатацию и увеличивать объемную скорость коронарного кровотока [54]. Впервые 5-ОМУ при выполнении хирургической реваскуляризации миокарда больным ИБС применен В.В. Плечевым и Б.А. Олейником в 2006 г. Исследователи продемонстрировали улучшение структурно-функциональных показателей центральной гемодинамики и качества жизни пациентов на фоне приема препарата в предоперационном периоде АКШ, а также снижение частоты послеоперационных осложнений: острого ИМ, острой сердечной недостаточности и послеоперационного перикардита [55]. Авторы предположили, что полученные данные об эффективности препарата связаны с антиоксидантными и противовоспалительными свойствами 5-ОМУ. Впервые эффективность 5-ОМУ как стимулятора ангиогенеза, а также возможные механизмы его действия изучены В.В. Плечевым, Б.А. Олейником и Р.Ю. Рисбергом в 2012 г. на модели острого ИМ и хронической ишемии миокарда у кроликов [56]. Так, в эксперименте на 112 кроликах-самцах породы шиншилла на фоне необратимой ишемии миокарда авторы продемонстрировали, что 5-ОМУ способствует достоверному увеличению уровня экспрессии гена FGF2 на 26%, гена HGF на 60% и гена VEGFa на 131% [56]. В другом исследовании этой же научной группы обнаружено, что 5-ОМУ приводит к значимому увеличению плотности сосудистой сети в пограничной с очагом постинфарктного кардиосклероза зоне на 91% и препятствует ремоделированию левого желудочка на фоне модели постинфарктного кардиосклероза у кроликов (индекс дилатации левого желудочка в основной группе был на 17,2% ниже, чем в контрольной) [57].

В этой связи с учетом результатов экспериментальных исследований, показавших выраженный ангиогенный эффект препарата группы пириимидинов – 5-оксиметилурацила, а также многолетнего успешного опыта клинического применения препарата у пациентов с ИБС, в том числе в периоперационном периоде хирургической реваскуляризации миокарда, представляется актуальным и перспективным проведение клинических исследований по изучению влияния производных пириимидинов на ангиогенез у больных ИБС.

Заключение

В настоящем обзоре обобщены современные знания об ангио- и артериогенезе при хирургической реваскуляризации миокарда. Значительное количество доклинических исследований вместе с косвенными клиническими данными свидетельствуют о том, что реваскуляризация миокарда может быть независимым триггером ангио- или артериогенеза в условиях хронической ишемии. Локальное высвобождение нескольких молекулярных медиаторов после АКШ может потенцировать уже существующие коллатериали или индуцировать артериогенный и ангиогенетический процесс *de novo*, что может объяснить благотворный эффект недавно теоретизированной концепции хирургической коллатерализации. Подтверждающие клинические исследования необходимы для четкого понимания процессов, вовлеченных в ангиогенез после реваскуляризации миокарда, и его потенциального

влияния на клинические исходы. Отдельный научно-практический интерес представляет изучение влияния препаратов с известными ангиогенными свойствами, например производных пиrimидина, как перспективного направления в улучшении непосредственных и отдаленных результатов АКШ.

Конфликт интересов

Б.А. Олейник заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.В. Плечев заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.И. Стародубов заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.А. Евдаков заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.И. Ижбульдин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Олейник Богдан Александрович, кандидат медицинских наук доцент кафедры госпитальной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4144-3946

Плечев Владимир Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой госпитальной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6716-4048

Стародубов Владимир Иванович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор научный руководитель федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0000-1110

Евдаков Валерьян Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор главный научный сотрудник отдела научных основ организации здравоохранения федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5836-4427

Ижбульдин Рамиль Ильдусович, доктор медицинских наук профессор кафедры госпитальной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6216-2935

Author Information Form

Oleynik Bogdan A., PhD, Associate Professor of the Department of Advanced Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4144-3946

Plechев Vladimir V., PhD, Professor, Head of the Department of Advanced Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6716-4048

Starodubov Vladimir I., Academician of the Russian Academy of Sciences, PhD, Professor, Director of the Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0000-1110

Evdakov Valerian A., PhD, Professor Chief Researcher at the Department of Scientific Foundations of Healthcare Organization, Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5836-4427

Izhbuldin Ramil I., PhD, Professor of the Department of Advanced Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6216-2935

Вклад авторов в статью

ОВА – анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

OBA – data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

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

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

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

PVV – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SVI – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

EVA – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

IRI – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gaudino M., Hameed I., Farkouh M. E., Rahouma M., Naik A., Robinson N.B., Ruan Y., Demetres M., Biondi-Zoccali G., Angiolillo D.J., Bagiella E., Charlson M.E., Benedetto U., Ruel M., Taggart D.P., Girardi L.N., Bhatt D.L., Fremes S.E. Overall and Cause-Specific Mortality in Randomized Clinical Trials Comparing Percutaneous Interventions With Coronary Bypass Surgery: A Meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180:1638–1646. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.4748.
2. Doenst T., Haverich A., Serruys P., Bonow R.O., Kappetein P., Falk V., Velazquez E., Diegeler A., Sigusch H. PCI and CABG for Treating Stable Coronary Artery Disease: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73:964–9. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.053
3. Glineur D., Rahouma M., Grau J.B., Etienne P.Y., Fortier J.H., Papadatos S., Laruelle C., Pieters D., El Khoury E., Gaudino M. FFR Cutoff by Arterial Graft Configuration and Location. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2020;13(1):143–4. doi: 10.1016/j.jcin.2019.08.013
4. Spadaccio C., Antoniades C., Nenna A., Chung C., Will R., Chello M., Gaudino M.F.L. Preventing treatment failures in coronary artery disease: What can we learn from the biology of in-stent restenosis, vein graft failure, and internal thoracic arteries? *Cardiovascular Research*. 2020; 116(3): 505–519. doi: 10.1093/cvr/cvz214
5. Allahwala U.K., Khachigian L.M., Nour D., Ridanières A., Billah M., Ward M., Weaver J., Bhindi R. Recruitment and maturation of the coronary collateral circulation: Current understanding and perspectives in arteriogenesis. *Microvascular Research*. 2020;132:104058. doi: 10.1016/j.mvr.2020.104058
6. Schaper W., Scholz D. Factors Regulating Arteriogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2003;23(7):1143–51. doi: 10.1161/01.atv.0000069625.11230.96
7. Potz B. A., Parulkar A. B., Abid R. M., Sodha N.R., Sellke F.W. Novel molecular targets for coronary angiogenesis and ischemic heart disease. *Coronary Artery Disease*. 2017;28:605–613. doi: 10.1097/MCA.0000000000000516.
8. Silvestre J-S., Smadja D.M., Lévy B.I. Postischemic Revascularization: From Cellular and Molecular Mechanisms to Clinical Applications. *Physiological Reviews*. 2013;93(4):1743–802. doi: 10.1152/physrev.00006.2013
9. Aikawa T., Naya M., Koyanagawa K., Manabe O., Obara M., Magota K., Oyama-Manabe N., Tamaki N., Anzai T. Improved regional myocardial blood flow and flow reserve after coronary revascularization as assessed by serial 15O-water positron emission tomography/computed tomography. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2020;21:36–46. doi: 10.1093/ehjci/jez220.
10. Balogh V., MacAskill M.G., Hadoke P.W.F., Gray G.A., Tavares A.A.S. Positron Emission Tomography Techniques to Measure Active Inflammation, Fibrosis and Angiogenesis: Potential for Non-invasive Imaging of Hypertensive Heart Failure. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:719031. doi: 10.3389/fcvm.2021.719031
11. Jenkins W.S.A., Vesey A.T., Stirrat C., Connell M., Lucatelli C., Neale A., Moles C., Vickers A., Fletcher A., Pawade T., Wilson I., Rudd J.H., van Beek E.J., Mirsadræe S., Dweck M.R., Newby D.E. Cardiac α V β 3 integrin expression following acute myocardial infarction in humans. *Heart*. 2016;103(8):607–15. doi: 10.1136/heart.2015.693000
12. Ferguson, T.B. Physiology of in-situ arterial revascularization in coronary artery bypass grafting: Preoperative, intraoperative and postoperative factors and influences. *World Journal of Cardiology*. 2016;8(11):623–637. doi: 10.4330/wjc.v8.i11.623
13. Shimizu T., Ito S., Kikuchi Y., Misaka M., Hirayama T., Ishimaru S., Yamashina A. Arterial conduit shear stress following bypass grafting for intermediate coronary artery stenosis: a comparative study with saphenous vein grafts. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2004;25(4):578–84. doi: 10.1016/j.ejcts.2003.12.039
14. Davies P.F. Hemodynamic shear stress and the endothelium in cardiovascular pathophysiology. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. 2008;6(1):16–26. doi: 10.1038/npcardio1397
15. Guterman D.D., Chabowski D.S., Kadlec A.O., Durand M.J., Freed J.K., Ait-Aissa K., Beyer A.M. The Human Microcirculation: Regulation of Flow and Beyond. *Circulation Research*. 2016;118:157–172. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.305364.
16. Spadaccio C., Nappi F., Al-Attar N., Coccia R., Perluigi M., Di Domenico F. CURRENT DEVELOPMENTS IN DRUG ELUTING DEVICES: Introductory Editorial: Drug-Eluting Stents or Drug-Eluting Grafts? Insights from Proteomic Analysis. *Drug Target Insights*. 2017 Jan 3;10(Suppl 1):15–19. doi: 10.4137/DTI.S41240.
17. Wang Y., Gabrielsen A., Lawler P.R., Paulsson-Berne G., Steinbrüchel D.A., Hansson G.K., Kastrup J. Myocardial Gene Expression of Angiogenic Factors in Human Chronic Ischemic Myocardium: Influence of Acute Ischemia/Cardioplegia and Reperfusion. *Microcirculation*. 2006;13(3):187–97. doi: 10.1080/10739680600556811
18. Cotton J. Acute rise of circulating vascular endothelial growth factor-A in patients with coronary artery disease following cardiothoracic surgery. *European Heart Journal*. 2002;23(12):953–9. doi: 10.1053/euhj.2001.3034
19. Denizot Y., Leguyader A., Cornu E., Laskar M., Orsel I., Vincent C., Nathan N. Alterations in plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) concentrations during coronary artery bypass graft surgery: relationships with post-operative complications. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2008;3:16. doi: 10.1186/1749-8090-3-16
20. Tarr F.I., Sasvári M., Tarr M., Rácz R. Evidence of Nitric Oxide Produced by the Internal Mammary Artery Graft in Venous Drainage of the Recipient Coronary Artery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2005;80(5):1728–31. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.05.005
21. Tarr F., Dudas G., Tarr M., Rácz R., Sasvári M., Tomcsányi I. Analysis of the stable metabolite of endothelium-derived nitric oxide of internal mammary artery bypass grafts at the venous drainage system of the recipient coronary artery. Morphologic implications and consequences. *Orvosi Hetilap*. 2002;143(45):2549–2552.
22. Liu Z-G., Ge Z-D., He G-W. Difference in Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor-Mediated Hyperpolarization and Nitric Oxide Release Between Human Internal Mammary Artery and Saphenous Vein. *Circulation*. 2000;102(3):296–301. doi: 10.1161/circ.102.suppl_3.iii-296
23. Jürgensen J.S., Rosenberger C., Wiesener M.S., Warnecke

- C., Hörstrup J.H., Gräfe M., Philipp S., Griethe W., Maxwell P.H., Frei U., Bachmann S., Willenbrock R., Eckardt K.U. Persistent induction of HIF-1 α and -2 α in cardiomyocytes and stromal cells of ischemic myocardium. *The FASEB Journal*. 2004;18(12):1415–7. doi: 10.1096/fj.04-1605fje
24. Podemska-Jedrzejczak Z., Malinska A., Sujka-Kordowska P., Nowicki M., Puslecki M., Jemielity M., Perek B. Vascular restenosis in coronary artery bypass grafting might be associated with VEGF-C/VEGFR-3 signaling pathway. *Heart and Vessels*. 2018;33(9):1106–20. doi: 10.1007/s00380-018-1158-9
25. de la Cuesta F., Alvarez-Llamas G., Maroto A.S., Donado A., Zubiri I., Posada M., Padial L.R., Pinto A.G., Barderas M.G., Vivanco F. A proteomic focus on the alterations occurring at the human atherosclerotic coronary intima. *Mol Cell Proteomics*. 2011;10(4):M110.003517. doi: 10.1074/mcp.M110.003517.
26. Numaguchi R., Furuhashi M., Matsumoto M., Sato H., Yanase Y., Kuroda Y., Harada R., Ito T., Higashiura Y., Koyama M., Tanaka M., Moniwa N., Nakamura M., Doi H., Miura T., Kawaharada N. Differential Phenotypes in Perivascular Adipose Tissue Surrounding the Internal Thoracic Artery and Diseased Coronary Artery. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(2):e011147. doi: 10.1161/jaha.118.011147
27. Ferguson T.B., Chen C., Babb J.D., Efird J.T., Daggubati R., Cahill J.M. Fractional flow reserve–guided coronary artery bypass grafting: Can intraoperative physiologic imaging guide decision making? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2013;146(4):824–835. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.06.026
28. Loukas M., Hanna M., Chen J., Tubbs R.S., Anderson R.H. Extracardiac coronary arterial anastomoses. *Clinical Anatomy*. 2010;24(2):137–42. doi: 10.1002/ca.21088
29. Piciché M., Versaci F.. Neoangiogenesis connecting a left internal mammary artery proximal stump to an ischemic area of the heart after bypass occlusion. *Journal of Cardiac Surgery*. 2019;35(2):464–6. doi: 10.1111/jocs.14353
30. Stoller M., de Marchi S.F., Seiler C. Function of Natural Internal Mammary–to–Coronary Artery Bypasses and Its Effect on Myocardial Ischemia. *Circulation*. 2014;129(25):2645–52. doi: 10.1161/circulationaha.114.008898
31. Cao X., Li B., Han X., Zhang X., Dang M., Wang H., Du F., Zeng X., Guo C. Soluble receptor for advanced glycation end-products promotes angiogenesis through activation of STAT3 in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Apoptosis*. 2020;25(5–6):341–53. doi: 10.1007/s10495-020-01602-8
32. Chang H., Li Z.B., Wu J.Y., Zhang L. Circ-100338 induces angiogenesis after myocardial ischemia-reperfusion injury by sponging miR-200a-3p. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020;24:6323–6332. doi: 10.26355/eurrev_202006_21530
33. Tatoulis J., Buxton B.F., Fuller J.A. Patencies of 2,127 arterial to coronary conduits over 15 years. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2004;77(1):93–101. doi: 10.1016/s0003-4975(03)01331-6
34. Bi W., Wang J., Jiang Y., Li Q., Wang S., Liu M., Liu Q., Li F., Paul C., Wang Y., Yang H.T. Neurotrophin-3 contributes to benefits of human embryonic stem cell-derived cardiovascular progenitor cells against reperfused myocardial infarction. *Stem Cells Translational Medicine*. 2021;10(5):756–72. doi: 10.1002/sctm.20-0456
35. Sabra M., Karbasiashar C., Aboulghait A., Raj S., Abid M.R., Sellke F.W. Clinical Application of Novel Therapies for Coronary Angiogenesis: Overview, Challenges, and Prospects. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(7):3722. doi: 10.3390/ijms22073722
36. Muona K., Mäkinen K., Hedman M., Manninen H., Ylä-Herttuala S. 10-year safety follow-up in patients with local VEGF gene transfer to ischemic lower limb. *Gene Therapy*. 2011;19(4):392–5. doi: 10.1038/gt.2011.109
37. Silvestre J-S., Smadja D.M., Lévy B.I. Postischemic Revascularization: From Cellular and Molecular Mechanisms to Clinical Applications. *Physiological Reviews*. 2013;93(4):1743–802. doi: 10.1152/physrev.00006.2013
38. Nusca A., Patti G. Platelet Function and Inhibition in Ischemic Heart Disease. *Current Cardiology Reports*. 2012;14(4):457–67. doi: 10.1007/s11886-012-0280-z
39. Teuscher E., Weidlich V. Adenosine nucleotides, adenosine and adenine as angiogenesis factors. *Biomed Biochim Acta*. 1985;44(3):493–5.
40. Satterwhite C. M., Angela M. F., Bradley M. E. Chemotactic, mitogenic, and angiogenic actions of UTP on vascular endothelial cells. *Am. J. Physiol.* 1999;276(3):1091–7. doi: 10.1152/ajpheart.1999.276.3.H1091
41. Amer M.S., McKinney G.R. Cyclic Nucleotides and Drug Discovery. *Annual Reports in Medicinal Chemistry* Volume. 1974;203–12. doi: 10.1016/s0065-7743(08)61442-6
42. Eckstein R.W. Effect of Exercise and Coronary Artery Narrowing on Coronary Collateral Circulation. *Circulation Research*. 1957;5(3):230–5. doi: 10.1161/01.res.5.3.230
43. McIntosh V.J., Lasley R.D. Adenosine Receptor-Mediated Cardioprotection. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2011;17(1):21–33. doi: 10.1177/1074248410396877
44. Auchampach J.A. Adenosine Receptors and Angiogenesis. *Circulation Research*. 2007;101(11):1075–7. doi: 10.1161/circresaha.107.165761
45. Ernens I., Bousquenaud M., Lenoir B., Devaux Y., Wagner D.R. Adenosine stimulates angiogenesis by up-regulating production of thrombospondin-1 by macrophages. *Journal of Leukocyte Biology*. 2014;97(1):9–18. doi: 10.1189/jlb.3hi0514-249rr
46. Piccirillo F., Carpenito M., Verolino G., Chello C., Nusca A., Lusini M., Spadaccio C., Nappi F., Di Sciascio G., Nenna A. Changes of the coronary arteries and cardiac microvasculature with aging: Implications for translational research and clinical practice. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2019; 184: 111–161. doi: 10.1016/j.mad.2019.111161.
47. Ebrahimian T.G., Heymes C., You D., Blanc-Brude O., Mees B., Waeckel L., Duriez M., Vilar J., Brandes R.P., Levy B.I., Shah A.M., Silvestre J.S. NADPH Oxidase-Derived Overproduction of Reactive Oxygen Species Impairs Postischemic Neovascularization in Mice with Type 1 Diabetes. *The American Journal of Pathology*. 2006;169(2):719–28. doi: 10.2353/ajpath.2006.060042
48. Haddad P., Dussault S., Groleau J., Turgeon J., Maingrette F., Rivard A. Nox2-derived reactive oxygen species contribute to hypercholesterolemia-induced inhibition of neovascularization: Effects on endothelial progenitor cells and mature endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2011;217(2):340–9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.03.038
49. Kobayashi T., Watanabe Y., Saito Y., Fujioka D., Nakamura T., Obata J.E., Kitta Y., Yano T., Kawabata K., Watanabe K., Mishina H., Ito S., Kugiyama K. Mice lacking the glutamate-cysteine ligase modifier subunit are susceptible to myocardial ischaemia–reperfusion injury. *Cardiovascular Research*. 2009;85(4):785–95. doi: 10.1093/cvr/cvp342
50. Liu X., Sun X., Liao H., Dong Z., Zhao J., Zhu H., Wang P., Shen L., Xu L., Ma X., Shen C., Fan F., Wang C., Hu K., Zou Y., Ge J., Ren J., Sun A. Mitochondrial Aldehyde Dehydrogenase 2 Regulates Revascularization in Chronic Ischemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2015;35(10):2196–206. doi: 10.1161/atvaha.115.306012
51. Salem M.S., Farhat M., Errayes A.O., Madkour H.M. Antioxidant Activity of Novel Fused Heterocyclic Compounds Derived from Tetrahydropyrimidine Derivative. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2015;63(11):866–72. doi: 10.1248/cpb.c15-00452
52. Лазарева Д.Н., Алексин Е.К., Плечев В.В., Темирбулатов В.М., Плечева Д.В. Иммурег. Уфа: Башкирский государственный медицинский университет; 2004. 104 с.
53. Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф., Каримов Д.О., Тимашева Г.В., Хуснутдинова Н.Ю., Смолянкин Д.А. Антиоксидантная активность оксиметилурацила. Медицина труда и экология человека. 2015; 3:264–273.
54. Бакирова, З.А. К вопросу о механизме действия производных пиримидина. Фундаментальные науки-практическому здравоохранению: тезисы докладов. Уфа; 1990; с.9.
55. Плечев В.В., Олейник Б.А., Загидуллин Ш.З., Карамова И.М., Ижбульдин Р.И., Ахмадуллин Р.В. Совершенствование системы реабилитации больных ишемической болезнью сердца после хирургической реваскуляризации миокарда. Пермский медицинский журнал. 2006;23(2):146–151.
56. Плечев В.В., Олейник Б.А., Рисберг Р.Ю., Плечева Д.В. Новые возможности стимуляции неоангиогенеза при остром инфаркте миокарда у кроликов. Медицинский вестник Башкортостана. 2012; 7(4): 51–55.
57. Oleynik B.A., Plechov V.V., Bayburina G.A., Risberg

R., Buzaev I.V. 5-Oxymethyluracil Stimulate Neoangiogenesis in Postinfarction Cardiosclerosis Model in Rabbits. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022; 79: S15. doi: 10.1016/j.jacc.2022.03.034.

REFERENCES

1. Gaudino M., Hameed I., Farkouh M. E., Rahouma M., Naik A., Robinson N.B., Ruan Y., Demetres M., Biondi-Zocca G., Angiolillo D.J., Bagiella E., Charlson M.E., Benedetto U., Ruel M., Taggart D.P., Girardi L.N., Bhatt D.L., Fremes S.E. Overall and Cause-Specific Mortality in Randomized Clinical Trials Comparing Percutaneous Interventions With Coronary Bypass Surgery: A Meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180:1638–1646. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.4748.
2. Doenst T., Haverich A., Serruys P., Bonow R.O., Kappetein P., Falk V., Velazquez E., Diegeler A., Sigusch H. PCI and CABG for Treating Stable Coronary Artery Disease: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73:964–9. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.053
3. Glineur D., Rahouma M., Grau J.B., Etienne P.Y., Fortier J.H., Papadatos S., Laruelle C., Pieters D., El Khoury E., Gaudino M. FFR Cutoff by Arterial Graft Configuration and Location. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2020;13(1):143–4. doi: 10.1016/j.jcin.2019.08.013
4. Spadaccio C., Antoniades C., Nenna A., Chung C., Will R., Chello M., Gaudino M.F.L. Preventing treatment failures in coronary artery disease: What can we learn from the biology of in-stent restenosis, vein graft failure, and internal thoracic arteries? *Cardiovascular Research*. 2020; 116(3): 505–519. doi: 10.1093/cvr/cvz214
5. Allahwala U.K., Khachigian L.M., Nour D., Ridiandres A., Billah M., Ward M., Weaver J., Bhindi R. Recruitment and maturation of the coronary collateral circulation: Current understanding and perspectives in arteriogenesis. *Microvascular Research*. 2020;132:104058. doi: 10.1016/j.mvr.2020.104058
6. Schaper W., Scholz D. Factors Regulating Arteriogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2003;23(7):1143–51. doi: 10.1161/01.atv.0000069625.11230.96
7. Potz B. A., Parulkar A. B., Abid R. M., Sodha N.R., Sellke F.W. Novel molecular targets for coronary angiogenesis and ischemic heart disease. *Coronary Artery Disease*. 2017;28:605–613. doi: 10.1097/MCA.0000000000000516.
8. Silvestre J-S., Smadja D.M., Lévy B.I. Postischemic Revascularization: From Cellular and Molecular Mechanisms to Clinical Applications. *Physiological Reviews*. 2013;93(4):1743–802. doi: 10.1152/physrev.00006.2013
9. Aikawa T., Naya M., Koyanagawa K., Manabe O., Obara M., Magota K., Oyama-Manabe N., Tamaki N., Anzai T. Improved regional myocardial blood flow and flow reserve after coronary revascularization as assessed by serial 15O-water positron emission tomography/computed tomography. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2020;21:36–46. doi: 10.1093/ehjci/jez220.
10. Balogh V., MacAskill M.G., Hadoke P.W.F., Gray G.A., Tavares A.A.S. Positron Emission Tomography Techniques to Measure Active Inflammation, Fibrosis and Angiogenesis: Potential for Non-invasive Imaging of Hypertensive Heart Failure. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:719031. doi: 10.3389/fcvm.2021.719031
11. Jenkins W.S.A., Vesey A.T., Stirrat C., Connell M., Lucatelli C., Neale A., Moles C., Vickers A., Fletcher A., Pawade T., Wilson I., Rudd J.H., van Beek E.J., Mirsadraee S., Dweck M.R., Newby D.E. Cardiac α V β 3 integrin expression following acute myocardial infarction in humans. *Heart*. 2016;103(8):607–15. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310115
12. Ferguson, T.B. Physiology of in-situ arterial revascularization in coronary artery bypass grafting: Preoperative, intraoperative and postoperative factors and influences. *World Journal of Cardiology*. 2016;8(11):623–637. doi: 10.4330/wjc.v8.i11.623
13. Shimizu T., Ito S., Kikuchi Y., Misaka M., Hirayama T., Ishimaru S., Yamashina A. Arterial conduit shear stress following bypass grafting for intermediate coronary artery stenosis: a comparative study with saphenous vein grafts. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2004;25(4):578–84. doi: 10.1016/j.ejcts.2003.12.039
14. Davies P.F. Hemodynamic shear stress and the endothelium in cardiovascular pathophysiology. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. 2008;6(1):16–26. doi: 10.1038/ncpcardio1397
15. Guterman D.D., Chabowski D.S., Kadlec A. O., Durand M.J., Freed J.K., Ait-Aissa K., Beyer A.M. The Human Microcirculation: Regulation of Flow and Beyond. *Circulation Research*. 2016;118:157–172. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.305364.
16. Spadaccio C., Nappi F., Al-Attar N., Coccia R., Perluigi M., Di Domenico F. CURRENT DEVELOPMENTS IN DRUG ELUTING DEVICES: Introductory Editorial: Drug-Eluting Stents or Drug-Eluting Grafts? Insights from Proteomic Analysis. *Drug Target Insights*. 2017 Jan 3;10(Suppl 1):15–19. doi: 10.4137/DTI.S41240.
17. Wang Y., Gabrielsen A., Lawler P.R., Paulsson-Berne G., Steinbrüchel D.A., Hansson G.K., Kastrup J. Myocardial Gene Expression of Angiogenic Factors in Human Chronic Ischemic Myocardium: Influence of Acute Ischemia/Cardioplegia and Reperfusion. *Microcirculation*. 2006;13(3):187–97. doi: 10.1080/10739680600556811
18. Cotton J. Acute rise of circulating vascular endothelial growth factor-A in patients with coronary artery disease following cardiothoracic surgery. *European Heart Journal*. 2002;23(12):953–9. doi: 10.1053/euhj.2001.3034
19. Denizot Y., Leguyader A., Cornu E., Laskar M., Orsel I., Vincent C., Nathan N. Alterations in plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) concentrations during coronary artery bypass graft surgery: relationships with post-operative complications. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2008;3:16. doi: 10.1186/1749-8090-3-16
20. Tarr F.I., Sasvári M., Tarr M., Rácz R. Evidence of Nitric Oxide Produced by the Internal Mammary Artery Graft in Venous Drainage of the Recipient Coronary Artery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2005;80(5):1728–31. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.05.005
21. Tarr F., Dudas G., Tarr M., Rácz R., Sasvári M., Tomcsányi I. Analysis of the stable metabolite of endothelium-derived nitric oxide of internal mammary artery bypass grafts at the venous drainage system of the recipient coronary artery. Morphologic implications and consequences. *Orvosi Hetilap*. 2002;143(45):2549–2552.
22. Liu Z-G., Ge Z-D., He G-W. Difference in Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor-Mediated Hyperpolarization and Nitric Oxide Release Between Human Internal Mammary Artery and Saphenous Vein. *Circulation*. 2000;102(3):296–301. doi: 10.1161/circ.102.suppl_3.iii-296
23. Jürgensen J.S., Rosenberger C., Wiesener M.S., Warnecke C., Hörstrup J.H., Gräfe M., Philipp S., Griethe W., Maxwell P.H., Frei U., Bachmann S., Willenbrock R., Eckardt K.U. Persistent induction of HIF-1 α and -2 α in cardiomyocytes and stromal cells of ischemic myocardium. *The FASEB Journal*. 2004;18(12):1415–7. doi: 10.1096/fj.04-1605fje
24. Podemska-Jedrzejczak Z., Malinska A., Sujka-Kordowska P., Nowicki M., Puslecki M., Jemielity M., Perek B. Vascular restenosis in coronary artery bypass grafting might be associated with VEGF-C/VEGFR-3 signaling pathway. *Heart and Vessels*. 2018;33(9):1106–20. doi: 10.1007/s00380-018-1158-9
25. de la Cuesta F., Alvarez-Llamas G., Maroto A.S., Donado A., Zubiri I., Posada M., Padial L.R., Pinto A.G., Barderas M.G., Vivanco F. A proteomic focus on the alterations occurring at the human atherosclerotic coronary intima. *Mol Cell Proteomics*. 2011;10(4):M110.003517. doi: 10.1074/mcp.M110.003517.
26. Numaguchi R., Furuhashi M., Matsumoto M., Sato H., Yanase Y., Kuroda Y., Harada R., Ito T., Higashiura Y., Koyama M., Tanaka M., Moniwa N., Nakamura M., Doi H., Miura T., Kawaharada N. Differential Phenotypes in Perivascular Adipose Tissue Surrounding the Internal Thoracic Artery and Diseased Coronary Artery. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(2): e011147. doi: 10.1161/jaha.118.011147
27. Ferguson T.B., Chen C., Babb J.D., Efird J.T., Daggubati R., Cahill J.M. Fractional flow reserve-guided coronary artery bypass grafting: Can intraoperative physiologic imaging guide decision making? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2013;146(4):824–835. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.06.026
28. Loukas M., Hanna M., Chen J., Tubbs R.S., Anderson R.H.

- Extracardiac coronary arterial anastomoses. Clinical Anatomy. 2010;24(2):137–42. doi: 10.1002/ca.21088
29. Picichè M., Versaci F.. Neoangiogenesis connecting a left internal mammary artery proximal stump to an ischemic area of the heart after bypass occlusion. Journal of Cardiac Surgery. 2019;35(2):464–6. doi: 10.1111/jocs.14353
30. Stoller M., de Marchi S.F., Seiler C. Function of Natural Internal Mammary–to–Coronary Artery Bypasses and Its Effect on Myocardial Ischemia. Circulation. 2014;129(25):2645–52. doi: 10.1161/circulationaha.114.008898
31. Cao X., Li B., Han X., Zhang X., Dang M., Wang H., Du F., Zeng X., Guo C. Soluble receptor for advanced glycation end-products promotes angiogenesis through activation of STAT3 in myocardial ischemia/reperfusion injury. Apoptosis. 2020;25(5–6):341–53. doi: 10.1007/s10495-020-01602-8
32. Chang H., Li Z.B., Wu J.Y., Zhang L. Circ-100338 induces angiogenesis after myocardial ischemia-reperfusion injury by sponging miR-200a-3p. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2020;24:6323–6332. doi: 10.26355/eurrev_202006_21530
33. Tatoulis J., Buxton B.F., Fuller J.A. Patencies of 2,127 arterial to coronary conduits over 15 years. The Annals of Thoracic Surgery. 2004;77(1):93–101. doi: 10.1016/s0003-4975(03)01331-6
34. Bi W., Wang J., Jiang Y., Li Q., Wang S., Liu M., Liu Q., Li F., Paul C., Wang Y., Yang H.T. Neurotrophin-3 contributes to benefits of human embryonic stem cell-derived cardiovascular progenitor cells against reperfused myocardial infarction. Stem Cells Translational Medicine. 2021;10(5):756–72. doi: 10.1002/sctm.20-0456
35. Sabra M., Karbasiashar C., Aboulghait A., Raj S., Abid M.R., Sellke F.W. Clinical Application of Novel Therapies for Coronary Angiogenesis: Overview, Challenges, and Prospects. International Journal of Molecular Sciences. 2021;22(7):3722. doi: 10.3390/ijms22073722
36. Muona K., Mäkinen K., Hedman M., Manninen H., Ylä-Herttuala S. 10-year safety follow-up in patients with local VEGF gene transfer to ischemic lower limb. Gene Therapy. 2011;19(4):392–5. doi: 10.1038/gt.2011.109
37. Silvestre J.-S., Smadja D.M., Lévy B.I. Postischemic Revascularization: From Cellular and Molecular Mechanisms to Clinical Applications. Physiological Reviews. 2013;93(4):1743–802. doi: 10.1152/physrev.00006.2013
38. Nusca A., Patti G. Platelet Function and Inhibition in Ischemic Heart Disease. Current Cardiology Reports. 2012;14(4):457–67. doi: 10.1007/s11886-012-0280-z
39. Teuscher E., Weidlich V. Adenosine nucleotides, adenosine and adenine as angiogenesis factors. Biomed Biochim Acta. 1985;44(3):493–5.
40. Satterwhite C. M., Angela M. F., Bradley M. E. Chemotactic, mitogenic, and angiogenic actions of UTP on vascular endothelial cells. Am. J. Physiol. 1999;276(3):1091–7. doi: 10.1152/ajpheart.1999.276.3.H1091
41. Amer M.S., McKinney G.R. Cyclic Nucleotides and Drug Discovery. Annual Reports in Medicinal Chemistry Volume. 1974;203–12. doi: 10.1016/s0065-7743(08)61442-6
42. Eckstein R.W. Effect of Exercise and Coronary Artery Narrowing on Coronary Collateral Circulation. Circulation Research. 1957;5(3):230–5. doi: 10.1161/01.res.5.3.230
43. McIntosh V.J., Lasley R.D. Adenosine Receptor-Mediated Cardioprotection. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. 2011;17(1):21–33. doi: 10.1177/1074248410396877
44. Auchampach J.A. Adenosine Receptors and Angiogenesis. Circulation Research. 2007;101(11):1075–7. doi: 10.1161/circresaha.107.165761
45. Ermens I., Bousquenaud M., Lenoir B., Devaux Y., Wagner D.R. Adenosine stimulates angiogenesis by up-regulating production of thrombospondin-1 by macrophages. Journal of Leukocyte Biology. 2014;97(1):9–18. doi: 10.1189/jlb.3hi0514-249rr
46. Piccirillo F., Carpenito M., Verolino G., Chello C., Nusca A., Lusini M., Spadaccio C., Nappi F., Di Sciascio G., Nenna A. Changes of the coronary arteries and cardiac microvasculature with aging: Implications for translational research and clinical practice. Mechanisms of Ageing and Development. 2019; 184: 111–161. doi: 10.1016/j.mad.2019.111161.
47. Ebrahimian T.G., Heymes C., You D., Blanc-Brude O., Mees B., Waeckel L., Duriez M., Vilar J., Brandes R.P., Levy B.I., Shah A.M., Silvestre J.S. NADPH Oxidase-Derived Overproduction of Reactive Oxygen Species Impairs Postischemic Neovascularization in Mice with Type 1 Diabetes. The American Journal of Pathology. 2006;169(2):719–28. doi: 10.2353/ajpath.2006.060042
48. Haddad P., Dussault S., Groleau J., Turgeon J., Maingrette F., Rivard A. Nox2-derived reactive oxygen species contribute to hypercholesterolemia-induced inhibition of neovascularization: Effects on endothelial progenitor cells and mature endothelial cells. Atherosclerosis. 2011;217(2):340–9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.03.038
49. Kobayashi T., Watanabe Y., Saito Y., Fujioka D., Nakamura T., Obata J.E., Kitta Y., Yano T., Kawabata K., Watanabe K., Mishina H., Ito S., Kugiyama K. Mice lacking the glutamate-cysteine ligase modifier subunit are susceptible to myocardial ischaemia–reperfusion injury. Cardiovascular Research. 2009;85(4):785–95. doi: 10.1093/cvr/cvp342
50. Liu X., Sun X., Liao H., Dong Z., Zhao J., Zhu H., Wang P., Shen L., Xu L., Ma X., Shen C., Fan F., Wang C., Hu K., Zou Y., Ge J., Ren J., Sun A. Mitochondrial Aldehyde Dehydrogenase 2 Regulates Revascularization in Chronic Ischemia. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2015;35(10):2196–206. doi: 10.1161/atvaha.115.306012
51. Salem M.S., Farhat M., Errayes A.O., Madkour H.M. Antioxidant Activity of Novel Fused Heterocyclic Compounds Derived from Tetrahydropyrimidine Derivative. Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 2015;63(11):866–72. doi: 10.1248/cpb.c15-00452
52. Lazareva D.N., Alekhin E.K., Plechev V.V., Temirbulatov V.M., Plecheva D.V. Immureg. Ufa: Bashkirsij gosudarstvennyj medicinskij universitet; 2004. (In Russian)
53. Myshkin V.A., Bakirov A.B., Repina E.F., Karimov D.O., Timasheva G.V., Khusnudinova N.Yu., Smolyankin D.A. Oxymethyluracil Antioxidant Activity. Occupational Health and Human Ecology. 2015; 3: 264–273 (In Russian)
54. Bakirova Z.A. To Issue of Mechanism of Action of Pyrimidine Derivatives. In: Fundamental Sciences for Practical Healthcare: abstracts. Ufa; 1990. p. 9 (In Russian)
55. Plechev V.V., Oleynik B.A., Zagidullin Sh.Z., Karamova I.M., Izhbuldin R.I., Akhmadullin R.V. Sovrshennostvovanie sistemy reabilitacii bol'nyh ishemiceskoy bolezni serdca posle hirurgicheskoy revaskuljarizacii miokarda. Perm Medical Journal. 2006;23(2):146–151 (In Russian)
56. Plechev V.V., Oleynik B.A., Risberg R.Yu., Plecheva D.V.. Novel Opportunities to Stimulate Neoangiogenesis in Rabbits with Acute Myocardial Infarction. Medical Bulletin of Bashkortostan. 2012; 7(4): 54–57. (In Russian)
57. Oleynik B.A., Plechev V.V., Bayburina G.A., Risberg R., Buzaev I.V. 5-Oxymethyluracil Stimulate Neoangiogenesis in Postinfarction Cardiosclerosis Model in Rabbits. Journal of the American College of Cardiology. 2022; 79: S15. doi: 10.1016/j.jacc.2022.03.034.

Для цитирования: Олейник Б.А., Плечев В.В., Стародубов В.И., Евдаков В.А., Ижбульдин Р.И. Терапевтический ангиогенез как перспективное направление потенцирования angiогенного действия аортокоронарного шунтирования. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(1): 118–128. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-118-128

To cite: Oleynik B.A., Plechev V.V., Starodobov V.I., Evdakov V.A., Izhbuldin R.I. Therapeutic angiogenesis as an advanced direction for potentiating the angiogenic effect of coronary artery bypass grafting. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(1): 118–128. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-118-128

УДК 616-053.2

DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-1-129-134

МНОГОЛИКИЙ СИНДРОМ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСТОНИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВЫЯВЛЕНИЯ СОЧЕТАНИЯ АНОМАЛИИ КИММЕРЛЕ И МАЛЬФОРМАЦИИ КИАРИ

Г.В. Санталова, Е.А. Тутурова, О.В. Служаева, Ю.В. Сережкина, А.В. Софьина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Чапаевская, 89, Самара, Российская Федерация, 443099

Основные положения

- Синдром вегетативной дисфункции является актуальным вопросом современной медицины, но должен оставаться диагнозом-исключением, устанавливаемым после полноценного диагностического поиска, так как зачастую под маской синдрома скрываются другие заболевания. В данном клиническом случае описано выявление сочетания аномалии Киммерле и мальформации Киари у пациента, основным диагнозом которого долгое время был синдром вегетативной дисфункции.

Резюме

Синдром вегетативной дисфункции (СВД) – актуальный вопрос современной медицины. Дифференциальная диагностика данной патологии часто выступает сложной задачей для практикующего врача, ведь под маской вегетативной дисфункции может скрываться органическое заболевание различной этиологии. В статье описан случай выявления у ребенка сочетанных аномалий Киммерле и Арнольда – Киари, которые долгое время не были диагностированы из-за того, что клиническая симптоматика (синкопальные и пресинкопальные состояния, головокружения, боли в затылочной области, усиливающиеся при физических нагрузках и эмоциональном напряжении, подъемы артериального давления до 160 мм рт. ст.) идентична таковой при СВД. После продолжительного неэффективного лечения СВД больная направлена на обследование в Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева, где после ряда дополнительных исследований установлены вышеуказанные аномалии, вызывавшие клиническую симптоматику, беспокоившую пациентку. После хирургического лечения пациентка в течение 6 мес. жалоб не предъявляла. Представленный клинический случай подтверждает, что СВД должен быть диагнозом-исключением, который ставят после комплексного и всеобъемлющего обследования.

Ключевые слова

Аномалия Киммерле • Аномалия Арнольда – Киари • Синдром вегетативной дисфункции

CASE STUDY

Поступила в редакцию: 01.11.2022; поступила после доработки: 13.01.2023; принята к печати: 20.02.2023

MULTIFACETED AUTONOMIC DYSFUNCTION SYNDROME: A CASE OF COMBINED KIMMERLE`S ANOMALY AND CHIARI MALFORMATION

G.V. Santalova, E.A. Tuturova, O.V. Sluzhaeva, Yu.V. Serezhkina, A.V. Sofina

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 89, Chapaevskaya St., Samara, Russian Federation, 443099

Highlights

- Autonomic dysfunction syndrome is an urgent issue in modern medicine, however, it should be an exceptional diagnosis, established after a comprehensive diagnostic study, as many diseases can often appear as this syndrome. The presented case describes the patient with a combined pathology of Kimmerle`s anomaly and Chiari malformation, who was diagnosed with autonomic dysfunction long time ago.

Для корреспонденции: Оксана Вячеславовна Служаева, oks-samsmu@yandex.ru; адрес: ул. Чапаевская, 89, Самара, Российская Федерация, 443099

Corresponding author: Oksana V. Sluzhaeva, oks-samsmu@yandex.ru; address: 89, Chapaevskaya St., Samara, Russian Federation, 443099

Autonomic dysfunction syndrome (ADS) is a topical issue of modern medicine. Differential diagnosis of this syndrome is often a difficult task for a practicing physician, because an organic disease of various etiologies can be hidden under the guise of autonomic dysfunction. The article analyzes a clinical case of a patient with a combined pathology of Kimmerle's and Arnold-Chiari anomalies, which were not diagnosed for a long time due to the fact that clinical symptoms (syncope and presyncope conditions, dizziness, pain in the occipital region, aggravated by physical exertion and emotional stress, rises in blood pressure up to 160 mm Hg) are identical to those in ADS. After prolonged treatment of ADS without any positive effect, the child was sent to the Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after academician Yuri Veltishev. Having received surgical treatment, the patient had no complaints for 6 months. The presented clinical case confirms that the diagnosis of ADS should be an exceptional diagnosis, established only after a complex and comprehensive examination.

Abstract

Keywords

Kimmerle's anomaly • Arnold-Chiari anomaly • Autonomic dysfunction syndrome

Received: 01.11.2022; received in revised form: 13.01.2023; accepted: 20.02.2023

Список сокращений

АД – артериальное давление

ЧСС – частота сердечных сокращений

СВД – синдром вегетативной дисфункции

Введение

Синдром вегетативной дисфункции (СВД) обусловлен полисистемными расстройствами, вызванными нарушением работы надсегментарных вегетативных структур, приводящих к изменениям вегетативной регуляции деятельности внутренних органов, сосудов, обменных процессов. При СВД наблюдаются вовлечение в патологический процесс многих систем, в частности сердечно-сосудистой, а также эмоциональные нарушения. Этим объясняется использование врачами синонимов СВД: вегетативный невроз, вегетососудистая дистония, нейроциркуляторная дистония, нейроциркуляторная астения, вегетоз и др. В нашей стране до настоящего времени применяется термин СВД, согласно рабочей классификации, предложенной Н.А. Белоконь (1987 г.). Данная классификация позволяет учесть генез (первичный, вторичный) и вариант СВД, этиологический фактор, органную локализацию, степень тяжести и характер течения. При постановке данного диагноза важно определить, является ли СВД основным или сопутствующим заболеванием, относится ли синдром к предболезни или к уже текущей болезни. Для аномалии Киммерле характерны расстройства гемодинамики в вертебробазилярной системе в результате компрессионно-стенозирующего ирритативного эффекта со снижением объемного кровотока по позвоночной артерии [1]. Аномалия Киммерле проявляется полиморфизмом симптомов, среди которых в значительной степени отмечены вегетативные дисфункции (синдром панических атак, головокружение, головная боль, ощущение жара

в голове или шее, чувство удушья, озноб, онемение и дрожание рук, скачки артериального давления и др.) [2]. В таких случаях больные могут длительное время наблюдаваться с диагнозом СВД, длительно проходить обследование и получать неэффективное лечение [1].

Аномалия Арнольда – Киари 1-го типа наиболее часто сопровождается симптомами, также характерными для СВД (головная боль, головокружение, нарушения зрения, апноэ во сне и др.), обусловленными сдавливанием нервной ткани на уровне краиновертебрального соединения или нарушением оттока спинномозговой жидкости [3, 4]. Аномалия Арнольда – Киари – врожденное заболевание нервной системы, при котором основные нарушения связаны с функцией мозжечка и продолговатого мозга. Суть данной патологии заключается в смещении миддлайн мозжечка в затылочное отверстие, вызывающем сдавление продолговатого мозга и, соответственно, нарушение функциональности этого отдела [5]. По статистике, мальформация Киари встречается в 3,2–8,4 случая на 100 тыс. человек.

Аномалия Киммерле – патологически измененное костное кольцо (полное/неполное) вокруг позвоночной артерии в области задней дуги первого шейного позвонка, приводящее к ограничению подвижности как артерии, так и всего краиновертебрального сочленения [6]. Частота встречаемости порока составляет около 3% [7].

Описание клинического случая

Под наблюдением находилась пациентка Е., 17 лет,

от второй беременности, протекавшей на фоне сочетанного гестоза, гипертонической болезни 1-й степени, миомы матки, хронической фетоплацентарной недостаточности, синдрома задержки развития плода 2-й степени. Роды вторые, срочные, оперативные. Вес при рождении – 2 783 г, рост – 49 см. Оценка по шкале Апгар – 8 баллов. Выписана с диагнозом «перинатальная энцефалопатия, синдром минимальной мозговой дисфункции». На грудном вскармливании находилась до года. Росла и развивалась по возрасту. Профилактические прививки по календарю. В анамнезе частые простудные заболевания, ветряная оспа. В 4 года был перелом малоберцовой кости справа. Оперативных вмешательств не проводили. Девушка наблюдалась у офтальмолога по поводу миопии, у невролога с диагнозом «синдром вегетативной дисфункции», у ортопеда-травматолога – с диагнозом «плоскостопие 1-й степени, сколиоз 1-й степени». Аллергологический анамнез без особенностей. У матери больной отмечен однократный эпизод потери сознания в 24 года. С 15 лет появились жалобы на частые эпизоды головокружения, выраженной слабости, повышенной утомляемости; снижение толерантности к физическим нагрузкам, приступы сердцебиения с внезапным началом без очевидного провоцирующего фактора и внезапным окончанием. Частота сердечных сокращений во время приступов достигала 135 уд./мин, систолическое артериальное давление – 165 мм рт. ст. Позднее появились жалобы на кратковременные нарушения зрения, полуобморочные состояния. С 16 лет однократно зарегистрированы синкопальное состояние на уроке физкультуры, многочисленные пресинкопальные состояния во время ортостаза и физической нагрузки. В связи с нарастающей симптоматикой в октябре 2020 г. больная направлена в детское отделение Самарского областного клинического кардиологического диспансера им. В.П. Полякова. После обследования поставлен диагноз: «СВД смешанного генеза, по гиперваготоническому типу с гиперсимпатикотонической реакциностью, лабильной артериальной гипертензией; перманентно-пароксизмальное течение, смешанные кризы, синкопальные состояния».

Результаты эходопплерографии от 05.10.2020 с цветным картированием: без нарушения внутрисердечной гемодинамики.

Электрокардиография от 02.10.2020: частота сердечных сокращений (ЧСС) – 97 уд./мин, синусовая тахикардия, нормальное положение электрической оси сердца, смещение ST вниз во II, aVF.

Реоэнцефалограмма от 15.10.2020: сосудистая дистония: слегка повышен тонус крупных артерий, слегка снижен тонус мелких артерий, венозный отток не нарушен, в вертебробазилярном

бассейне – значительное снижение кровотока в системе позвоночных артерий. Косвенные признаки умеренно выраженной вертебробогенной патологии.

Консультация невролога от 13.10.2020: последствия перинатального поражения центральной нервной системы, синдром внутричерепной гипертензии, гипердинамический синдром с дефицитом внимания.

Лечение: прием L-карнитина, препаратов магния, витаминотерапия, лечебная физкультура, массаж. После выписки продолжала получать сосудистую и нейропротективную терапию. Несмотря на лечение, улучшения не выявлено, в течение 2021 г. предъявляла жалобы на головокружение, боли в затылочной области, усиливающиеся при физических нагрузках и эмоциональном напряжении, подъемы артериального давления до 160 мм рт. ст. В связи с этим больная обследована в Национальном исследовательском клиническом институте педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева, где находилась с 09.12.2021 по 14.12.2021.

Результаты ультразвуковой допплерографии брахиоцефальных артерий: ангиодистония с преобладанием гипертонуса общих сонных и позвоночных артерий с двух сторон; признаки венозной дисциркуляции в системе яремных вен.

Транскраниальная допплерография: гиперперфузия в средней мозговой артерии больше слева, признаки дисциркуляции в вертебробазилярном бассейне, лабильность кровотока по основной артерии и правой ПА. По данным электрокардиографии ритм синусовый, ЧСС – 110 уд./мин, QT – 300 мс, QTc – 370–406 мс. По данным эхокардиографии признаков пороков сердца, нарушений систолической и диастолической функции левого и правого желудочков, нарушений внутрисердечной гемодинамики не выявлено. Результаты холтеровского мониторирования: средняя ЧСС день/ночь/сутки – 104/66/95 уд./мин (норма 91/70/79), ЧСС – 56 уд./мин, максимальная ЧСС – 157 уд./мин, основной ритм синусовый, зарегистрирована суправентрикулярная экстрасистолия (27), желудочковая экстрасистолия, QTc – 464 мс, в течение суток обнаружено удлинение интервала QT выше 450 мс в течение 84% времени. Диагноз: «145.8 – синдром удлиненного интервала QT». Рентгенография шейного отдела позвоночника: Rp-признаки нестабильности шейного отдела позвоночника. Полная аномалия Киммерле.

После проведенного обследования поставлен диагноз «дисфункция синусового узла, нарушение адаптации интервала QT к ЧСС, СВД, полная аномалия Киммерле». С учетом прогрессирования заболевания пациентка направлена на МРТ (17.01.2022) головного мозга, ствола мозга, моз-

жечка с контрастированным усилением, по результатам которой выявлены аномалия Арнольда – Киари, тонзиллярная эктопия в область ствола головного мозга справа, полная аномалия Киммерле, асимметрия расположения зубовидного отростка.

Далее после консультации нейрохирурга СОККБ им. В.Д. Середавина зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии СамГМУ профессор Г.Н. Алексеев направил пациентку на госпитализацию в отделение нейрохирургии для хирургического лечения. 24.03.2022 проведена декомпрессивная трепанация задней черепной ямки. Резекция миндаликов. Постооперационный период прошел без осложнений, неврологическая симптоматика регрессировала. После выписки даны рекомендации: МРТ головного мозга через 6–12 мес., наблюдение у невролога, курсы ноотропной и сосудистой терапии два раза в год. В течение последующих 6 мес. больная жалоб не предъявляла.

От пациентки получено письменное информированное согласие на использование материала с целью проведения исследования и публикации полученных результатов в научной работе.

Обсуждение

В описанном случае представлена пациентка, которая длительное время наблюдалась с полиморфными симптомами у разных специалистов: педиатра, кардиолога, невролога. Отсутствие результата проводимой терапии и сохраняющиеся приступы кратковременной потери сознания, головокружения явились причиной дополнительного обследования для исключения патологии со стороны нервной системы.

При повреждении краиновертебральной области появляются симптомы, отличающиеся полиморфизмом, что во многом объясняется вовлечением в процесс позвоночной артерии и ее нервных образований. Как при аномалии Арнольда – Киари, так и при аномалии Киммерле происходит расстройство гемодинамики в вертебробазилярной системе. Клиническая картина у данной пациентки изначально характеризовалась многообразием симптоматики (головокружение, вегетативные дисфункции, головные боли, преходящие изменения зрения), что создавало трудности в диагностике. Рабочим диагнозом оставался СВД.

Типичными для аномалии Киммерле являются симптомы ишемии в зоне вертебробазилярной си-

стемы, т. е. начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения, что наблюдалось у исследуемой больной (нарастающие головные боли преимущественно в затылочной области, синкопальный синдром, приступообразные головокружения). Наращение указанных симптомов указывало на сохраняющуюся ишемию вертебробазилярной системы [8].

Нарушения сердечного ритма, вероятнее всего, больше характерны для аномалии Арнольда – Киари, при которой существует разница давлений между полостью черепа и спинномозговым каналом, обусловленная опущением миндалины мозжечка, способствующим блокировке оттока ликвора на уровне цервикомедулярного перехода [9]. Нарушается вегетативная регуляция сердца, страдает высшая нейрогормональная регуляция, преобладают вагусные нарушения [10]. Изменение ауторегуляции сердечного ритма при аномалии Арнольда – Киари некоторые авторы объясняют компрессией структур задней черепной ямки с воздействием на nucleus tractus solitarii, или проводящие пути, обеспечивающие барорефлекс.

Заключение

Приведенное наблюдение подтверждает, что аномалии Киммерле и Арнольда – Киари сопровождаются развитием симптомов, характерных для вегетативных расстройств, среди которых возможны как неврологические, так и сердечно-сосудистые осложнения, в частности нарушение сердечного ритма. В практической деятельности врачи разных специальностей должны обращать внимание на торpidность течения клинических проявлений и назначать обследование для исключения патологии краиновертебральной области. СВД должен быть диагнозом-исключением.

Конфликт интересов

Г.В. Санталова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Тутурова заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.В. Служаева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.В. Сережкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Софьина заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Санталова Галина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор профессор кафедры «Факультетская педиатрия» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет»

Author Information Form

Santalova Galina V., PhD, Professor, Professor at the Department of "Hospital Pediatrics", Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Samara, Russian Federation; ORCID 0000-0002-6078-2361

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6078-2361

Тутурова Елена Алексеевна, ассистент кафедры «Факультетская педиатрия» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0001-4795-4528

Служаева Оксана Вячеславовна, старший лаборант кафедры «Факультетская педиатрия» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0193-6172

Сережкина Юлиана Васильевна, старший лаборант кафедры «Факультетская педиатрия» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6505-999X

Софьина Анастасия Владиславовна, студент института педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0007-8196-0140

Tuturova Elena A., Assistant at the Department of “Hospital Pediatrics”, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Samara, Russian Federation; **ORCID** 0009-0001-4795-4528

Sluzhaeva Oksana V., Senior Laboratory Assistant at the Department of “Hospital Pediatrics”, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Samara, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0193-6172

Serezhkina Juliana V., Senior Laboratory Assistant at the Department of “Hospital Pediatrics”, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Samara, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6505-999X

Sofina Anastasia V., student at the Institute of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Samara, Russian Federation; **ORCID** 0009-0007-8196-0140

Вклад авторов в статью

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

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

СОВ – интерпретация данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гуляев С.А., Кулагин В.Н., Архипенко И.В., Гуляева С.Е. Клинические проявления аномалии краиновертебральной области по варианту Киммерле и особенности их лечения. РМЖ. 2013; 16:866-868.
2. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Клинический случай спинального инсульта у молодого человека с аномалией Киммерле. Тюменский медицинский журнал. 2017;19(3):45-50.
3. Кузбеков А.Р., Магжанов Р.В., Сафин Ш.М. Современные представления о мальформации Киари. Медицинский вестник Башкортостана. 2011;6(6):118–125.
4. Крупина Н.Е. Сведения о семейных случаях сирингомиелии, базилярной импрессии и мальформации Киари. Неврологический вестник. 2001;1–2:70–75.
5. Milhorat T.H., Nishikawa M., Kula R.W., Dlugacz Y.D. Mechanisms of cerebellar tonsil herniation in patients with Chiari malformations as guide to clinical management. Acta Neurochir (Wien). 2010 Jul;152(7):1117-27. doi: 10.1007/s00701-010-0636-3.
6. Гилемханова И.М., Сафин Ш.М., Деревянко Х.П. Клинический случай хирургического лечения аномалии Арнольда — Киари с персистирующей фибрillацией предсердий. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;11(I):31–33.
7. Севостьянов Д.В. Мальформация Киари I типа: патогенез, диагностика, хирургическое лечение (обзор литературы).

ратуры). Вестник уральской медицинской академической науки. 2011;1:63–64.

8. Комяхов А.В., Ключаева Е.Г. Характеристика и лечение цефалгии у пациентов с аномалией Киммерле. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2011;3: 70–76.

9. Чертков А.К., Климов М.Е., Нестерова М.В. К вопро-

су о хирургическом лечении больных с вертебробазилярной недостаточностью при аномалии Киммерле. Хирургия позвоночника. 2005;1:69–73.

10. Bejjani G.K. Definition of the adult Chiari malformation: a brief historical overview. Neurosurgical focus. 2001;11(1):1–8. doi: 10.3171/foc.2001.11.1.2.

REFERENCES

1. Gulyaev S.A., Kulagin V.N., Arkhipenko I.V., Gulyaeva S.E. Klinicheskie proyavleniya anomalii kraniovertebral'noi oblasti po variantu Kimmerle i osobennosti ikh lecheniya. RMJ. 2013; 16:866-868. (In Russian)
2. Kicherova O.A., Reikhert L.I. Clinical case of a spinal stroke in a young person with an anomaly Kimmerle. Tyumen Medical Journal. 2017;19(3):45-50. (In Russian)
3. Kuzbekov A.R., Magzhanov R.V., Safin Sh.M. Current perspectives on Chiari malformation. Bashkortostan Medical Journal. 2011;6(6):118–125. (In Russian)
4. Krupina N.E. Svedeniya Information on familial cases of syringomyelia, basilar impression, and Chiari malformation. Neurology Bulletin. 2001;1–2:70–75. (In Russian)
5. Milhorat T.H., Nishikawa M., Kula R.W., Dlugacz Y.D. Mechanisms of cerebellar tonsil herniation in patients with Chiari malformations as guide to clinical management. Acta Neurochir (Wien). 2010 Jul;152(7):1117-27. doi: 10.1007/s00701-010-0636-3.
6. Gilemkhanova I.M., Safin Sh.M., Derevyanko Kh.P. Surgery for Arnold–Chiari malformation associated with persistent atrial fibrillation: case history. RMJ. Medical Review. 2019;11(1):31–33.
7. Sevost'yanov D.V Chiari malformation I type: pathogenesis, diagnostics, surgical treatment (literary review). Vestnik ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki = Journal of Ural Medical Academic. 2011;1:63–67. (In Russian)
8. Komyakhov A.V., Klochaeva E.G. Headache characteristics and treatment in patients with Kimmerle anomaly. Scientific and practical peer-reviewed journal "Humans and their health". 2011;3: 70–76. (In Russian)
9. Chertkov A.K., Klimov M.E., Nesterova M.V. On surgical treatment of patients with vertebrobasilar insufficiency associated with Kimmerle anomaly. Khirurgiya pozvonochnika (Spine Surgery). 2005;1:69–73. (In Russian)
10. Bejjani G.K. Definition of the adult Chiari malformation: a brief historical overview. Neurosurgical focus. 2001;11(1):1–8. doi: 10.3171/foc.2001.11.1.2.

Для цитирования: Санталова Г.В., Тутурова Е.А., Служаева О.В., Сережкина Ю.В., Софьина А.В. Многоголикый синдром вегетативной дистонии: клинический случай выявления сочетания аномалии Киммерле и мальформации Киари. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(1): 129-134. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-129-134

To cite: Santalova G.V., Tuturova E.A., Sluzhaeva O.V., Serezhkina Yu.V., Sofina A.V. Multifaceted autonomic dysfunction syndrome: A case of combined Kimmerle's anomaly and Chiari malformation. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(1): 129-134. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-129-134

УДК 616-005.6+616-007-053.1

DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-1-135-141

ТРОМБОЗ ДУРАЛЬНОГО СИНУСА: ПРЕ- И ПОСТНАТАЛЬНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ С ПОМОЩЬЮ МРТ

А.М. Коростышевская¹, А.М. Горностаева^{1,4}, А.В. Макогон⁴, А.Д. Халиков^{2,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт «Междуннародный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, ул. Институтская, 3А, Новосибирск, Российская Федерация, 630090; ² Клиника «Скандинавия», Литейный пр., 55А, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191014; ³ Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская наб., 7-9, Санкт-Петербург, Российская Федерация 199034; ⁴ Клинический госпиталь «АВИЦЕННА» ГК «Мать и дитя», ул. Коммунистическая, 17/1, Новосибирск, Российская Федерация, 630099

Основные положения

- В представленном клиническом случае описана ведущая роль МРТ в пренатальной диагностике тромбоза дурального синуса, своевременной верификации диагноза, дифференциальной диагностике с другими сосудистыми и опухолевыми образованиями головного мозга.

Резюме

Тромбоз дурального синуса (ТДС) плода – редко встречающаяся патология. Ультразвуковые признаки ТДС зачастую имитируют внутричерепные опухоли. В результате данное состояние часто остается недиагностированным, а его реальная распространенность недооценена. По нашим и литературным данным, эволюция ТДС потенциально благоприятна для прогноза при отсутствии сопутствующей патологии головного мозга плода. В статье представлен клинический случай ТДС, который были заподозрен с помощью пренатального ультразвукового исследования и верифицирован при проведении повторной пре- и постнатальной магнитно-резонансной томографии (МРТ) с 22 недель гестационного развития до 4 лет жизни ребенка. Случай с благоприятным неврологическим исходом, постнатальным вентрикулосубгaleальным дренированием, вентрикулоперитонеальным шунтированием отслежен в динамике с проведением МРТ и компьютерной томографии до и после вмешательств. Рассмотрены аспекты дифференциальной диагностики, а также факторы, определяющие прогноз при данной патологии. Приведенный клинический случай демонстрирует ведущую роль МРТ плода в диагностике ТДС, определении топики и внутренней структуры расширенного синуса, исключении сопутствующей патологии головного мозга. Именно данные МРТ имеют важное значение при определении перинатальной тактики, а также служат предикторами благоприятного неврологического исхода, несмотря на выраженность и крупные размеры пренатально диагностированного ТДС.

Ключевые слова

Дуральная мальформация • Тромбоз дуральных синусов • Пренатальная диагностика • МРТ плода

СЛУЧАЙ
ИЗ ПРАКТИКИ

Поступила в редакцию: 14.11.2022; поступила после доработки: 21.01.2023; принята к печати: 22.02.2023

DURAL SINUS THROMBOSIS: PRE- AND POSTNATAL MRI OBSERVATION

А.М. Коростышевская¹, А.М. Горностаева^{1,4}, А.В. Макогон⁴, А.Д. Халиков^{2,3}

¹ Federal State Budgetary Institution “International Tomography Center” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 3A, Institutskaya St, Novosibirsk, Russian Federation, 630090; ² Multidisciplinary clinic “Scandinavia”, 55A, Liteiny Avenue, Saint Petersburg, Russian Federation, 191014; ³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint Petersburg University”, 7-9, Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg, Russian Federation, 199034; ⁴ Clinical hospital “AVICENNA”, Group of companies “Mother and child”, 17/1, Kommunisticheskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630099

Highlights

- The clinical case report describes the important role of MRI in the perinatal diagnosis of dural sinus thrombosis, timely verification of the diagnosis, differential diagnosis with other vascular and tumor formations of the brain.

Для корреспонденции: Алёна Марковна Горностаева, am.popkova@yandex.ru; адрес: ул. Институтская, 3А, Новосибирск, Российская Федерация, 630090

Corresponding author: Alyona M. Gornostaeva, am.popkova@yandex.ru; address: 3A, Institutskaya St, Novosibirsk, Russian Federation, 630090

Dural sinus thrombosis (DST) is a rare congenital anomaly. Ultrasound findings usually mimic intracranial tumors. As a result, the condition is often misdiagnosed and its frequency in general population is underestimated. According to literature data, the progression of DST is a favorable prognosis in case of absence of other concomitant pathologies of the fetal brain. We present a case of DST that was detected with ultrasound, and verified by numerous pre and postnatal MRI starting from 22 weeks of gestation till 4 years of life. A case with a favorable neurological outcome, postnatal ventriculostomy, and ventriculoperitoneal shunting was followed with MRI and CT before and after interventions. The aspects of differential diagnosis, factors determining prognosis are presented. The presented case demonstrates a significant role of fetal MRI in DST diagnosis, depiction of the internal structure of the expanded sinus, and exclusion of concomitant pathology of the brain. These MRI data are integral in determining the appropriate perinatal management, and can be used as predictors of the favorable neurological outcome despite of the severity and size of prenatally diagnosed DST.

Abstract

Keywords

Dural malformation • Dural sinus thrombosis • Prenatal diagnosis • Fetal MRI

Received: 14.11.2022; received in revised form: 21.01.2023; accepted: 22.02.2023

Список сокращений

МРТ	– магнитно-резонансная томография	ТДС	– тромбоз дурального синуса
T1-, T2-ВИ	– T1-, T2-взвешенное изображение	УЗИ	– ультразвуковое исследование

Введение

Пороки развития дурального синуса – редкие врожденные аномалии, составляющие менее 2% всех внутричерепных сосудистых мальформаций, которые могут быть обнаружены на пренатальном ультразвуковом исследовании (УЗИ) [1]. В связи с тем что частота и причина внутриутробного тромбоза дуральных синусов (ТДС) остается неизвестной, профилактика данного порока не представляется возможной. Таким образом, основные способы снижения перинатальной смертности от данной патологии включают своевременную и точную диагностику для определения адекватной тактики в пре- и постнатальном периоде. К 2021 г. в литературе представлено всего около 50 случаев пренатальной диагностики ТДС [2]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) плода является центральным инструментом для подтверждения диагноза, прогнозирования исхода и планирования лечения.

В статье описан клинический случай пренатальной диагностики мальформации дурального синуса с внутриполостным тромбозом с помощью УЗИ и верификации диагноза при МРТ плода. Беременность завершилась кесаревым сечением в доношенном сроке. Новорожденному выполнено вентрикулосубгaleальное дренирование и вентрикулоперитонеальное шунтирование. Катамнез прослежен в течение 4 лет жизни ребенка. Неврологический исход оценен как благоприятный. Состояние центральной нервной системы ребенка контролировалось с помощью МРТ и компьютерной томографии. Рассмотрены аспекты дифференциальной диагностики и возможные прогнозы для данной патологии.

Клинический случай

Беременная В., 32 лет, паритет 1/1; на втором ультразвуковом скрининге в 21 неделю 3 дня у плода обнаружено аваскулярное образование в задней черепной ямке (рис. 1, A, B). Проведена дифференциальная диагностика между опухолью головного мозга, тромбированной мальформацией и внутричерепным кровоизлиянием. Дальнейшая диагностика

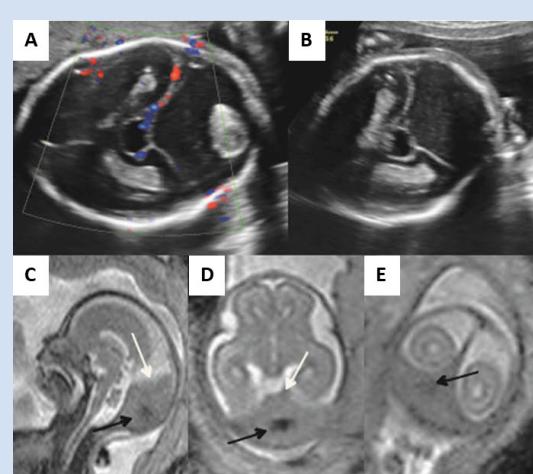


Рисунок 1. УЗИ (A, B) и МРТ (C-E) плода в 22 недели и 3 дня гестационного возраста

Примечание: прерывание кровотока в тромбированном синусе при цветовом допплеровском картировании (A), визуализация расширения межполушарного пространства, соответствующего расширенному верхнему сагittalному синусу, заполненному застойной жидкостью (C, D, E, черная стрелка). Намет мозжечка (C, D, белая стрелка).

Figure 1. Ultrasound (A, B) and MRI (C-E) of the fetus at 22 weeks and 3 days of gestational age

Note: blood flow interruption in the thrombosed sinus (A), expansion of the interhemispheric space corresponds to an expanded superior sagittal sinus filled with stagnant fluid (C, D, E, black arrow). Tentorium cerebellum (C, D, white arrow).

с помощью МРТ (в сроке беременности 22 недели и 3 дня) подтвердила наличие образования размерами $24 \times 42 \times 33$ мм (сагittalный, вертикальный и поперечный соответственно), расположенного непосредственно кзади от мозжечка и затылочных долей и выше намета мозжечка (рис. 1, C, D). Масса имеет треугольную конфигурацию в аксиальном и фронтальном сечениях (см. рис. 1, C, D), отделена от мозговых структур ликвором, что указывало на дилатацию заднего сегмента верхнего сагittalного синуса и синусного стока. Структура образования характеризовалась неоднородным средним по интенсивности сигналом на T2-взвешенном изображении (T2-ВИ) с округлым центральным включением резко гипоинтенсивного сигнала размером около 10 мм, что позволило заподозрить овощной торку-

лярный тромб (см. рис. 1, A, B). Определен масс-эффект в виде уменьшения объема и уплощения полости задней черепной ямки, вторичной гипоплазии мозжечка, смещения затылочных долей полушарий (см. рис. 1, A, B). С учетом отсутствия других патологий – вентрикуломегалии, ишемических и геморрагических структурных изменений мозга плода – родители решили пролонгировать беременность, хотя были проинформированы о возможном неблагоприятном прогнозе для ребенка. Перинатальным консилиумом принято решение о возможной остановке развития беременности.

Контрольная МРТ плода, выполненная в сроке 28 недель, подтвердила наличие ранее выявленных изменений с увеличением размеров образования затылочной области до $66 \times 60 \times 37$ мм

(сагittalный, вертикальный и поперечный), деформацией черепа и компрессией стволовых структур и четвертого желудочка (рис. 2, A, B). Отмечено появление характерного для эволюции геморрагических изменений участка повышения интенсивности сигнала на T1-ВИ в месте резко гипоинтенсивного центрального включения на T2-ВИ в структуре образования (рис. 2, C).

Ребенок родился на сроке 38 недель и 5 дней путем кесарева сечения. Вес при рождении 3 530 г, рост 53 см. В возрасте одних суток новорожденный транспортирован в Детскую городскую клиническую больницу № 1. Неврологический статус новорожденного без очаговой и менингеальной симптоматики, соматическое состояние при рождении удовлетворительное.

Постнатальная МРТ на 2-й неделе жизни ребенка подтвердила диагноз ТДС с крупными размерами тромботического содержимого негомогенного резко гиперинтенсивного сигнала на T1-ВИ, неоднородного сигнала на T2-ВИ в просвете патологически расширенной дуральной полости. Расширение левого поперечного синуса (белая стрелка). Отмечены нарастание компрессии и каудальной импрессии мозжечка, сужение IV желудочка, сдавление и уплощение стволовых структур с резким сужением обводной цистерны, развитием обтурационной гидроцефалии.

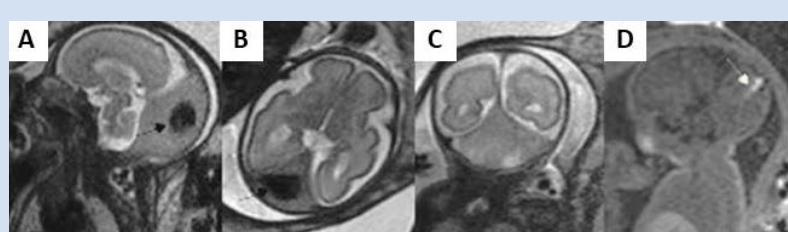


Рисунок 2. МРТ плода в 28 недель гестационного возраста: T2-ВИ (A–C), T1-ВИ (D)

Примечание: дополнительное образование, соответствующее мальформации дурального синуса с резко гипоинтенсивным на T2-ВИ (A, B, черная стрелка) и гиперинтенсивным на T1-ВИ (D, белая стрелка) крупным центральным включением, указывающим на тромбоз.

Figure 2. Fetal MRI at 28 weeks of gestational age T2-WI (A–C), T1-WI (D).

Note: dural sinus malformation is characterized by a hypointense signal on T2-WI (A, B, black arrow) and a hyperintense signal on T1-WI (D, white arrow) with a large central inclusion indicating thrombosis

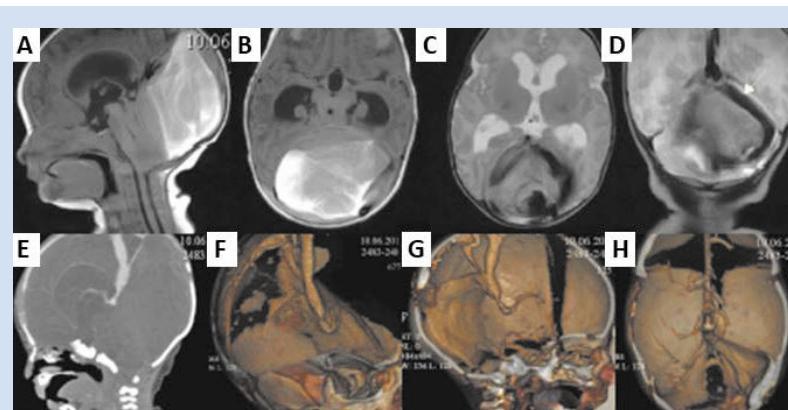


Рисунок 3. Постнатальная МРТ (A–D) и МСКТ-ангиография (E–H) на 2-й неделе жизни ребенка

Примечание: T1-ВИ, T2-ВИ изображения подтвердили диагноз тромбоза дурального синуса с крупными размерами тромботического содержимого негомогенного резко гиперинтенсивного сигнала на T1-ВИ, неоднородного сигнала на T2-ВИ в просвете патологически расширенной дуральной полости. Расширение левого поперечного синуса (белая стрелка). Отмечены нарастание компрессии и каудальной импрессии мозжечка, сужение IV желудочка, сдавление и уплощение стволовых структур с резким сужением обводной цистерны, развитием обтурационной гидроцефалии.

Figure 3. Postnatal MRI (A–D) and CT angiography (E–H) at 2 weeks of life

Note: T1-WI and T2-WI scans confirmed the diagnosis of dural sinus thrombosis with large thrombotic contents (inhomogeneous hyperintense signal on T1-WI, inhomogeneous signal on T2-WI in pathologically expanded dural cavity). Expansion of the left transverse sinus (white arrow). There was an increase in caudal compression of the cerebellum, narrowing of the IV ventricle, pressure and flattening of stem structures with a sharp narrowing of the cistern, the development of obstructive hydrocephalus.

Как и при пренатальных МРТ-исследованиях ишемического поражения головного мозга, сопутствующих аномалий не выявлено (см. рис. 3, A–D).

В возрасте 6 мес. ребенку проведено вентрикулосубгемальное дренирование на фоне дегидратационной терапии для купирования гидроцефального синдрома с последующим вентрикулоперитонеальным шунтированием. По данным МРТ после оперативного вмешательства гидроцефальный синдром купирован, размеры тромбированного синуса уменьшились, неврологический статус не изменен (рис. 4). Результаты постконтрастной МР-ангиографии (TRICKS): верхний сагittalный синус прослеживается на всем протяжении, размеры не изменены, впадает в правый поперечный синус;

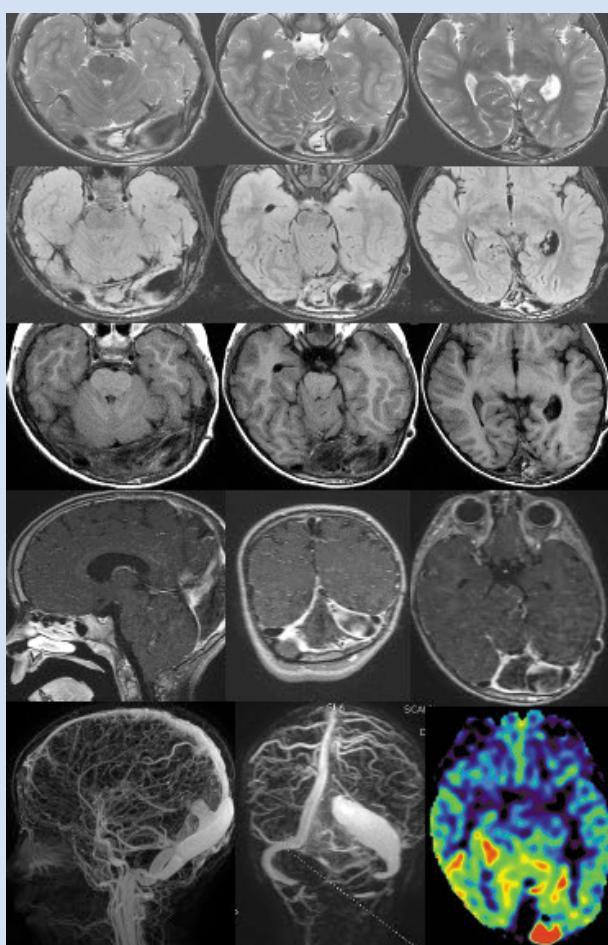


Рисунок 4. МРТ на 4-м году жизни ребенка после вентрикулоперитонеального шунтирования: T2-ВИ (верхний ряд), Flair (средний ряд) и T1-ВИ (нижний ряд). Два нижних ряда изображений – контрастная МР-ангиография (TRICKS)

Примечание: уменьшение размеров тромбированного синуса, отсутствие очаговых изменений головного мозга, гидроцефалии. Верхний сагittalный синус прослеживается на всем протяжении, размеры не изменены, впадает в правый поперечный синус. Правый поперечный и сигмовидный синусы не расширены, диаметр 6 мм

Figure 4. MRI of the 4-year-old child after ventriculoperitoneal shunting: T2-WI (top row), Flair (middle row) and T1-WI (bottom row). Contrast-enhanced MR angiography – two lower rows of images

Note: decrease in the thrombosed sinus size, absence of focal changes in the brain and hydrocephalus. The superior sagittal sinus can be traced, the dimensions did not change, it flows into the right transverse sinus. The right transverse and sigmoid sinuses are not expanded, the diameter is 6 mm

правый поперечный и сигмовидный синусы не расширены, диаметр 6 мм; прямой синус расширен, диаметр 11 мм, длина 17 мм, впадает в левый поперечный синус; левый поперечный синус неправильной формы, расширен, диаметр достигает 2,5 см; сообщение между поперечными синусами не определяется; по средней линии в области стока синусов выявлен организовавшийся сгусток крови в виде дефекта контрастирования.

От пациента получено информированное согласие на публикацию результатов исследования. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУН Институт «Международный томографический центр» СО РАН (протокол № 1 от 06.06.2022).

Обсуждение

В статье описан случай пре- и постнатального МРТ-наблюдения ТДС. Данное состояние встречается редко, поэтому в литературе представлено ограниченное количество таких сообщений. Это связано с тем, что большинство родителей предпочитают прервать беременность при своевременно диагностированном пороке. Кроме того, данное состояние часто диагностируют неправильно, так как его УЗИ признаки не имеют строгой специфичности и зачастую соответствуют опухолевому образованию (как и в приведенном нами случае). Ультразвуковая диагностика с применением цветового допплеровского картирования выступает основным первичным методом диагностики мальформаций дуральных синусов. Расширение сосудов, артериовенозное шунтирование с типичным низкоскоростным потоком крови и обусловленной этим склонностью к частичному или полному тромбированию образования (82% случаев) являются характерными признаками аномалии. В описываемом случае выявлено полное тромбирование дурального синуса, что подтверждено картиной отсутствия кровотока при цветовом допплеровском картировании (см. рис. 1, А). В некоторых случаях регистрируется высокоскоростной кровоток с развитием сердечной недостаточности у плода. Эволюция и прогноз мальформаций различен. Спонтанное уменьшение описано в 97% пренатально выявленных случаев, неартериализованные мальформации спонтанно разрешаются еще чаще. Артериализация отмечена в 36% случаев и может быть достоверно определена с помощью цветового допплеровского картирования и импульсного допплера. Тромбозы синусов также имеют различные исходы. Спонтанное уменьшение тромбированной мальформации или реканализация тромба – прогнозически благоприятные события. Высокоскоростной кровоток с развитием сердечной недостаточности у плода прогнозически неблагоприятен [3]. Такие типичные признаки чаще регистрируют на более поздних сроках беременности и часто не верифицируют на

МРТ из-за недостаточной распространенности использования метода в акушерской практике. Именно поэтому нам представляется правильной тактика незамедлительного назначения МРТ плода при любых интракраниальных объемных образованиях, выявленных на УЗИ.

Нами описано перинатальное МРТ-наблюдение прогрессирующего в размерах ТДС со значительным расширением верхнего синуса и стока, что, как демонстрирует представленный случай, не всегда свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Другими авторами также показано, что ни размер сгустка, ни степень окружающего расширения синуса, по-видимому, не могут быть достоверными прогностическими факторами неблагоприятного исхода на начальном этапе диагностики [4]. Примерно в 50% случаев ТДС, наблюдавшихся в литературе, в течение 12–24 мес. жизни неврологическое развитие детей было хорошим, если никаких других аномалий обнаружено не было, а головной мозг был интактным. Последние два фактора представляются нам наиболее существенными для благоприятного прогноза. Именно с целью исключения ассоциированного поражения головного мозга применение МРТ плода особенно важно для оценки прогноза и определения постнатальной тактики. Данный клинический случай показывает, что спонтанная благоприятная эволюция ТДС возможна, когда мозговые структуры остаются нормальными – без инфарктов или желудочковых кровоизлияний, аномалий гиляции, а также при отсутствии сердечной недостаточности плода, свидетельствующей о сопутствующем сердечном выбросе. Кроме того, своевременное шунтирование также стало возможным на основании правильного понимания механизма обтурационной гидроцефалии и обеспечило успешное разрешение этого симптома. Это согласуется с мнением, что одним из позитивных факторов ликворошунтирующих операций при критической гидроцефалии являются врожденный генез гидроцефалии и ранние сроки операции [5]. Кроме выявления сопутствующей патологии МРТ необходима на начальном этапе для подтверждения диагноза, точного описания локализации, размера и наличия тромбов при мальформации дуральных синусов. Дифференциальная диагностика ТДС с другими видами сосудистых мальформаций [6, 7], капиллярной гемангиомой [8] и другими опухолями задней черепной ямки [9] также требует проведения МРТ.

Благодаря характерной МРТ-семиотике ТДС, описанной в представленном клиническом случае, ее можно легко дифференцировать от других сосудистых мальформаций, которые зачастую характеризуются асимметричным расширением одного или нескольких сосудов на протяжении с сохранением их типичной локализации, внутриполостного кровотока (рис. 5). Для опухолей затылочной

локализации, типичные МРТ-изображения которых представлены на рис. 6, характерны экстрадуральное внутримозговое расположение, преиму-

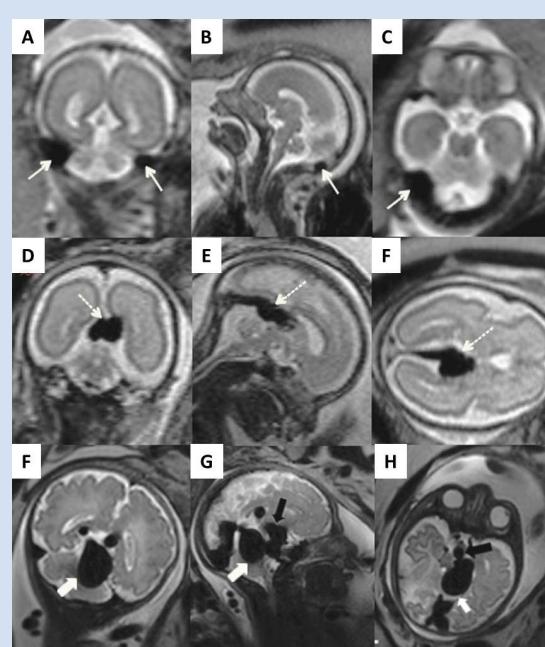


Рисунок 5. МРТ плода, сосудистые мальформации: A–C – мальформация венозных синусов без тромбирования, экстазия поперечных, сигмовидных синусов, левого кавернозного синуса, поверхностных вен левого гемисфера мозга (белая тонкая стрелка); D, E – мальформация вены Галена (белая прерывистая стрелка). Патологические изменения показаны белыми стрелками; F–I – пиальная артериовенозная фистула. Широкая белая стрелка показывает на варикозно расширенную дренирующую вену, черная стрелка указывает на фистулу [6, 7]

Figure 5. Fetal MRI, vascular malformations. A–C – malformation of venous sinuses without thrombosis, ectasia of transverse, sigmoid sinuses, left cavernous sinus, superficial veins of the left hemisphere of the brain (white thin arrow); D, E – vein of Galen aneurysmal malformation (white intermittent arrow). Pathological changes are indicated by white arrows; F–I – arteriovenous fistula. A wide white arrow indicates a varicose vein drainage, a black arrow indicates a fistula [6, 7]

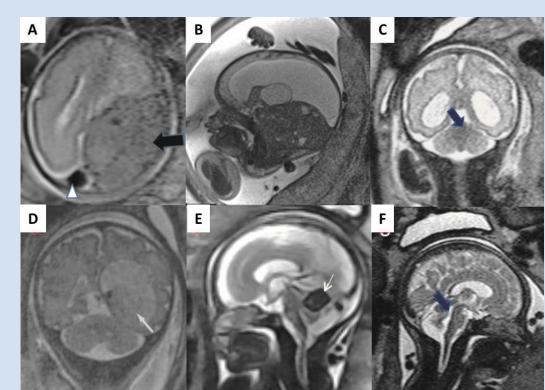


Рисунок 6. МРТ плода, опухоли задней черепной ямки: A – астроцитома [9], B – эпендимома [9], C – медуллобластома [10], D – герминома пластиинки четверохолмия, E – папиллома хориоидального сплетения [9], F – капиллярная гемангиома мозжечка [8]. Стрелками показаны патологические изменения

Figure 6. Fetal MRI, tumors of the posterior cranial fossa. A – astrocytoma [9], B – ependymoma [9], C – medulloblastoma [10], D – germinoma of the lamina quadrigemina, E – choroid plexus papillomas [9], F – cerebellum capillary hemangioma [8]. Arrows indicate pathological changes.

щественно мягкотканый компонент, выраженный масс-эффект и обтурационная гидроцефалия в случаях медуллобластомы или эпендимомы [10].

Заключение

Представленное редкое перинатальное клиническое и МР-томографическое наблюдение демонстрирует ведущую роль МРТ в диагностике ТДС у плода: в своевременной верификации диагноза, дифференциальной диагностике с другими сосудистыми и опухолевыми образованиями головного мозга, исключении сопутствующей патологии. Диагностическая информация, полученная с помощью МРТ, может указывать на факторы, обеспечивающие благоприятный прогноз для ребенка даже в случаях крупных и прогрессирующих ТДС.

Информация об авторах

Коростышевская Александра Михайловна, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник лаборатории МРТ-технологий, заведующая диагностическим отделением федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0095-8994

Горностаева Алёна Марковна, младший научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация; врач-рентгенолог Клинического госпиталя «АВИЦЕННА» ГК «Мать и дитя», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9384-1500

Макогон Аркадий Виленович, кандидат медицинских наук акушер, гинеколог, УЗИ-специалист Клинического госпиталя «АВИЦЕННА» ГК «Мать и дитя», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8469-5775

Халиков Азиз Джаяланович, кандидат медицинских наук врач-рентгенолог, главный врач НМЦ «Томография» Клиники «Скандинавия», Санкт-Петербург, Российская Федерация; доцент научно-клинического и образовательного центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина» института высоких медицинских технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация; **SPIN-код**: 2042-666.

Вклад авторов в статью

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

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

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

Благодарности

Мы благодарим Министерство науки и высшего образования РФ за доступ к оборудованию.

Конфликт интересов

А.М. Коростышевская заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.М. Горностаева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Макогон заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Д. Халиков заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Author Information Form

Korostyshevskaya Alexandra M., PhD, Leading Researcher at the Laboratory of MRI Technologies, Head of the Diagnostic Department, Federal State Budgetary Institution “International Tomography Center” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0095-8994

Gornostaeva Alyona M., Junior Researcher at the Federal State Budgetary Institution “International Tomography Center” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; Radiologist at the Clinical Hospital “AVICENNA”, Group of Companies “Mother and child”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9384-1500

Makogon Arkady V., PhD, Ultrasound Specialist, Gynecologist at the Clinical hospital “AVICENNA”, Group of Companies “Mother and child”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8469-5775

Khalikov Aziz D., PhD, Radiologist, Chief Physician, Scientific and Methodological Center “Tomography”, Multidisciplinary Clinic “Scandinavia”, Saint Petersburg, Russian Federation; Associate Professor at the Department of Radiology and Nuclear Medicine, Institute of High Medical Technologies, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint Petersburg University”, Saint Petersburg, Russian Federation; **SPIN-код**: 2042-666.

Author Contribution Statement

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

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

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

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

KhAD – 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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Barbosa M., Mahadevan J., Weon Y.C., Yoshida Y., Ozanne A., Rodesch G., Alvarez H., Lasjaunias P. Dural sinus malformation (DSM) with giant lakes, in neonates and infants. Review of 30 consecutive cases. *Interv Neuroradiol.* 2003;9(4):407–424. doi.org/10.1177/159101990300900413.
2. Kaushik S.K., Acharya U.V., Ananthasivan R., Girishkar B., Kalidindi P., Patil P.G. Fetal imaging of a rare case of dural sinus malformation: a case report. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* 2021; 52 (170). doi. org/10.1186/s43055-021-00550-w
3. Shah M., Ramamurthy B.S., Khurana A., Chatterjee M., Jain M., Raut A. Antenatal dural sinus malformation of torcular Herophili and straight sinus with unusual outcome of hyperdynamic circulation and cardiac failure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021; 58(4):634–635. doi: 10.1002/uog.23597.
4. Laurichesse-Delmas H., Winer N., Gallot D., Lopes K., Perrotin F., Fluncker S., Geissler F., Beaufre A.M., Vendittelli F., Couture C., Lemery D. Prenatal diagnosis of thrombosis of the dural sinuses: report of six cases, review of the literature and suggested management. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 32: 188–198. doi.org/10.1002/uog.5348.
5. Орлов Ю.А., Маловичко И.А. Критическая гидроцефалия у детей (причинные факторы, результаты лечения). Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2012; 76(2):11 – 16.
6. Обединская Н.Р., Берестов В.В., Горностаева А.М., Коростышевская А.М. Перинатальное наблюдение случая крупной врожденной пialной артерио-венозной fistулы до и после оперативного лечения. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2022; 37(2): 124–128. doi:10.29001/2073-8552-2022-37-2-124-128
7. Berestov V., Seleznev P., Obedinskaya N., Korostyshevskaya A., Gofer J., Bondarenko I., Kiselev R., Krasilnikov S., Brusyanskaya A., Orlov K. Huge cerebral pial arteriovenous fistula in a newborn: illustrative case. *J Neurosurg Case Lessons.* 2022;4(16):CASE22294. doi: 10.3171/CASE22294.
8. Воронин Д.В., Корлякова М.Н., Халиков А.Д., Карпов К.П. Пренатальная мультимодальная лучевая диагностика гемангиомы мозжечка: клиническое наблюдение и обзор литературы. Пренатальная диагностика. 2017; 16(3):226–233. doi: 10.21516/2413-1458-2017-16-3-226-233.
9. Cornejo P., Feygin T., Vaughn J., Pfeifer C., Korostyshevskaya A., Patel M., Bardo D.M.E., Miller J., Goncalves L.F. Imaging of Fetal Brain Tumors. *Pediatric Radiology.* 2020; V(50):1959–1973. doi: 10.1007/s00247-020-04777-z.
10. Korostyshevskaya A.M., Savelov A.A., Papusha L.I., Druy A.E., Yarnykh V.L. Congenital medulloblastoma: Fetal and postnatal longitudinal observation with quantitative MRI. *Clin Imaging.* 2018 Nov-Dec;52:172–176. doi: 10.1016/j.clinimag.2018.06.001.

REFERENCES

1. Barbosa M., Mahadevan J., Weon Y.C., Yoshida Y., Ozanne A., Rodesch G., Alvarez H., Lasjaunias P. Dural sinus malformation (DSM) with giant lakes, in neonates and infants. Review of 30 consecutive cases. *Interv Neuroradiol.* 2003;9(4):407–424. doi.org/10.1177/159101990300900413.
2. Kaushik S.K., Acharya U.V., Ananthasivan R., Girishkar B., Kalidindi P., Patil P.G. Fetal imaging of a rare case of dural sinus malformation: a case report. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* 2021; 52 (170). doi. org/10.1186/s43055-021-00550-w
3. Shah M., Ramamurthy B.S., Khurana A., Chatterjee M., Jain M., Raut A. Antenatal dural sinus malformation of torcular Herophili and straight sinus with unusual outcome of hyperdynamic circulation and cardiac failure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021; 58(4):634–635. doi: 10.1002/uog.23597.
4. Laurichesse-Delmas H., Winer N., Gallot D., Lopes K., Perrotin F., Fluncker S., Geissler F., Beaufre A.M., Vendittelli F., Couture C., Lemery D. Prenatal diagnosis of thrombosis of the dural sinuses: report of six cases, review of the literature and suggested management. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 32: 188–198. doi.org/10.1002/uog.5348.
5. Орлов Ю.А., Маловичко И.А. Critical hydrocephalus in children (causative factors, results of treatment). Questions of neurosurgery named after N.N. Burdenko. 2012;76(2):11 – 16. (In Russian)
6. Obedinskaya N.R., Berestov V.V., Orlov K.Yu., Gornostaeva A.M., Korostyshevskaya A.M. Perinatal observation of large congenital pial arteriovenous fistula before and after surgery: A case report. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2022; 37(2): 124-128. doi:10.29001/2073-8552-2022-37-2-124-128. (In Russian)
7. Berestov V., Seleznev P., Obedinskaya N., Korostyshevskaya A., Gofer J., Bondarenko I., Kiselev R., Krasilnikov S., Brusyanskaya A., Orlov K. Huge cerebral pial arteriovenous fistula in a newborn: illustrative case. *J Neurosurg Case Lessons.* 2022;4(16):CASE22294. doi: 10.3171/CASE22294.
8. Voronin D.V., Korlyakova M.N., Halikov A.D., Karpov K.P. Prenatal multimodal diagnosis of hemangioma of the cerebellum: the case and literary review. *Prenatal diagnosis.* 2017; 16(3):226–233. doi: 10.21516/2413-1458-2017-16-3-226-233. (In Russian)
9. Cornejo P., Feygin T., Vaughn J., Pfeifer C., Korostyshevskaya A., Patel M., Bardo D.M.E., Miller J., Goncalves L.F. Imaging of Fetal Brain Tumors. *Pediatric Radiology.* 2020; V(50):1959–1973. doi: 10.1007/s00247-020-04777-z.
10. Korostyshevskaya A.M., Savelov A.A., Papusha L.I., Druy A.E., Yarnykh V.L. Congenital medulloblastoma: Fetal and postnatal longitudinal observation with quantitative MRI. *Clin Imaging.* 2018 Nov-Dec;52:172–176. doi: 10.1016/j.clinimag.2018.06.001.

Для цитирования: Коростышевская А.М., Горностаева А.М., Макогон А.В., Халиков А.Д. Тромбоз дурального синуса: пре- и постнатальное наблюдение с помощью МРТ. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(1): 135–141. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-135-141

To cite: Korostyshevskaya A.M., Gornostaeva A.M., Makogon A.V., Khalikov A.D. Dural sinus thrombosis: pre- and postnatal MRI observation. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(1): 135–141. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-135-141



OUTPATIENT MANAGEMENT OF PATIENTS WITH PERIPHERAL ARTERY DISEASE BY CARDIOLOGISTS OR SURGEONS: INFLUENCE ON THE PROGNOSIS AND PREVALENCE OF SURGICAL INTERVENTIONS

A.N. Sumin, Yu.D. Medvedeva, A.V. Shcheglova, S.V. Ivanov, L.S. Barbarash

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

Highlights

- The study shows for the first time that during the three-year follow-up of patients with diseases of the arteries of the lower extremities in the observation groups of a general surgeon and a cardiologist, adverse events (myocardial infarction, stroke, amputation, disability) and deaths occurred more often in a surgeon than a cardiologist. The study proves the correctness and real benefit of such an approach with the involvement of a cardiologist to the outpatient stage of management of a complex cohort of patients with atherosclerosis of the vessels of the lower extremities.

Aim

To study the effect the outpatient observation of patients with peripheral arteries disease (PAD) by cardiologists and surgeons has on timing and prevalence of reconstructive surgery and the prognosis of patients.

Methods

We analyzed the data on 585 PAD patients who underwent outpatient observation from 2010 to 2017, dividing them into 2 groups. The first group (131 patients) managed by an surgeon; the second (454 patients) managed by a cardiologist. Since the groups were not comparable in terms of the initial parameters, the comparability of patients in the groups (observation by a surgeon or by a cardiologist) was achieved using pseudorandomization. The follow-up period was three years; we assessed the incidence of deaths, adverse events, and the prevalence of reconstructive operations.

Results

During a three-year follow-up the 1st group, compared with the 2nd, had more deaths in general ($p<0.001$), death from cardiac causes ($p = 0.045$), from stroke ($p<0.001$), as well as the total number of adverse events ($p<0.001$) and disability ($p = 0.065$). Indications for reconstructive surgery on the lower extremities arteries (LEA), and operations frequency were comparable in groups. Amputation history, taking diuretics, presence of rhythm disturbances, and management by a surgeon increased the risk of adverse outcomes. Management by a cardiologist, reconstructive LEA surgeries, female sex improved the prognosis of patients.

Conclusion

Observation of PAD patients by a cardiologist contributes to a higher frequency of optimal drug therapy by patients and can reduce the number of adverse events in patients and improve their survival without affecting the timing and frequency of reconstructive LEA surgeries.

Keywords

Peripheral atherosclerosis • Outpatient follow-up • Optimal drug therapy • Reconstructive surgery

Received: 15.01.2023; received in revised form: 04.02.2023; accepted: 10.03.2023

Список сокращений

ACE	– angiotensin-converting enzyme	LEA	– lower extremities arteries
CAD	– coronary artery disease	PAD	– peripheral arteries disease
CLLI	– chronic lower limb ischemia		

Introduction

The search for new opportunities to improve the effectiveness of multifocal atherosclerosis treatment is currently a priority task, since this approach determines

the most rational way of secondary prevention of vascular catastrophes. Multiple arterial basins lesions are common in patients with atherosclerosis, occurring in 10–15% of patients with coronary artery disease (CAD), up to

60–70% in patients with severe stenosis of the carotid arteries or peripheral arteries disease (PAD) [1, 2].

Surgical treatment has an important role in PAD patients: emergency surgery can be limb-saving, and timely planned revascularization improves both prognosis and quality of life in these patients [3, 4]. Unsurprisingly, such patients are monitored by surgeons both before hospitalization (as correct and timely choice of surgery options is a high priority) and postoperatively. In addition, patients with PAD have an increased cardiovascular risk, mainly due to cardiac and cerebral complications (due to frequent damage to the coronary and cerebral arterial basins), rather than the progression of atherosclerosis of the lower extremities arteries.

Current guidelines recommend that PAD patients quit smoking and receive antiplatelet therapy, statins, and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors for secondary prevention and cardiovascular disease risk reduction [5–7]. Despite the proven cardiovascular risks of PAD and established principles of its treatment [8, 9], studies consistently show that patients with PAD are less likely to receive optimal treatment compared to patients with atherosclerosis of other sites [10, 11]. Inefficient treatment of PAD patients can contribute to high preventable cardiovascular morbidity and mortality. Accordingly, solutions to improve the rate of optimal management for PAD patients and increase their adherence to the treatment are sought for [12–14]. The complexity of the situation lies in the fact that observing patients with PAD requires solving multiple problems: first, indications for and type of revascularizing interventions, and second, regardless of the need for revascularization, medication therapy and secondary prevention measures required to prevent the progression of the lower extremities arterial lesions. Finally, due to the frequent combination of PAD with lesions of other arterial regions, targeted diagnostics is required to detect CAD and cerebrovascular disease with an option for subsequent invasive treatment. The variety of challenges involved requires a multidisciplinary vascular team to be involved in patient care [7]. However, in practice, the patients are most often consulted by a single specific specialist (typically an angiologist in Western countries, or a surgeon from outpatient clinic in Russia). This seems logical, since patients are followed up for their underlying disease, however, it remains unclear whether this type of outpatient follow-up is optimal for the patient. Since previous studies have demonstrated the highest frequency of prescribing medications to PAD patients by cardiologists [15], it can be assumed that outpatient follow-up will be most effective with physician of that speciality.

This was the basis for the present study, the purpose of which was to study the effect the outpatient observation of PAD patients by cardiologists or surgeons on the prognosis and prevalence of surgical interventions.

Methods

Study population

This observational prospective cohort study was carried out in two outpatient clinics among PAD patients in the period from 2010 to 2017. Taking the territorial location of patients in the study cohort into account, two groups were formed. The first group included 131 patients observed by a surgeon in the outpatient clinic of the City Clinical Hospital No. 29 in Novokuznetsk; if necessary, consultations of an angiosurgeon and other specialists were provided. The second group consisted of 454 patients who were managed by cardiologists in the outpatient clinic of Kemerovo Cardiologic Centre. In addition to observation of a cardiologist, if indicated, the patients were examined by an angiosurgeon, an angioneurologist and a neurologist (Figure 1).

The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases” (date of approval: 8 September 2010, Protocol No. 20100908), and was performed in accordance with the declaration of Helsinki as revised in 1989. Patients were included in the study after they provided written informed consent.

Assessment of PAD

The diagnosis of peripheral atherosclerosis disease was established in the presence of symptoms of claudication, confirmed by the data of color duplex scanning, and reconstructive operations on the lower

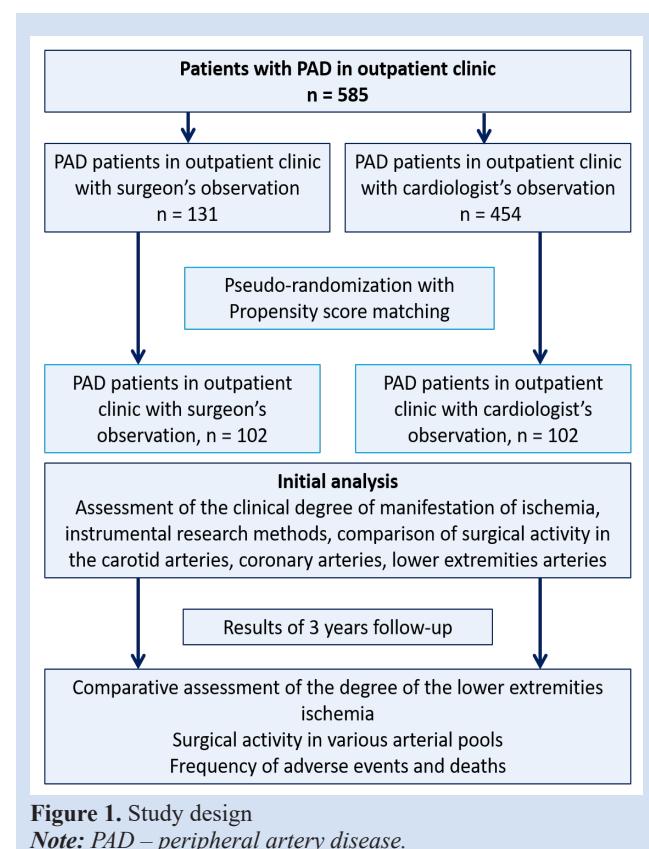


Figure 1. Study design

Note: PAD – peripheral artery disease.

extremities arteries in the anamnesis. The severity of chronic limb ischemia was assessed according to the Fontaine classification [7]. If it is necessary to obtain additional information about the localization and anatomical features of obliterating changes, the arterial angiography was performed.

Follow-up assessment

The average follow-up period in the study groups was three years. Information in the first group was collected using a retrospective assessment of the data of outpatient cards in the regional medical information system. In the second group, information was obtained during a personal visit to a cardiologist. In absence of information about the patient or refusal to follow-up, the data were obtained by telephone contact, from a request to the registry office, analysis of outpatient medical records. After 3 years of follow-up, frequency of deaths and adverse events in general (death, amputation, myocardial infarction, and stroke) were assessed. Additionally we assessed the distribution of patients by the degree of the lower extremities ischemia, the timing of identifying indications for reconstructive surgical treatment on the lower extremities arteries, and referral for angiographic research methods in both groups. We also analyzed the surgical interventions performed on the lower extremities arteries, extracranial arteries and coronary arteries.

Statistical analysis

The standard software packages "STATISTICA 8.0" and SPSS 17.0 were used for statistical processing. The data were presented as medians and quartiles (Me [LQ; UQ]), if variables were not normally distributed. Since the groups were not comparable in terms of the initial parameters, the comparability of patients in the groups (observation by a surgeon or by a cardiologist) was achieved using pseudorandomization. We employed the propensity score matching method using the optimal algorithm for calculating the Mahalanobis distance and the cutoff caliper 0.20 standard deviation from mean for 1:1 pairing based on baseline data in groups. Differences in the data of three-year follow-up were assessed both in the groups as a whole and within the matched pairs. Differences between the two groups were assessed using the Mann-Whitney U test. Comparisons of patients were performed with Student's t test for continuous variables and the χ^2 test or Fisher's exact test for categorical variables. Binary logistic regression with forward selection (Likelihood Ratio) was used to assess the associations between basal patients characteristics and risk of death or unfavorable outcome development. The level of critical significance (p) during the regression analysis was taken equal to 0.05.

Results

After pseudorandomization by the propensity score matching method, 2 groups of 102 patients were

formed, comparable in terms of the main clinical and demographic characteristics. General characteristics of patients are presented in Table 1. The initial groups differed in many parameters – gender, age, prevalence of obesity, diabetes mellitus, and history of myocardial infarction, myocardial revascularization and carotid endarterectomy (Table 1). This can be explained by difference in the ways of forming observation groups in polyclinics. After pseudo-randomization, the intergroup differences became noticeably smaller, present mostly in laboratory parameters and the therapy performed. In the 1st group, the level of glucose, total cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol was higher. Patients of the second group had all of statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers, AT II receptors blockers and aspirin prescribed more often compared to group 1, as well as exercise therapy. At the same time, pentoxifylline was prescribed more often in the first group.

A comparative analysis of the primary data on the prevalence, clinical manifestations, and surgical correction of peripheral atherosclerosis is presented in Table 2. Generally, in the initial groups, before pseudorandomization, the signs of chronic lower limb ischemia (CLLI) of stage I ($p = 0.004$) and prevalence of hemodynamically significant lower extremity artery stenoses were observed in patients of group 1 significantly more often ($p < 0.001$). Despite the fact that there were no significant intergroup differences regarding stage IIa, III, IV ischemia, the total number of interventions with PAD and a history of amputations ($p > 0.05$), signs of CLLI stage IIb, frequency of lumbar sympathectomy ($p < 0.001$) still prevailed in patients of group 1. Evaluating the indicators related to the carotid basin, it was noted that patients of group 2 underwent carotid endarterectomy more often compared to group 1 ($p = 0.008$). After pseudonormalization, it was possible to level the differences between the groups in the frequency of detection of grade 1 and 2B CLLI (Table 2).

The results of a three-year follow-up were analyzed in comparable groups after pseudo-randomization. The follow-up period was 36.0 (33.0; 38.0) months in group 1 and 36.0 (33.0; 40.0) months in group 2 ($p = 0.499$). Over a three-year observation period, 31.1% of patients in group 1 and 19.8% in group 2 developed a disability ($p = 0.065$) (Table 3). The clinical picture of angina pectoris, the number of coronary angiographs did not differ statistically significantly. When comparing the drug therapy taken, beta-blockers, calcium channel blockers, angiotensin II receptor blockers, diuretics were prescribed to patients of group 2 much more often ($p < 0.001$). At the same time, treatment in a day-stay hospital, and treatment with pentoxifylline were more often prescribed in group 1 ($p < 0.001$). A lower level of total cholesterol was noted in group 2 ($p < 0.001$).

Signs of chronic ischemia of the lower extremities

Table 1. General characteristics of patients (initial data)

	Groups before pseudo-randomization			Groups after pseudo-randomization		
	Group 1 Surgeon's observation (n = 131)	Group 2 Cardiologist's observation (n = 454)	P	Group 1 Surgeon's observation (n = 102)	Group 2 Cardiologist's observation (n = 102)	P
Socio-behavioral parameters						
Males, n (%)	72 (54.96)	370 (81.5)	<0.001	71 (68.9)	70 (69.3)	0.953
Age, years	61.0 (55.0; 64.01)	63.0 (59.0; 67.0)	<0.001	61.0 (57.0; 65.0)	60.0 (57.0; 65.0)	0.99
Employed, n (%)	36 (27.48)	77 (16.96)	0.007	25 (24.5)	24 (23.76)	0.932
Old-age pensioner, n (%)	80 (61.07)	333 (73.35)	0.007	65 (63.5)	62 (61.39)	0.799
Disability, n (%)	62 (47.33)	246 (54.19)	0.166	42 (40.78)	49 (48.51)	0.266
Obesity, n (%)	53 (40.46)	126 (27.75)	0.005	40 (38.83)	39 (38.61)	0.974
Smoker, n (%)	65 (49.62)	218 (48.02)	0.746	59 (57.28)	45 (44.55)	0.069
Past smoker, more 30 day, n (%)	7 (5.34)	105 (23.13)	<0.001	7 (6.8)	18 (17.82)	0.016
Clinical and anamnestic characteristics						
Arterial hypertension, n (%)	112 (85.5)	408 (89.87)	0.1607	88 (85.44)	90 (89.11)	0.431
Angina pectoris I FK, n (%)	1 (0.76)	27 (5.95)	0.0143	0	4 (3.96)	0.041
Angina pectoris II FK, n (%)	36 (27.48)	168 (37.0)	0.0439	28 (27.18)	35 (34.65)	0.248
Angina pectoris III FK, n (%)	2 (1.53)	16 (3.52)	0.243	2 (1.94)	1 (0.99)	0.572
Myocardial infarction, n (%)	12 (9.16)	158 (34.8)	<0.001	12 (11.65)	18 (17.82)	0.213
Arrhythmias (atrial fibrillation / flutter), n (%)	18 (13.74)	6 (1.32)	<0.001	14 (13.59)	1 (0.99)	<0.001
Previous stroke, n (%)	12 (9.16)	66 (14.54)	0.111	10 (9.71)	15 (14.85)	0.262
Diabetes mellitus, n (%)	48 (36.64)	79 (17.4)	<0.001	24 (23.3)	23 (22.77)	0.928
Previous CABG, n (%)	9 (6.87)	79 (17.4)	0.003	9 (8.74)	14 (13.86)	0.247
Previous coronary artery stenting, n (%)	8 (6.11)	99 (21.81)	<0.001	8 (7.77)	14 (13.86)	0.161
Previous carotid endarterectomy, n (%)	1 (0.76)	43 (9.47)	<0.001	1 (0.97)	4 (3.96)	0.167
Previous coronary angiography, n (%)	30 (22.9)	220 (48.45)	<0.001	27 (26.21)	38 (37.62)	0.0803
Coronary artery stenosis ≥50%, n (%)	21 (70.0)	176 (80.73)	0.172	21 (77.78)	30 (76.92)	0.935
Laboratory indicators						
Glucose (mmol/L)	5.6 (4.3; 7.44)	5.6 (5.0; 6.7)	0.368	5.37 (4.3; 7.44)	5.6 (5.12; 6.8)	0.022
Total cholesterol (mmol/L)	6.0 (5.4; 6.8)	5.0 (4.2; 6.08)	<0.001	6.0 (4.3; 6.4)	5.25 (4.4; 6.2)	<0.001
HDL cholesterol	1.3 (1.1; 2.2)	1.18 (0.94; 1.56)	0.029	1.3 (1.1; 2.05)	1.03 (0.86; 1.45)	0.034
LDL cholesterol (mmol/L)	2.9 (2.48; 3.6)	2.52 (1.77; 3.5)	0.008	2.8 (2.35; 3.35)	2.75 (1.8; 3.8)	0.473
Triglycerides (mmol/L)	1.43 (1.3; 1.8)	1.48 (1.04; 2.16)	0.912	1.4 (1.3; 1.87)	1.59 (1.0; 2.25)	0.985
Medication / non-drug therapy						
Clopidogrel, n (%)	16 (12.21)	80 (17.62)	0.141	37 (65.92)	79 (78.22)	<0.001
Beta-blocker, n (%)	43 (32.82)	365 (80.4)	<0.001	13 (12.62)	17 (16.83)	0.395
Statins, n (%)	83 (63.36)	395 (87.0)	<0.001	72 (69.9)	89 (88.12)	0.001
ACE-I, n (%)	50 (38.17)	277 (61.01)	<0.001	43 (41.75)	63 (62.38)	0.003
Angiotensin receptor blockers, n (%)	21 (16.03)	119 (26.21)	0.016	13 (12.62)	34 (33.66)	<0.001
Diuretics, n (%)	10 (7.62)	182 (40.09)	<0.001	96 (93.2)	94 (93.07)	0.969
Aspirin, n (%)	118 (90.08)	418 (92.27)	0.419	7 (6.8)	39 (38.61)	<0.001
Calcium channel blockers, n (%)	7 (5.34)	204 (44.93)	<0.001	3 (2.91)	43 (42.57)	<0.001
Pentoxifylline, n (%)	87 (66.41)	204 (44.93)	<0.001	72 (69.9)	46 (45.54)	<0.001
Day hospital, n (%)	85 (64.89)	249 (54.85)	0.041	66 (64.08)	55 (54.46)	0.161
Physical exercises, n (%)	6 (4.58)	183 (40.31)	<0.001	5 (4.85)	46 (45.54)	<0.001
Physiotherapy, n (%)	22 (16.79)	53 (11.67)	0.122	14 (13.59)	14 (13.86)	0.955
Angioneurologist's observation, n (%)	5 (3.82)	115 (25.33)	<0.001	5 (4.85)	27 (26.73)	<0.001

Note: continuous data are presented as median (lower quartile, upper quartile); ACE-I – angiotensin-converting enzyme inhibitor; CABG – coronary artery bypass grafting; FK – functional class; HDL – cholesterol, high density lipoprotein cholesterol; LDL – cholesterol, low density lipoprotein cholesterol.

of stage IIb ($p < 0.001$), stage III ($p = 0.039$) were significantly more often observed in patients of group 1 ($p < 0.001$). At the same time, stage 2A ischemia was more often detected in patients of group 2 (Table 3).

Analysis of the three-year observation period in the selected groups showed (Figure 2) that the number of deaths was significantly higher in group 1 compared to group 2 – 16 (15.5%) versus 2 (1.98%) cases, respectively, $p < 0.001$. Only rate of deaths from cardiac causes had significant difference ($p = 0.049$). The total number of unfavorable outcomes was also higher in the 1st group compared with the second (21.36% and 3.96%, $p < 0.001$).

Surgical activity in the observation groups did not differ over 3 years. The number of patients with indications for surgical treatment on the arteries of the lower extremities, reconstructive operations on them, amputations, as well as coronary revascularization and carotid endarterectomy was comparable in both groups (Figure 3).

Binary logistic regression analysis was performed to identify the factors associated with the unfavorable outcome (MACE and death) and only death in matching groups. The initial factors from Tables 1 and 2 were included in the analysis model. Follow-up by a cardiologist, female sex, reconstructive surgery on the arteries of the lower extremities reduced the likelihood of adverse outcomes, amputation of the extremities and prescription of statins increased the likelihood of such events ($\chi^2(5) = 36.7$, $p < 0.001$) (Table 4). The model explained 32.6% (Nagelkerke R²) of the variance in unfavorable outcomes and correctly classified 85.7% of cases.

The following factors had a significant association ($\chi^2(4) = 28.1$, $p < 0.001$) with the patients survival: observation by a surgeon, a history of amputation, the presence of rhythm disturbances and taking diuretics reduced the likelihood of patient survival (Table 4). The model explained 30.1% (Nagelkerke R²) of the variance in survival and correctly classified 89.6% of cases.

Table 2. Peripheral arterial disease: prevalence, clinical manifestations, surgical correction (initial data)

	Groups before pseudo-randomization			Groups after pseudo-randomization		
	Group 1 Surgeon's observation (n = 131)	Group 2 Cardiologist's observation (n = 454)	p	Group 1 Surgeon's observation (n = 102)	Group 2 Cardiologist's observation (n = 102)	p
Lower extremity artery disease I stage, n (%)	45 (34.35)	100 (22.03)	0.004	27 (26.21)	29 (28.71)	0.689
Lower extremity artery disease IIa ct. stage, n (%)	30 (22.9)	124 (27.31)	0.312	26 (25.24)	35 (34.65)	0.142
Lower extremity artery disease IIb stage, n (%)	47 (35.88)	207 (45.59)	0.048	42 (40.78)	37 (36.63)	0.543
Lower extremity artery disease III stage, n (%)	7 (5.34)	20 (4.41)	0.652	6 (5.83)	0	0.013
Lower extremity artery disease IV stage, n (%)	2 (1.53)	2 (0.44)	0.183	2 (1.94)	0	0.159
Reconstructive surgery on the lower extremities arteries, n (%)	31 (23.66)	117 (25.77)	0.625	30 (29.13)	22 (21.78)	0.228
Lumbar sympathectomy, n (%)	19 (14.5)	3 (0.66)	<0.001	16 (15.53)	2 (1.98)	<0.001
Amputation, n (%)	7 (5.34)	21 (4.63)	0.734	7 (6.8)	8 (7.92)	0.758

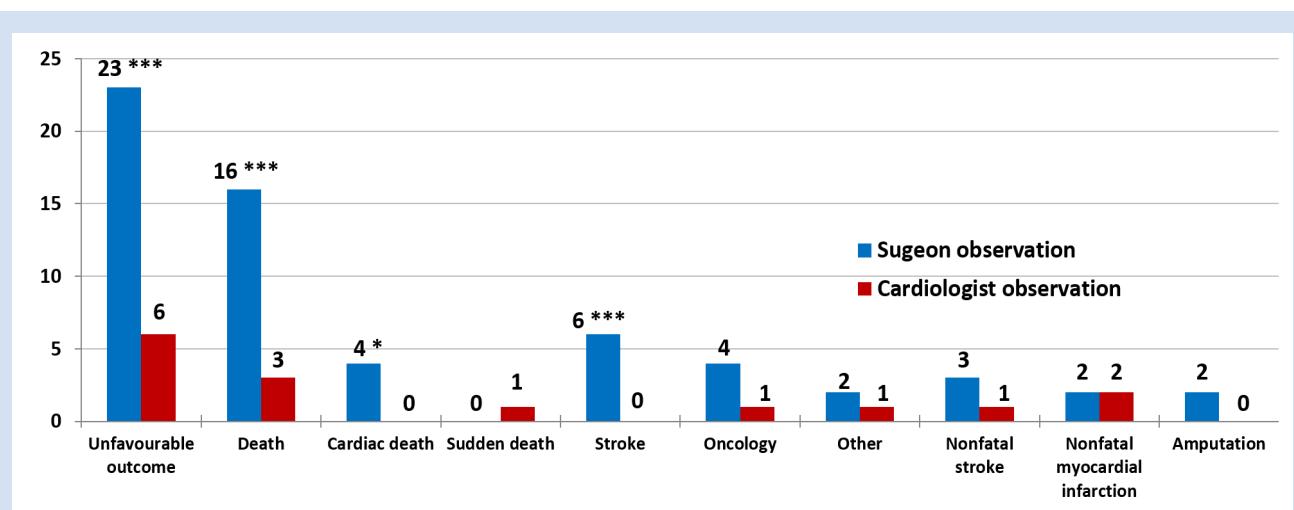


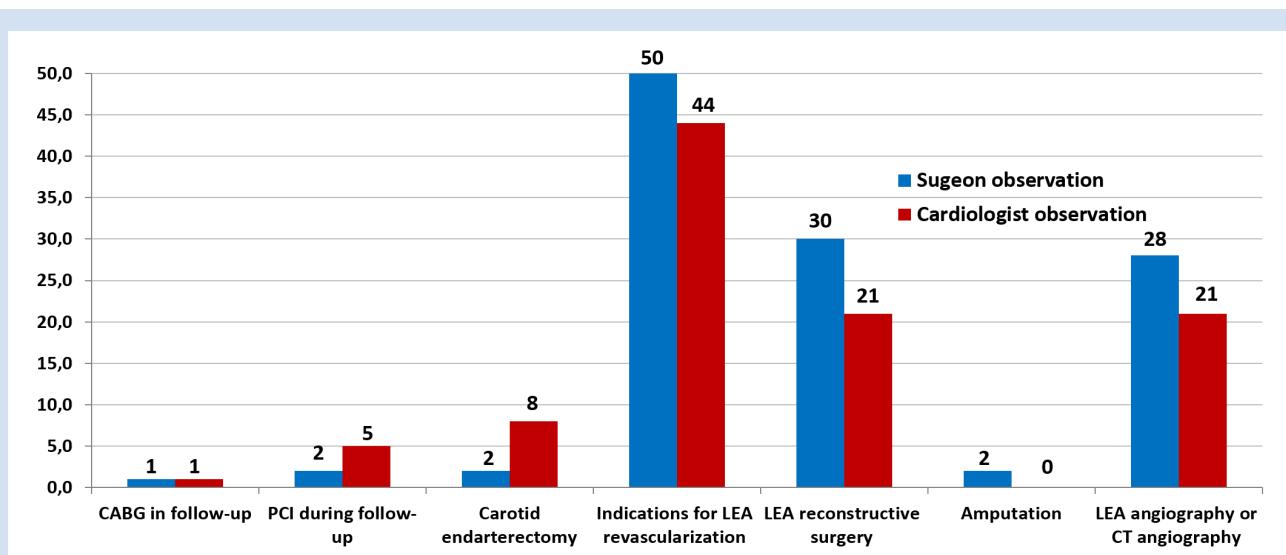
Figure 2. Adverse outcomes in groups in 3-year follow-up

Note: * $p < 0.05$; *** $p < 0.001$ compared with group of cardiologist's observation.

Table 3. Clinical and anamnestic characteristics of PAD patients ingroups (long-term results)

	Groups before pseudo-randomization			Groups after pseudo-randomization		
	Group 1 Surgeon's observation (n = 131)	Group 2 Cardiologist's observation (n = 454)	p	Group 1 Surgeon's observation (n = 102)	Group 2 Cardiologist's observation (n = 102)	p
Socio-behavioral parameters						
New disability, n (%)	35 (26,7)	73 (16,1)	0.005	32 (31.07)	20 (19.80)	0.065
Smoker, n (%)	56 (42.75)	138 (30.4)	0.008	50 (48.54)	30 (29.70)	0.017
Clinical and anamnestic characteristics						
Class I angina pectoris, n (%)	6 (4.58)	23 (5.07)	0.821	4 (3.88)	5 (4.95)	0.710
Class II angina pectoris, n (%)	34 (25.95)	154 (33.92)	0.085	26 (25.24)	35 (34.65)	0.142
Class III angina pectoris, n (%)	6 (4.58)	10 (2.2)	0.306	6 (5.83)	3 (2.97)	0.529
Coronary angiography, n (%)	10 (7.63)	48 (10.57)	0.321	5 (4.85)	9 (8.91)	0.251
Laboratory indicators						
Total cholesterol (mmol/L)	5.4 (4.5; 6.2)	4.6 (3.8; 5.6)	<0.001	5.2 (4.4; 6.2)	4.53 (3.9; 5.6)	<0.001
HDL cholesterol	1.3 (1.1; 1.5)	1.22 (1.0; 1.4)	0.246	1.3 (1.1; 1.3)	1.23 (1.0; 1.4)	0.369
LDL cholesterol (mmol/L)	2.43 (2.1; 3.4)	1.22 (1.0; 1.4)	0.482	2.4 (2.1; 2.9)	2.5 (2.1; 3.42)	0.416
Triglycerides (mmol/L)	1.8 (1.3; 2.3)	1.44 (1.056; 1.9)	0.060	1.8 (1.3; 2.3)	1.46 (1.13; 2.05)	0.324
Medication / non-drug therapy						
Beta-blocker, n (%)	39 (29.77)	268 (59.03)	<0.001	31 (30.1)	61 (60.4)	<0.001
Clopidogrel, n (%)	22 (16.79)	46 (10.13)	0.036	20 (19.42)	11 (10.89)	0.089
Statins, n (%)	84 (64.12)	305 (67.18)	0.513	65 (63.11)	72 (71.29)	0.213
ACE-I, n (%)	50 (38.17)	215 (47.36)	0.062	38 (36.89)	48 (47.52)	0.124
Angiotensin receptor blockers, n (%)	14 (10.69)	107 (23.57)	<0.001	9 (8.73)	30 (29.7)	<0.001
Diuretics, n (%)	100 (76.34)	303 (66.74)	0.036	81 (78.64)	74 (73.27)	0.369
Aspirin, n (%)	10 (7.63)	113 (24.89)	<0.001	7 (6.8)	22 (21.78)	0.002
Calcium channel blockers, n (%)	3 (2.29)	113 (24.89)	<0.001	1 (0.97)	26 (25.74)	<0.001
Pentoxifylline, n (%)	82 (62.60)	105 (23.13)	<0.001	67 (65.05)	27 (26.73)	<0.001
Day-stay hospital, n (%)	82 (62.6)	141 (31.06)	<0.001	64 (62.14)	34 (33.66)	<0.001
Physical exercises, n (%)	12 (9.16)	33 (7.27)	0.474	10 (9.71)	46 (45.54)	0.652
Angioneurologist's observation, n (%)	3 (2.29)	162 (35.68)	<0.001	3 (2.91)	39 (38.61)	<0.001
Treatment adherence, n (%)	72 (54.96)	197 (43.39)	0.058	60 (58.25)	58 (57.43)	0.904

Note: continuous data are presented as median (lower quartile, upper quartile); ACE-I – angiotensin-converting enzyme inhibitor; HDL – cholesterol, high density lipoprotein cholesterol; LDL – cholesterol, low density lipoprotein cholesterol.

**Figure 3.** Surgical correction in groups in 3-year follow-up

Note: CABG – coronary artery bypass surgery; CT – computed tomography; LEA – low extremity artery; PCI – percutaneous coronary intervention.

Discussion

During a three-year follow-up of two cohorts of PAD patients, adverse events and deaths occurred more often in the group under the supervision of a surgeon than in the group treated by a cardiologist. At the same time, the frequency of reconstructive operations on coronary and lower extremities arteries did not differ between the groups. One of the independent factors associated with poor prognosis and death was the lack of follow-up by a cardiologist.

This result was expected because the prognosis in PAD patients depends on secondary prevention measures. Recent studies have shown that prescribing statins in patients with PAD reduces the number of deaths, cardiovascular complications and amputations, as shown in the REACH study [15]. At the same time, the effect of statins is dose-dependent peripheral artery disease high-dose statins reduce the risk of both amputation and death, while the effect of low and moderate doses of statins is noticeably weaker than with intensive statins therapy (however, it still reduces this risk compared to patients receiving only antiplatelet agents) [16]. In addition, renin-angiotensin system inhibitors intake after revascularization reduced mortality during long-term follow-up in PAD patients, especially when high doses of drugs were prescribed [17]. An integrated approach to secondary prevention (taking statins, ACE inhibitors, antiplatelet agents and smoking cessation) reduced mortality, the number of cardiovascular complications and limb complications in patients with PAD to the greatest extent [8]. Accordingly, these approaches are reflected in international recommendations and have class I evidence [7].

However, to date, prescription of optimal drug therapy in patients with PAD remains clearly insufficient. For example, a study by Cea-Soriano L, et al. has shown that the rate of prescribing aspirin, renin-angiotensin system inhibitors and statins in the first 2 months after the diagnosis of PAD was 42.7% in 2000–2003; 30.2%

and 31.2%, respectively, and only increased to 44.7%; 45.1% and 65.9% through 2012–2014 [18]. In our study, the frequency of prescribing statins was comparable in the observation groups; however, intake of other cardiac medications (beta-blockers, Angiotensin II receptor blockers, calcium blockers, diuretics) was higher in patients managed by cardiologists. As shown earlier, it was possible to achieve the greatest extent of patient adherence to the prescribed therapy and prevent the progression of PAD under observation by a cardiologist [19], which emphasizes the optimality of this approach to outpatient monitoring of PAD patients. Indeed, surgical specialists are less successful in implementing such secondary prevention programs. The REACH study has shown that statins were prescribed to patients with PAD by vascular surgeons and angiologists less often (37.1 and 41.8% of cases, respectively), including the cases without concomitant coronary heart disease (30.2 and 34.5% of cases). On the contrary, cardiologists prescribed statins to these patients in 78.9% of cases (and in 75% of cases with isolated lesions of the arteries of the lower extremities) [15]. Unsurprisingly, the fact of admission to the vascular surgery department did not lead to a significant increase in the prescription of optimal drug therapy, as shown by a retrospective study by M. Thiney et al. (on admission, therapy was pre-scribed to 44% of patients, on discharge – 50%) [20]. The performed invasive interventions also did not increase the adherence of patients with PAD to antiplatelet therapy, statins and smoking cessation [21]. According to the national outpatient register, which included 3,883,665 visits to PAD patients, compared to general practitioners, cardiologists were significantly more likely to prescribe statins, ACE inhibitors and antiplatelet agents to patients [22].

Since 2010, the Kemerovo Cardiology Dispensary has introduced a program for monitoring PAD patients by cardiologists, in which all cardiologists of the city took part. The prerequisites for the development of this program were the understanding that atherosclerosis is inherently a multifocal disease; therefore, it generally affects not only the peripheral arteries, but also the coronary and cerebrovascular basins. The present study was designed to evaluate the effectiveness of this option for outpatient follow-up in PAD patients. The results of this study showed that, in the Russian context, dispensary observation of patients by cardiologists looks more promising: selection of the optimal therapy, risk factors control and organization of physical training are more familiar to cardiologists who work with CAD patients daily.

The clinical significance of this study is seen in the fact that we

Table 4. Predictors of the unfavorable outcome and the survival in peripheral artery disease patients in binary logistic regression

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Predictors of the unfavorable outcome						
Cardiologist FU	-2.334	0.660	12.517	1	0.000	0.097
Female Sex	-1.177	0.507	5.396	1	0.020	0.308
LEAR surgery	-2.114	0.754	7.864	1	0.005	0.121
Old amputation	2.749	0.824	11.120	1	0.001	15.630
Statins (initial visit)	1.386	0.712	3.789	1	0.052	4.000
Constant	-1.346	0.711	3.586	1	0.058	0.260
Predictors of the survival						
Cardiologist FU	3.274	0.986	11.037	1	0.001	26.423
Arrhythmia (initial visit)	-1.692	0.606	7.787	1	0.005	0.184
Old amputation	-2.031	0.838	5.875	1	0.015	0.131
Diuretic (initial visit)	-1.878	0.806	5.428	1	0.020	0.153
Constant	2.507	0.413	36.801	1	0.000	12.271

Note: FU – follow-up; LEAR – surgery, Lower extremity artery reconstructive surgery.

were able to show the effectiveness of monitoring PAD patients in outpatient clinic by a cardiologist. According to experts, the management of this category of patients should involve specialists of different specialties, whom the patients may visit. However, it is the observation by a cardiologist that makes it possible to implement the existing recommendations on optimal drug therapy to the greatest extent. In addition, the leading causes of death in PAD patients are diseases following damage to other arterial basins, primarily CAD. In this regard, observation by a cardiologist, timely examination to identify latent forms of CAD and the implementation of appropriate therapeutic and prophylactic measures can also improve the prognosis in this category of patients. It is also important that the observation by a cardiologist did not reveal an adverse effect on the timeliness and frequency of PAD patients' referral to reconstructive surgery on the lower extremities arteries.

The limitation of this study is its retrospective nature. In addition, comparison groups were formed in cohorts of patients living in different cities, which could also influence the results of treatment of PAD patients. Indeed, within the city of Kemerovo, due to the introduced system of care for PAD patients, it was impossible to form a comparison group with observation only by a surgeon. Therefore, for the comparison group, patients were selected from a city of the same region, with a comparable number of residents and belonging to the same regional health care system. As a result, there are a number of confounders factors related to patient management (one surgeon versus many cardiologists, reorganization of the health care system in one region) and differences between groups, some of which are observed even after

comparison. This may limit the generalizability of the findings of current study. Therefore, the results of this study can be considered as a pilot project and they need to be confirmed in further studies.

Conclusion

With a three-year follow-up, death, as well as unfavorable outcomes in general, happened more often in PAD patients observed by surgeons than in the cardiologist's observation group. The following factors increased the risk of unfavorable outcomes: amputation history, rhythm disturbances and diuretic use. The prognosis of PAD patients was better during follow-up by a cardiologist, and female patients had better prognosis as well. Frequency of referral and performance of reconstructive operations on the lower extremities arteries did not differ in the groups. Observation of PAD patients by a cardiologist contributes to a greater frequency of patients receiving optimal drug therapy and, consequently, can improve the prognosis of these patients. This model of outpatient care for PAD patients is optimal for Russian conditions, and can be considered for other regions.

Conflicting interests

Yu.D. Medvedeva declares no conflict of interest. A.V. Shcheglova declares no conflict of interest. A.N. Sumin and S.V. Ivanov are Members of the Editorial Board of the journal "Complex Issues of Cardiovascular Diseases". L.S. Barbarash – Editor-in-Chief of the journal "Complex Issues of Cardiovascular Diseases".

Funding

The authors declare no funding for the study.

Author Information Form

Sumin Aleksey N., MD DrSci, Head of the Laboratory of Comorbidity in Cardiovascular Diseases, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0963-4793

Medvedeva Yulia D., Cardiovascular Surgeon, Clinical and Diagnostic Department, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4543-2459

Shcheglova Anna V., PhD, Researcher, Laboratory of Comorbidity in Cardiovascular Diseases, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4108-164X

Ivanov Sergey V., MD, DrSci, Leading Researcher, Laboratory of Endovascular and Reconstructive Surgery of the Heart and Vessels, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9070-5527

Barbarash Leonid S., Academician of the Russian Academy of Sciences, DrSci, Professor, Chief Researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6981-9661

Author Contribution Statement

SAN – contribution to the concept of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

ShchAV – data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

ISV – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Fowkes F.G., Rudan D., Rudan I., Aboyans V., Denenberg J.O., McDermott M.M., Norman P.E., Sampson U.K., Williams L.J., Mensah G.A., Criqui M.H. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet.* 2013;382(9901):1329-40. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61249-0.
2. Willey J., Mentias A., Vaughan-Sarrazin M., McCoy K., Rosenthal G., Girotra S. Epidemiology of lower extremity peripheral artery disease in veterans. *J Vasc Surg.* 2018;68(2):527-535.e5. doi: 10.1016/j.jvs.2017.11.083.
3. Jia X., Sun Z.D., Patel J.V., Flood K., Stocken D.D., Scott D.J.A. Systematic review of endovascular intervention and surgery for common femoral artery atherosclerotic disease. *Br J Surg.* 2019;106(1):13-22. doi: 10.1002/bjs.11026.
4. Dakour-Aridi H., Arora M., Nejim B., Locham S., Malas M.B. Association between Drug Use and In-hospital Outcomes after Infringuinal Bypass for Peripheral Arterial Occlusive Disease. *Ann Vasc Surg.* 2019;58:122-133.e4. doi: 10.1016/j.avsg.2018.12.070.
5. Smith S.C.Jr., Benjamin E.J., Bonow R.O., Braun L.T., Creager M.A., Franklin B.A., Gibbons R.J., Grundy S.M., Hiratzka L.F., Jones D.W., Lloyd-Jones D.M., Minissian M., Mosca L., Peterson E.D., Sacco R.L., Spertus J., Stein J.H., Taubert K.A.; World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(23):2432-46. doi: 10.1016/j.jacc.2011.10.824.
6. Gerhard-Herman M.D., Gornik H.L., Barrett C., Barsnes N.R., Corriere M.A., Drachman D.E., Fleisher L.A., Fowkes F.G., Hamburg N.M., Kinlay S., Lookstein R., Misra S., Mureebe L., Olin J.W., Patel R.A., Regensteiner J.G., Schanzer A., Shishehbor M.H., Stewart K.J., Treat-Jacobson D., Walsh M.E. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(11):e71-e126. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.007.
7. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T., Collet J.P., Czerny M., De Carlo M., Debus S., Espinola-Klein C., Kahan T., Kownator S., Mazzolai L., Naylor A.R., Roffi M., Röther J., Spyrynger M., Tendera M., Tepe G., Venermo M., Vlachopoulos C., Desormais I.; 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): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39(9):763-816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095.
8. Armstrong E.J., Chen D.C., Westin G.G., Singh S., McCoach C.E., Bang H., Yeo K.K., Anderson D., Amsterdam E.A., Laird J.R. Adherence to guideline-recommended therapy is associated with decreased major adverse cardiovascular events and major adverse limb events among patients with peripheral arterial disease. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(2):e000697. doi: 10.1161/JAHA.113.000697.
9. Foley T.R., Singh G.D., Kokkinidis D.G., Choy H.K., Pham T., Amsterdam E.A., Rutledge J.C., Waldo S.W., Armstrong E.J., Laird J.R. High-Intensity Statin Therapy Is Associated With Improved Survival in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(7):e005699. doi: 10.1161/JAHA.117.005699.
10. Subherwal S., Patel M.R., Kober L., Peterson E.D., Jones W.S., Gislason G.H., Berger J., Torp-Pedersen C., Fosbol E.L. Missed opportunities: despite improvement in use of cardioprotective medications among patients with lower-extremity peripheral artery disease, underuse remains. *Circulation.* 2012;126(11):1345-54. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.108787.
11. Hua S., Isasi C.R., Kizer J.R., Matsushita K., Allison M.A., Tarraf W., Qi Q., Ponce S.G., Daviglus M., Kaplan R.C. Underuse of Cardiovascular Medications in Individuals With Known Lower Extremity Peripheral Artery Disease: HCHS/SOL. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(16):e015451. doi: 10.1161/JAHA.119.015451.
12. Peters F., Kuchenbecker J., Kreutzburg T., Marschall U., Debus E.S., Behrendt C.A. Long-Term Effectiveness and Safety of Initiating Statin Therapy After Index Revascularization In Patients With Peripheral Arterial Occlusive Disease. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(22):e018338. doi: 10.1161/JAHA.120.018338.
13. Chaudhry A.P., Hankey R.A., Kaggal V.C., Bhopalwala H., Liedl D.A., Wennberg P.W., Rooke T.W., Scott C.G., Disdier Moulder M.P., Hendricks A.K., Casanegra A.I., McBane R.D., Shellum J.L., Kullo I.J., Nishimura R.A., Chaudhry R., Arruda-Olson A.M. Usability of a Digital Registry to Promote Secondary Prevention for Peripheral Artery Disease Patients. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2020;5(1):94-102. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2020.09.012.
14. Thompson D., Al-Lamee R., Foley M., Dehbi H.M., Thom S., Davies J.E., Francis D.P., Patel P., Gupta P.; ORBITA Investigators. Achieving optimal adherence to medical therapy by telehealth: Findings from the ORBITA medication adherence sub-study. *Pharmacol Res Perspect.* 2021;9(1):e00710. doi: 10.1002/prp2.710.
15. Kumbhani D.J., Steg P.G., Cannon C.P., Eagle K.A., Smith S.C.Jr., Goto S., Ohman E.M., Elbez Y., Sritara P., Baumgartner I., Banerjee S., Creager M.A., Bhatt D.L.; REACH Registry Investigators. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J.* 2014;35(41):2864-72. doi: 10.1093/eurheartj/ehu080.
16. Arya S., Khakaria A., Binney Z.O., DeMartino R.R., Brewster L.P., Goodney P.P., Wilson P.W.F. Association of Statin Dose With Amputation and Survival in Patients With Peripheral Artery Disease. *Circulation.* 2018;137(14):1435-1446. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032361.
17. Bodewes T.C.F., Darling J.D., O'Donnell T.F.X., Deery S.E., Shean K.E., Mittleman M.A., Moll F.L., Schermerhorn M.L. Long-term mortality benefit of renin-angiotensin system inhibitors in patients with chronic limb-threatening ischemia undergoing vascular intervention. *J Vasc Surg.* 2018;67(3):800-808.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2017.07.130.
18. Cea-Soriano L., Fowkes F.G.R., Johansson S., Allum A.M., Rodriguez L.A.G. Time trends in peripheral artery disease incidence, prevalence and secondary preventive therapy: a cohort study in The Health Improvement Network in the UK. *BMJ Open.* 2018;8(1):e018184. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018184.
19. Sumin A.N., Medvedeva Yu.D., Shcheglova A.V., Barbarash L.S. Approaches to reduce the risk of progression of peripheral artery disease from the standpoint of a cardiologist. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2021;10(1):55-64. doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-1-55-64
20. Thiney M., Della Schiava N., Feugier P., Lermusiaux P., Ninet J., Millon A., Long A. How Admission to a Vascular Surgery Department Improves Medical Treatment in Patients with Lower Extremity Peripheral Arterial Disease. *Ann Vasc Surg.* 2017;40:85-93. doi: 10.1016/j.avsg.2016.08.030.
21. Halle T.R., Benarroch-Gampel J., Teodorescu V.J., Rajani R.R. Surgical Intervention for Peripheral Artery Disease Does Not Improve Patient Compliance with Recommended Medical Therapy. *Ann Vasc Surg.* 2018;46:104-111. doi: 10.1016/j.avsg.2017.06.152.
22. Berger J.S., Ladapo J.A. Underuse of Prevention and Lifestyle Counseling in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(18):2293-2300. doi: 10.1016/j.jacc.2017.02.064.

To cite: Sumin A.N., Medvedeva Yu.D., Shcheglova A.V., Ivanov S.V., Barbarash L.S. Outpatient management of patients with peripheral artery disease by cardiologists or surgeons: influence on the prognosis and prevalence of surgical interventions. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2023;12(1): 142-150. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-142-150

РЕЗУЛЬТАТЫ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ И ЧРЕСКОЖНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST ВЫСОКОГО РИСКА

А.Б. Нишонов, Р.С. Тарасов, С.В. Иванов, Л.С. Барбара

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

Основные положения

- Несмотря на значительную госпитальную летальность после коронарного шунтирования при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST высокого риска, хирургическая реваскуляризация миокарда выступает жизнеспасающей операцией, поскольку чрескожное коронарное вмешательство у этих больных ассоциировано с высокими перипроцедурными осложнениями из-за тяжелого кальцинированного поражения коронарного русла.

Актуальность

Оптимальная стратегия реваскуляризации у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) остается предметом многолетних споров. Коронарное шунтирование (КШ) улучшает отдаленный прогноз посредством полной реваскуляризации, однако чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) благодаря доступности и малой инвазивности предполагает улучшение госпитальных исходов.

Цель

Сравнить госпитальные результаты КШ и ЧКВ у пациентов с ОКСбпST высокого риска, выполненных в течение 24 ч.

Материалы и методы

В первую группу включено 30 больных, получивших КШ в первые 24 ч при ОКСбпST, во вторую методом «копи-пара» отобрано 30 случаев ЧКВ при ОКСбпST.

Результаты

Средний возраст в группах был сопоставим и составил в среднем $64,4 \pm 7,3$ года. Основные клинико-анамнестические данные в группах были также сопоставимы. Тяжесть коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX Score составила $25,6 \pm 9,2$ балла в группе КШ и $21,7 \pm 5,7$ балла в группе ЧКВ ($p = 0,054$). После реваскуляризации показатель резидуального SYNTAX Score в группах не различался ($p = 0,42$), что свидетельствует о достижении полной реваскуляризации в группах. Госпитальная летальность оказалась относительно высокой в группе КШ (13,3%), тогда как подобных случаев в группе ЧКВ не отмечено. Большая часть пациентов с неблагоприятным исходом имели критическое поражение ствола левой коронарной артерии и осложненное послеоперационное течение.

Заключение

Продемонстрированы обнадеживающие результаты КШ у больных с высоким риском неблагоприятных событий и тяжелым многососудистым поражением коронарного русла.

Ключевые слова

Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST высокого риска • Чрескожное коронарное вмешательство • Коронарное шунтирование в течение 24 часов • Инфаркт миокарда • Нестабильная стенокардия

Поступила в редакцию: 14.12.2022; поступила после доработки: 07.01.2023; принята к печати: 02.03.2023

OUTCOMES OF CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING AND PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION IN HIGH-RISK NON-ST-SEGMENT ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROMES

А.Б. НИШОНОВ, Р.С. ТАРАСОВ, С.В. ИВАНОВ, Л.С. БАРБАРАШ

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

Для корреспонденции: Аслидин Бахтиевович Нишонов, aslidin_nishonov@mail.ru; адрес: Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Aslidin B. Nishonov, aslidin_nishonov@mail.ru; address: 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- Despite high hospital mortality after coronary bypass grafting in patients with high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, surgical myocardial revascularization remains a preferable treatment modality since percutaneous coronary intervention in these patients is associated with high perioperative complications due to severely calcified coronary lesions.

Background

The optimal revascularization strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS) remains the subject of many years of controversy. Coronary artery bypass grafting (CABG) improves the long-term prognosis through complete revascularization, however, percutaneous coronary intervention (PCI), due to its availability and low invasiveness, suggests an improvement in hospital outcomes.

Aim

To compare hospital outcomes of CABG and PCI performed within 24 hours in high-risk NSTE-ACS patients.

Methods

In the present study, the first group included 30 NSTE-ACS patients who underwent CABG in the first 24 hours (the CABG group), whereas 30 NSTE-ACS patients who underwent PCI were included in the second group (the PCI group).

Results

The mean age was $64,4 \pm 7,3$ years, it was comparable in both groups. The main clinical and anamnestic characteristics of patient in both groups were comparable as well. The severity of coronary atherosclerosis according to the Syntax score was $25,6 \pm 9,2$ in the CABG group, and $21,7 \pm 5,7$ in the PCI group ($p = 0,054$). After revascularization, the residual Syntax score did not differ between the groups ($p = 0,42$), indicating complete revascularization. Hospital mortality was relatively high in the CABG group (13,3%), while no such cases were noted in the PCI group. Most of the patients with adverse outcomes had a critical lesion of the left main coronary artery and a complicated postoperative course.

Conclusion

The results of this study demonstrate promising outcome of CABG in patients with severe multivessel coronary disease at high risk of adverse events.

Keywords

High-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndromes • Emergency coronary artery bypass grafting • Percutaneous coronary intervention • Myocardial infarction • Progressive angina pectoris

Received: 14.12.2022; received in revised form: 07.01.2023; accepted: 02.03.2023

Список сокращений

ИМ	– инфаркт миокарда	СтЛКА	– ствол левой коронарной артерии
КШ	– коронарное шунтирование	ФВ ЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
НС	– нестабильная стенокардия	ЧКВ	– чрескожное коронарное
ОКСбпST	– острый коронарный синдром без подъема сегмента ST		вмешательство

Введение

Группа больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) крайне разнородна по клиническим проявлениям, анатомо-ангиографическому статусу и вносит значительный вклад в структуру смертности от болезней системы кровообращения во всем мире [1]. Особое место с точки зрения неблагоприятного прогноза в данной когорте занимают пациенты высокого риска: больные с положительными биомаркерами, значимыми изменениями по электрокардиограмме и >140 баллов по шкале Grace. Актуальные рекомендации регламентируют реваскуляризацию в течение 24 ч для пациентов с ОКСбпST высоко-

го риска [2, 3], так как промедление сопряжено с неблагоприятными событиями. Решение о выборе метода реваскуляризации принимает мультидисциплинарная команда (кардиолог, сердечно-сосудистый хирург, интервенционный кардиолог), данный подход позволяет определить обоснованную стратегию лечения индивидуально у каждого больного [4]. Если у «стабилизованных» пациентов кардиокоманда принимает решение относительно однозначно, то в отношении пациентов высокого риска могут возникать дискуссии, обусловленные дефицитом доказательной базы применения коронарного шунтирования (КШ) в ранние сроки; сложностями, связанными с рисками геморраги-

ческих осложнений на фоне назначенной двойной антитромбоцитарной терапии; неполным объемом данных о наличии и степени компенсации сопутствующей патологии, рисков операции в условиях искусственного кровообращения при течении инфаркта миокарда (ИМ). Согласно актуальным рекомендациям по реваскуляризации миокарда при ОКСбпСТ, сроки реваскуляризации необходимо определять в зависимости от стратификации риска, которые при высоком риске лимитированы 24 ч; критерии выбора чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и КШ должны быть аналогичными для пациентов со стабильными формами ишемической болезни сердца [3]. В то же время решение по каждому случаю должна принимать мультидисциплинарная команда, что не всегда просто с учетом того, что экстренные КШ у пациентов с ОКСбпСТ относятся к зоне дефицита доказательной информации и сопряжены со значительными сложностями в организации доступности операции в режиме 24 ч в сутки 7 дней в неделю.

С одной стороны, КШ предполагает одномоментное достижение полной реваскуляризации и связанные с ним положительные долгосрочные эффекты у больных с тяжелым поражением коронарных артерий, для которых ЧКВ не всегда технически выполнимо или целесообразно. С другой стороны, данные пациенты нередко характеризуются выраженным коморбидным фоном [5], что в совокупности с ишемией или повреждением миокарда повышает хирургические риски и ограничивает выполнение КШ. Несмотря на то что ЧКВ позволяет минимизировать вышеописанные факторы риска, данный подход ассоциирован с риском тромбоза или рестеноза стентов, недостижением полной реваскуляризации и высокой потребностью в повторной реваскуляризации.

Цель настоящего исследования заключалась в сравнении госпитальных результатов КШ и ЧКВ у пациентов с ОКСбпСТ высокого риска, выполненных в течение 24 ч от момента поступления.

Материалы и методы

Проведен одноцентровой ретроспективный анализ результатов 60 больных ОКСбпСТ высокого риска, которым с 2017 г. по первое полугодие 2020 г. выполнены КШ и ЧКВ. Критерием включения в исследование стал диагноз ОКСбпСТ высокого риска (с исходом в ИМ или нестабильную стенокардию) с решением кардиокоманды о наличии показаний к выполнению КШ или ЧКВ в течение 24 ч от момента поступления. Критериями исключения явились тяжелая острая сердечная недостаточность (отек легких или кардиогенный шок), неудовлетворительное состояние дистального коронарного русла с невозможностью формирования дистальных анастомозов, наличие тяжелой комор-

бидной патологии. Таким образом, в первую группу включены пациенты, которым выполнено КШ при ОКСбпСТ; во вторую группу из общего числа больных методом «копи-пара» отобрано 30 случаев ЧКВ при ОКСбпСТ за аналогичный период. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом учреждения. До включения в исследование от всех участников получено письменное информированное согласие.

Конечными точками исследования считали неблагоприятные кардиоваскулярные события: смерть, ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения, повторную внеплановую реваскуляризацию, необходимость в экстракорпоральной мембранный оксигенации и почечной заместительной терапии. Критериями ИМ являлись симптомы ишемии миокарда, повышение кардиоспецифических ферментов, изменения на электрокардиограмме, появление нежизнеспособного миокарда или наличие новых зон гипо- или акинеза, тромбоз коронарной артерии [6]. К критериям нестабильной стенокардии относились вышеперечисленные факторы, но без значимого повышения лабораторных маркеров некроза миокарда.

Статистический анализ

Полученные данные обработаны при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные данные описательной статистики по каждому параметру включали количество наблюдений, среднее (арифметическое) и стандартное отклонение, а также 95% доверительный интервал для среднего. Качественные данные включали общее количество наблюдений, долю этих наблюдений (в процентах). Пациенты оценены с использованием двух прогностических шкал: SYNTAX Score (<https://www.syntaxscore.org>) и EuroScore II (<https://www.euroscore.org>).

Результаты

Сравниваемые группы составили по 22 (73,3%) мужчин и по 8 (26,7%) женщин. В каждой группе у 16 пациентов установлен диагноз нестабильной стенокардии, у оставшихся 14 подтвержден ИМ. Средний возраст пациентов был сопоставим ($64,3 \pm 6,2$ года в группе КШ и $64,6 \pm 8,4$ года в группе ЧКВ; $p = 0,8$). По таким клинико-анамнестическим данным, как постинфарктный кардиосклероз ($p = 0,7$), ЧКВ в анамнезе ($p = 0,3$), сахарный диабет ($p = 0,1$) и острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе ($p = 0,4$), достоверных различий не выявлено. Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) составила $56,3 \pm 6,2\%$ в группе КШ, в группе ЧКВ – $59,5 \pm 5,8\%$

154 Коронарное шунтирование при остром коронарном синдроме

($p = 0,1$). Среднее время ожидания операции в группе КШ оказалось достоверно выше, составив $15,8 \pm 5,5$ ч, тогда как в группе ЧКВ – $8,4 \pm 8,3$ ч ($p = 0,0007$). В группе КШ двойная антитромбоцитарная терапия проведена до операции в 6,6% ($n = 2$) случаев, что позволило выполнить вмешательство в целевые сроки. Пациенты характеризовались тяжелым ангиографическим статусом, данные коронароангиографии приведены в табл. 1. Исходный по шкале SYNTAX Score был сопоставим ($25,7 \pm 7,4$ и $21,8 \pm 4,5$ соответственно; $p = 0,05$). Тем не менее участники группы КШ соответствовали промежуточной градации шкалы SYNTAX Score, тогда как пациенты группы ЧКВ – легкой. Средний балл по шкале Grace в группе КШ при этом составил $131 \pm 18,7$ балла, в группе ЧКВ – $136 \pm 19,1$ балла ($p = 0,49$). Вероятность неблагоприятного исхода по шкале EuroScore II составила $3,7 \pm 2,1\%$.

Интраоперационные параметры КШ представлены в табл. 2. Около 90% пациентов выполнено двух- и трехсосудистое шунтирование. Показатели флюметрии, которая проведена рутинно, демонстрировали удовлетворительные значения скорости потока и пульсового индекса шунтов, соответствующие целевым значениям [7]. Больше 86% операций выполнено в условиях искусственного кровообращения, что позволило достичь полной реваскуляризации у 96% больных. В 93,3% случаев использована внутренняя грудная артерия, в остальных случаях применяли венозные кондукты.

Интраоперационные данные ЧКВ представлены в табл. 3. Больше половины пациентов проведено поэтапное стентирование (60%), причем среди них 2 (6,7%) больным второй этап не выполнен в связи с их неявкой. Каждому пятому пациенту осуществлено стентирование как стентами с покрытием, так и без. Суммарно 60% ($n = 18$) участников исследо-

вания имплантированы стенты без покрытия при первичном ЧКВ. У трех пациентов ЧКВ было неуспешным в инфаркт-несвязанных артериях с хронической окклюзией из-за жесткого окклюзирующего субстрата. При вторичном ЧКВ в рамках поэтапной тактики реваскуляризации имплантированы только стенты с лекарственным покрытием. Резидуальный SYNTAX Score у всех пациентов после ЧКВ составил $3,8 \pm 3,7$ балла и достоверно не отличался от аналогичного показателя в группе КШ ($p = 0,42$). Показатель достижения полной реваскуляризации в группах также не различался ($p = 0,16$).

Послеоперационные данные приведены в табл. 4. Госпитальная летальность в группе КШ составила 13,3% ($p = 0,03$). Анализ указанных случаев показал наличие критического стеноза ствола левой коронарной артерии (СтЛКА) у 3 из 4 пациентов, у одного больного не удалось диагностировать медиастинит на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов по поводу подагрического артрита. Два летальных случая ассоциированы с выраженной сердечной недостаточностью после операции, один – с дыхательной недостаточностью. В группе КШ двум пациентов выполнена коронарошунтография в связи ишемическими изменениями по электрокардиограмме. У первого больного со значимым поражением СтЛКА и трех коронарных артерий при выделении внутренней грудной артерии отмечена нестабильность гемодинамики, в связи с чем в условиях параллельного искусственного кровообращения проведены маммарокоронарное шунтирование передней нисходящей артерии и аутовенозное КШ заднебоковой ветви правой коронарной артерии. Шунтирование окклюзированной огибающей артерии не представлялось возможным в связи с малым диаметром ($<1,5$ мм) и облитерацией. В послеоперационном

Таблица 1. Ангиографическая характеристика пациентов
Table 1. Angiographic characteristics of patients

Критерий / Criterion	Группа 1 (КШ) / CABG group, n = 30	Группа 2 (ЧКВ) / PCI group, n = 30	p
Исходный Syntax Score, баллы / Baseline Syntax Score, points, $M \pm \sigma$	$25,6 \pm 9,2$	$21,7 \pm 5,7$	0,054
Поражение СтЛКА / Left main coronary artery lesion, n (%)	17 (56,7)	11 (36,7)	0,1246
Изолированное поражение СтЛКА / Isolated left main coronary artery lesion, n (%)	1 (3,3)	0	0,3132
СтЛКА + однососудистое поражение / Left main coronary artery lesion + single-vessel disease, n (%)	4 (13,3)	2 (6,7)	0,3739
СтЛКА + двухсосудистое поражение / Left main coronary artery lesion + double-vessel disease, n (%)	7 (23,3)	7 (23,3)	0,9433
СтЛКА + трехсосудистое поражение / Left main coronary artery lesion + triple-vessel disease, n (%)	5 (16,6)	2 (6,7)	0,2160
Однососудистое поражение / Single-Vessel Disease, n (%)	2 (6,7)	0	0,1483
Двухсосудистое поражение / Two-Vessel Disease, n (%)	2 (6,7)	3 (10)	0,6751
Трехсосудистое поражение / Triple-Vessel Disease, n (%)	9 (30)	16 (53,3)	0,0857

Примечание: КШ – коронарное шунтирование; СтЛКА – ствол левой коронарной артерии; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Note: CABG – coronary artery bypass graft; PCI – percutaneous coronary intervention.

периоде сохранялась потребность в высоких дозах двухкомпонентной кардиотонической и вазопрессорной поддержки, позднее верифицирован интраоперационный ИМ (данные электрокардиограммы, снижение ФВ ЛЖ с 60 до 27%, тропонин I более 10 нг/мл). Выполнена коронарошунтография, согласно которой

прогрессирования исходных стенозов в нативных коронарных артериях и дисфункции шунтов не выявлено. Длительная интенсивная терапия в отделении реанимации с положительным эффектом: ФВ ЛЖ увеличилась до 43%; пациент выписан на 21-е сутки после операции. У второго больного с критическим

Таблица 2. Интраоперационные данные коронарного шунтирования

Table 2. Intraoperative coronary artery bypass grafting data

Критерий / Criterion	Количество / Number, n (%)
Однососудистое шунтирование / Grafting of 1 coronary artery, n (%)	2 (6,67)
Двухсосудистое шунтирование / Grafting of 2 coronary arteries, n (%)	12 (40)
Трехсосудистое шунтирование / Grafting of 3 coronary arteries, n (%)	15 (50)
Четырехсосудистое шунтирование / Grafting of 4 coronary arteries, n (%)	1 (3,3)
Секвенциальные анастомозы / Sequential anastomoses, n (%)	1 (3,3)
Индекс реваскуляризации / Revascularization index, $M \pm \sigma$	2,5 \pm 0,6
В условиях ИК / On-pump bypass surgery, n (%)	26 (86,6)
Операция на работающем сердце / Off-pump bypass surgery, n (%)	2 (6,7)
Среднее время ИК, мин / Average CPB time, min, $M \pm \sigma$	86,6 \pm 25,4
Среднее время пережатия аорты, мин / Average aortic cross-clamp time, min, $M \pm \sigma$	51,5 \pm 17,2
Флюметрия маммарного шунта / Left internal mammary artery flowmetry	Средняя скорость потока, мл/мин / Mean graft flow, mL/min, $M \pm \sigma$
	Средний пульсовой индекс / Mean pulsatility index, $M \pm \sigma$
Флюметрия суповенозного шунта / Saphenous vein grafts flowmetry	Средняя скорость потока, мл/мин / Mean graft flow, mL/min, $M \pm \sigma$
	Средний пульсовой индекс / Mean pulsatility index, $M \pm \sigma$
Резидуальный SYNTAX Score, баллы / Residual SYNTAX Score, points, $M \pm \sigma$	2,7 \pm 3,9
Достижение полной реваскуляризации / Complete revascularization, n (%)	29 (96,6)

Примечание: ИК – искусственное кровообращение.

Note: CPB – cardiopulmonary bypass.

Таблица 3. Интраоперационные данные чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ)

Table 3. Intraoperative percutaneous coronary intervention (PCI) data

Критерий / Criterion	Количество / Number, n (%)	
Многососудистое стентирование / Multivessel stenting, n (%)	12 (40)	
Неуспешное ЧКВ / Unsuccessful PCI, n (%)	3 (10)	
Поэтапное стентирование / Culprit-only stenting (step-by-step stenting), n (%)	18 (60)	
Период между первым и вторым этапом, месяцев / The period between the first and second stage, months, $M \pm \sigma$	2,8 \pm 1,8	
Не получили второй этап стентирования / Did not undergo the second stage of stenting, n (%)	2 (6,7)	
Первичное ЧКВ / Primary PCI, n (%)	Стент с покрытием / Drug-eluting stents (DES)	11 (36,7)
	Стент без покрытия / Bare metal stents (BMS)	12 (40)
	DES + BMS	6 (20)
	Баллонная ангиопластика / Balloon angioplasty	1 (3,3)
Сумма стентов при первичном ЧКВ / The number of stents in primary PCI, $M \pm \sigma$	1,8 \pm 0,8	
Резидуальный SYNTAX Score после первичного ЧКВ, баллы / Residual Syntax score after primary PCI, points, $M \pm \sigma$	7,9 \pm 5,7	
Вторичное ЧКВ / Secondary PCI, n (%)	Стент с покрытием / Drug-eluting stents (DES)	15 (50)
Сумма стентов при вторичном ЧКВ / The number of stents in secondary PCI, $M \pm \sigma$	1,5 \pm 0,6	
Резидуальный SYNTAX Score после вторичного ЧКВ, баллы / Residual SYNTAX Score after secondary PCI, points, $M \pm \sigma$	5,1 \pm 3,5	
Резидуальный SYNTAX Score у всех пациентов после ЧКВ, баллы / Residual SYNTAX Score after secondary PCI, points, $M \pm \sigma$	3,8 \pm 3,7	
Достижение полной реваскуляризации / Complete revascularization, n (%)	26 (86,7)	

156 Coronary artery bypass grafting in acute coronary syndrome

поражением СтЛКА и поражением трех коронарных артерий, с рецидивирующими ангинозными приступами и тотальным кальцинозом восходящего отдела аорты по жизненным показаниям в условиях внутриаортальной баллонной контрпульсации выполнена неполная реваскуляризация в объеме: маммарокоронарное шунтирование передней нисходящей артерии и аутовенозное КШ диагональной ветви первого порядка У-образным аутовенозным шунтом. Отмечены технические трудности выполнения дистальных анастомозов, обусловленные выраженным кальцинозом коронарных артерий. В раннем послеоперационном периоде зарегистрированы эпизод гипотонии и признаки рецидива ИМ, была проведена экстракорпоральная мембранные оксигенация. По данным коронарографии выявлен кинкинг аутовенозного шунта на диагональной ветви первого порядка, выполнено стентирование СтЛКА. Несмотря на интенсивную терапию кардиогенного шока, на 5-е сутки наступил летальный исход.

Рестеноз стентов наблюдался у 5 (16,7%) пациентов между первичным и вторичным ЧКВ. Среднее время от первичного ЧКВ до рестеноза составило 3,6 мес. Одному больному выполнено многососудистое стентирование, для оставшихся четырех определена тактика поэтапного стентирования. Среди четырех пациентов у одного второй этап не выполнен в связи с неявкой, позднее этот человек поступил с ОКС; у второго больного рестеноз диагностирован на втором этапе ЧКВ; еще у одного рестеноз выявлен при диагностической коронароангиографии в связи с ОКС во время ожидания второго этапа стентирования. Кроме того, у одного пациента после множественного стентирования

СтЛКА и трех коронарных артерий обнаружен рестеноз стента при его повторном поступлении с Q-образующим ИМ через 14,3 мес., в последующем ему проведено КШ. Благодаря малоинвазивности ЧКВ длительность послеоперационного койко-дня в данной группе была достоверно меньше.

Обсуждение

В настоящее исследование включены только пациенты высокого риска неблагоприятных ишемических событий с тяжелым поражением коронарных артерий с преобладанием случаев с трехсосудистым и стволовым облитерирующими атеросклерозом, в связи с чем летальность 13,3% в группе КШ представляется ожидаемой. Средний возраст пациентов с летальным исходом составил $71,2 \pm 4,7$ года, у 75% из них диагностированы ИМ, постинфарктный кардиосклероз и мультифокальный атеросклероз, а также критическое поражение СтЛКА, которое служит независимым предиктором неблагоприятного исхода у данных больных [8]. В известном исследовании Т.А. Axelsson и коллег проанализированы результаты КШ у пациентов после сердечно-легочной реанимации и экстренного КШ. Так, в группе экстренного КШ летальность составила 13% ($n = 77$) [9]. Схожие результаты (13,8%, $n = 10$) получены в другом ретроспективном исследовании отечественных ученых среди лиц с ОКС, оперированных в период 1–10 дней [10]. Стоит отметить, что в исследование включали лиц как с ОКСбпСТ (89%), так и с подъемом сегмента ST (11%). Среди пациентов, оперированных в течение 8 ч после поступления, летальных случаев не

Таблица 4. Послеоперационные данные
Table 4. Postoperative data

Критерий / Criterion	Группа 1 (КШ) / CABG group, n = 30	Группа 2 (ЧКВ) / PCI group, n = 30	p
Госпитальная летальность / Hospital mortality, n (%)	4 (13,3)	0	0,03*
Периоперационный ИМ / Perioperative MI, n (%)	2 (6,67)	0	0,15
Периоперационное острое нарушение мозгового кровообращения / Perioperative stroke, n (%)	1 (3,3)	0	0,32
Повторная внеплановая реваскуляризация / Unplanned revascularization, n (%)	1 (3,3)	3 (10)	0,3
Комбинированная конечная точка (смерть, ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения, повторная реваскуляризация) / Composite endpoint (death, MI, stroke, repeated revascularization), n (%)	8 (26,6)	3 (10)	0,09
Дисфункция шунтов / рестеноз стента / Shunt dysfunction / in-stent restenosis, n (%)	1 (3,3)	5 (16,7)	0,08
Экстракорпоральная мембранные оксигенация / Extracorporeal membrane oxygenation, n (%)	2 (6,7)	0	0,15
Заместительная почечная терапия / Renal replacement therapy, n (%)	1 (3,3)	0	0,32
Свобода от всех осложнений / Freedom from all complications, n (%)	24 (80)	24 (80)	1
Послеоперационный койко-день / Hospital stay (day), M \pm s	14,2 \pm 10,5	7,9 \pm 3,5	0,003*

Примечание: * $p < 0,05$. ИМ – инфаркт миокарда; КШ – коронарное шунтирование; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Note: * $p < 0,05$. CABG – coronary artery bypass graft; MI – myocardial infarction; PCI – percutaneous coronary intervention.

зарегистрировано, как и среди больных, ожидавших вмешательства более 10 суток.

O.J. Liakopoulos и соавт. оценили результаты экстренного КШ у пациентов с ОКСбпST ($n = 1$ 218) и ОКСпST ($n = 618$) в рамках проспективного многоцентрового регистра в 2010–2017 гг. [11]. В исследование включали больных с кардиогенным шоком (18,6% ($n = 227$) при ОКСбпST и 39,3% ($n = 243$) в группе ОКСпST). Внутригоспитальная летальность составила 15% (против 24%), частота MACE – 34% (против 49%), достоверно ниже в группе ОКСбпST ($p < 0,001$).

В проведенном нами исследовании летальных случаев в группе ЧКВ не отмечено. Это, вероятно, связано с ограничениями ретроспективного анализа и малой выборкой. В то же время важно подчеркнуть, что изучаемая тема является зоной дефицита доказательной базы на мировом уровне, в связи с чем безусловный интерес представляют и небольшие ретроспективные исследования, представленные центрами-пионерами в области экстренного хирургического лечения ОКС. Очевидно, что клинический статус пациентов в группе ЧКВ был менее тяжелым, хотя эти различия оказались недостоверными. Не вызывает сомнений, что при характеристике больных, вошедших в группу КШ, активная хирургическая тактика была оправданной, так как у них в большинстве случаев ЧКВ было технически крайне сложным и рискованным.

Важно понимать, что результат КШ проявляется в основном в среднесрочном и отдаленном периодах. Несмотря на нулевую госпитальную летальность в группе ЧКВ, можно ожидать, что именно в этой группе при дальнейшем наблюдении будут возникать потребность в повторной реваскуляризации и нарастать количество случаев с неблагоприятными ишемическими событиями. Так, израильские ученыe изучили результаты реваскуляризации посредством ЧКВ (85%, $n = 4327$) и КШ (15%, $n = 785$) у 5 112 исследуемых больных ОКСбпST [12]. После псевдорандомизации 1:1 (propensity score matching) в группы вошли по 447 пациентов. В группе КШ чаще встречались лица с ФВ ЛЖ <50% ($p < 0,001$) и трехсосудистым поражением ($p < 0,001$). 30-дневная смертность в группах не различалась (2,2% ($n = 10$) в группе ЧКВ и 3,1% ($n = 14$) в группе КШ; $p = 0,5$), однако рецидив ИМ выявлен достоверно чаще в группе ЧКВ (4,3%, $n = 19$ против 0,9%, $n = 4$; $p = 0,003$). Летальность через год была сопоставимой (6,3%, $n = 28$ и 9,5%, $n = 42$; $p = 0,09$), но через 10 лет в группе КШ летальность была достоверно ниже (28,4%, $n = 127$ и 20,4%, $n = 91$; $p = 0,006$). Авторы отмечают, что применение КШ ассоциировано со снижением 10-летней летальности на 65% ($p < 0,001$). Данное преимущество достоверно определено у лиц мужского пола ($p < 0,001$), тогда как среди пациентов женского пола различий не выявлено ($p = 0,910$). В другом иссле-

довании ученые из Пенсильвании (США) сравнили эти методики реваскуляризации у 2 001 пациента с ОКСбпST и множественным поражением коронарного русла [13]. В группу ЧКВ включен 521 (26%) больной, в КШ – 1 480 (74%). В группе КШ чаще встречались хроническая обструктивная болезнь легких ($p = 0,002$), курение в анамнезе ($p < 0,001$), гиперлипидемия ($p < 0,001$), а также трехсосудистое поражение ($p < 0,001$), тогда как в группе ЧКВ пациенты были старше ($p < 0,001$), превалировал женский пол ($p = 0,007$), чаще выявлены злокачественные новообразования ($p < 0,001$). При этом частота полной реваскуляризации оказалась достоверно выше в группе КШ (28,6%, $n = 149$ и 81%, $n = 1 199$; $p < 0,001$). При анализе госпитальных и отдаленных исходов показано, что КШ связано с более низким риском смерти (отношение рисков 0,59; $p < 0,001$) и лучшей одногодичной (92,0 против 81,8%; $p < 0,001$) и пятилетней (80,7 против 63,3%; $p < 0,001$) выживаемостью. Кроме того, в группе КШ были достоверно ниже частота MACE ($p < 0,001$), а также повторная госпитализация, число случаев последующего ИМ и повторной реваскуляризации ($p < 0,001$). В целом исследования последних лет демонстрируют положительное влияние применения КШ у пациентов с ОКСбпST. В дальнейшем планируется анализ отдаленных результатов этой когорты больных.

Ограничения исследования

Малая выборка, а также ограничения, относящиеся к ретроспективному типу исследований.

Заключение

Несмотря на значительную летальность в группе «открытой» реваскуляризации миокарда, результаты настоящего исследования демонстрируют оптимистичные результаты КШ у пациентов с ОКСбпST высокого риска неблагоприятных событий с промежуточным и тяжелым поражением коронарного русла. В данной группе КШ, безусловно, являлось жизнеспасающей операцией, так как не имеет альтернативы в виде многососудистого ЧКВ. КШ обеспечивает полную реваскуляризацию миокарда в течение 24 ч у неподходящих для ЧКВ пациентов и исключает риски неявки больных на второй этап реваскуляризации по объективным и субъективным причинам.

Конфликт интересов

А.Б. Нишонов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.С. Тарасов, С.В. Иванов входят в редакционную коллегию, Л.С. Барбарац является главным редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Нишинов Аслидин Бахтийёрович, лаборант-исследователь лаборатории рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9732-8218

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

Иванов Сергей Васильевич, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов отдела хирургии сердца и сосудов, врач – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 1 федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9070-5527

Барбараши Леонид Семенович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор главный научный сотрудник федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6981-9661

Author Information Form

Nishinov Aslidin B., Laboratory Assistant at the Laboratory of Endovascular and Reconstructive Cardiovascular Surgery, Department of Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9732-8218

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

Ivanov Sergej V., PhD, Leading Researcher at the Laboratory of Endovascular and Reconstructive Cardiovascular Surgery, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiovascular Surgeon at the Cardiac Surgery Department No. 1, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9070-5527

Barbarash Leonid S., Academician the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6981-9661

Вклад авторов в статью

НАБ – вклад в дизайн исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ТРС – вклад в дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

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

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

Author Contribution Statement

NAB – contribution to design of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

TRS – contribution to design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ISV – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BLS – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Синьков М.А., Кочергин Н.А., Ганюков В.И. Госпитальные результаты лечения больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST по данным реальной клинической практики. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019;8(1):23-29. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-1-23-29
- Sousa-Uva M., Ahlsson A., Neumann F. J., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.P., Falk V., Head S.J., Jüni P., Kastrati A., Koller A., Kristensen S.D., Niebauer J., Richter D.J., Seferovic P.M., Sibbing D., Stefanini G.G., Windecker S., Yadav R., Zembala M.O.; ESC Scientific Document Group. ESC/ EACTS Guidelines on myocardial revascularization 2018. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2018; 55: 4 - 90. doi: 10.1093/ejcts/ezy289
- Collet J.P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L., Dendale P., Dorobantu M., Edvardsen T., Folliguet T., Gale C.P., Gilard M., Jobs A., Jüni P., Lambrinou E., Lewis B.S., Mehilli J., Meliga E., Merkely B., Mueller C., Roffi M., Rutten F.H., Sibbing D., Siontis G.C.M.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2021;42(14):1289-1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
- Sanchez C.E., Dota A., Badhwar V., Kliner D., Smith A.J., Chu D., Toma C., Wei L., Marroquin O.C., Schindler J., Lee J.S., Mulukutla S.R. Revascularization heart team recommendations as an adjunct to appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with complex coronary artery disease. Catheter Cardiovasc Interv 2016; 88:E103–E112. doi: 10.1002/ccd.26276.
- Эрлих А.Д. Изменения в лечении пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в клинических

- ской практике за последние несколько лет (данные серии российских регистров РЕКОРД). Кардиология. 2018; 58(12):13-21. doi:10.18087/cardio.2018.12.10189
6. Hoxha A., Shehu S., Deveja R., Qirjazi T. Impact of Clopidogrel Loading for Coronarography on Bleeding After Urgent First Time CABG. Med Arch. 2018; 72 (5):319-324. doi: 10.5455/medarch.2018.72.319-324
7. Niclauss L. Techniques and standards in intraoperative graft verification by transit time flow measurement after coronary artery bypass graft surgery: a critical review. Eur J Cardiothorac Surg. 2017;51(1):26-33. doi: 10.1093/ejcts/ezw203.
8. Davierwala P.M., Verevkin A., Leontyev S., Misfeld M., Borger M.A., Mohr F.W. Does Timing of coronary artery bypass surgery affect early and long-term outcomes in patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction? Circulation. 2015;132:731-740. doi: 10.1161 / CIRCULATIONAHA.115.015279
9. Axelsson T.A., Mennander A., Malmberg M., Gunn J., Jeppsson A., Gudbjartsson T.. Is emergency and salvage coronary artery bypass grafting justified? The Nordic Emergency/Salvage coronary artery bypass grafting study. Eur J Cardiothorac Surg. 2016 May;49(5):1451-6. doi: 10.1093/ejcts/ezv388
10. Ягафаров И.Р., Сибагатуллин Н.Г., Закиров И.Р., Тенин Е.В., Ишмуратова З.Ш., Фасхутдинов Н.Г., Сайфуллин Р.Р., Бикчантаев А.А. Региональный опыт хирургического лечения острого коронарного синдрома. Казанский медицинский журнал. 2015; 96(3): 330-334. doi: 10.17750/KMJ2015-330
11. Liakopoulos O.J., Schlachtenberger G., Wendt D., Choi Y.H., Slottosch I., Welp H., Schiller W., Martens S., Welz A., Neuhäuser M., Jakob H., Wahlers T., Thielmann M. Early clinical outcomes of surgical myocardial revascularization for acute coronary syndromes complicated by cardiogenic shock: a report from the North-Rhine-Westphalia surgical myocardial infarction registry. J Am Heart Assoc. 2019; 8 (10): 12049. doi: 10.1161/ JAHA.119.012049
12. Ram E., Sternik L., Klempfner R., Iakobishvili Z., Peled Y., Shlomo N., Raanani E. Outcomes of different revascularization strategies among patients presenting with acute coronary syndromes without ST elevation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2020;160(4):926-935.e6. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.08.130
13. Huckaby L.V., Sultan I., Mulukutla S., Kliner D., Gleason T.G., Wang Y., Thoma F., Kilic A. Revascularization following non-ST elevation myocardial infarction in multivessel coronary disease. J Card Surg. 2020;35(6):1195-1201. doi: 10.1111/jocs.14539

REFERENCES

1. Sinkov M.A., Kochergin N.A., Ganyukov V.I. Hospital outcomes in patients with non-st-segment elevation acute coronary syndrome according to clinical practice. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2019;8(1):23-29. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-1-23-29 (In Russian)
2. Sousa-Uva M., Ahlsson A., Neumann F. J., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.P., Falk V., Head S.J., Jüni P., Kastrati A., Koller A., Kristensen S.D., Niebauer J., Richter D.J., Seferovic P.M., Sibbing D., Stefanini G.G., Windecker S., Yadav R., Zembala M.O.; ESC Scientific Document Group. ESC/ EACTS Guidelines on myocardial revascularization 2018. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2018; 55: 4 - 90. doi: 10.1093/ejcts/ezy289
3. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L., Dendale P., Dorobantu M., Edvardsen T., Folliguet T., Gale C.P., Gilard M., Jobs A., Jüni P., Lambrinou E., Lewis B.S., Mehilli J., Meliga E., Merkely B., Mueller C., Roffi M., Rutten F.H., Sibbing D., Siontis G.C.M.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2021;42(14):1289-1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
4. Sanchez C.E., Dota A., Badhwar V., Kliner D., Smith A.J., Chu D., Toma C., Wei L., Marroquin O.C., Schindler J., Lee J.S., Mulukutla S.R. Revascularization heart team recommendations as an adjunct to appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with complex coronary artery disease. Catheter Cardiovasc Interv 2016; 88:E103–E112. doi: 10.1002/ccd.26276.
5. Erlikh A.D. Changes of Treatment of Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome in Clinical Practice During Recent Several Years (Data From a Series of the Russian RECORD Registries). Kardiologii.2018; 58(12):13-21 doi:10.18087/ cardio.2018.12.10189 (In Russian)
6. Hoxha A., Shehu S., Deveja R., Qirjazi T. Impact of Clopidogrel Loading for Coronarography on Bleeding After Urgent First Time CABG. Med Arch. 2018; 72 (5):319-324. doi: 10.5455/medarch.2018.72.319-324
7. Niclauss L. Techniques and standards in intraoperative graft verification by transit time flow measurement after coronary artery bypass graft surgery: a critical review. Eur J Cardiothorac Surg. 2017;51(1):26-33. doi: 10.1093/ejcts/ezw203.
8. Davierwala P.M., Verevkin A., Leontyev S., Misfeld M., Borger M.A., Mohr F.W. Does Timing of coronary artery bypass surgery affect early and long-term outcomes in patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction? Circulation. 2015;132:731-740. doi: 10.1161 / CIRCULATIONAHA.115.015279
9. Axelsson T.A., Mennander A., Malmberg M., Gunn J., Jeppsson A., Gudbjartsson T.. Is emergency and salvage coronary artery bypass grafting justified? The Nordic Emergency/Salvage coronary artery bypass grafting study. Eur J Cardiothorac Surg. 2016 May;49(5):1451-6. doi: 10.1093/ejcts/ezv388
10. Ягафаров И.Р., Сибагатуллин Н.Г., Закиров И.Р., Тенин Е.В., Ишмуратова З.Ш., Фасхутдинов Н.Г., Сайфуллин Р.Р., Бикчантаев А.А. Региональный опыт хирургического лечения острого коронарного синдрома. Казанский медицинский журнал. 2015; 96(3): 330-334. doi: 10.17750/KMJ2015-330
11. Liakopoulos O.J., Schlachtenberger G., Wendt D., Choi Y.H., Slottosch I., Welp H., Schiller W., Martens S., Welz A., Neuhäuser M., Jakob H., Wahlers T., Thielmann M. Early clinical outcomes of surgical myocardial revascularization for acute coronary syndromes complicated by cardiogenic shock: a report from the North-Rhine-Westphalia surgical myocardial infarction registry. J Am Heart Assoc. 2019; 8 (10): 12049. doi: 10.1161/ JAHA.119.012049
12. Ram E., Sternik L., Klempfner R., Iakobishvili Z., Peled Y., Shlomo N., Raanani E. Outcomes of different revascularization strategies among patients presenting with acute coronary syndromes without ST elevation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2020;160(4):926-935.e6. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.08.130
13. Huckaby L.V., Sultan I., Mulukutla S., Kliner D., Gleason T.G., Wang Y., Thoma F., Kilic A. Revascularization following non-ST elevation myocardial infarction in multivessel coronary disease. J Card Surg. 2020;35(6):1195-1201. doi: 10.1111/jocs.14539

Для цитирования: Нишонов А.Б., Тарасов Р.С., Иванов С.В., Барбараши Л.С. Результаты коронарного шунтирования и чрескожного вмешательства при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST высокого риска. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(1): 151-159. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-151-159

To cite: Nishonov A.B., Tarasov R.S., Ivanov S.V., Barbarash L.S. Outcomes of coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention in high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(1): 151-159. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-151-159



ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ, ДОПОЛНЕННОГО ХИРУРГИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИЕЙ ЭКСТРАКАРДИАЛЬНОЙ ВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА, У ПАЦИЕНТОВ С ДИФФУЗНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНОГО РУСЛА

Ю.Л. Шевченко, Г.Г. Борщев, Д.С. Ульбашев

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Нижняя Первомайская, 70, Москва, Российская Федерация, 105203

Основные положения

- В последние десятилетия увеличилось количество больных с диффузным многососудистым поражением венечного русла в связи с широким распространением эндоваскулярных методов лечения, длительным консервативным ведением пациентов, расширением показаний к хирургической реваскуляризации. С целью улучшения результатов лечения в 2007 г. академик Ю.Л. Шевченко разработал и стал широко применять метод стимуляции экстракардиального неоангиогенеза – «ЮрЛеон». В представленной статье продемонстрированы отдаленные результаты дополнения коронарного шунтирования этой методикой у пациентов с диффузным поражением коронарного русла.

Цель

Оценка отдаленных результатов коронарного шунтирования, дополненного методикой индукции экстракардиальной реваскуляризации миокарда.

Материалы и методы

В проспективное рандомизированное исследование включено 205 пациентов с диффузным поражением коронарного русла, которые проходили лечение в клинике грудной и сердечно-сосудистой хирургии имени Святого Георгия Национального медико-хирургического Центра имени Н.И. Пирогова. Среди них мужчин – 75% (n = 153), женщин – 25% (n = 52), возраст обследуемых – от 60 до 78 лет ($67,3 \pm 5,74$ года). I группа – пациенты, которым коронарное шунтирование дополнено методикой «ЮрЛеон», II группа – пациенты с изолированным выполнением коронарного шунтирования. Оценены клиническое состояние больных, данные эхокардиографии, сцинтиграфии миокарда и коронароангиографии, показатели качества жизни (опросник SF-36).

Результаты

В отдаленном послеоперационном периоде (36 мес.) в I группе по сравнению со II группой отмечены статистически значимое снижение функционального класса стенокардии (1 [1–2] против 2 [1–2]; $p = 0,02$); меньшее количество неблагоприятных событий – инфаркта миокарда (4,5 против 11,6%; $p = 0,011$), рецидива стенокардии (10 против 17,9%; $p = 0,038$); увеличение фракции выброса левого желудочка ($59,0 \pm 5,15$ против $53,2 \pm 6,13\%$ соответственно; $p = 0,001$). По данным сцинтиграфии миокарда с технетрилом зарегистрированы снижение показателя Summed Rest Score (SRS) ($4,5 \pm 3,5$ в I группе против $8,4 \pm 5,7$ во II группе; $p = 0,012$); уменьшение показателя Summed Thickening Score (STS) ($6,1 \pm 3,3$ против $10,7 \pm 2,9$; $p = 0,012$); снижение объема гипернированных зон миокарда ($3,5 \pm 2,2$ против $7,4 \pm 5,1\%$ соответственно; $p = 0,03$). По данным коронарошунтографии в I группе определены дополнительные экстракардиальные источники, статистически значимой разницы между группами по количеству окклюзированных аутовенозных шунтов не выявлено (в I группе – 23 (49%) из 46, во II группе – 30 (51%) из 49 венозных кондукторов; $p = 0,089$). Исследуемые больные отличались по показателям качества жизни (опросник SF-36): физическое функционирование ($87,3 \pm 10,32$ балла в I группе против $75,3 \pm 14,15$ балла во II группе; $p = 0,001$); ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием ($90,1 \pm 10,50$ против $79,7 \pm 7,01$ балла; $p = 0,012$); боль ($93,10 \pm 6,37$ против $80,5 \pm 5,21$ балла; $p = 0,03$); суммарный физический компонент здоровья ($57,9 \pm 5,4$ против $45,8 \pm 6,1$ балла соответственно; $p = 0,012$).

Заключение

Накопленный нами 15-летний опыт проведения комплексной реваскуляризации миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца и диффузным коронарным атеросклерозом позволяет сделать вывод об эффективности и безопасности методики «ЮрЛеон».

Ключевые слова

Ишемическая болезнь сердца • Диффузное поражение • Реваскуляризация миокарда • Неоангиогенез • Экстракардиальное кровоснабжение • «ЮрЛеон»

Поступила в редакцию: 14.12.2022; поступила после доработки: 07.01.2023; принята к печати: 02.03.2023

LONG-TERM RESULTS OF CORONARY BYPASS GRAFTING SUPPLEMENTED WITH SURGICAL STIMULATION OF EXTRACARDIAC MYOCARDIAL VASCULARIZATION IN PATIENTS WITH DIFFUSE CORONARY ARTERY DISEASE

Yu.L. Shevchenko, G.G. Borshchev, D.S. Ulbashev

Federal State Budgetary Institution “National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow, Russian Federation, 105203

Highlights

• In recent decades, the number of patients with diffuse, multivessel coronary artery disease has increased due to widespread use of endovascular methods of treatment, long-term conservative management of patients, and the expansion of indications for surgical revascularization. In order to improve the results of treatment, in 2007 academician Yu. L. Shevchenko developed and began using the method of stimulation of extracardiac angiogenesis – «YurLeon». The present article demonstrates the long-term results of supplementing coronary bypass surgery with this method in patients with diffuse coronary artery disease.

Aim

To evaluate long-term results of coronary bypass surgery supplemented by extracardiac myocardial revascularization.

Methods

The prospective, randomized study included 205 patients with diffuse, multivessel coronary artery disease who were treated at the St. George Thoracic and Cardiovascular Surgery Clinic, National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov. The majority of patients were men – 75% (n = 153), whereas women accounted for 25% (n = 52), all patients were 60 to 78 years old (67.3±5.74 years). The group I consisted of patients with coronary bypass surgery supplemented with the «YurLeon» technique, the group II consisted of patients with coronary bypass grafting only. All patients provided consent to participate in the study. The clinical condition of patients, echocardiography, myocardial scintigraphy and coronary angiography data, quality of life indicators (the 36-Item Short Form Health Survey) were assessed.

Results

In the long-term postoperative period (36 months), the group I, compared with the group II, presented with a statistically significant decrease in the functional class of angina pectoris (1[1–2] vs. 2[1–2], p = 0.02); fewer adverse events: myocardial infarction (4.5% vs. 11.6%, p = 0.011), recurrent angina pectoris (10% vs. 17.9%, p = 0.038); an increase in the left ventricular ejection fraction (59.0±5.15% vs. 53.2±6.13%, p = 0.001); a decrease in the Summed Rest Score (SRS) (4.5±3.5 vs. 8.4±5.7, p = 0.012) according to myocardial scintigraphy with technetium; a decrease in the Summed Thickening Score (STS) (6.1±3.3 vs. 10.7±2.9, p = 0.012); a decrease in the hibernating myocardium (3.5±2.2% vs. 7.4±5.1%, p = 0.03); additional extracardiac sources were found in the group I according to coronary graft angiography, there were no statistically significant differences between the groups by occluded autogenous venous bypass grafts (in the group I – 23 out of 46 venous conduits (49%), in the group II – 30 out of 49 venous conduits (51%), p = 0.089); The groups differed in terms of quality of life (the 36-Item Short Form Health Survey): physical functioning (87.3±10.32 vs. 75.3±14.15 points, p = 0.001); role-based functioning due to physical condition (90.1±10.50 vs. 79.7±7.01 points, p = 0.012); pain (93.10±6.37 vs. 80.5±5.21 points, p = 0.03); the total physical component of health (57.9±5.4 vs. 45.8±6.1 points, p = 0.012).

Conclusion

We have accumulated 15 years of experience in conducting complex myocardial revascularization in patients with coronary artery disease and diffuse coronary atherosclerosis, which allowed us to prove the effectiveness and safety of the YurLeon technique.

Keywords

Coronary artery disease • Diffuse lesion • Myocardial revascularization • Angiogenesis • Extracardial blood supply • YurLeon

Received: 14.12.2022; received in revised form: 07.01.2023; accepted: 02.03.2023

Список сокращений

ВГА	— внутренняя грудная артерия	ФВ	— фракция выброса
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	ФК	— функциональный класс
ЛЖ	— левый желудочек	ЭхоКГ	— эхокардиография

Введение

Протяженность и степень атеросклеротического изменения коронарных артерий играет важную роль в выборе тактики лечения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [1]. В последние десятилетия увеличилось количество больных с диффузным многососудистым поражением венечного русла в связи с широким распространением эндоваскулярных методов лечения, длительным консервативным ведением пациентов, расширением показаний к хирургической реваскуляризации [2, 3]. Как правило, это пожилые пациенты, лица с сопутствующей патологией, высоким функциональным классом (ФК) стенокардии, рефрактерной к медикаментозной терапии [3].

Выполнение чрескожного коронарного вмешательства и полного объема хирургической реваскуляризации таким больным в большинстве случаев технически невозможно и связано с высоким риском осложнений [4]. Выраженный кальциноз, малый диаметр коронарных артерий, их tandemное и диффузное поражение, локализация стенозов в дистальных отделах венечного русла не позволяют достичь положительных как ближайших, так и отдаленных результатов лечения [5, 6].

На сегодняшний день решение вопроса о тактике ведения пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла остается индивидуальным. С целью улучшения результатов лечения академик в 2007 г. Ю.Л. Шевченко разработал и стал широко применять метод хирургической стимуляции экстракардиального неоангиогенеза – «ЮрЛеон» [7]. За этот период более 3 500 операций коронарного шунтирования дополнено этой методикой. В случаях когда прямая хирургическая реваскуляризация невыполнима, возможна изолированная торакоскопическая стимуляция экстракардиального неоангиогенеза [8].

В представленной статье продемонстрированы отдаленные результаты дополнения коронарного шунтирования методикой «ЮрЛеон» у пациентов с диффузным поражением коронарного русла.

Материалы и методы

В проспективное рандомизированное исследование включено 205 пациентов с диффузным поражением коронарного русла, которые проходили лечение в клинике грудной и сердечно-сосудистой хирургии имени Святого Георгия Национального медико-хирургического Центра имени Н.И. Пирогова. Среди них мужчин – 75% (n = 153), женщин – 25% (n = 52), возраст обследуемых больных составил от 60 до 78 лет ($67,3 \pm 5,74$ года) (табл. 1).

Все пациенты дали согласие на включение в исследование, которое проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Проведение исследования одобрено этическим комитетом федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Критерии включения:

- клинические проявления ИБС III–IV ФК;
- резистентность к оптимальной медикаментозной терапии;
- отсутствие гемодинамически значимой патологии клапанного аппарата сердца;
- диффузное атеросклеротическое поражение коронарных артерий (задействовано два и более сегмента одной магистральной артерии, общей протяженностью поражения более 50% всей длины сосуда при наличии гемодинамически значимого сужения просвета и малым диаметром дистального русла (менее 2 мм) [9, 10]);
- фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 45%.

Критерии невключения:

- аневризма ЛЖ;
- необходимость кардиальной ресинхронизирующей терапии;
- почечная и печеночная недостаточность;
- наличие тромбоза ЛЖ или предсердия;

- гемодинамически значимая патология клапанного аппарата сердца;
- наличие онкозаболеваний.

Пациенты разделены на две группы с помощью рандомизации (генератор случайных чисел) при поступлении: I – больные, которым коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения дополнено методикой стимуляции экстракардиального неоангиогенеза ($n = 110$); II – пациенты после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения без выполнения технологии «ЮрЛеон» ($n = 95$).

Методика стимуляции экстракардиального неоангиогенеза «ЮрЛеон», предложенная Ю.Л. Шевченко, включает обработкуperi- и эпикарда абразивным материалом (специальной перчаткой), формирование медиастинального жирового лоскута с субтотальной перикардэктомией и фиксацией его на поверхности сердца, введение через дополнительный перикардиальный дренаж в послеоперационном периоде дренажного стерильного аспира (80–100 мл), содержащего факторы стимуляции неоангиогенеза (рис. 1).

Пациентам перед реваскуляризацией миокарда и в послеоперационном периоде (через 6, 12, 24, 36 мес.)

проводены общеклиническое исследование, электрокардиография, трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), стресс-ЭхоКГ, синхронизированная с электрокардиограммой однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда с $99m$ Tc-тех-

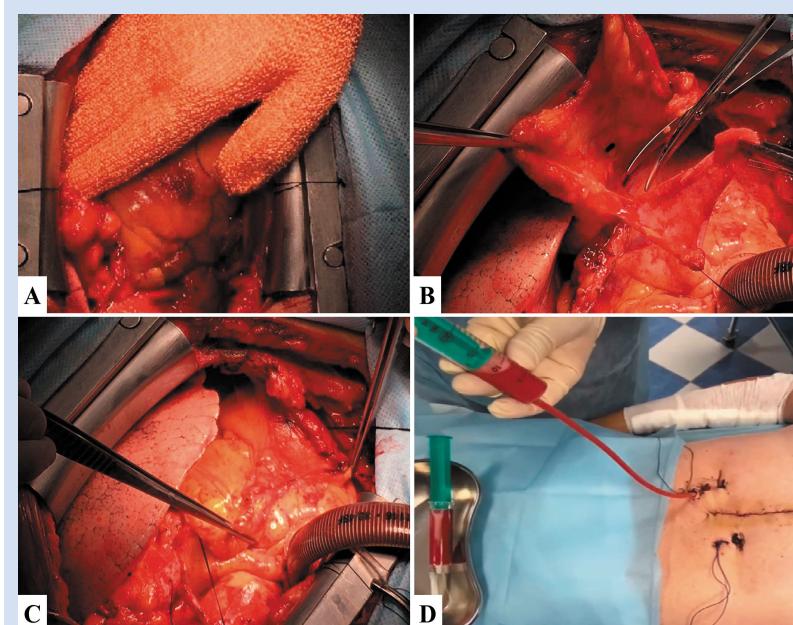


Рисунок 1. Методика «ЮрЛеон»: A – механическая обработка эпи- и пери- карда с помощью абразивной перчатки; B – субтотальная перикардэктомия; C – фиксация медиастинального жирового лоскута; D – введение стерильного дренажного аспира (субстанции с факторами, стимулирующими неоангиогенез) в остаточную полость перикарда (2-е сутки после операции)

Figure 1. The YurLeon technique. A – mechanical treatment of the epicardium and pericardium with an abrasive glove; B – subtotal pericardectomy; C – fixation of the mediastinal fat flap; D – introduction of drainage if sterile fluid (a substance containing factors stimulating angiogenesis) into the residual pericardial cavity (2 days after surgery)

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Показатель / Indicator	Группа I / Group I, n = 110	Группа II / Group II, n = 95	p
Пол / Sex, n (%)			
Мужской / Male	83 (75)	70 (74)	0,084
Женский / Female	27 (25)	25 (26)	0,075
Средний возраст, лет / Mean age, years (M±SD)	65,3±4,7	67,1±5,1	0,078
Инфаркт миокарда в анамнезе / Myocardial infarction in history, n (%)	58 (53)	47 (49)	0,061
ФК стенокардии / FC of angina pectoris, n (%)			
III	76 (69)	68 (71)	0,089
IV	34 (31)	27 (29)	0,087
SYNTAX Score, баллы / scores (M±SD)	30,5±4,5	29,7±7,0	0,075
Эхокардиография / Echocardiography			
ФВ / EF, % (M±SD)	40,3±4,5%	40,7±5,1%	0,091
Конечный диастолический объем ЛЖ, мл / End-diastolic LV volume, mL (M±SD)	128±11,5	132,4±14,1	0,071
Конечный систолический объем ЛЖ, мл / End-systolic LV volume, mL (M±SD)	69,1±16,5	72,4±12,3	0,065
Сцинтиграфия миокарда / Myocardial scintigraphy			
SRS, баллы / scores (M±SD)	19,4±8,1	18,5±7,4	0,084
STS, баллы / scores (M±SD)	21,1±5,2	25,0±7,2	0,070

Примечание: ЛЖ – левый желудочек; ФВ – фракция выброса; ФК – функциональный класс.

Note: EF – ejection fraction; FC – functional class; LV – left ventricle; SRS – Summed Rest Score; STS – Summed Thickening Score.

нетрилом. При выявлении показаний (по данным электрокардиографии впервые появившаяся блокада ножек пучка Гиса, формирование патологического зубца Q, элевация сегмента ST на 2 мм и более, полная AV-блокада, появление нарушений ритма; снижение ФВ более 10%, впервые возникшие зоны акинеза и гипокинеза, определение зон ишемии по данным сцинтиграфии миокарда или стресс-ЭхоКГ и др.) выполнена коронарошунтография. Всем пациентам оценены качество жизни (опросник SF-36) и развитие основных кардиальных осложнений (MACE) (смерть вследствие кардиологических причин, инсульт, инфаркт миокарда, рецидив стенокардии, повторная реваскуляризация в виде ангиопластики и стентирования).

Статистический анализ

Статистические расчеты проведены в программе Statistica 12 (StatSoft, США). Оценено соответствие данных нормальному распределению (критерии Шапиро – Уилка, Колмогорова – Смирнова). Показатели описательной статистики включали число наблюдений (n), среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), медиану (Me), нижний и верхний квартили [Q1–Q3]. При распределении, близком к нормальному, использован параметрический критерий – t-критерий Стьюдента. В случаях когда распределение отличалось от нормального, анализ выполнен с помощью непараметрических критериев: Уилкоксона для связанных выборок, U-критерия Манна – Уитни для независимых. Направление и степень корреляционной связи между двумя количественными показателями оценены с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального), коэффициента Пирсона (при нормальном распределении). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Клинические данные

Клинически отмечено улучшение состояния в течение 12 мес. у пациентов двух групп: увеличение толерантности к физической нагрузке, отсутствие приступов стенокардии. В течение 6 мес. ФК стенокардии в I группе снизился с 3 [3–4] до 2 [2–2]

($p = 0,0012$), через 12 мес. после реваскуляризации – до 1 [1–2] ($p = 0,002$). У больных II группы ФК стенокардии через 6 мес. после реваскуляризации изменился с 3 [3–4] на 2 [2–2] ($p = 0,031$); через 12 мес. после реваскуляризации снизился до 2 [1–2] ($p = 0,085$). Группы статистически значимо отличались по этому показателю в отдаленные сроки реваскуляризации (через 12, 24, 36 мес.) (табл. 2).

Отдаленные результаты

В отдаленном послеоперационном периоде выявлено 8 летальных исходов: в I группе – 3 пациента, во второй – 5 пациентов. В I группе один пациент умер через 9 мес. после выписки из стационара (причина смерти – острая сердечная недостаточность). Зарегистрирована смерть пациента через 14 мес. (причина смерти – инсульт) и 31 мес. (некардиальная причина смерти). Во II группе больной умер через 10 мес. после вмешательства (причина смерти – острая сердечная недостаточность), летальные случаи выявлены через 12 мес. (причина смерти – декомпенсация хронической сердечной недостаточности), 16 мес. (причина смерти – инсульт), 26 и 34 мес. (причина смерти – острая сердечная недостаточность) (рис. 2).

Определение неблагоприятных кардиальных событий, таких как инфаркт миокарда, рецидив стенокардии, в I группе выявлено в меньшем количестве наблюдений, чем во II (табл. 3). Известно, что у 11 больных II группы развился острый инфаркт миокарда после операции; каждому из них выполнили коронарошунтографию, при которой выявили тром-

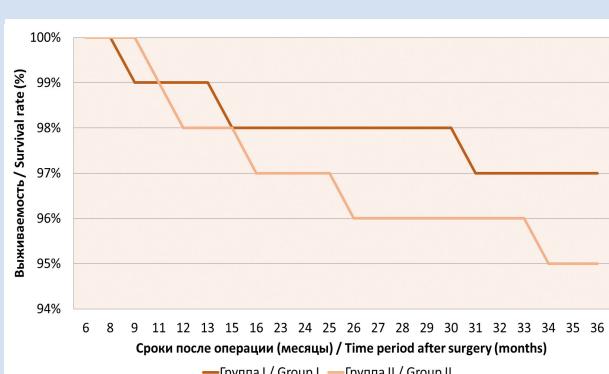


Рисунок 2. Кривая выживаемости пациентов
Figure 2. Patient survival curve

Таблица 2. Функциональный класс стенокардии (Me [Q1–Q3])
Table 2. Functional class of angina pectoris (Me [Q1–Q3])

Срок / Time period	Группа I / Group I, n = 110	Группа II / Group II, n = 95	p
До реваскуляризации / Before revascularization	3 [3–4]	3 [3–4]	0,081
Через 6 мес. после реваскуляризации / 6 months after revascularization	2 [2–2]	2 [2–2]	0,09
Через 12 мес. после реваскуляризации / 12 months after revascularization	1 [1–2]	2 [1–2]	0,023
Через 24 мес. после реваскуляризации / 24 months after revascularization	1 [1–2]	2 [1–2]	0,011
Через 36 мес. после реваскуляризации / 36 months after revascularization	1 [1–2]	2 [2–2]	0,041

ботическую окклюзию аутовенозных кондуктов. Повторная реваскуляризация у большинства пациентов была невозможна из-за выраженного поражения дистального русла шунтированных коронарных артерий. Во II группе статистически значимо часто возврата стенокардии увеличивалась с 12-го мес. после операции, когда прогрессивно нарушалась функция аутовенозных шунтов вследствие развития в них атеросклеротических изменений и тромбоза.

Изменение фракции выброса левого желудочка по данным эхокардиографии

Через 6 мес. в I группе зарегистрировано увеличение ФВ ЛЖ с $40,3 \pm 4,5$ до $52,15 \pm 6,58\%$ ($p = 0,015$), во II группе – с $40,7 \pm 5,1$ до $51,21 \pm 7,32\%$ ($p = 0,004$). Через 12–36 мес. группы статистически значимо отличались друг от друга по этому показателю. Отмечено, что в отдаленные сроки комплексной реваскуляризации миокарда за счет стимуляции неоангиогенеза дополнительно улучшалась сократительная способность ЛЖ: ФВ значимо увеличилась в I группе, составив $59,0 \pm 5,15\%$ по сравнению с контрольной – $53,2 \pm 6,13\%$ ($p = 0,001$) (табл. 4).

Изменение перфузии и функции по данным сцинтиграфии миокарда

По результатам проведенной сцинтиграфии миокарда с $99m$ Tc-технетрилом оценивали показатель нарушения перфузии в покое – Summed Rest Score (SRS), который статистически значимо отличался в группах через 36 мес. после операции: $4,5 \pm 3,5$ (I группа) и $8,4 \pm 5,7$ (II группа) ($p = 0,012$) (табл. 5; рис. 3).

Для оценки динамики сократительной способности миокарда по сцинтиграфии использован суммарный количественный показатель нарушения регионального систолического утолщения – Summed Thickening Score (STS). В течение 6 мес. после реваскуляризации у пациентов двух групп отмечена положительная динамика: снижение показателя STS с $21,2 \pm 10,5$ до $10,3 \pm 5,2$ балла в I группе ($p = 0,017$), с $25,4 \pm 9,5$ до $11,2 \pm 5,6$ балла – во II группе ($p = 0,003$). Исследуемые группы значимо отличались между собой по этому показателю через год после операции: $7,6 \pm 4,5$ (I группа) и $10,5 \pm 3,4$ (II группа) балла ($p = 0,015$); через два года после операции: $6,4 \pm 3,2$ и $9,1 \pm 5,7$ балла ($p = 0,002$); через 36 мес.

Таблица 3. Неблагоприятные кардиальные события, n (%)
Table 3. Adverse cardiac events, n (%)

Показатель / Indicator	Группа I / Group I, $n = 110$	Группа II / Group II, $n = 95$	p
Инфаркт миокарда / Myocardial infarction	5 (4,5)	11 (11,6)	0,011
Рецидив стенокардии / Recurrent angina pectoris	11 (10)	17 (17,9)	0,038
Инсульт / Stroke	3 (2,7)	4 (4,2)	0,074
Повторная реваскуляризация (транслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование) / Repeated revascularization (transluminal balloon angioplasty and stenting)	4 (3,63)	4 (4,2)	0,081

Таблица 4. Фракция выброса левого желудочка по данным эхокардиографии, % (M \pm SD)
Table 4. LVEF (echocardiography), % (M \pm SD)

Срок / Time period	Группа I / Group I, $n = 110$	Группа II / Group II, $n = 95$	p
До реваскуляризации / Before revascularization	$40,3 \pm 4,5$	$40,7 \pm 5,1$	0,18
Через 6 мес. после реваскуляризации / 6 months after revascularization	$52,15 \pm 6,58$	$51,21 \pm 7,32$	0,072
Через 12 мес. после реваскуляризации / 12 months after revascularization	$56,5 \pm 5,12$	$53,4 \pm 7,11$	0,037
Через 24 мес. после реваскуляризации / 24 months after revascularization	$56,9 \pm 4,23$	$52,1 \pm 5,2$	0,021
Через 36 мес. после реваскуляризации / 36 months after revascularization	$59,0 \pm 5,15$	$53,2 \pm 6,13$	0,001

Таблица 5. Показатель нарушения перфузии в покое (SRS), баллы (M \pm SD)
Table 5. Myocardial perfusion disturbance index at rest (SRS), score (M \pm SD)

Срок / Time period	Группа I / Group I, $n = 110$	Группа II / Group II, $n = 95$	p
До реваскуляризации / Before revascularization	$19,4 \pm 8,1$	$18,5 \pm 7,4$	0,078
Через 6 мес. после реваскуляризации / 6 months after revascularization	$10,1 \pm 6,2$	$9,4 \pm 5,1$	0,088
Через 12 мес. после реваскуляризации / 12 months after revascularization	$3,7 \pm 4,1$	$8,9 \pm 4,5$	0,017
Через 24 мес. после реваскуляризации / 24 months after revascularization	$4,1 \pm 3,1$	$7,2 \pm 5,4$	0,02
Через 36 мес. после реваскуляризации / 36 months after revascularization	$4,5 \pm 3,5$	$8,4 \pm 5,7$	0,012

после операции: $6,1 \pm 3,3$ и $10,7 \pm 2,9$ балла соответственно ($p = 0,012$) (табл. 6).

При комплексной оценке нарушения региональной перфузии и систолического утолщения в зоне стойкого перфузационного дефекта проанализирована динамика восстановления жизнеспособного миокарда. В течение 6 мес. после хирургической реваскуляризации восстановилась функция 70–80% гибернированного миокарда: с $25,0 \pm 5,05$

до $6,1 \pm 3,1\%$ в I группе, с $23,1 \pm 4,72\%$ до $7,2 \pm 4,1\%$ во II группе. Через 12 мес. отмечено статистически значимое увеличение зоны гибернированного миокарда во II группе: $6,3 \pm 4,9\%$ в сравнении с $3,4 \pm 2,4\%$ в I группе ($p = 0,01$). В течение 36 мес. значимых изменений в I группе не обнаружено, определена тенденция к увеличению объема гибернированного миокарда во II группе – до $7,4 \pm 5,1\%$ ($p = 0,03$) (табл. 7, рис. 4).

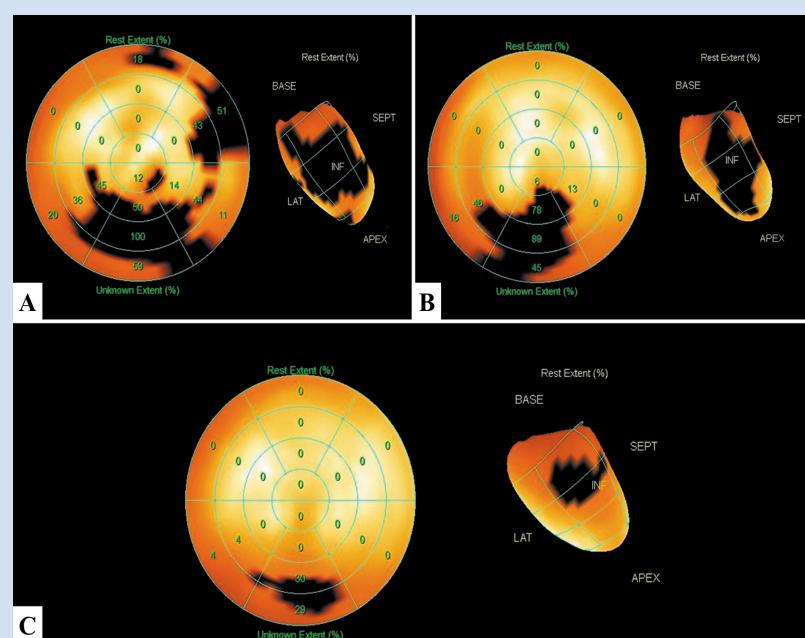


Рисунок 3. Изменение перфузии миокарда по данным сцинтиграфии пациента С., 71 год, которому коронарное шунтирование дополнено методикой стимуляции экстракардиального неоангиогенеза: А – до операции; В – в течение 6 мес. после операции; С – через 12 мес. после операции

Figure 3. Changes in myocardial perfusion according to scintigraphy data of patient S., 71 years old, who underwent coronary bypass grafting supplemented with stimulation of extracardiac angiogenesis. A – before surgery; B – within 6 months after surgery; C – 12 months after surgery.

Результаты коронарошунтографии

Проанализированы данные коронарошунтографии в течение 36 мес. после реваскуляризации в I группе ($n = 110$) у 19 пациентов, во II группе ($n = 95$) – у 22 пациентов. В качестве аутоартериальных шунтов у данных больных использована внутренняя грудная артерия (ВГА), в качестве аутовенозных – большие подкожные вены. Все аутоартериальные кондукторы ($n = 41$) функционировали адекватно, отмечен тромбоз в 56% аутовенозных шунтов (53 из 95 кондукторов): в I группе – окклюзировано 23 (49%) из 46, во II группе – 30 (51%) из 49 венозных кондукторов. Статистически значимой разницы между группами не обнаружено ($p = 0,089$).

У пациентов I группы выявлены множественные экстракардиальные анастомозы при контрастировании ВГА и аорты: сосудистые ветви, прорастающие в эпикард, отдельные коллатериали из жирового лоскута,

Таблица 6. Показатель нарушения сократимости (STS), баллы ($M \pm SD$)
Table 6. Summed Thickening Score (STS, $M \pm SD$)

Срок / Time period	Группа I / Group I, $n = 110$	Группа II / Group II, $n = 95$	p
До реваскуляризации / Before revascularization	$21,2 \pm 10,5$	$25,4 \pm 9,5$	0,079
Через 6 мес. после реваскуляризации / 6 months after revascularization	$10,3 \pm 5,2$	$11,2 \pm 5,6$	0,247
Через 12 мес. после реваскуляризации / 12 months after revascularization	$7,6 \pm 4,5$	$10,5 \pm 3,4$	0,015
Через 24 мес. после реваскуляризации / 24 months after revascularization	$6,4 \pm 3,2$	$9,1 \pm 5,7$	0,002
Через 36 мес. после реваскуляризации / 36 months after revascularization	$6,1 \pm 3,3$	$10,7 \pm 2,9$	0,012

Таблица 7. Объем гибернированного миокарда, % ($M \pm SD$)
Table 7. The hibernated myocardium mass, % ($M \pm SD$)

Срок / Time period	Группа I / Group I, $n = 110$	Группа II / Group II, $n = 95$	p
До реваскуляризации / Before revascularization	$25,0 \pm 5,05$	$23,1 \pm 4,72$	0,085
Через 6 мес. после реваскуляризации / 6 months after revascularization	$6,1 \pm 3,1$	$7,2 \pm 4,1$	0,076
Через 12 мес. после реваскуляризации / 12 months after revascularization	$3,4 \pm 2,4$	$6,3 \pm 4,9$	0,01
Через 24 мес. после реваскуляризации / 24 months after revascularization	$3,7 \pm 3,1$	$6,9 \pm 4,2$	0,025
Через 36 мес. после реваскуляризации / 36 months after revascularization	$3,5 \pm 2,2$	$7,4 \pm 5,1$	0,03

остатков перикарда, бронхиальных артерий (рис. 5). В каждом случае сосудистая архитектоника была индивидуальна. Согласно результатам предыдущих исследований [11] выделены мелкие (диаметр менее 0,1 мм), средние (диаметр 0,1–0,5 мм) и крупные (диаметр более 0,5 мм) ветви.

Часто крупными экстракардиальными источниками кровоснабжения миокарда (с диаметром более 0,5 мм) из ВГА были не перевязанные во время операции ветви маммарной артерии на уровне I-го и II-го межреберий. Однако в I группе отмечено появление новых сосудистых различного диаметра из ВГА. Во II группе дополнительные экстракардиальные источники определены только в 5% наблюдений. В связи с отсутствием стратификации по количеству коллатералей, их расположению и частоте встречаемости статистический анализ не проводился.

Оценка качества жизни

Выявлено улучшение качества жизни (согласно опроснику SF-36) у пациентов двух групп. Значимые различия между ними отмечены по следующим показателям: «физическое функционирование» (PF) – увеличение с $25,1 \pm 9,24$ до $87,3 \pm 10,32$ балла в I группе ($p = 0,002$), с $28,4 \pm 10,15$ до $75,3 \pm 14,15$ балла во II группе ($p = 0,001$); «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» (RP) – с $14,2 \pm 8,33$ до $90,1 \pm 10,50$ балла ($p = 0,03$) и с $15,9 \pm 7,12$ до $79,7 \pm 7,01$ балла ($p = 0,001$); «боль» (BP) – с $21,0 \pm 9,74$ до $93,10 \pm 6,37$ балла ($p = 0,012$) и с $24,3 \pm 10,10$ до $80,5 \pm 5,21$ балла ($p = 0,001$) соответственно. Более значимое улучшение качества жизни по этим показателям наблюдалось в I группе (рис. 6, 7).

Выявлено отличие в суммарном показателе качества жизни через 36 мес. после реваскуляризации между I и II группами ($57,9 \pm 5,4$ и $45,8 \pm 6,1$ балла) ($p = 0,012$). Показатель психологического компонента здоровья продемонстрировал улучшение в отдаленные сроки после операции: в I группе с $35,3 \pm 4,1$ до $52,1 \pm 4,4$ балла ($p = 0,001$); во II

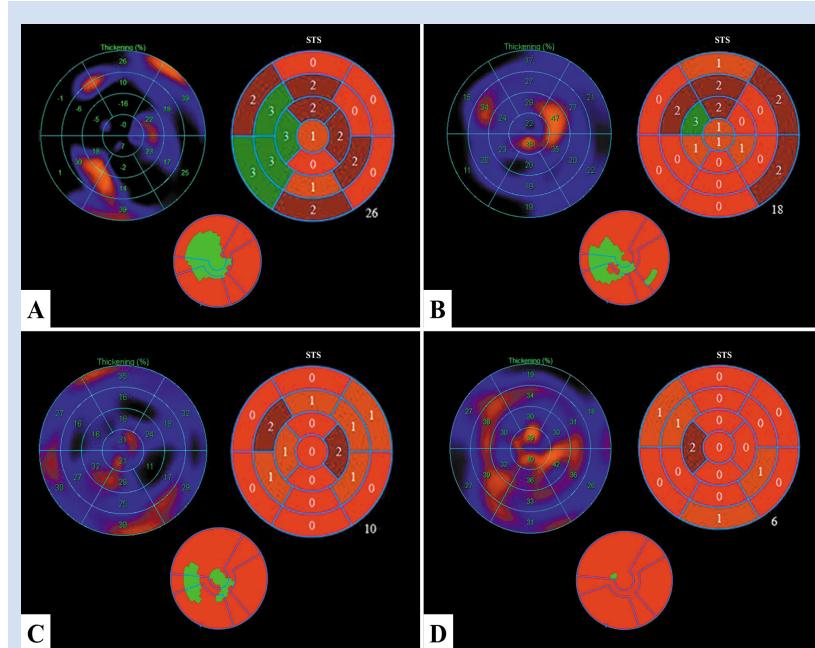


Рисунок 4. Изменение регионального систолического утолщения (%, баллы STS), динамика восстановления гибернированного миокарда по данным сцинтиграфии пациента А., 75 лет, которому коронарное шунтирование дополнено методикой стимуляции экстракардиального неоангиогенеза: А – до операции; В – через месяц после операции; С – через 6 мес. после операции; Д – через 36 мес. после операции

Figure 4. Change in regional systolic thickening (%, STS), recovery of hibernated myocardium according to scintigraphy data of patient A., 75 years old, who underwent coronary bypass surgery supplemented by stimulation of extracardiac angiogenesis. A – before surgery; B – 1 month after surgery; C – 6 months after surgery, D – 36 months after surgery

Note: STS – Summed Thickening Score.

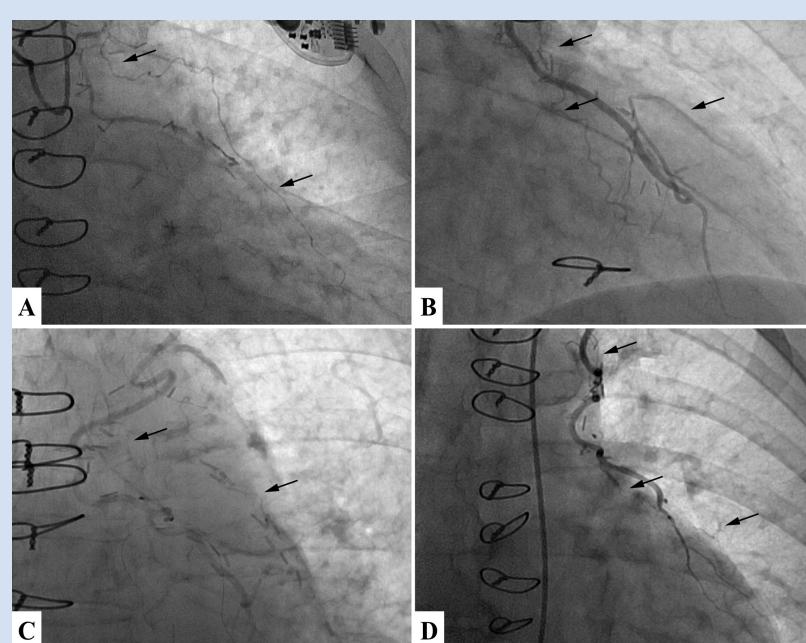


Рисунок 5. Коронаршунтография пациентов I группы: А – пациент К., 59 лет (через 14 мес. после комплексной реваскуляризации); Б – пациент С., 70 лет (через 21 мес. после комплексной реваскуляризации); С – пациентка Т., 87 лет (через 36 мес. после комплексной реваскуляризации); Д – пациентка Ш., 60 лет (через 24 мес. после комплексной реваскуляризации). Экстракардиальные сосудистые ветви из ВГА обозначены стрелками

Figure 5. Coronary graft angiography of patients from the group I: A – patient K. 59 years old (14 months after complex revascularization); B – patient S., 70 years old (21 months after complex revascularization); C – patient T., 87 years old (36 months after complex revascularization); D – patient S., 60 years old (24 months after complex revascularization). Arrows indicate extracardiac vascular branches of the internal thoracic artery

группе – с $38,5 \pm 5,7$ до $50,7 \pm 4,2$ балла ($p = 0,001$); однако значимых различий между группами не выявлено ($p = 0,26$) (рис. 8, 9).

Обсуждение

Внедрение в клиническую практику методов хирургической стимуляции экстракардиальной васкуляризации миокарда позволило значительно расширить возможности лечения пациентов с ИБС и диффузным многососудистым поражением коронарного русла [12].

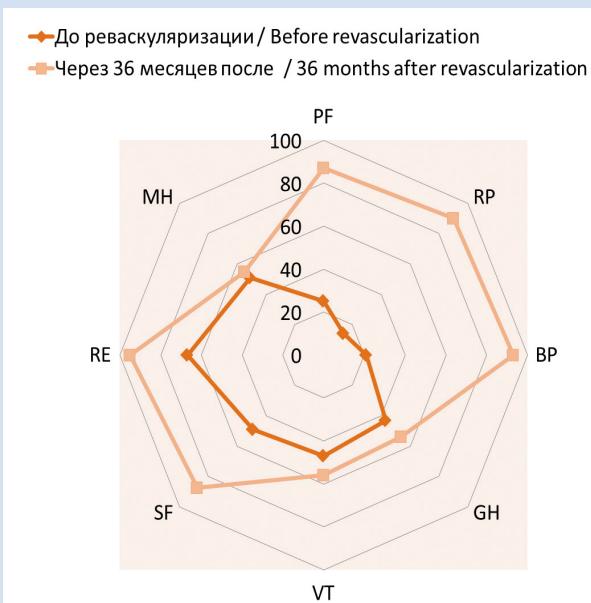


Рисунок 6. Показатели качества жизни до и через 36 мес. после операции (I группа)

Примечание: Здесь и далее на рис. 7: BP – боль; GH – общее состояние здоровья; MH – психическое здоровье; PF – физическое функционирование; RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; SF – социальное функционирование; VT – жизненная активность.

Figure 6. Quality of life indicators before surgery and after 36 months (group I)

Note: Here and Fig 7: BP – bodily pain; GH – general state of health; MH – mental health; PF – physical functioning; RE – role emotional; RP – role-physical functioning; SF – social functioning; VT – vitality.

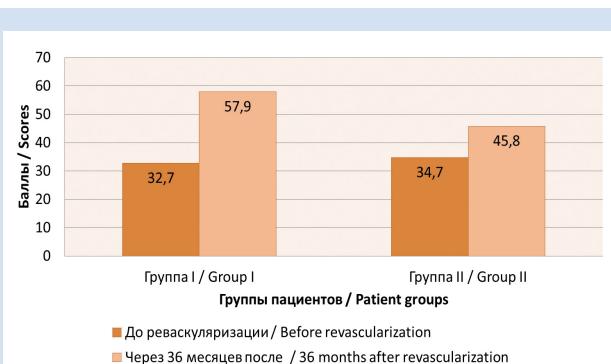


Рисунок 8. Динамика суммарного показателя качества жизни – физического компонента здоровья согласно опроснику SF-36: до и в течение 36 мес. после реваскуляризации

Figure 8. Dynamics of the total quality of life indicator – the physical component of health according to the 36-Item Short Form Health Survey before surgery and for 36 months after revascularization.

Известно, что основными факторами ангиогенеза выступают ангиопоэтины, фактор роста фибробластов, тромбоцитарные факторы роста, трансформирующий фактор роста-бета, фактор некроза опухоли-альфа и другие [13]. Наиболее изученным и значимо индуцирующим рост сосудов белком является сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) [14]. VEGF – стресс-индуцированный пептид, экспрессия которого регулируется гипоксией; в отличие от других факторов роста он служит селективным митогеном для эндотелия [15]. Физиологический ангиогенез – адаптационный ответ на дефицит кислорода: в таких условиях проангиогенные факторы превышают действие антиангиогенных, эндотелиальные клетки переходят из «дремлющего» состояния в активное, мигрируют во внесосудистое пространство и пролиферируют. Происходит их

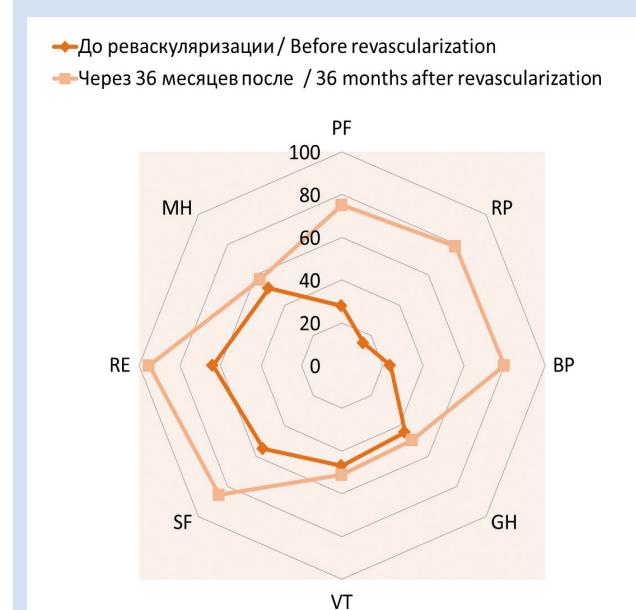


Рисунок 7. Показатели качества жизни до и через 36 мес. после операции (II группа)

Figure 7. Quality of life indicators before surgery and after 36 months (group II)

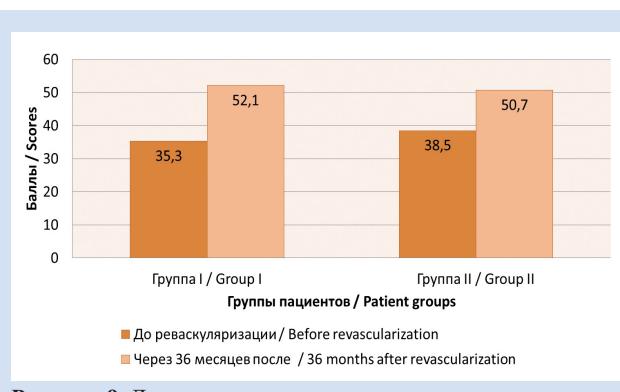


Рисунок 9. Динамика суммарного показателя качества жизни – психологического компонента здоровья согласно опроснику SF-36: до и в течение 36 мес. после реваскуляризации

Figure 9. Dynamics of the total quality of life indicator – the psychological component of health according to the 36-Item Short Form Health Survey before surgery and for 36 months after revascularization

организация, стабилизация перicitами, образуется новая капиллярная сеть [16, 17]. При исследовании содержания VEGF в различных тканях организма больных ИБС обнаружено, что в жидкости, выделяемой по дренажам после коронарного шунтирования, общая концентрация VEGF составляла $289 \pm 20,44$ пг/мл, что оказалось значимо выше, чем в других тканях, поэтому введение дренажного экс-судата – важный этап стимуляции экстракардиального неоангиогенеза [18, 19].

У пациентов, которым коронарное шунтирование было дополнено методикой «ЮрЛеон», отмечены улучшение клинического состояния (снижение ФК стенокардии, увеличение толерантности к физической нагрузке), уменьшение количества основных кардиальных осложнений (МАСЕ), улучшение перфузии, сократимости миокарда, качества жизни в отдаленном послеоперационном периоде. Все это демонстрировало эффективность состоявшегося экстракардиального неоангиогенеза.

Выявленная дисфункция ЛЖ у пациентов была следствием не только необратимых ишемических изменений, но и гибернированного миокарда. Гибернация, как приспособительная реакция сердца на гипоперфузию, проявлялась снижением сократительной функции для поддержания необходимого метаболизма [20]. От степени тяжести и объема поражения зависела скорость улучшения сократимости ЛЖ после реваскуляризации.

В нашем исследовании восстановление (до 80%) гибернированного миокарда после операции происходило в течение полугода, в отдельных случаях требовалось больше времени – до 12 мес. В связи с тем, что в основе гибернации кардиомиоцитов лежат морфологические изменения (утрата части сократительного материала, поперечных канальцев, заполнение пространства гликогеном, уменьшение количества миофибрилл), реваскуляризация не приводила в таких случаях к немедленному значительному восстановлению функции сердца. У пациентов после дополнения коронарного шунтирования методикой «ЮрЛеон» увеличение перфузии благодаря дополнительным экстракардиальным источникам препятствовало ухудшению кровоснабжения миокарда и формированию новых зон гибернации, что влияло и на повышение качества, и увеличение продолжительности жизни.

По результатам проведенного исследования уда-

лось ангиографически выявить множественные вне-сердечные источники кровоснабжения миокарда из ВГА, перикардиального жирового лоскута в I группе. Это свидетельствовало о состоявшейся непрямой реваскуляризации миокарда. Стимуляция экстракардиального неоангиогенеза при выполнении коронарного шунтирования играет важную роль в дополнительном кровоснабжении миокарда в отдаленном послеоперационном периоде наряду с уже сформированными прямыми сосудистыми анастомозами.

Заключение

Накопленный нами 15-летний опыт проведения комплексной реваскуляризации миокарда у пациентов с ИБС позволяет сделать вывод об эффективности и безопасности данной технологии. В настоящее время отсутствуют какие-либо сложности, которые могли бы ограничить возможности хирурга в дополнении коронарного шунтирования методикой стимуляции экстракардиального неоангиогенеза. Достоверно меньшая вероятность неблагоприятных кардиальных событий в отдаленном послеоперационном периоде, лучшие показатели сократимости и перфузии миокарда, стабильно высокое качество жизни больных в течение долгого времени позволяют считать коронарное шунтирование, дополненное методикой «ЮрЛеон», операцией выбора у пациентов с ИБС и диффузным коронарным атеросклерозом. С учетом того что прямая реваскуляризация (коронарное шунтирование или рентгенэндоваскулярные ангиопластика и стентирование) не является патогенетическим лечением атеросклеротического заболевания, а склероз коронарных артерий продолжается в послеоперационном периоде, с целью предупреждения ишемических изменений миокарда методику «ЮрЛеон» выполняют всем больным на завершающем этапе коронарного шунтирования.

Конфликт интересов

Ю.Л. Шевченко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Г.Г. Борщев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.С. Ульбашев заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Шевченко Юрий Леонидович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Президент федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; ORCID 0000-0001-7473-7572

Борщев Глеб Геннадьевич, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры грудной и сердечно-сосудистой

Author Information Form

Shevchenko Yuriy L., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, President of the Federal State Budgetary Institution “National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; ORCID 0000-0001-7473-7572

Borshchev Gleb G., MD, PhD, Professor at the Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery including Courses

хирургии с курсами рентгенэндоваскулярной хирургии, хирургической аритмологии и хирургических инфекций института усовершенствования врачей, врач – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения клиники грудной и сердечно-сосудистой хирургии имени Святого Георгия федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; ORCID 0000-0002-8332-7521

Ульбашев Даниил Сергеевич, кандидат медицинских наук, врач – сердечно-сосудистый хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения клиники грудной и сердечно-сосудистой хирургии имени Святого Георгия федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; ORCID 0000-0003-3288-8414

Вклад авторов в статью

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

БГГ – получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

УДС – получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

of Endovascular Image-guided Interventions, Institute of Postgraduate Education, Cardiovascular Surgeon at the Department of Cardiovascular Surgery, St. George Clinic of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; ORCID 0000-0002-8332-7521

Ulbashev Daniil S., MD, PhD, Cardiovascular Surgeon at the Department of Image-guided Invasive Methods of Diagnosis and Treatment, St. George Clinic of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; ORCID 0000-0003-3288-8414

Author Contribution Statement

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Васильев В.П., Галяутдинов Д.М., Власова Э.Е., Курбанов С.К. Диффузное поражение коронарных артерий в коронарной хирургии (аналитический обзор). Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского.. 2018; 6(4): 75–81.
2. Brown R.A., Shantsila E., Varma C., Lip G.Y. Epidemiology and pathogenesis of diffuse obstructive coronary artery disease: the role of arterial stiffness, shear stress, monocyte subsets and circulating microparticles. Ann Med. 2016; 48 (6): 444-455. doi: 10.1080/07853890.2016.1190861.
3. Курбанов С.К., Власова Э.Е., Саличкин Д.В., Майоров Г.Б., Галяутдинов Д.М., Васильев В.П., Ширяев А.А., Акчурин Р.С. Госпитальные и годичные результаты коронарного шунтирования при диффузном поражении коронарных артерий. Кардиологический вестник. 2019; 14(1): 60-66.
4. Lozano I., Capin E., de la Hera J.M., Llosa J.C., Carro A., López-Palop R.. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2015; 68(7): 631-633. doi: 10.1016/j.rec.2015.02.013.
5. Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Васильев В.П., Галяутдинов Д.М., Власова Э.Е. Современные тенденции в коронарной хирургии. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2017; 21(3S): 34-44.
6. Dourado L.O.C., Bittencourt M.S., Pereira A.C., Poppi N.T., Dallan L.A.O., Krieger J.E., Cesar L.A.M., Gowdak L.H.W. Coronary Artery Bypass Surgery in Diffuse Advanced Coronary Artery Disease: 1-Year Clinical and Angiographic Results. Thorac Cardiovasc Surg. 2018; 66(6): 477-482. doi: 10.1055/s-0037-1601306.
7. Шевченко Ю.Л. Способ индукции экстракардиальной реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца Патент RU 2758024. 05.03.2021.
8. Шевченко Ю.Л., Байков В.Ю., Борщев Г.Г., Аблицов А.Ю. Мининвазивная торакоскопическая техника стимуляции экстракардиальной васкуляризации миокарда методом
- ЮРЛеон при диффузном поражении коронарного русла при ИБС. Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова. 2022;17(2):103-106. https://doi.org/10.25881/20728255_2022_17_2_103
9. Dourado L.O., Bittencourt M.S., Pereira A.C., Poppi N.T. Dallan L.A.O., Krieger J.E., Cesar L.A.M., Gowdak L.H.W. Coronary artery bypass surgery in diffuse advanced coronary artery disease: 1-year clinical and angiographic results. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2018; 66: 477–482. doi: 10.1055/s-0037-1601306.
10. Sianos G., Morel M.A., Kappetein A.P., Morice M.C., Colombo A., Dawkins K., van den Brand M., Van Dyck N., Russell M.E., Mohr F.W., Serruys P.W. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. EuroIntervention. 2005;1(2):219-227.
11. Шевченко Ю.Л., Виллер А.Г., Борщев Г.Г., Литвинов А.А. Роль экстра- и интракардиального коллатерального кровообращения у пациентов с хронической формой ИБС. Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова. 2018;13(4):10-17. doi:10.25881/BPNMSC.2018.77.39.002
12. Deveza L., Choi J., Yang F. Therapeutic angiogenesis for treating cardiovascular diseases. Theranostics. 2012; 2(8): 801-814. doi: 10.7150/thno.4419.
13. Gacche R.N., Meshram R.J. Angiogenic factors as potential drug target: efficacy and limitations of anti-angiogenic therapy. Biochim. Biophys. Acta. 2014; 1846(1): 161-179. doi: 10.1016/j.bbcan.2014.05.002.
14. Freedman S.B., Isner J.M. Therapeutic angiogenesis for coronary artery disease. Ann. Intern. Med. 2002; 136(1): 54-71. doi: 10.7326/0003-4819-136-1-200201010-00011.
15. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2009; 29(6): 789-791. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.179663.
16. Nehls V., Denzer K., Drenckhahn D. Pericyte involvement in capillary sprouting during angiogenesis in situ. Cell and Tissue

- Research. 1992; 270(3): 469–474. doi: 10.1007/BF00645048.
17. Kipshidze N., Serruys P.W., editors Handbook of Cardiovascular Cell Transplantation. London: Taylor & Francis; 2003. 256 p. doi:3109/9780203640685
18. Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г., Фомина В.С., Ким К.Ф. Исследование фактора роста эндотелия сосудов у пациентов с ИБС, которым выполняется операция коронарного шунтирования. Гены и клетки. 2019; 13(4): 68–71.

19. Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г. Экстракардиальная реваскуляризация миокарда у пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла. Москва: Издательство «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И.Пирогова»; 2022.

20. Shevchenko Yu.L., Borshchev G.G., Ulbashev D.S., Vakhromeeva M.N., Vakhrameeva A.Yu. Scintigraphy after Various Methods of Myocardial Revascularization. Journal of Cardiology Research and Reports. 2020;2(2):1-6. doi:10.31579/2692-9759/007.

REFERENCES

1. Akchurin R.S., Shiryaev A.A., Vasiliev V.P., Galyautdinov D.M., Vlasova E.E., Kurbanov S.K. Diffuse coronary artery disease in coronary surgery (analytical review). Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky journal.. 2018; 6(4): 75–81. doi: 10.24411/2308-1198-2018-14011. (In Russian)
2. Brown R.A., Shantsila E., Varma C., Lip G.Y. Epidemiology and pathogenesis of diffuse obstructive coronary artery disease: the role of arterial stiffness, shear stress, monocyte subsets and circulating mircoparticles. Ann Med. 2016; 48 (6): 444–455. doi: 10.1080/07853890.2016.1190861.
3. Kurbanov S.K., Vlasova E.E., Salichkin D.V., Mayorov G.B., Galayutdinov D.M., Vasiliev V.P., Shiryaev A.A., Akchurin R.S.. In-hospital and one-year outcomes after coronary artery bypass grafting in patients with diffuse coronary artery disease. Russian Cardiology Bulletin. 2019;14(1):60–66. doi:10.17116/Cardiobulletin20191401160 (In Russian)
4. Lozano I., Capin E., de la Hera J.M., Llosa J.C., Carro A., López-Palop R.. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2015; 68(7): 631–633. doi: 10.1016/j.rec.2015.02.013.
5. Akchurin, R., Shiryaev, A., Vasiliev, V., Galyautdinov, D., Vlasova, E. Modern trends in coronary surgery. Patologiya Krovoobrashcheniya I Kardiokhirurgiya. 2017; 21(3S): 34–44. doi:10.21688/1681-3472-2017-3S-34-44 (In Russian)
6. Dourado L.O.C., Bittencourt M.S., Pereira A.C., Poppi N.T., Dallan L.A.O., Krieger J.E., Cesar L.A.M., Gowdak L.H.W. Coronary Artery Bypass Surgery in Diffuse Advanced Coronary Artery Disease: 1-Year Clinical and Angiographic Results. Thorac Cardiovasc Surg. 2018; 66(6): 477–482. doi: 10.1055/s-0037-1601306.
7. Shevchenko Yu.L., inventor; Method of induction of extracardial myocardial revascularization in patients with coronary heart disease. Patent RU 2758024. 05.03.2021 (In Russian)
8. Shevchenko Yu.L., Baykov V.Yu., Borshchev G.G., Ablitsov A.Yu. Minimally invasive thoracoscopic technique for stimulating extracardiac myocardial vascularization using the YurLeon method for diffuse coronary disease. Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center. 2022;17(2):103-106. (In Russ.) https://doi.org/10.25881/20728255_2022_17_2_103
9. Dourado L.O., Bittencourt M.S., Pereira A.C., Poppi N.T. Dallan L.A.O., Krieger J.E., Cesar L.A.M., Gowdak L.H.W. Coronary artery bypass surgery in diffuse advanced coronary artery disease: 1-year clinical and angiographic results. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2018; 66: 477–482. doi: 10.1055/s-0037-1601306.
10. Sianos G., Morel M.A., Kappetein A.P., Morice M.C., Colombo A., Dawkins K., van den Brand M., Van Dyck N., Russell M.E., Mohr F.W., Serruys P.W. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. EuroIntervention. 2005;1(2):219–227.
11. Shevchenko Yu.L., Viller A.G., Borshchev G.G., Litvinov A.A. The role of extra- and intracardial collateral circulation in patients with chronic coronary artery disease. Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center. 2018;13(4):10-17. doi:10.25881/BPNMSC.2018.77.39.002 (In Russian)
12. Deveza L., Choi J., Yang F. Therapeutic angiogenesis for treating cardiovascular diseases. Theranostics. 2012; 2(8): 801–814. doi: 10.7150/thno.4419.
13. Gacche R.N., Meshram R.J. Angiogenic factors as potential drug target: efficacy and limitations of anti-angiogenic therapy. Biochim. Biophys. Acta. 2014; 1846(1): 161–179. doi: 10.1016/j.bbcan.2014.05.002.
14. Freedman S.B., Isner J.M. Therapeutic angiogenesis for coronary artery disease. Ann. Intern. Med. 2002; 136(1): 54–71. doi: 10.7326/0003-4819-136-1-200201010-00011.
15. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2009; 29(6): 789–791. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.179663.
16. Nehls V., Denzer K., Drenckhahn D. Pericyte involvement in capillary sprouting during angiogenesis in situ. Cell and Tissue Research. 1992; 270(3): 469–474. doi: 10.1007/BF00645048.
17. Kipshidze N., Serruys P.W., editors Handbook of Cardiovascular Cell Transplantation. London: Taylor & Francis; 2003. 256 p. doi:3109/9780203640685
18. Shevchenko Yu.L., Borshchev G.G., Fomina V.S., Kim K.F. Investigation of vascular endothelial growth factor in patients with coronary artery disease undergoing coronary bypass surgery. Genes and cells. 2019; 13(4): 68–71. doi: 10.23868/201903009 (In Russian)
19. Shevchenko Yu.L. Extracardial myocardial revascularization in patients with coronary artery disease and diffuse coronary artery disease. Moscow: Publishing House «National Medical and Surgical Center named after N.I.Pirogov»; 2022. (In Russian)
20. Shevchenko Yu.L., Borshchev G.G., Ulbashev D.S., Vakhromeeva M.N., Vakhrameeva A.Yu. Scintigraphy after Various Methods of Myocardial Revascularization. Journal of Cardiology Research and Reports. 2020;2(2):1-6. doi:10.31579/2692-9759/007.

Для цитирования: Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г., Ульбашев Д.С. Отдаленные результаты коронарного шунтирования, дополненного хирургической стимуляцией экстракардиальной васкуляризации миокарда, у пациентов с диффузным поражением коронарного русла. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(1): 160-171. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-160-171

To cite: Shevchenko Yu.L., Borshchev G.G., Ulbashev D.S. Long-term results of coronary bypass grafting supplemented with surgical stimulation of extracardiac myocardial vascularization in patients with diffuse coronary artery disease. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(1): 160-171. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-160-171



ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК МАЛЫХ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ

Д.В. Тихвинский¹, Ю.О. Куянова¹, А.В. Бервицкий^{1,3}, Н.Р. Обединская^{1,2}, А.А. Тулупов^{1,2},
Д.В. Паршин¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт гидродинамики им. М.А. Лаврентьева Сибирского отделения Российской академии наук, пр. Лаврентьева, 15, Новосибирск, Российская Федерация, 630090; ² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, ул. Институтская, 3А, Новосибирск, Российская Федерация, 630090; ³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр нейрохирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Новосибирск), Немировича-Данченко, 132/1, Новосибирск, Российская Федерация, 630087

Основные положения

- Малые церебральные аневризмы (<3 мм), составляющие большую часть всех аневризм в абсолютном выражении, разрываются чаще, хотя стандартные (>3 мм) и большие (>15 мм) имеют больший риск разрыва. В данной работе впервые показано, что критерии риска разрыва, установленные для больших церебральных аневризм, не применимы к малым аневризмам. Исследовано развитие малых аневризм у реальных пациентов и выполнено сравнение изменившихся морфологических характеристик аневризм с их рассчитанными гидродинамическими характеристиками.

Цель

Изучить динамику развития малых церебральных аневризм, оценить применимость существующих методик расчета риска разрыва, сформулировать новые уточняющие гипотезы расчета риска разрыва малых церебральных аневризм.

Материалы и методы

Данные пациентов предоставлены Федеральным центром нейрохирургии г. Новосибирска. КТ-ангиография выполнена на томографе Philips Ingenuity (Philips Medical Systems, США; 128 срезов). Динамика размеров аневризм оценена путем измерения трех основных размеров с точностью до 0,1 мм в программной среде IntelliSpace Portal Philips. Численные расчеты произведены в ANSYS CFX 2020R2.

Результаты

Гемодинамические характеристики меняются в направлении изменения купола аневризмы. В случае когда морфологические характеристики аневризмы не менялись, наблюдалось изменение геометрии Виллизиева круга пациента: кривизна артерий, углы бифуркаций (структура круга оставалась неизменна). Критерий разрыва аневризмы PHASES оказался неприменим для рассмотренных аневризм.

Заключение

В настоящей работе впервые сформулировано и подтверждено на данных добровольцев как морфологически, так и гидродинамически, что на изменение рисковых оценок для малых аневризм принципиальное влияние оказывает даже незначительное перестроение Виллизиева круга: изменение (тавтология) кривизны отдельных сегментов церебральных артерий, а также углов их бифуркаций. Полученный результат направлен на модификацию существующих рисковых критериев разрыва церебральных аневризм.

Ключевые слова

Церебральные аневризмы • Малые аневризмы • Риск разрыва • Виллизиев круг • Гемодинамика • Структура Виллизиева круга

Поступила в редакцию: 02.12.2022; поступила после доработки: 30.12.2022; принята к печати: 17.01.2023

Для корреспонденции: Денис Вячеславович Тихвинский, nabster98@yandex.ru; адрес: пр. Лаврентьева, 15, Новосибирск, Российская Федерация, 630090

Corresponding author: Denis V. Tikhvinskii, nabster98@yandex.ru; address: 15, Lavrentyev Ave., Novosibirsk, Russian Federation, 630090

DYNAMIC MONITORING OF MORPHOLOGICAL AND HEMODYNAMIC EVOLUTION OF SMALL CEREBRAL ANEURYSMS

**D.V. Tikhvinskii¹, Yu.O. Kuyanova¹, A.V. Bervitskiy^{1,3}, N.R. Obedinskaya^{1,2}, A.A. Tulupov^{1,2},
D.V. Parshin¹**

¹ Federal State Budgetary Institution of Science "Lavrentyev Institute of Hydrodynamics" of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, 15, Lavrentyev Ave., Novosibirsk, Russian Federation, 630090; ² Federal State Budgetary Institution of Science "International Tomography Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 3A, Institutskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630090; ³ Federal State Budgetary Institution "Federal Neurosurgical Center", 132/1, Nemirovicha-Danchenko St., Novosibirsk, Russia, 630087

Highlights

- Small cerebral aneurysms (<3 mm), which make up the majority of aneurysms, rupture more frequently, although medium (>3 mm) and giant (>15 mm) aneurysms and have a higher risk of rupture. This article proves for the first time that the rupture risk criteria developed for giant cerebral aneurysms do not work for small aneurysms. The development of small aneurysms in patients was analyzed and measured morphological features of aneurysms were compared with their calculated hydrodynamic characteristics.

Aim	To study the dynamics of development of small cerebral aneurysms, to assess the applicability of existing methods for calculating the risk of rupture, to formulate new clarifying hypotheses for calculating the risk of rupture of small cerebral aneurysms.
Methods	Patient data were provided by the Federal Center for Neurosurgery, Novosibirsk. CT angiography was performed using a Philips Ingenuity CT scanner (Philips Medical Systems, USA, 128 slices). Aneurysm size dynamics was assessed by measuring three main sizes with an accuracy of 0.1 mm using the IntelliSpace Portal Philips software environment. Numerical calculations were carried out using ANSYS CFX 2020R2.
Results	Hemodynamic characteristics change according to the changes of the aneurysm dome. In the case when morphological characteristics of the aneurysm have not changed, a change in the geometry of the patient's circle of Willis (coW) is observed: the curvature of the arteries, the angles of bifurcations (the structure of coW remained unchanged). The PHASES score (absolute risks of rupture for aneurysms) was found to be unusable for the considered aneurysms.
Conclusion	This work formulates and morphologically and hydrodynamically confirms for the first time in the volunteers that the change in risk estimates for such aneurysms is fundamentally affected, even insignificantly, by the change in the circle of Willis: a change in the curvature of individual segments of the cerebral arteries, as well as the angles of their bifurcations. The results obtained are aimed at modifying the existing risk criteria for rupture of cerebral aneurysms.
Keywords	Cerebral aneurysms • Small aneurysms • Risk of rupture • Circle of Willis • Hemodynamics • Structure of the circle of Willis

Received: 02.12.2022; received in revised form: 30.12.2022; accepted: 17.01.2023

Список сокращений

КТ – компьютерная томография WSS – wall shear stress (касательное напряжение на стенке)

Введение

Церебральные аневризмы – широко распространено социально значимое заболевание. Несмотря на невысокий риск разрыва (примерно 0,5%) [1, 2], они играют существенную роль в пе-

рестройке церебрального кровообращения, а также способны вызвать его острое нарушение по ишемическому или геморрагическому типу [3]. В настоящее время применяют как эндоваскулярные и микрокирургические, так и смешанные

техники, особенно при лечении множественных аневризм [4, 5]. Тем не менее важной дилеммой для хирурга является принятие решения о проведении оперативного вмешательства, особенно в случае наличия у пациента малой неразорвавшейся аневризмы.

В литературе описано большое количество работ, посвященных анализу рисков разрыва церебральных аневризм [6, 7] и даже составлению калькуляторов риска их разрыва. Наиболее распространенная, а также клинически проверенная методика подсчета риска разрыва носит название PHASES и включает следующие рисковые переменные: «национальность», «гипертензия», «возраст», «размер», «факт предшествующих кровоизлияний из других аневризм», «локализация аневризмы» (Population, Hypertension, Age, Size of aneurysm, Earlier SAH from another aneurysm, Site of aneurysm) [8]. Существуют модификации данной методики, в которых учтены не только информация о больном, но и набор его морфологических и гемодинамических факторов [9].

В настоящей работе приведены первые результаты динамического наблюдения группы лиц с церебральными аневризмами. На протяжении нескольких лет проведены контрольные компьютерные томографические (КТ) исследования, по результатам которых определены морфологические и гемодинамические параметры аневризм. Впервые качественно оценена связь указанных параметров и статуса аневризмы у одного пациента.

Материалы и методы

Методика подбора пациентов

Пациенты с интракраниальными аневризмами, не отвечающими критериям показаний к хирургическому вмешательству, осмотрены в поликлинике Федерального центра нейрохирургии г. Новосибирска в период с января 2014 г. по декабрь 2020 г. Диагноз интракраниальной аневризмы верифицирован при наличии данных мультиспиральной компьютерной ангиографии интракраниальных артерий. Ввиду милиарного размера аневризм (до 3 мм) и/или отказа больного от оперативного вмешательства тактика ведения данной группы предполагала динамическое наблюдение. Динамическое наблюдение включало мультиспиральную компьютерную ангиографию интракраниальных артерий через 6 мес. с момента установки диагноза, через год и далее каждые три года при отсутствии динамики рентгенологической картины. В случае изменения морфологических характеристик аневризм предложено оперативное вмешательство. В исследование включены три пациента, все – женщины. Больные первично поступили в Федеральный центр нейрохирургии (г. Новосибирск) по направлению невролога с подозрением

на наличие сосудистых патологий церебральных артерий. Возраст пациента 1 в ходе первичного и последующих (в скобках) исследований составил 39 (42) лет, пациента 2 – 46 (47,50) лет, пациента 3 – 34 (39) года.

Все участники исследования подписывали добровольное информированное согласие на прохождение обследования с возможностью включения анонимизированных результатов в публикации по тематике работы.

Методика сканирования и измерения морфологических параметров исследуемых аневризм

КТ-ангиография интра- и экстракраниальных артерий выполнена на томографе Philips Ingenuity (Philips Medical Systems, США; 128 срезов). Перед исследованием пациентам в правую кубитальную вену устанавливали периферический венозный катетер размером 18 или 20G. Конtrастный препарат («Ультравист 370», Bayer Schering Pharma, Германия) вводили со скоростью 4,5–5 мл/с с помощью автоматического шприца-инжектора. Объем контрастного препарата составлял 60 мл [10].

После стандартной укладки и позиционирования пациента выполнено планирование исследования по данным двух топограмм в прямой и боковой проекциях от уровня дуги аорты до контура мягких тканей теменной области с каудокраниальным направлением сканирования. Исследование проведено с использованием боляс-трекинга на уровне дуги аорты. Толщина среза составляла 0,9 мм. На рабочей станции Portal Philips (v.6.0.3) построены MIP-, MPR-, VRT-реформации в режиме 3D. Пример результатов сканирования представлен на рис. 1.

Анализ полученных изображений включал определение наличия и количества аневризм, их локализации и соотношения с костными структурами, размеров (диаметр купола и шейки аневризмы) и формы, обызвествления стенки и пристеночных тромбов, оценку анатомии Виллизиева круга, извитостей и сужений просветов брахиоцефальных артерий [11].

Динамика размеров аневризм определена путем измерения трех основных размеров с точностью до 0,1 мм в программной среде IntelliSpace Portal [12]:

1) N (neck) – шейка, диаметр наиболее широкой части шейки аневризмы;

2) H (height) – высота аневризмы, расстояние от шейки до наиболее удаленной части купола аневризмы, измеренное перпендикулярно диаметру шейки;

3) W (width) – ширина аневризмы, диаметр аневризмы в наиболее широкой части, измеренный перпендикулярно высоте; в случае неправильной (неокруглой) конфигурации аневризмы два взаимопер-

пендикулярных измерения, отражающие больший и меньший диаметры.

Критерием роста аневризмы считали увеличение более чем на 1 мм минимум в одном измерении или более чем на 0,5 мм в двух измерениях или явное изменение формы аневризмы.

Восстановление геометрии системы крупных церебральных сосудов с патологией из реальных клинических случаев

На основе данных КТ-ангиографии получены массивы медицинских DICOM-изображений. Для реконструкции геометрии массив данных с заданными параметрами обрабатывали в специализированной программе сегментации медицинских 3D-изображений ITK-Snap [13]. Задача восстановления сосудистой сети состоит в том, чтобы определить границы трехмерной области с некоторым заданным значением интенсивности, разделяющим сосуды и не сосуды. Необходимо правильно задать порог интенсивности, ограничив его снизу для подавления шумов и сверху для исключения с изображения костей (рис. 2).

Методика численного расчета

Для каждой из построенных конфигураций в пакете ANSYS CFX 2020R2 (лицензия ИГиЛ СО РАН) проведены численные расчеты без учета эффекта взаимодействия кровотока со стенкой артерии (задача с жесткими стенками). Решатель CFX использует метод конечных объемов, центрированный по узлу [14]. Для решения использована стандартная схема [15–17], реализованная в пакете ANSYS CFX 2020R2 [14]. Применена неструктурированная тетраэдрическая сетка, которая является «золотым стандартом» при расчетах гидродинамики областей течения с циркуляцией [14]. Для корректной реализации условий прилипания в численной постановке использован призматический слой ячеек вдоль стенок сосуда. Подобная постановка рекомендована для описания течения вязкой несжимаемой жидкости [14]. Для задания граничных условий прилипания в численной постановке использован призматический слой ячеек вдоль стенок сосуда. Подобная постановка рекомендована для описания течения вязкой несжимаемой жидкости [14]. Для задания граничных условий на границах типа Inlet в Виллизиевом круге пациентов был задан равномерный поток: во внутренние сонные артерии –

с расходом 4,5 г/с, в базилярную (если она необходима) – с расходом 3,55 г/с [18]. Также на каждой границе типа outlet задано условие типа opening, которое в случае возникновения рядом с ними вихрей позволяло жидкости свободно протекать обратно в конфигурацию. Давление на этих границах полагалось нулевым.

Результаты

Морфологические измерения

В работе приведены результаты морфологических измерений и гидродинамических расчетов для трех пациентов с наиболее похожими по локализации аневризмами, демонстрирующими при этом разную динамику.

По представленным данным (табл. 1), наиболее стабильным следует считать пациента 3, у которого отмечено незначительное изменение ширины купола аневризмы (около 0,1 мм за 5 лет), что

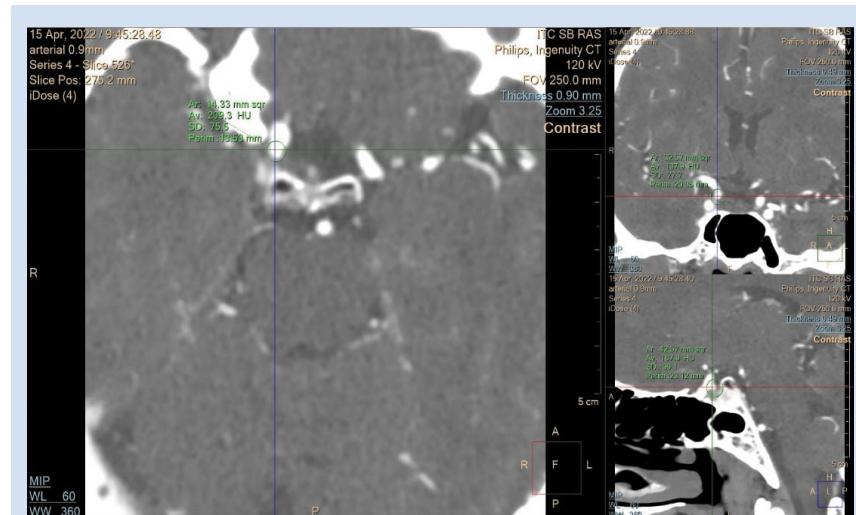


Рисунок 1. Изображение методики измерения морфологических параметров рассмотренных аневризм для пациента 2

Figure 1. The image showing the technique for measuring morphological parameters of the considered aneurysms for Patient 2

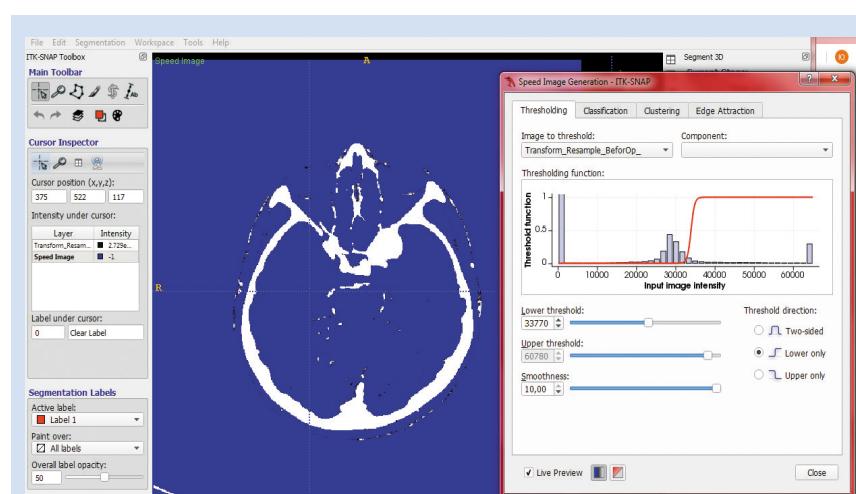


Рисунок 2. Изображение диалогового окна программы ITK-Snap: DICOM-изображение среза пациента 2, настройка порогов контрастности для удаления изображения костей, вещества мозга и прочих артефактов

Figure 2. The image showing the dialog box of the ITK-Snap program: slice of a DICOM image of Patient 2 and a removal of bones, brain matter and other artifacts

можно отнести к погрешности измерения этой величины из-за разницы в качестве снимков. При этом у двух других больных выявлена динамика роста аневризм. Также у пациента 1 отмечено изменение ширины купола аневризмы при стабильной длине и шейке аневризмы, а у пациента 2 зарегистрирован более чем 50% рост аневризмы по всем измерениям.

Численные расчеты

При анализе результатов численных расчетов можно отметить, что у пациента 3 за 5 лет наблюдений средняя скорость кровотока в зоне аневризмы уменьшилась примерно на 10% (табл. 2). При этом значения касательных напряжений также снизились в среднем на 35%.

У пациентов с выявленным увеличением аневризмы по морфологическим признакам при незначительном росте аневризмы гемодинамика WSS была практически стабильна, при этом наблюдался 5% рост средней скорости вблизи аневризмы.

Таблица 2. Максимальная скорость кровотока (м/с) в зоне аневризмы

Table 2. Maximum blood flow velocity (m/s) in the aneurysm area

Случай / Case	2016–2018	2019–2020	2021–2022
Пациент 1 / Patient 1	–	1,05	1,10
Пациент 2 / Patient 2	1	1,65	1,81
Пациент 3 / Patient 3	1,12	–	0,99

В случае же когда, по данным морфологического анализа, аневризма выросла более чем в полтора раза, можно отметить существенное повышение средних скоростей в системе в первые два года (на 65%) и еще на 10% в последующие два (рис. 3). При этом в первые два года зарегистрирован резкий рост WSS, в то время как в последующие два наблюдается откат значений WSS в сторону исходных (рис. 4, табл. 3).

Обсуждение

В работах [19, 20] подчеркнута важность такой величины, как WSS (wall shear stress, касательное напряжение на стенке), и ее производных (oscillatory shear index, WSS gradients и др.). Поскольку предикторами разрыва считаются как высокие, так и низкие значения WSS помимо WSS и производных от него функций необходимо рассматривать дополнительные факторы. Так, анализ морфологических и гидродинамических характеристик конкретных пациентов на протяжении ряда лет показал, что этот параметр значимо не влияет на рост аневризмы. В большей степени ее рост определяет скорость кровотока вблизи аневризмы. Отметим, что для всех конфигураций каждого конкретного пациента использованы одни и те же граничные условия. Кроме того, наибольшему росту был подвержен купол аневризмы, а зона шейки оставалась более стабильной. Тем самым влияние аневризмы на гидродинамику системы не должно существенно меняться, однако в двух случаях определено существенное изменение ги-

Таблица 1. Морфологические характеристики рассмотренных пациентов

Table 1. Morphological characteristics of the patients

Случай / Case	Локализация аневризмы / Location of the aneurism	2016–2018			2019–2020			2021–2022		
		H	W	N	H	W	N	H	W	N
Пациент 1 / Patient 1	C6 (офтальмический сегмент) левой ВСА / C6 (ophthalmic segment) of the left ICA	–	–	–	3,8	6,2×4,3	4,1	3,8	6,6×4,6	4,1
Пациент 2 / Patient 2	C6 (офтальмический сегмент) правой ВСА / C6 (ophthalmic segment) of the right ICA	1,9	2,1	2,5	2	2,1	3	2,3	2,3	3
Пациент 3 / Patient 3	C7, (коммуникантный сегмент) левой ВСА / C7 (terminal segment) of the left ICA	1,7	2,3	2,6	–	–	–	1,7	2,2	2,6

Примечание: H – высота; W – ширина; N – шейка, измерения в мм; ВСА – внутренняя сонная артерия.
Note: H – height; W – width; N – neck, measurements in mm; ICA – internal carotid artery.

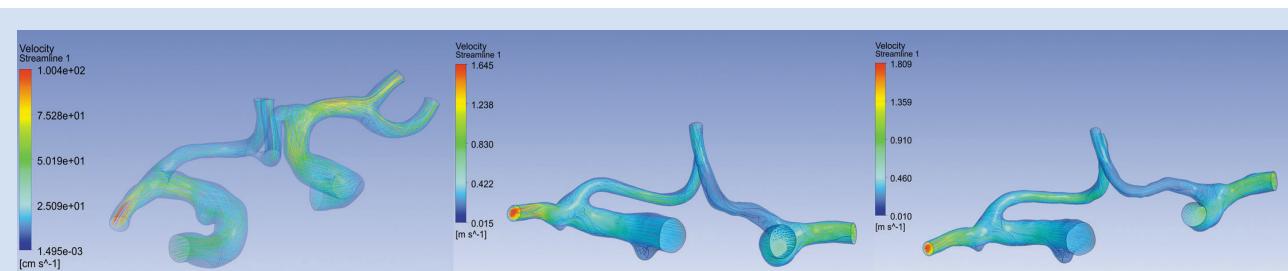


Рисунок 3. Линии тока в Виллизиевом круге вблизи аневризмы для пациента 2: 2016–2018, 2019–2020 и 2021–2022 гг. (слева направо)

Figure 3. Streamlines in the circle of Willis near the aneurysm for Patient 2 2016–2018, 2019–2020, 2021–2022 (from left to right)

дродинамики при тех же данных на входе в конфигурацию. Из этого следует, что геометрия церебральных (кривизна сосудов и углы их бифуркаций) сосудов значимо меняется в двух случаях от года к году. Указанное изменение ведет в некоторых случаях к существенной перестройке гемодинамики, что отражается на риске роста и последующего разрыва интракраниальных аневризм. В то же время структура Виллизиева круга остается неизменной.

Таким образом, важными для анализа динамики развития аневризмы действительно являются характеристики, участвующие в оценке PHASES [20] и которые для настоящих случаев приведены в табл. 4. Представленные значения рассчитаны следующим образом: 0(population) + 0(hypertension) + 0(age) + 0(size) + 0(earlier SAH) + 0(site) = 0.

Несмотря на то что рисковая оценка PHASES для рассмотренных пациентов равна 0, данные морфологических и гидродинамических измерений свидетельствуют о явном росте аневризмы у двух больных, причем о существенном росте для одного из них. Это в свою очередь указывает на не-

обходимость модификации существующего клинического критерия.

К безусловным ограничениям настоящей работы следует отнести малую выборку, а также необходимость выделения различных видов конфигурации Виллизиева круга. Мы предполагаем, что некоторые из них в наибольшей степени подвержены пространственной реконфигурации, что приводит к перестройке гемодинамики и возможному увеличению риска разрыва аневризм.

Заключение

Проанализированы данные динамического наблюдения морфологических и гидродинамических характеристик трех пациентов с интракраниальными аневризмами. У одного из больных аневризма оценена как стабильная, у двух других отмечен рост аневризм (в одном случае существенный). Анализ количественных характеристик показал, что наибольший рост рассмотренных аневризм обнаружен в направлении увеличения объема купола и при этом большее влияние на этот рост оказывало увеличение средних скоростей, а не повышение величины касательных напряжений. Из этого можно сделать вывод, что трехмерная структура церебральных сосудов у двух пациентов претерпела изменения таким образом, что гемодинамически провоцировала рост имеющихся аневризм. Проведенное исследование направлено на уточнение рисковых критериев разрыва церебральных аневризм для российского населения.

Конфликт интересов

Д.В. Тихвинский заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.О. Куйanova заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Бервицкий заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.Р. Обединская заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Тулупов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.В. Паршин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта Российской научного фонда (проект № 20-71-10034).



Рисунок 4. Значения касательных напряжений (WSS) в Виллизиевом круге вблизи аневризмы для пациента 2: 2016–2018, 2019–2020 и 2021–2022 гг. (слева направо)

Figure 4. Shear stress values (WSS) in the circle of Willis near the aneurysm for Patient 2: 2016–2018, 2019–2020, 2021–2022 (from left to right)

Информация об авторах

Тихвинский Денис Вячеславович, старший лаборант-исследователь федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт гидродинамики им. М.А. Лаврентьева Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8661-5345

Куянова Юлия Олеговна, младший научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт гидродинамики им. М.А. Лаврентьева Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0359-648X

Бервицкий Анатолий Владимирович, лаборант федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт гидродинамики им. М.А. Лаврентьева Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация; врач-нейрохирург федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр нейрохирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Новосибирск), Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9034-2212

Обединская Наталья Ростиславовна, лаборант федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт гидродинамики им. М.А. Лаврентьева Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация; врач-рентгенолог федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0000-0001-8279-8738

Тулупов Андрей Александрович, доктор медицинских наук, член-корр. РАН ведущий научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт гидродинамики им. М.А. Лаврентьева Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация; заведующий лабораторией МРТ технологий федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1277-4113

Паршин Даниил Васильевич, старший научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт гидродинамики им. М.А. Лаврентьева Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2496-3042

Author Information Form

Tikhvinskii Denis V., Senior Research Assistant at the Federal State Budgetary Institution of Science “Lavrentiev Institute of Hydrodynamics” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8661-5345

Kuyanova Yulia O., Junior Researcher at the Federal State Budgetary Institution of Science “Lavrentiev Institute of Hydrodynamics” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0359-648X

Bervitskiy Anatoly V., Laboratory Assistant at the Federal State Budgetary Institution of Science “Lavrentiev Institute of Hydrodynamics” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; Neurosurgeon at the Federal State Budgetary Institution “Federal Neurosurgical Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Novosibirsk), Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9034-2212

Obedinskaya Natalia R., Laboratory Assistant at the Federal State Budgetary Institution of Science “Lavrentiev Institute of Hydrodynamics” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; Radiologist at the Federal State Budgetary Institution of Science “International Tomography Center” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0000-0001-8279-8738

Tulupov Andrey A., MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences Leading Researcher at the Federal State Budgetary Institution of Science “Lavrentiev Institute of Hydrodynamics” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; Head of the Laboratory of MRI Technologies, Federal State Budgetary Institution of Science, Institute “International Tomographic Center” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1277-4113

Parshin Daniel V., Senior Researcher at the Federal State Budgetary Institution of Science “Lavrentiev Institute of Hydrodynamics” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2496-3042

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

ПДВ – вклад в концепцию исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

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

PDV – contribution to the concept of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Rinkel G.J., Djibuti M., Algra A., van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke*. 1998;29(1):251-6. doi: 10.1161/01.str.29.1.251.
2. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial Aneurysms Risk of Rupture and Risk of surgical intervention. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339:1725–1733. doi: 10.1056/NEJM199812103392401.
3. Salvadori E., Papi G., Insalata G., Rinnoci V., Donnini I., Martini M., Falsini C., Hakiki B., Romoli A., Barbato C., Polcaro P., Casamorata F., Macchi C., Cecchi F., Poggese A. Comparison between Ischemic and Hemorrhagic Strokes in Functional Outcome at Discharge from an Intensive Rehabilitation Hospital. *Diagnostics (Basel)*. 2020;11(1):38. doi: 10.3390/diagnostics11010038.
4. Hoh B.L., Putman C.M., Budzik R.F., Carter B.S., Ogilvy C.S. Combined surgical and endovascular techniques of flow alteration to treat fusiform and complex wide-necked intracranial aneurysms that are unsuitable for clipping or coil embolization. *J Neurosurg.* 2001;95(1):24-35. doi: 10.3171/jns.2001.95.1.0024..
5. Andaluz N., Zuccarello M. Treatment strategies for complex intracranial aneurysms: review of a 12-year experience at the university of cincinnati. *Skull Base*. 2011;21(4):233-42. doi: 10.1055/s-0031-1280685..
6. Khe A.K., Chupakhin A.P., Cherevko A.A., Eliava S.S., Pilipenko Y.V. Viscous dissipation energy as a risk factor in multiple cerebral aneurysms. *Russ. J. Numer. Anal. Math. Model.* 2015; 30(5): 277–287. doi: 10.1515/rnam-2015-0025
7. Dhar S., Tremmel M., Mocco J., Kim M., Yamamoto J., Siddiqui A.H., Hopkins L.N., Meng H. Morphology parameters for intracranial aneurysm rupture risk assessment. *Neurosurgery*. 2008;63(2):185-96; discussion 196-7. doi: 10.1227/01.NEU.0000316847.64140.81.
8. Greving J.P., Wermer M.J., Brown R.D.Jr., Morita A., Juvela S., Yonekura M., Ishibashi T., Torner J.C., Nakayama T., Rinkel G.J., Algra A. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol.* 2014;13(1):59-66. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70263-1.
9. Neyazi B., Swiatek V.M., Skalej M., Beuing O., Stein K.P., Hattingen J., Preim B., Berg P., Saalfeld S., Sandalcioglu I.E. Rupture risk assessment for multiple intracranial aneurysms: why there is no need for dozens of clinical, morphological and hemodynamic parameters. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020;13:1756286420966159. doi: 10.1177/1756286420966159.
10. Руководство для рентгенолаборантов по выполнению протоколов исследований на компьютерном томографе: учебно-методическое пособие. Сост. В. А. Гомболович, С. П. Морозов, В. Ю. Чернина. М.: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ»; 2020
11. Церебральные аневризмы. Нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние. Методические рекомендации. сост. В.В. Крылов, А.А. Гринь, А.В. Природов. М.: ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; 2021
12. Backes D., Vergouwen M.D., Tiel Groenestege A.T., Bor A.S., Velthuis B.K., Greving J.P., Algra A., Wermer M.J., van Walderveen M.A., terBrugge K.G., Agid R., Rinkel G.J. PHASES Score for Prediction of Intracranial Aneurysm Growth. *Stroke*. 2015;46(5):1221-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.008198.
13. Yushkevich P.A., Piven J., Hazlett H.C., Smith R.G., Ho S., Gee J.C., Gerig G. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage*. 2006;31(3):1116-28. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.01.015..
14. ANSYS. ANSYS Documentation, ANSYS CFX-Solver Theory Guide. <http://www.ansys.com/> 2006.
15. Kuyanova Y.O., Chupakhin A.P., Parshin D.V., Presnyakov S.S., Dubovoi A.V. Numerical Study of the Tee Hydrodynamics in the Model Problem of Optimizing the Low-Flow Vascular Bypass Angle. *Journal of Applied Mechanics and Technical Physics*. 2019;60 (6): 1038–1045. doi: 10.1134/S0021894419060087
16. Kuianova Iu.O., Dubovoy A.V., Parshin D V . Towards the numerical assessment in solving the problem of the effectiveness of vascular anastomosis in neurosurgical operations. *Journal of Physics: Conference Series*. 2019; 1359:012085. doi 10.1088/1742-6596/1359/1/012085
17. Tikhvinskii D., Kuianova J., Kislitsin D., Orlov K., Gorbatykh A., Parshin D. Numerical Assessment of the Risk of Abnormal Endothelialization for Diverter Devices: Clinical Data Driven Numerical Study. *J Pers Med.* 2022;12(4):652. doi: 10.3390/jpm12040652.
18. Zarrinkoob L., Ambarki K., Wåhlin A., Birgander R., Eklund A., Malm J. Blood flow distribution in cerebral arteries. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015;35(4):648-54. doi: 10.1038/jcbfm.2014.241.
19. Etminan N., Rinkel G.J. Unruptured intracranial aneurysms: development, rupture and preventive management. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(12):699-713. doi: 10.1038/nrneurol.2016.150.
20. Oliveira I., Gasche J. L., Militzer Ju., Baccin C. Hemodynamic and morphological case study of an intracranial aneurysm inception and evolution. 25th International Congress of Mechanical Engineering - COBEM 2019. 20-25 October. 2019. doi: 10.26678/ABCM.COBEM2019.COB2019-0516

REFERENCES

1. Rinkel G.J., Djibuti M., Algra A., van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke*. 1998;29(1):251-6. doi: 10.1161/01.str.29.1.251.
2. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial Aneurysms Risk of Rupture and Risk of surgical intervention. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339:1725–1733. doi: 10.1056/NEJM199812103392401.
3. Salvadori E., Papi G., Insalata G., Rinnoci V., Donnini I., Martini M., Falsini C., Hakiki B., Romoli A., Barbato C., Polcaro P., Casamorata F., Macchi C., Cecchi F., Poggese A. Comparison between Ischemic and Hemorrhagic Strokes in Functional Outcome at Discharge from an Intensive Rehabilitation Hospital. *Diagnostics (Basel)*. 2020;11(1):38. doi: 10.3390/diagnostics11010038.

4. Hoh B.L., Putman C.M., Budzik R.F., Carter B.S., Ogilvy C.S. Combined surgical and endovascular techniques of flow alteration to treat fusiform and complex wide-necked intracranial aneurysms that are unsuitable for clipping or coil embolization. *J Neurosurg.* 2001;95(1):24-35. doi: 10.3171/jns.2001.95.1.0024.
5. Andaluz N., Zuccarello M. Treatment strategies for complex intracranial aneurysms: review of a 12-year experience at the university of cincinnati. *Skull Base.* 2011;21(4):233-42. doi: 10.1055/s-0031-1280685.
6. Khe A.K., Chupakhin A.P., Cherevko A.A., Eliava S.S., Pilipenko Y.V. Viscous dissipation energy as a risk factor in multiple cerebral aneurysms. *Russ. J. Numer. Anal. Math. Model.* 2015; 30(5): 277-287. doi: 10.1515/rnam-2015-0025
7. Dhar S., Tremmel M., Mocco J., Kim M., Yamamoto J., Siddiqui A.H., Hopkins L.N., Meng H. Morphology parameters for intracranial aneurysm rupture risk assessment. *Neurosurgery.* 2008;63(2):185-96; discussion 196-7. doi: 10.1227/01.NEU.0000316847.64140.81.
8. Greving J.P., Wermer M.J., Brown R.D.Jr., Morita A., Juvela S., Yonekura M., Ishibashi T., Torner J.C., Nakayama T., Rinkel G.J., Algra A. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol.* 2014;13(1):59-66. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70263-1.
9. Neyazi B., Swiatek V.M., Skalej M., Beuing O., Stein K.P., Hattingen J., Preim B., Berg P., Saalfeld S., Sandalcioglu I.E. Rupture risk assessment for multiple intracranial aneurysms: why there is no need for dozens of clinical, morphological and hemodynamic parameters. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020;13:1756286420966159. doi: 10.1177/1756286420966159.
10. Gombolevskij V. A., Morozov S. P., Chernina V. Yu., editors. *Rukovodstvo dlya rentgenolaborantov po vypolneniyu protokolov issledovanij na kom'yuternom tomografe: uchebno-metodicheskoe posobie.* Moscow: GBUZ «NPKC DiT DZM»; 2020. (In Russian)
11. Krylov V.V., Grin' A.A., Prirodov A.V., editors. *Cerebral'nye anevrizmy. Netravmaticske subarahnoidal'noe krovoizliyanie. Metodicheskie rekomendacii.* Moscow: GBUZ NII SP im. N.V. Sklifosovskogo DZM; 2021 (In Russian)
12. Backes D., Vergouwen M.D., Tiel Groenestege A.T., Bor A.S., Velthuis B.K., Greving J.P., Algra A., Wermer M.J., van Walderveen M.A., terBrugge K.G., Agid R., Rinkel G.J. PHASES Score for Prediction of Intracranial Aneurysm Growth. *Stroke.* 2015;46(5):1221-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.008198.
13. Yushkevich P.A., Piven J., Hazlett H.C., Smith R.G., Ho S., Gee J.C., Gerig G. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage.* 2006;31(3):1116-28. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.01.015..
14. ANSYS. ANSYS Documentation, ANSYS CFX-Solver Theory Guide. <http://www.ansys.com/> 2006 .
15. Kuyanova Y.O., Chupakhin A.P., Parshin D.V., Presnyakov S.S., Dubovoi A.V. Numerical Study of the Tee Hydrodynamics in the Model Problem of Optimizing the Low-Flow Vascular Bypass Angle. *Journal of Applied Mechanics and Technical Physics.* 2019;60 (6): 1038-1045. doi: 10.1134/S0021894419060087
16. Kuianova Iu.O., Dubovoy A.V., Parshin D V . Towards the numerical assessment in solving the problem of the effectiveness of vascular anastomosis in neurosurgical operations. *Journal of Physics: Conference Series.* 2019; 1359:012085. doi 10.1088/1742-6596/1359/1/012085
17. Tikhvinskii D., Kuianova J., Kislitsin D., Orlov K., Gorbatykh A., Parshin D. Numerical Assessment of the Risk of Abnormal Endothelialization for Diverter Devices: Clinical Data Driven Numerical Study. *J Pers Med.* 2022;12(4):652. doi: 10.3390/jpm12040652.
18. Zarrinkoob L., Ambarki K., Wåhlin A., Birgander R., Eklund A., Malm J. Blood flow distribution in cerebral arteries. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015;35(4):648-54. doi: 10.1038/jcbfm.2014.241.
19. Etminan N., Rinkel G.J. Unruptured intracranial aneurysms: development, rupture and preventive management. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(12):699-713. doi: 10.1038/nrneurol.2016.150.
20. Oliveira I., Gasche J. L., Militzer Ju., Baccin C. Hemodynamic and morphological case study of an intracranial aneurysm inception and evolution. 25th International Congress of Mechanical Engineering - COBEM 2019. 20-25 October. 2019. doi: 10.26678/ABCM.COBFM2019.COBFM2019-0516

Для цитирования: Тихвинский Д.В., Куйanova Ю.О., Бервицкий А.В., Обединская Н.Р., Тулупов А.А., Паршин Д.В. Динамическое наблюдение изменения морфологических и гемодинамических характеристик малых церебральных аневризм. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(1): 172-180. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-172-180

To cite: Tikhvinskii D.V., Kuyanova Yu.O., Bervitskiy A.V., Obedinskaya N.R., Tulupov A.A., Parshin D.V. Dynamic monitoring of morphological and hemodynamic evolution of small cerebral aneurysms. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(1): 172-180. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-172-180

КОРОНАРОКОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ У РЕБЕНКА С НОЖЕВЫМ РАНЕНИЕМ ПЕРЕДНЕЙ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ АРТЕРИИ

В.А. Подкаменный^{1,3}, Е.С. Ефанов³, В.И. Батеха^{2,3}

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, мкр. Юбилейный, 100, Иркутск, Российская Федерация, 664049; ² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Красного Восстания, 1, Иркутск, Российская Федерация, 664003; ³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница, мкр. Юбилейный, 100, Иркутск, Российская Федерация, 664049

Основные положения

- Представлен случай успешного хирургического лечения ребенка с колото-резаным ранением сердца и повреждением передней межжелудочковой артерии.

Резюме

Пациентка 5 лет 9 мес. доставлена в стационар с множественными колото-резанными ранениями грудной клетки и левого плеча в крайне тяжелом состоянии с массивной наружной кровопотерей. С учетом ранения в зоне И.И. Грекова и геморрагического шока ребенок немедленно госпитализирован в операционную. Рана в проекции межжелудочковой борозды ушита одним П-образным швом, гемодинамика стабилизирована инотропной поддержкой дофамина. В послеоперационном периоде отмечена сердечная недостаточность, обусловленная акинезом верхушечных сегментов, передней, боковой и переднебоковой стенок, сниженной фракцией выброса. При экстренной коронарографии обнаружена окклюзия передней межжелудочковой артерии (ПМЖА). Незамедлительно выполнено повторное хирургическое вмешательство. Диагностировано полное пересечение ПМЖА с тромбозом проксимального и дистального сегментов. После хирургической обработки культи артерии получен удовлетворительный анте- и ретроградный кровоток. Выполнено коронароКоронарное шунтирование аутовеной ПМЖА по типу «конец в конец» на работающем сердце. Послеоперационный период протекал без осложнений. Отдаленное наблюдение пациентки, отсутствие жалоб, активный образ жизни, а также контрастирование ПМЖА на всем протяжении, включая аутовенозную вставку, доказывают, что эффективный диагностический протокол, данные эхокардиографии и оптимальный выбор хирургической стратегии позволили получить положительный результат.

Ключевые слова

Ранение сердца • Ранение коронарной артерии • Коронарное шунтирование • Колото-резаная рана

Поступила в редакцию: 04.10.2022; поступила после доработки: 30.10.2022; принята к печати: 15.11.2022

CORONARY-CORONARY BYPASS GRAFTING IN A CHILD WITH A STAB WOUND OF THE ANTERIOR INTERVENTRICULAR ARTERY

В.А. Подкаменный^{1,3}, Е.С. Иванов³, В.И. Батеха^{2,3}

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 100, Yubileyniy distr., Irkutsk, Russian Federation, 664049; ² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Irkutsk State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 1, Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, Russian Federation, 664003; ³ State Budgetary Healthcare Institution “Irkutsk Order of the Badge of Honor” Regional Clinical Hospital, 100 Yubileyniy distr., Irkutsk, Russian Federation, 664049

Для корреспонденции: Вячеслав Игоревич Батеха, bateha_vi@mail.ru; адрес: мкр. Юбилейный, 100, Иркутск, Российская Федерация, 664049

Corresponding author: Viacheslav I. Batekh, bateha_vi@mail.ru; address: 100, Yubileyniy distr., Irkutsk, Russian Federation, 664049

Highlights

- A successful case of surgical treatment of a child with a stab wound of the heart and damaged anterior interventricular artery is presented.

Abstract

A girl aged 5 years and 9 months was admitted to the hospital in extremely severe condition with multiple stab wounds to the chest and left shoulder and massive bleeding. The child was immediately taken to the operating room due to hemorrhagic shock and injury localized in the anatomical area directly affecting heart function. The wound in the projection of the interventricular sulcus was repaired with one U-shaped suture, hemodynamics was stabilized by inotropic agents. In the postoperative period, heart failure developed due to akinesia of the apical segments, anterior, lateral and anterolateral walls, and reduced ejection fraction. An emergency coronary angiography revealed an occlusion of the anterior interventricular artery (AIV). Emergency repeated surgical intervention was performed. We diagnosed complete intersection of AIV with thrombosis in the proximal and distal segments. Surgical treatment of the coronary stumps enabled satisfactory antegrade and retrograde blood flow. End-to-end coronary-coronary bypass grafting with AIV grafting was performed on the beating heart. The postoperative period was uneventful. Active lifestyle, absence of complaints, and AIV being opaque, including autogenous graft, were reported in the long-term follow up. The presented case proves that effective diagnostic protocol, echocardiography data and appropriate choice of surgical technique led to a positive outcome.

Keywords

Heart injuries • Stab wound • Coronary-coronary bypass grafting • Coronary arterial injury • Heart surgery

Received: 04.10.2022; received in revised form: 30.10.2022; accepted: 15.11.2022

Список сокращений

ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия

Введение

Проникающие ранения у детей до 12 лет составляют 19% всех травм груди. В этой возрастной группе экстренные операции выполняют чаще, чем подросткам и взрослым пациентам [1]. Так, T. Lustenberger и соавт. сообщают о 72%-ной летальности детей с проникающей травмой груди [2]. При этом колото-резаные ранения сердца у детей обсуждены в единичных публикациях [3–5].

В статье представлен клинический случай повреждения передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) при проникающей травме груди у ребенка, которое не было диагностировано во время первой операции. При повторном вмешательстве выполнена реваскуляризация миокарда. Анализ данных литературы позволяет утверждать, что единого подхода к выбору сосудистого кондукта не существует, хирургическую тактику определяют в каждом случае индивидуально.

Клиническое наблюдение

Пациентка 5 лет 9 мес. доставлена в многопрофильную больницу через 30 мин после множественных колото-резаных ранений правой и левой половины грудной клетки и левого плеча. При осмотре справа во 2-м межреберье по средней ключичной

линии выявлена колото-резаная рана размером 2 × 0,5 см, слева в 6-м межреберье паракстернально – рана 2 × 0,5 см, в 5-м межреберье по передней подмышечной линии – рана 4 × 1 см. На передней поверхности левого плеча обнаружена резаная рана 5 × 1 см. Вес ребенка – 20 кг, рост – 116 см. Состояние пациентки тяжелое, в сознании, заторможена, продуктивному контакту не доступна. Артериальное давление – 70/50 мм рт. ст., пульс – нитевидный, 170 уд/мин, SaO₂ – 78%. Аускультативно тоны сердца глухие, дыхание ослаблено слева.

С учетом ранения в зоне И.И. Грекова и геморрагического шока ребенок немедленно доставлен в операционную. Выполнена переднебоковая торакотомия слева в 5-м межреберье. В плевральной полости до 50 мл крови. Сквозные раны IX и X сегментов легкого и ранение перикарда кпереди от диафрагмального нерва. Продольная перикардиотомия. Выделилось незначительное количество жидкой крови и сгустков. В проекции межжелудочковой борозды в средней трети рана размером 3,0 × 5,0 мм без признаков кровотечения. П-образный шов атравматичной нитью 5–0. Ушиты раны легкого. Отмечены увеличение размеров сердца и слабый тонус миокарда левого желудочка. Попытки ушивания перикарда редкими швами приводили

к гипотонии – до 50/20 мм рт. ст. Гемодинамика стабилизирована после подключения инотропной поддержки дофамином в дозировке 5 мкг/кг/мин. Ревизия раны в 6-м межреберье слева: раневой канал проникает в плевральную полость через пересеченные хрящи 6-го и 7-го ребер. Гемостаз, восстановление целостности грудинно-реберного каркаса хирургическим швом медицинской леской. Рана правой половины грудной клетки не проникает в плевральную полость. После санации плевральной полости и ее дренирования послойное ушивание грудной клетки. При ревизии раны левого плеча повреждений сосудисто-нервного пучка не обнаружено, редкие швы.

Состояние ребенка при поступлении в палату интенсивной терапии стабильно тяжелое. Медикаментозная седация. Артериальное давление – 88/45 мм рт. ст., пульс – 160 уд/мин, центральное венозное давление – 6 мм рт. ст. Гемоглобин – 68 г/л, гематокрит – 19,6%, эритроциты – $2,51 \times 10^{12}$. Инотропная поддержка дофамином в дозировке 2 мкг/кг/мин.

По данным эхокардиографии: акинез верхушечных сегментов, передней, боковой и переднебоковой стенок, снижение сократимости миокарда левого желудочка, фракция выброса по Simpson 28%. На электрокардиограмме: синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 162–166 уд/мин. Вертикальное положение электрической оси сердца. Тропониновый тест – 1,9 мкг/л.

С учетом тяжести состояния, локализации раны в проекции межжелудочковой борозды, данных эхокардиографии заподозрено повреждение ПМЖА. По данным селективной диагностической коронарографии обнаружена ее окклюзия (рис. 1).

Через 10 ч от момента получения травмы ребенок оперирован повторно. Реторакотомия. Снят шов

с миокарда. Скальпированная рана в проекции межжелудочковой борозды, не проникающая в полость левого желудочка, с полным пересечением ПМЖА и тромбозом проксимального и дистального сегментов. Диаметр сосуда в месте повреждения – до 2 мм. Проксимальная и дистальная культи ПМЖА мобилизованы на протяжении 1 см, получен удовлетворительный анте- и ретроградный кровоток. Выполнено коронарокоронарное шунтирование ПМЖА аутовеной с двумя анастомозами по типу «конец в конец» непрерывным швом атравматичной нитью 8–0 (рис. 2). Время окклюзии – 8 мин.

При формировании анастомозов использованы стабилизатор Acrobat SUV (Maquet, Getinge Group, Германия) и сдуватель Axius Blower/Mister (Maquet, Getinge Group, Германия). Временная окклюзия ПМЖА выполнена с помощью силиконового жгута для ретракции Ethiloop (Ethicon, Johnson & Johnson, США). Внутрикоронарные шунты не применены. После операции проведена инотропная поддержка дофамином в дозировке 3 мкг/кг/мин. По данным эхокардиографии зарегистрирована положительная динамика: фракция выброса по Simpson 62%, сохранен умеренный гипокинез верхушечного сегмента боковой стенки. Через 11 ч ребенок экстубирован. На 2-е сут. после операции удален дренаж из плевральной полости, на 3-и – прекращена инотропная терапия. Уровень тропонина на 7-е сут. составил 0,17 мкг/л. Пациентка выписана из стационара на 10-е сут. в удовлетворительном состоянии.

Ребенок находится под наблюдением, развивается нормально, жалоб не предъявляет, ведет активный образ жизни. Через год после операции выполнена контрольная коронарография (рис. 3). Отмечено контрастирование ПМЖА на всем протяжении, включая аутовенозную вставку.

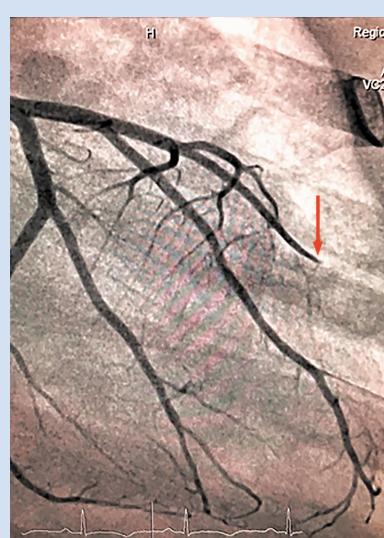


Рисунок 1. Левая коронарография. Окклюзия среднего сегмента передней межжелудочковой артерии (→)

Figure 1. Left coronary angiogram. Occlusion of the middle segment of the anterior interventricular artery (→)

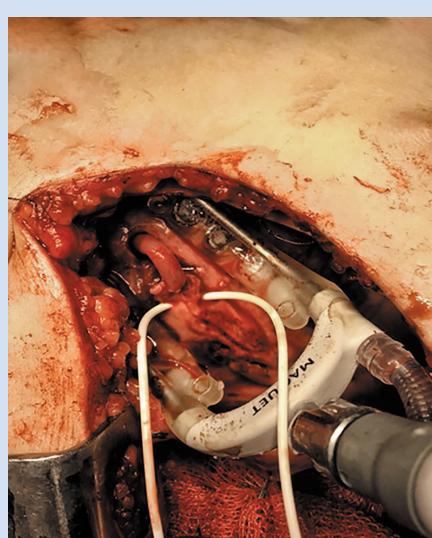


Рисунок 2. Интраоперационное фото. Проходимость передней межжелудочковой артерии восстановлена аутовенозной вставкой (анастомоз).

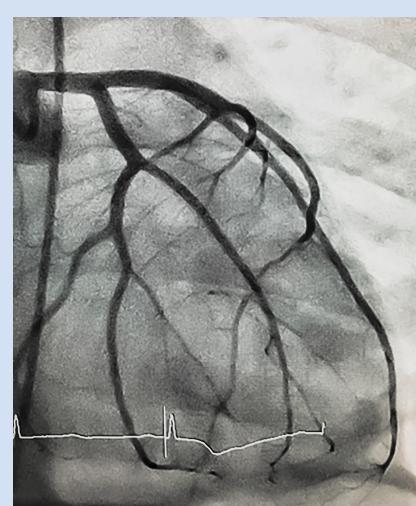


Рисунок 3. Коронарография левой коронарной артерии через год после операции. Передняя межжелудочковая артерия без окклюзионно-стенотических поражений. Figure 3. Left coronary angiogram 1 year after surgery. Anterior interventricular artery does not have occlusive or stenotic lesions

Обсуждение

У взрослых пациентов повреждение коронарной артерии наблюдается в 1,3–3,4% колото-резаных ранений сердца [6], послеоперационная летальность достигает 75% [7]. Тактика хирургического лечения коронарной артерии при колото-резаных ранениях сердца окончательно не определена. В большинстве наблюдений артерия лигирована, в единичных случаях выполнено аортокоронарное шунтирование [8].

В представленном наблюдении повреждение коронарной артерии во время экстренной операции не диагностировано и ушито вместе с раной миокарда. При повторной операции обнаружено ее пересечение. Обсуждены варианты операционного доступа и восстановления коронарного кровотока: выполнение стернотомии или чрездвуплеврального доступа с подключением искусственного кровообращения и маммарокоронарного шунтирования. Выбрано аутовенозное коронарное шунтирование прежним доступом на работающем сердце.

Коронарное шунтирование у детей – не до конца решенная проблема, обсуждаемая при лечении болезни Кавасаки и врожденном аномальном отхождении коронарных артерий. По мнению S. Kitamura, использование внутренней грудной артерии лимитировано ее диаметром и поэтому показано детям 12 лет и старше [9]. Операция может быть проведена как с искусственным кровообращением, так и на

работающем сердце. S. Verma и коллеги основанием для отказа от искусственного кровообращения считают тяжесть состояния больного при болезни Кавасаки, а также достаточный опыт выполнения хирургом шунтирующих операций на работающем сердце [10]. При этом основным доступом считается срединная стернотомия.

В представленном наблюдении решение об операции на работающем сердце из левосторонней торакотомии обусловлено тяжестью состояния ребенка, а также достаточным опытом хирурга: более 4,5 тыс. выполненных операций аортокоронарного шунтирования у взрослых при ишемической болезни сердца через срединную стернотомию и более 500 – из левосторонней миниторакотомии, а также успешное маммарокоронарное шунтирование ПМЖА у ребенка 5,5 мес. [11]. Выбранный вариант операции оказался оптимальным для реваскуляризации миокарда.

Конфликт интересов

В.А. Подкаменный заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.С. Ефанов заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.И. Батеха заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Подкаменный Владимир Анатольевич, доктор медицинских наук профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии и клинической ангиологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иркутск, Российская Федерация; врач – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 1 государственного бюджетного учреждения здравоохранения Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница, Иркутск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3465-792X

Ефанов Евгений Сергеевич, врач – сердечно-сосудистый хирург, заведующий кардиохирургическим отделением № 2 государственного бюджетного учреждения здравоохранения Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница, Иркутск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5807-1296

Батеха Вячеслав Игоревич, ассистент кафедры госпитальной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иркутск, Российская Федерация; врач – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 1 государственного бюджетного учреждения здравоохранения Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница, Иркутск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5333-0850

Author Information Form

Podkamenny Vladrimir A., PhD, Professor at the Department of Cardiovascular Surgery and Clinical Angiology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Irkutsk, Russian Federation; Cardiovascular Surgeon at Cardiac Surgery Department No. 1, State Budgetary Healthcare Institution “Irkutsk Order of the Badge of Honor” Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russian Federation; ORCID 0000-0002-3465-792X

Efanov Evgeny S., Cardiovascular Surgeon, Head of the Cardiac Surgery Department No. 2, State Budgetary Healthcare Institution “Irkutsk Order of the Badge of Honor” Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russian Federation; ORCID 0000-0002-5807-1296

Batekha Viacheslav I., Assistant Lecturer at the Hospital Surgery Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Irkutsk State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Irkutsk, Russian Federation; Cardiovascular Surgeon at the Cardiac Surgery Department № 1, State Budgetary Healthcare Institution “Irkutsk Order of the Badge of Honor” Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russian Federation; ORCID 0000-0002-5333-0850

Вклад авторов в статью

PVA – вклад в концепцию исследования, интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

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

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

Author Contribution Statement

PVA – contribution to the concept of the study, data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. De Raet J., Mees U., Vandekerckhof J., Hendrikx M. Penetrating pediatric cardiac trauma caused by fall on a pencil with normal echocardiography. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2004;3(4):634-636. doi:10.1016/j.icvts.2004.07.013
2. Lustenberger T., Talving P., Lam L., Inaba K., Mohseni S., Smith J.A., Demetriades D. Penetrating cardiac trauma in adolescents: a rare injury with excessive mortality. *J Pediatr Surg.* 2013;48(4):745-749. doi:10.1016/j.jpedsurg.2012.08.020
3. Ковалчук В.И. Открытые ранения сердца у детей. Здравоохранение (Минск). 2015;4:62-65
4. De Decker R., Li Y.J., von Delft D., Meyer H., Mureko A. Uneventful survival of a rural child after penetrating cardiac injury by a thorn: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2019;3(3):ytz106. doi:10.1016/ehjcr.ytz106
5. Knowlin L.T., Jarod P. M., Timothy D.K. Cardiac injury following penetrating chest trauma: Delayed diagnosis and successful repair. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports.* 2018; 39:45-47. doi:10.1016/j.epsc.2018.10.002
6. Королёв М.П., Сагатинов Р.С., Уракчеев Ш.К., Пастухова Н.К., Спесивцев Ю.А., Мезенцева Е.С., Осложнения при ранениях сердца. Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2014;173(3):11-14 doi:10.24884/0042-4625-2014-173-3-11-14 (In Russian)
7. Demetriades P. Cardiac penetrating injuries. Personal experience of 45 cases. *Brit J Surg.* 1984;71(2):95-97. doi:10.1002/bjs.1800710205
8. Espada R., Whisenand H.H., Mattox K.L., Beall A.C. Jr. Surgical management of penetrating injuries to the coronary arteries. *Surgery.* 1975;78(6):755-760.
9. Kitamura S. The role of coronary bypass operation on children with Kawasaki disease. *Coron Artery Dis.* 2002;13(8):437-447. doi:10.1097/00019501-200212000-00009.
10. Verma S., Dasarathan C., Premsekar R., Vaijyanath P. Off-pump coronary bypass grafting for kawasaki disease. *Ann Pediatr Cardiol.* 2010;3(2):190-192. doi: 10.4103/0974-2069.74058.
11. Подкаменный В.А., Медведев В.Н., Брегель Л.В. Субботин В.М. Операция маммарокоронарного шунтирования передней межжелудочковой артерии на «работающем сердце» у ребенка 5.5 месяцев с болезнью Кавасаки, осложненной острым инфарктом миокарда. *Acta Biomedica Scientifica.* 2017;2(3):27-31 doi:10.12737/article_59f035f96160f5.10738166 (In Russian)

REFERENCES

1. De Raet J., Mees U., Vandekerckhof J., Hendrikx M. Penetrating pediatric cardiac trauma caused by fall on a pencil with normal echocardiography. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2004;3(4):634-636. doi:10.1016/j.icvts.2004.07.013
2. Lustenberger T., Talving P., Lam L., Inaba K., Mohseni S., Smith J.A., Demetriades D. Penetrating cardiac trauma in adolescents: a rare injury with excessive mortality. *J Pediatr Surg.* 2013;48(4):745-749. doi:10.1016/j.jpedsurg.2012.08.020
3. Kovalchuk V.I. Open heart wounds in children. *Healthcare (Minsk).* 2015; 4:62-65. (In Russian)
4. De Decker R., Li Y.J., von Delft D., Meyer H., Mureko A. Uneventful survival of a rural child after penetrating cardiac injury by a thorn: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2019;3(3):ytz106. doi:10.1016/ehjcr.ytz106
5. Knowlin L.T., Jarod P. M., Timothy D.K. Cardiac injury following penetrating chest trauma: Delayed diagnosis and successful repair. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports.* 2018; 39:45-47. doi:10.1016/j.epsc.2018.10.002
6. Korol'yov M.P., Sagatinov R.S., Urakcheev S.K., Pastukhova N.K., Spesivtsev Yu.A., Mezentseva E.S. Complications after
- cardiac injuries. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2014;173(3):11-14. doi:10.24884/0042-4625-2014-173-3-11-14 (In Russian)
7. Demetriades P. Cardiac penetrating injuries. Personal experience of 45 cases. *Brit J Surg.* 1984;71(2):95-97. doi:10.1002/bjs.1800710205
8. Espada R., Whisenand H.H., Mattox K.L., Beall A.C. Jr. Surgical management of penetrating injuries to the coronary arteries. *Surgery.* 1975;78(6):755-760.
9. Kitamura S. The role of coronary bypass operation on children with Kawasaki disease. *Coron Artery Dis.* 2002;13(8):437-447. doi:10.1097/00019501-200212000-00009.
10. Verma S., Dasarathan C., Premsekar R., Vaijyanath P. Off-pump coronary bypass grafting for kawasaki disease. *Ann Pediatr Cardiol.* 2010;3(2):190-192. doi: 10.4103/0974-2069.74058.
11. Podkamenny V.A., Medvedev V.N., Bregel L.V., Subbotin V.M. Off-pump mammary-coronary bypass of anterior interventricular artery in 5,5-month infant with Kawasaki disease complicated with acute myocardial infarction. *Acta Biomedica Scientifica.* 2017;2(3):27-31 doi:10.12737/article_59f035f96160f5.10738166 (In Russian)

Для цитирования: Подкаменный В.А., Ефанов Е.С., Батекха В.И. Коронарокоронарное шунтирование на работающем сердце у ребенка с ножевым ранением передней межжелудочковой артерии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(1): 181-185. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-181-185

To cite: Podkamenny V.A., Ivanov E.S., Batekha V.I. Coronary-coronary bypass grafting in a child with a stab wound of the anterior interventricular artery. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(1): 181-185. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-181-185

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 научометрических 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 iTenticate).

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 неструктурным 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 неструктурным 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 неструктурным или структурируемым резюме, которое не должно превышать 250 слов.

5. **Письма в редакцию** – обсуждение определенной статьи, опубликованной в журнале «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». Объем не более 500 слов, без резюме.

6. **Анонс** – информационное сообщение о научно-практических конференциях, конгрессах, научно-исследовательских грантах. Объем до 600 слов, без резюме.

РАЗДЕЛ 1. Сопроводительные документы

1. **Сопроводительное письмо** должно содержать общую информацию и включать (1) указание, что данная рукопись ранее не была опубликована, (2) рукопись не представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале (в случае если рукопись подана параллельно в другой журнал, редакция имеет полное право отказать в публикации рукописи авторам), (3) раскрытие конфликта интересов всех авторов, (4) информацию о том, что все авторы прочитали и одобрили рукопись, (5) указание об авторе, ответственном за переписку. Письмо должно быть выполнено на официальном бланке учреждения, подписано руководителем учреждения и заверено печатью.

2. **Информация о конфликте интересов/финансировании**. Документ содержит раскрытие авторами возможных отношений с промышленными и финансовыми организациями, способных привести к конфликту интересов в связи с представленным в рукописи материалом. Желательно перечислить источники финансирования работы. Конфликт интересов должен быть заполнен на каждого автора.

3. **Информация о соблюдении этических норм при проведении исследования**. Скан справки / выписки из Локального этического комитета учреждения (учреждений), где выполнялось исследование. Скан информированного согласия пациента при подаче случая из клинической практики.

4. **Информация о перекрывающихся публикациях** (если таковая имеется). При наличии перекрывающихся публикаций, следует указать их количество и названия (желательно приложить сканы ранее опубликованных статей). Также в сопроводительном письме на имя главного редактора журнала, следует кратко указать по какой причине имеются перекрывающиеся публикации (например, крупное многофазовое исследование и т.д.).

РАЗДЕЛ 2. Электронная подача рукописи

1. Подать статью в журнал может любой из авторов, как правило, это автор, ответственный за переписку. Автору необходимо регистрироваться на сайте, указать полностью свое ФИО. В форме для заполнения при подаче статьи указываются все авторы и вся дополнительная информация (места работы, должности, научные звания, учреждения – для всех авторов).

2. Отдельно готовится файл в Word, который потом отправляется как дополнительный файл. Файл должен содержать: титульный лист рукописи. На титульном листе рукописи в левом верхнем углу указывается индекс универсальной десятичной классификации (УДК).

Далее указывается заглавие публикуемого материала (полное и краткое наименование статьи). В названии не рекомендуется использовать аббревиатуры. Со следующей строки указываются инициалы и фамилии авторов. Инициалы указывают до фамилий и отделяются пробелом. После фамилий и инициалов необходимо указать полное наименование (наименования) учреждения (уч-

реждений), в котором (которых) выполнена работа с указанием ведомства и полного юридического адреса: страны, индекса, города, улицы, номера дома. Если авторы относятся к разным учреждениям, отметьте это цифровыми индексами в верхнем регистре перед учреждением и после фамилии авторов.

Пример для оформления:

УДК 616.1

**КЛИНИЧЕСКАЯ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ,
САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ОСТЕОПОРОЗА**

А.Т. Тепляков¹, С.Н. Шилов², И.В. Яковлева², А.А. Попова², Е.Н. Березикова²,
Е.В. Гракова¹, А.В. Молоков², М.Н. Неупокоева², В.В. Кобец³,
К.В. Копьева¹, О.В. Гармаева¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт кардиологии», пер. Кооперативный 5, Томск, Российская Федерация, 634009; ²Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красный пр., 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091; ³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 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.niikpssz.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 общепринятых сокращений и условных обозначений. При первом упоминании сокращения необходимо расшифровать.

Структурированная аннотация должна включать 5 параграфов: цель (не дублирующая заглавие статьи), материалы и методы, результаты, заключение, ключевые слова). Является обязательной для оригинальных исследований (не более 300 слов).

Неструктурированная аннотация является обязательной для клинических случаев (не более 200 слов) и аналитических обзоров (не более 250 слов). Несмотря на отсутствие обязательных структурных элементов, аннотация должна следовать логике статьи и не противоречить представленной информации.

Авторы, направляющие в редакцию журнала передовую статью, могут использовать как структурированную, так и неструктурную 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 аннотации 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 аннотации 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/м²) или нижние (СНА₂DS₂-VAsC) регистры. Знак мат. действий и соотношений (+, -, ×, /, =, ~) отделяют от символов и чисел: p = 0,05. Знак ± пишут слитно с цифровыми обозначениями: 27,0±17,18. Знаки >, <, ≤ и ≥ пишут слитно: p>0,05. В тексте рекомендуем заменять символы словами: более (>), менее (<), не более (≤), не менее (≥). Знак % пишут слитно с цифровым показателем: 50%; при двух и более цифрах знак % указывают один раз после чисел: от 50 до 70%; на 50 и 70%. Знак № отделяют от числа: № 3. Знак °C отделяют от числа: 13 °C. Обозначения единиц физических величин отделяют от цифр: 13 мм. Названия и символы генов выделяют курсивом: ген PON1.

7. Благодарности (если таковые имеются).

Участники, не соответствующие критериям, предъявляемым к авторам, должны быть указаны в разделе «Благодарности».

8. Конфликт интересов.

Авторы раскрывают конфликт интересов, связанный с представленным материалом. Конфликт интересов должен быть раскрыт для каждого конкретного автора. Информация о конфликте интересов публикуется в составе полного текста статьи.

9. Финансирование.

Указывают источник финансирования. Если исследо-

вание выполнено при поддержке гранта (например, РФФИ, РНФ), приводят номер.

10. Список литературы

Список литературы должен быть представлен на русском и английском языках (обратите внимание, что списки должны быть раздельными). За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несет автор(ы).

Библиографическое описание на русском языке рекомендуется выполнять на основе ГОСТ Р 7.0.5-2008 («Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления»). Англоязычная часть библиографического описания должна соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным стандартам (National Information Standards Organisation — NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

Библиографические ссылки в тексте указывают номерами в квадратных скобках. Источники располагают

в порядке первого упоминания в тексте. В список литературы не включаются неопубликованные работы. Названия журналов на русском языке в списке литературы не сокращаются. Названия иностранных журналов могут сокращаться в соответствии с вариантом сокращения, принятым конкретным журналом. При наличии у цитируемой статьи цифрового идентификатора (Digital Object Identifier, DOI) указывают в конце ссылки.

Пристатейный список должен соответствовать Российскому индексу цитирования и требованиям международных баз данных. Англоязычный вариант библиографического описания ссылки на русскоязычный источник помещают после русскоязычной ссылки в квадратных скобках. Ссылки на русскоязычные статьи, имеющие название на английском языке приводятся также на английском языке, при этом в конце ссылки указывается (in Russian). Если статья не имеет английского названия, вся ссылка транслитерируется на сайте www.translit.ru (формат BSI).

Примеры оформления:

1. Статья из русскоязычного журнала, имеющая англоязычное название:

Кухарчук А.Л. Стволовые клетки и регенеративно-пластическая медицина. Трансплантология. 2004; 7 (3): 76-90 [Kuharchyk A.L. Stem cells and regenerative-plastic medicine. Transplantologiya. 2004; 7 (3): 76-90. (In Russ)]

2. Статья из русскоязычного журнала, не имеющая англоязычного названия:

Трапезникова М.Ф., Филипцев П.Я., Перлин Д.В., Кулачков С.М. Лечение структур мочеточника после трансплантации почки. Урология и нефрология. 1994; 3: 42-45 [Trapeznikova M.F., Filiptsev P.Ya., Perlin D.V., Kulachkov S.M. Lechenie struktur 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 obследovaniyu 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-ekonomicheskiy 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_farmacevticheskaja_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_farmacevticheskaja_promyshlennost_2011-07-18.html. (accessed 23.06.2013) (In Russ.)]



journal_kpssz



nii-kpssz.com

Подписано в печать 17.03.2023 г. Дата выхода в свет: 21.03.2023 г. Формат 62 x 94/8.
Бумага мелованная матовая. Усл. печ. л. 19.5. Тираж 150 экз. Заказ № 45075. Цена свободная.

Адрес редакции и издателя: 650002, Кемеровская обл., Кемерово, Сосновый бульвар, 6, тел.
(3842) 34-53-89, email: avtor@kemcardio.ru (главный редактор Л.С. Барбара

Адрес типографии ООО «Издательский Дом «ВОЯЖ»: 630048, Новосибирск, ул. Немирови-
ча-Данченко, 104, тел. (383) 314-19-40

