



# Complex Issues of Cardiovascular Diseases

## Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний

1/2017

Научно-практический рецензируемый журнал  
Scientifically-practical reviewed journal

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

### ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ:

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

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

### EDITORS

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

### EDITORIAL STAFF:

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

### EDITORIAL BOARD MEMBERS:

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

ISBN 978-5-202-01300-3

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

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

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

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

Информация о подписке: [www.kemcardio.ru](http://www.kemcardio.ru). Подписка по каталогу «Роспечать»: индекс подписки – 25217.

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

Периодичность: четыре раза в год.

## СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

### РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

**Д.В. Крючков, Г.В. Артамонова**

«Оценка изменений наукометрических показателей научно-исследовательских учреждений кардиологического профиля (по данным российского индекса научного цитирования)»

### EDITORIAL ARTICLE

**D.V. Kruchkov, G. V. Artamonova**

«Assessment of changes in scientometric indicators of research institutions of cardiological profile (according to Russian Science Citation Index)»

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Е.А. Хоменко, С.Е. Мамчур, Н.С. Бохан, М.П. Романова, Т.Ю. Чичкова**

«Катетерная абляция при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта на фоне фибрилляции предсердий»

### ORIGINAL ARTICLES

**E.A. Khomenko, S.E. Mamchur, N.S. Bokhan, M.P. Romanova, T.Yu. Chichkova**

«Catheter ablation in Wolff-Parkinson-White syndrome on a background of uncontrollable paroxysmal atrial fibrillation»

**О. В. Зимницкая, М. М. Петрова**

«Уровень коцептина в плазме крови у пациентов с гипертонической болезнью»

**O.V. Zimnitskaya, M.M. Petrova**

«Copeptin level in blood plasma in patients with essential hypertension»

**К.С. Шафранская, М.В. Зыков, И.С. Быкова, В.В. Кашталап, О.К. Кузьмина, С.В. Иванов, А.Н. Сумин, О.Л. Барбараш**

«Влияние почечной дисфункции на ранние и отдаленные результаты коронарного шунтирования»

**K. S. Shafranskaya, M. V. Zykov, I. S. Bykova, V. V. Kashtalap, O. S. Kuzmina, S. V. Ivanov, A. N. Sumin, O. L. Barbarash**

«Impact of renal dysfunction on early and long term outcomes after coronary artery bypass grafting»

**I.V. Tarasova, O.V. Maleva, R.S. Tarasov, O.L. Barbarash, L.S. Barbarash**

«The effect of mild cognitive impairment on eeg topographic changes after on-pump coronary artery bypass grafting»

37

**Е.А. Сенокосова, С.С. Крутицкий, Е.А. Великанова, А.В. Цепкина, А.А. Кузьмина, В.М. Третьяк, С.В. Денисова, О.В. Груздева, Л.В. Антонова, Е.В. Григорьев**  
«Способность дипептида N(2)-L-аланил-L-глутамина восстанавливать функцию ишемизированного миокарда»

**E.A. Senokosova, S.S. Krutitskiy, E.A. Velikanova, A.V. Tsepokina, A.A. Kuzmina, V.M. Tretjak, S.V. Denisova, O.V. Gruzdeva, L.V. Antonova, E.V. Grigoriev**  
«Ability of N(2)-L-alanyl-L-glutamine to restore the function of ischemic myocard»

**М.С. Кшановская, Ю.С. Синельников, И.А. Сойнов, А.В. Горбатов, И.А. Корнилов**

«Результаты применения модифицированной реверсивной пластики лоскутом левой подключичной артерии у пациентов с коарктацией аорты в сочетании с гипоплазией дистального отдела дуги аорты»

**M.S. Kshanovskaya, Yu.S. Sinelnikov, I.A. Soinov, A.V. Gorbatysh, I.A. Kornilov**

«Results of the application of modified method of reverse subclavian flap aortoplasty of the left subclavian artery for coarctation of aorta combined with hypoplasia of the distal aortic arch»

**Д.А. Хелимский, А.А. Шермук, О.В. Крестьянинов, Е.А. Покушалов, А.М. Караськов** 58  
 «Эндоваскулярные вмешательства при хронической окклюзии коронарных артерий»  
**D.A. Khelimskii, A.A. Shermuk, O.V. Krestyaninov, E.A. Pokushalov, A.M. Karaskov**  
 «Chronic total coronary occlusion percutaneous intervention»

**И.Л. Строкольская, С.А. Макаров, Т.П. Жилиева, О.Ю. Александрова** 65  
 «Оценка эффективности внедрения нового клинико-организационного подхода к медицинской профилактике болезней системы кровообращения в системе первичной медико-санитарной помощи»  
**I.L. Strokolskaya, S.A. Makarov, T.P. Zhilyaeva, O.Yu. Aleksandrova**  
 «Efficiency evaluation of a novel clinical and organizational approach to the prevention of cardiovascular diseases in primary health care settings»

**К.А. Киреев, А.А. Фокин, Т.С. Киреева** 71  
 «Снижение госпитальной летальности при инфаркте миокарда в "проблемных группах" – акцент на пациентов старше 75 лет»  
**K.A. Kireev, A.A. Fokin, T.S. Kireeva**  
 «The reduction of hospital mortality of myocardial infarction in "problem groups" – focus on patients over 75 years»

**А.Т. Тепляков, Е.В. Гракова, А.В. Сваровская, К.В. Копьева, А.Г. Лавров** 79  
 «Эффективность эндоваскулярной коронарной реваскуляризации у больных ИБС со сниженной фракцией выброса левого желудочка, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа: результаты пятилетнего проспективного наблюдения»  
**A.T. Teplyakov, E.V. Grakova, A.V. Svarovskaya, K.V. Kopeva, A.G. Lavrov**  
 «Efficacy of endovascular coronary revascularization in patients with CHD with reduced left ventricular»

#### ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

#### LITERATURE REVIEW

**А.Г. Кутихин, М.Ю. Синицкий, А.В. Понасенко** 92  
 «Роль мутагенеза в развитии атеросклероза»  
**A.G. Kutikhin, M.Y. Sinitsky, A.V. Ponasenko**  
 «The role of mutagenesis in atherosclerosis»

**С.Е. Семенов, Ю.М. Портнов, А.А. Хромов, А.В. Нестеровский, А.Н. Хромова, А.С. Семенов** 102  
 «Исследование перфузии при нарушениях церебрального кровообращения. Часть II (частная КТ- и МР-семиотика, паттерны патологических изменений). Обзор.»  
**S.E. Semenov, Yu.M. Portnov, A.A. Khromov, A.V. Nesterovskiy, A.N. Khromova, A.S. Semenov**  
 «The cerebral perfusion of circulation disturbances. Part II (CT- and MRI semiotics, patterns of pathological changes). Review»

**О.А. Трубникова, Е.С. Каган, Т.В. Куприянова, О.В. Малева, Ю.А. Аргунова, И.Н. Кухарева** 112  
 «Нейропсихологический статус пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и факторы, на него влияющие»  
**O.A. Trubnikova, E.S. Kagan, T.V. Kupriyanova, O.V. Maleva, Y.A. Argunova, I.N. Kukhareva**  
 «Neuropsychological status of patients with stable coronary artery disease and factors affecting it»

**А.И. Лотков, В.Г. Матвеева, Л.В. Антонова, О.А. Кашин, А.Н. Кудряшов** 122  
 «Основные направления модификации поверхности металлических эндоваскулярных стентов в решении проблемы рестенозов (Обзор, 1 часть)»  
**A.I. Lotkov, L.V. Antonova, O.A. Kashin, V.G. Matveeva**  
 «Surface modification of bare-metal stents for preventing restenosis (part 1)»

**ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ**

**TO HELP A PRACTICING PHYSICIAN**

**Е.В. Корок, А.Н. Сумин**

«Актуальные вопросы диагностики ИБС в материалах российского конгресса кардиологов (г. Екатеринбург, 20-23 сентября 2016 г.)»

**E.V. Korok, A.N. Sumin**

131 «Current issues of CHD diagnosis in materials of the russian cardiology congress (Ekaterinburg, 20-23 september 2016)»

**А.В. Миронов, А.Н. Казанцев, Р.С. Тарасов,  
Е.В. Рубан, В.Ю. Херасков, А.Р. Шабает**

141 «Селективная химическая ангиопластика в лечении церебрального вазоспазма при разрыве мешотчатой аневризмы развилки передней мозговой артерии»

**A.V. Mironov, A.N. Kazantsev, R.S. Tarasov,  
E.V. Ruban, V.YU. Heraskov, A.R. Shabaev**

141 «Selective chemical angioplasty for treating cerebral vasospasm with ruptured saccular aneurism at bifurcation of the anterior cerebral artery»

**С.Е. Мамчур, Е.А. Хоменко, Н.С. Бохан,  
М.П. Романова, Т.Ю. Чичкова**

148 «Верификация блока митрального истмуса с использованием единственного катетера»

**S.E. Mamchur, E.A. Khomenko, N.S. Bokhan,  
M.P. Romanova, T.Yu. Chichkova**

148 «Mitral isthmus block verification using a single catheter»

**С.Е. Мамчур, Е.А. Хоменко, Н.С. Бохан,  
М.П. Романова, Т.Ю. Чичкова**

153 «Парагиссиальный тракт Махайма»

**S.E. Mamchur, E.A. Khomenko, N.S. Bokhan,  
M.P. Romanova, T.Yu. Chichkova**

153 «Parahisian Mahaim fiber»

## УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

В 2017 году журнал ждет ряд качественных изменений, что связано с принятием дорожной карты развития журнала с целью увеличения цитирования и публикационной активности: расширен круг рецензентов для объективной оценки статей, для ускорения движения статьи формализован процесс рецензирования, увеличена доля публикаций на английском языке, сформированы темы номеров журнала по ведущим научным проблемам болезней системы кровообращения (например, номер три журнала планируется посвятить вопросам инвазивных технологий, четвертый номер – вопросам биотехнологий).

Что интересного ждет читателей в этом номере журнала?

Редакционная статья посвящена анализу наукометрических показателей (по базе данных российского индекса цитирования) научно-исследовательских учреждений кардиологического профиля с позиции современных требований к уровню цитируемости, характеру публикаций в свете современных трендов науки (Д.В. Крючков, Г.В. Артамонова).

Оригинальная статья группы авторов во главе с С.Е. Мамчуром посвящена вопросам диагностики и коррекции сложных нарушений ритма: катетерной аблации при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта на фоне фибрилляции предсердий. Исследователи из Красноярска (О.В. Зимницкая, М.В. Петрова) дают интересную интерпретацию диагностической и прогностической значимости уровня копептина как потенциального биомаркера в крови у пациентов с гипертонической болезнью. Коллективом кемеровских кардиологов и кардиохирургов получены новые данные о влиянии почечной дисфункции на прогноз ранних и отдаленных исходов коронарного шунтирования, что позволяет им выбирать характер реваскуляризации и этапность, метод операции с или без искусственного кровообращения (член-корреспондент РАН О.Л. Барбараши и соавт.). В статье И.В. Тарасовой с соавт. показано влияние умеренных когнитивных расстройств на характер ЭЭГ изменений при проведении операций коронарного шунтирования с искусственным кровообращением.

Особого внимания заслуживает статья об оценке влияния потенциального кардиопротектора дипептида глутамина на восстановление функции миокарда в условиях экспериментального кардиоплегического арреста (Е.А. Сенокосова и соавт.).

Научные коллективы из Новосибирского НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина представили результаты эффективного применения модифицированной реверсивной пластики лоскутом левой подключичной артерии у пациентов с коарктацией аор-





---

ты в сочетании с гипоплазией дистального отдела дуги аорты (М.С. Кишановская и соавт.); обосновали показания и нишу для эндоваскулярных вмешательств при хронической окклюзии коронарных артерий (Д.А. Хелимский и соавторы).

Очень важную проблему для практики подняли в своей статье коллеги из г. Челябинск – пути снижения госпитальной летальности при инфаркте миокарда в группе пациентов старше 75 лет (коллектив К.А. Киреева и соавторов) на основе оценки эффективности чрескожных коронарных вмешательств. И.Л. Строкольская и соавторы (г. Кемерово) представили доказательства эффективности нового клинико-организационного подхода к медицинской профилактике болезней системы кровообращения в системе первичной медико-санитарной помощи. Томские коллеги (А.Т. Тепляков и соавт.) в результате пятилетнего проспективного исследования доказали, что наличие сопутствующего СД 2 типа утяжеляет отдаленный прогноз у больных ИБС и ХСН со сниженной фракцией левого желудочка.

Обзоры литературы этого номера журнала посвящены роли мутагенеза в развитии атеросклероза; исследованиям перфузии при нарушениях церебрального кровообращения по данным КТ и МРТ; факторам, влияющим на нейropsychологический статус пациентов с стабильной ИБС; основным направлениям модификации поверхности металлических эндоваскулярных стентов в решении проблемы рестенозов.

В рамках медицинского образования журнал продолжает публиковать практический опыт, в частности в этом номере, представлен обзор актуальных вопросов диагностики ИБС основанный на материалах Всероссийского конгресса кардиологов 2016 года; приводятся первые результаты селективной химической ангиопластики в лечении констриктивно-стенотической ангиопатии; подходы к верификации блока митрального истмуса с использованием единственного катетера; описан парагиссальный тракт Махайма.

Главный редактор, академик РАН



Л.С. Барбараш

# РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

## EDITORIAL ARTICLE

УДК 001.8:614.2:616.1

### ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ НАУКОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ (по данным Российского индекса научного цитирования)

**Д.В. КРЮЧКОВ, Г.В. АРТАМОНОВА**

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

**Введение.** В последние годы отмечается увеличение роли наукометрии с целью оценки продуктивности и значимости вклада как отдельного ученого, так и всего коллектива научного учреждения. Поэтому библиометрические критерии оценки публикационной активности рассматриваются как инструменты совершенствования планирования и управления научно-исследовательской работой научно-исследовательских учреждений (НИУ).

**Цель исследования.** Провести анализ динамики наукометрических показателей НИУ кардиологического и кардиохирургического профиля по данным Российского индекса научного цитирования (РИНЦ).

**Материал и методы.** Источник информации – РИНЦ, Science Index для организаций по состоянию на 01.04.2016 года. Для настоящего исследования из всех организаций, зарегистрированных в РИНЦ, выбраны 6 НИУ кардиологического и кардиохирургического профиля.

**Результаты.** В целом по изучаемым НИУ прирост количества статей с 2010 г. к 2015 г. составил 3,8%. Наиболее высокая динамика роста количества статей отмечена у Новосибирского Научно-исследовательского института (НИИ) патологии кровообращения (в 2,3 раза) и НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (в 1,8 раза).

Количество статей в журналах, входящих в Web of Science и Scopus, с 2010 г. к 2015 г. увеличилось на 38,6%. Положительная динамика количества статей, индексируемых в зарубежных базах, отмечается только у «сибирских» кардиологических НИУ и наиболее выраженная – в Новосибирском НИИ патологии кровообращения (в 3,5 раза) и НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (в 2,6 раза).

**Заключение.** Динамика наукометрических показателей научно-исследовательских учреждений кардиологического и кардиохирургического профиля характеризуется, с одной стороны, незначительным увеличением общего количества опубликованных статей, а с другой стороны – значимым ростом числа статей в журналах, индексируемых в Web of Science и Scopus. В общем объеме публикационного потока выраженный рост показали научно-исследовательские учреждения сибирского региона.

**Ключевые слова.** Научно-исследовательское учреждение. Российский индекс научного цитирования. Публикационная активность. Наукометрия. Библиометрический анализ.

### ASSESSMENT OF CHANGES IN SCIENTOMETRIC INDICATORS OF RESEARCH INSTITUTIONS OF CARDIOLOGICAL PROFILE (according to Russian Science Citation Index)

**D.V. KRUCHKOV, G. V. ARTAMONOVA**

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

**Introduction.** Over the recent years the role of scientometrics has been increased in order to assess the productivity and importance of the contribution of both an individual scientist and the entire personnel of a research institution. Therefore bibliometric criteria of publication activity assessment are considered as the tools

for improvement the planning and management of research works of research institutions.

**The purpose.** To analyze the dynamics of scientometric indicators of research institutions of cardiological and cardiosurgical profile according to the data of Russian Science Citation Index (RSCI).

**Materials and methods.** The source of information was RSCI, Science Index for organizations as of 01 April, 2016. For the present study 6 research institutions of cardiological and cardiosurgical profile were selected among all the organizations registered in RSCI.

**Results.** In general among the studied research institutions the increase in the number of articles since 2010 by 2015 was 3.8%. The highest dynamics of growth in the number of articles was in Novosibirsk Scientific Research Institute (SRI) of blood circulation pathology (2.3-fold) and SRI for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (1.8-fold).

The number of articles in the journals included into Web of Science и Scopus since 2010 by 2015 increased by 38.6%. Positive dynamics in the number of articles, indexed in the foreign databases, was noted only in the Siberian cardiological research institutions and it was mostly expressed in Novosibirsk SRI of blood circulation pathology (3.5-fold) and SRI for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (2.6-fold).

**Conclusion.** The dynamics of scientometric indicators of research institutions of cardiological and cardiosurgical profile is characterized by a slight increase in the total number of the published articles, on the one hand, and by a significant increase in the number of articles in the journals, indexed in Web of Science и Scopus, on the other hand. The research institutions of the Siberian region showed an expressed increase in the total volume of publishing flow.

**Key words:** research institutions, Russian Science Citation Index, publication activity, scientometrics, bibliometric analysis.

## Введение

В последние годы отмечается увеличение роли наукометрии с целью оценки продуктивности и значимости вклада как отдельного ученого, так и всего коллектива научного учреждения [1, 2, 3]. Анализ публикационной активности научных организаций регламентирован рядом документов, изданных в 2009-2010 гг. Российской академией наук и Правительством Российской Федерации (РФ). С 2012 года публикационная активность научно-исследовательских учреждений (НИУ) также оценивается наукометрическими критериями, указанными в ряде программных документов: Указе Президента РФ от 7.05.2012 г. № 599, «Стратегии развития медицинской науки в РФ на период до 2025», «Программе фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013-2020 гг.».

Следовательно, в настоящее время библиометрические критерии оценки публикационной активности рассматриваются как инструменты совершенствования планирования и управления научно-исследовательской работой НИУ [1, 4-6]. Следует отметить, что во многих зарубежных странах наукометрические критерии используются для формирования научно-технической политики, принятия решений о финансировании научных коллективов и исследовательских программ [4, 5].

Ранее проведенные отечественные наукометрические исследования в медицине характери-

зовали публикационный поток НИУ в целом и в контексте их доли среди отечественных публикаций в общем объеме базы данных Web of Science (WoS) и Scopus. Так, в работе Поддубской Е.А. [7] показан рост на 32% годовых объемов российских публикаций по медицине в базе Scopus с 2010 по 2014 гг., что выше среднемирового темпа роста, который составил 26%.

По данным Кураковой Н.Г. [8], в 2011 и 2014 годах наибольший вклад в международный сегмент российского публикационного потока WoS вносили кардиологи, однако к 2014 году их удельный вес существенно снизился (2,12% и 1,58% соответственно). При этом нормированная цитируемость российских публикаций по кардиологии, по данным WoS, в 2014 году по сравнению с 2011 годом увеличилась в два раза, при этом составила всего 0,23 (2014 г.). Для сравнения: по данным Scopus, аналогичный показатель по кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии в 2010-2014 гг. равен 0,43, что говорит о низкой цитируемости российских публикаций по кардиологии.

Реже проводились библиометрические исследования в отечественной медицине по ее отраслям: травматологии и ортопедии [9], курортологии [1]. Однако данные исследования оценивали положение одного НИУ относительно других себе подобных по состоянию на определенный момент времени. При этом не изучалась динамика изменений основных наукометрических критериев.



Проведенные ранее исследования публикационной активности научных организаций экономического профиля, подведомственные Федеральному агентству научных организаций России, показали, что в российском индексе научного цитирования (РИНЦ) имеются инструменты оценки эффективности деятельности научных организаций как альтернатива международным базам, которые не позволяют в полной мере оценить результаты научной деятельности российских научных организаций и ученых по причине их низкой представленности в международных индексах цитирования [5].

### Цель исследования

Провести анализ динамики наукометрических показателей НИУ кардиологического и кардиохирургического профиля по данным РИНЦ.

### Материал и методы

Источник информации – Российский индекс научного цитирования, Science Index для организаций по состоянию на 01.04.2016 года. Для настоящего исследования из всех организаций, зарегистрированных в РИНЦ, были выбраны 6 НИУ кардиологического и кардиохирургического профиля: Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева (НЦ ССХ, г. Москва), Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии (ТомНИИК, г. Томск), Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина (ННИИ ПК,

Таблица 1

Динамика количества статей кардиологических НИУ за 2010-2015 гг.

№	НИУ	Года исследования								
		2010	2011	2012	2013	2014	2015	Сумма статей 2010-2015	Рост количества статей 2010/2015	Рост доли 2010/2015*
1	НЦ ССХ	773	686	612	698	584	552	3905	-28,5%	-31,2%
2	ТомНИИК	197	252	242	273	272	234	1470	+18,7%	+14,4%
3	ННИИ ПК	130	173	218	285	269	302	1377	+132,3%	+123,8%
4	НИИ КПССЗ	138	195	217	265	248	247	1310	+79%	+72,5%
5	РКНПК	200	214	196	187	159	167	1123	-16,5%	-19,5%
6	СарНИИК	14	42	40	26	45	5	172	-64,2%	-65,6%
	Итого	1452	1562	1525	1734	1577	1507	9357	+3,8%	-

Примечание. Рост доли 2010/2015 – динамика роста доли статей конкретного НИУ в общем объеме статей всех изучаемых НИУ в 2010 и 2015 гг.

г. Новосибирск), Российский кардиологический научно-производственный комплекс (РКНПК, г. Москва), Саратовский НИИ кардиологии (СарНИИК, г. Саратов), НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ, г. Кемерово).

Изучались следующие показатели по годам исследования: «Число статей в журналах», «Число статей в журналах, входящих в «Web of Science или Scopus», «Число цитирований статей за последние 5 лет», «Число просмотров публикаций за год». Рассчитывалась доля статей в журналах, входящих в «Web of Science или Scopus, от общего числа статей за изучаемый период.

Также изучались рассчитанные РИНЦ показатели: «Среднее число публикаций в расчете на 1 автора», «Среднее число цитирований в расчете на 1 публикацию», «Среднее число цитирований в расчете на 1 автора», индекс Хирша и I-индекс организации.

### Результаты

В целом по изучаемым НИУ прирост количества статей с 2010 г. к 2015 г. составил 3,8% с максимумом в 2013 г. и минимумом в 2010 г. (таблица 1). Наиболее высокая динамика роста количества статей отмечена у ННИИ ПК (в 2,3 раза) и НИИ КПССЗ (в 1,8 раза). В свою очередь, в НЦ ССХ и РКНПК отмечено снижение количества статей на 28,5% и 16,5% соответственно. Несмотря на это, НЦ ССХ остался лидером по числу опубликованных статей за все годы наблюдения.

При изучении вклада каждого кардиологического НИУ в общую сумму всех статей за год в динамике с 2010-го к 2015 году отмечено (таблица 1), что максимально свою долю в общем потоке статей увеличили ННИИ ПК (в 2,2 раза), НИИ КПССЗ (в 1,6 раза). В НЦ ССХ произошло снижение удельного веса статей (в 1,4 раза), однако

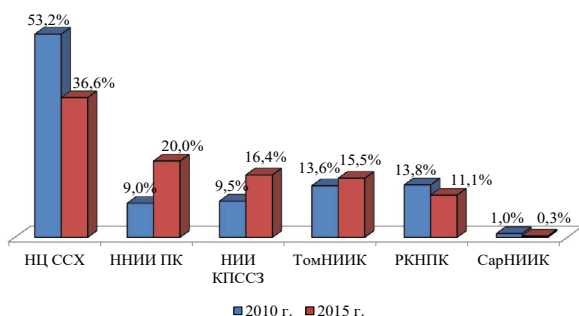


Рисунок 1. Динамика доли статей конкретного НИУ от общего количества статей в 2010 и 2015 гг.

Таблица 2

Динамика количества статей кардиологических НИУ в журналах, входящих в WoS и Scopus, за 2010-2015 гг.

№	НИУ	Года исследования							Сумма статей 2010-2015	Рост количества статей 2010/2015	Рост доли 2010/2015*
		2010	2011	2012	2013	2014	2015				
1	РКНПК	105	112	115	81	77	74	564	-29,5%	-49,5%	
2	ННИИ ПК	32	37	44	82	100	113	408	+253,1%	+154,8%	
3	НЦ ССХ	67	80	49	54	57	55	362	-17,9%	-40,8%	
4	ТомНИИИК	42	32	67	66	77	70	354	+66,7%	+20,2%	
5	НИИ КПССЗ	24	30	53	70	58	63	298	+162,5%	+89,4%	
6	СарНИИИК	2	8	9	8	7	2	36	0,0%	-27,9%	
	Итого	272	299	337	361	376	377	2022	+38,6%	-	

Примечание. Рост доли 2010/2015 – динамика роста доли статей конкретного НИУ в общем объеме статей всех изучаемых НИУ в 2010 и 2015 гг.

Наиболее значимое увеличение доли в общем потоке статей (таблица 2), индексируемых в зарубежных базах, с 2010 к 2015 году отмечено в ННИИ ПК (в 2,5 раза) и в НИИ КПССЗ (в 1,9 раза). Наиболее выражено удельный вес статей снизился у РКНПК и НЦ ССХ (в 1,9 и 1,6 раза соответственно). При этом лидером по доли статей, индексируемых в зарубежных базах, в 2015 году стал ННИИ ПК (рисунок 2).

В целом показатель «Количество цитирований статей за последние 5 лет» увеличился в 2,7 раза (таблица 3), и у всех НИУ прослеживается его положительная динамика. Максимальное увеличение (в 10,9 раза) отмечено в НИИ КПССЗ и ННИИ ПК.

наблюдается наибольший удельный вес в общем объеме опубликованных статей за 2015 год (рисунок 1). Динамика количества статей СарНИИИК зигзагообразная, что не позволяет качественно оценить динамику его публикационной активности.

Количество статей в журналах, входящих в WoS и Scopus, по всем изучаемым НИУ с 2010 г. к 2015 г. увеличилось на 38,6% (таблица 2), минимальное количество статей отмечено в 2010 году, максимальное – в 2015 г.

Положительная динамика количества статей, индексируемых в зарубежных базах, отмечается только у «сибирских» кардиологических НИУ и наиболее выражена – в ННИИ ПК (в 3,5 раза) и НИИ КПССЗ (в 2,6 раза). Как и по общему количеству статей у НЦ ССХ и РКНПК отмечается снижение статей, индексируемых в зарубежных базах (на 29,5% и 17,9% соответственно).

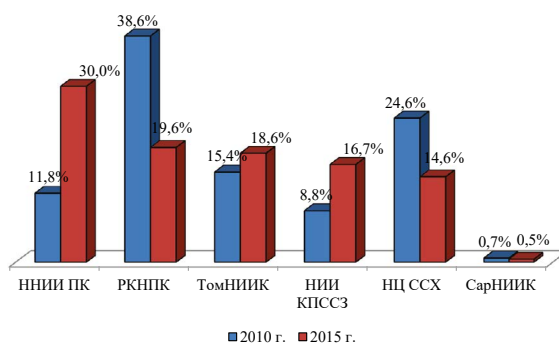


Рисунок 2. Динамика доли статей конкретного НИУ в журналах, входящих в WoS и Scopus, от общего количества статей в 2010 и 2015 гг.

Таблица 3

Динамика количества цитирований статей кардиологических НИУ за последние 5 лет за 2010-2015 гг.

№	НИУ	Года исследования						Сумма цитирований 2010-2015	Рост количества цитирований 2010/2015	Рост доли 2010/2015*
		2010	2011	2012	2013	2014	2015			
1	РКНПК	910	1038	1651	1813	2144	1861	9417	+104,5%	-24,4%
2	НЦ ССХ	438	592	512	617	691	762	3612	+74,0%	-35,6%
3	ТомНИИК	345	475	554	606	719	751	3450	+117,7%	-19,5%
4	ННИИ ПК	79	190	402	700	774	864	3009	+993,7%	+304,6%
5	НИИ КПССЗ	59	86	124	280	527	646	1722	+994,9%	+305,0%
6	СарНИИК	23	42	65	103	118	128	479	+456,5%	+105,9%
	Итого	1854	2423	3308	4119	4973	5012	21689	+170,3%	-

Примечание. Рост доли 2010/2015 – динамика роста доли цитирований конкретного НИУ в общем объеме цитирований всех изучаемых НИУ в 2010 и 2015 гг.

Наибольшее «Количество цитирований статей за последние 5 лет», по данным за 2015 год, отмечено в РКНПК (1861). Выявлена разнонаправленная динамика темпа роста данного показателя у каждого НИУ в общем количестве цитирований. Так, в РКНПК, НЦ ССХ и ТомНИИК произошло снижение на 24,4%, 35,6% и 19,5% соответственно, а в НИИ КПССЗ, ННИИ ПК и в СарНИИК – увеличение на 305,0%, 304,6% и 105,9% соответственно (рисунок 3).

Показатель, характеризующий интерес читателей к научной продукции, – «Количество просмотров публикаций в РИНЦ», представлен в таблице 4. У всех изучаемых исследователь-

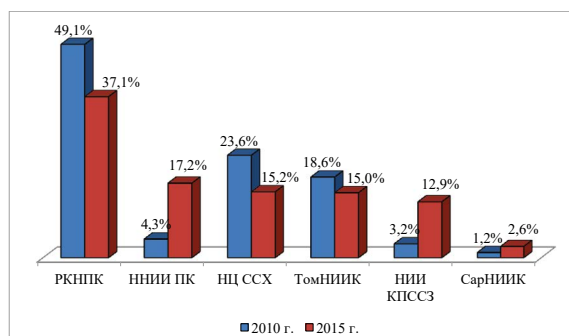


Рисунок 3. Динамика доли цитирований статей за последние 5 лет конкретного НИУ от общего объема цитирований в 2010 и 2015 гг.

Таблица 4

Динамика количества просмотров публикаций кардиологических НИУ

№	НИУ	Года исследования						Сумма просмотров 2010-2015	Рост количества просмотров 2010/2015	Рост доли 2010/2015*
		2010	2011	2012	2013	2014	2015			
1	НЦ ССХ	18603	10810	10769	17866	39125	30624	127797	+64,6%	-10,0%
2	ТомНИИК	10398	7645	9085	13883	21884	17792	80687	+71,1%	-6,4%
3	РКНПК	9909	7029	7841	12055	10930	12640	60404	+27,6%	-30,2%
4	ННИИ ПК	6309	4846	5923	8626	10463	14375	50542	+127,8%	+24,6%
5	НИИ КПССЗ	1486	1770	3371	7434	9746	10893	34700	+633,0%	+300,9%
6	СарНИИК	1235	756	975	1588	1888	1338	7780	+8,3%	-40,8%
	Итого	47940	32856	37964	61452	94036	87662	361910	+82,9%	-

Примечание. Рост доли 2010/2015 – динамика роста доли просмотров публикаций конкретного НИУ в общем объеме просмотров публикаций всех изучаемых НИУ в 2010 и 2015 гг.

ских организаций отмечен рост количества просмотров с наиболее выраженным увеличением у НИИ КПССЗ (в 7,3 раза) и ННИИ ПК (в 2,2 раза). Лидер по просмотру публикаций в РИНЦ – НЦ ССХ. Все НИУ, кроме ННИИ ПК и НИИ КПССЗ, показали убыль своей доли в общем объеме количества просмотров публикаций (рисунок 4).

Другие наукометрические показатели и индексы представлены в таблице 5. Лидерами по доле статей, индексируемых в международных базах, являются РКНПК и ННИИ ПК (50,2% и 29,6% соответственно), по показателю «Среднее число публикаций в расчете на 1 автора» – НЦ

Таблица 5

#### Наукометрические показатели НИУ кардиологического профиля по данным РИНЦ

№	НИУ	Доля статей в WoS/Scopus	Среднее число			Индексы	
			публикаций в расчете на 1 автора	цитирований в расчете на 1 публикацию	цитирований в расчете на 1 автора	Хирша	I
1	РКНПК	50,2%	2,12	5,26	11,15	78	21
2	НЦССХ	9,2%	7,16	0,51	3,68	40	13
3	ТомНИИК	24,1%	4,08	1,23	5,02	35	12
4	ННИИ ПК	29,6%	5,18	1,75	9,08	24	14
5	НИИ КПССЗ	22,7%	5,56	1,13	6,30	17	9
6	СарНИИК	20,9%	3,15	1,75	5,53	16	7

ССХ (7,16) и НИИ КПССЗ (5,56), по среднему числу цитирований в расчете на 1 публикацию и 1 автора – РКНПК (5,26 и 11,15 соответственно) и ННИИ ПК (1,75 и 9,08 соответственно).

Максимальные наукометрические индексы отмечены у РКНПК. В частности, индекс Хирша равен 78, т.е. 78 статей РКНПК были процитированы не менее 78 раз каждая; I-индекс равен 21, т.е. 21 ученый РКНПК имеет индекс Хирша не менее 21.

Таблица 6

#### Итоговая таблица рангов кардиологических НИУ по показателям публикационной активности в сумме за 2010-2015 года

№	НИУ	Сумма статей	Сумма статей, входящих в WoS и Scopus	Сумма цитирований статей за последние 5 лет	Сумма просмотров публикаций	Сумма рангов	Средний ранг
1	НЦССХ	1	3	2	1	7	1,75
2	РКНПК	5	1	1	3	10	2,5
3	ТомНИИК	2	4	3	2	11	2,75
4	ННИИ ПК	3	2	4	4	13	3,25
5	НИИ КПССЗ	4	5	5	5	19	4,75
6	СарНИИК	6	6	6	6	24	6

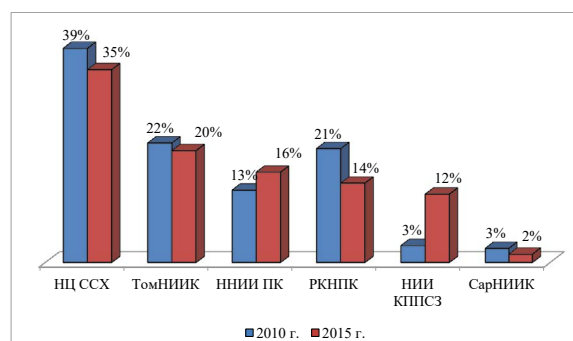


Рисунок 4. Динамика доли просмотров публикаций конкретного НИУ от общего объема просмотров публикаций в 2010 и 2015 гг.

Таблица 7

**Итоговая таблица рангов кардиологических НИУ по показателям публикационной активности в динамике с 2010 к 2015 году**

№	НИУ	Сумма статей	Сумма статей, входящих в WoS и Scopus	Сумма цитирований статей за последние 5 лет	Сумма просмотров публикаций	Сумма рангов	Средний ранг
1	ННИИ ПК	1	1	2	2	6	1,5
2	НИИ КПССЗ	2	2	1	1	6	1,5
3	ТомНИИК	3	3	4	3	13	3,25
4	СарНИИК	(6)*	(4)*	3	6	19	4,75
5	НЦССХ	(5)*	(5)*	6	4	20	5
6	РКНПК	(4)*	(6)*	5	5	20	5

*Примечание.* \* – в скобках отмечены ранги тех НИУ, которые показали отрицательную динамику.

наиме роста публикационной активности лидируют ННИИ ПК (наибольшая динамика роста общего количества статей и статей в журналах WoS/Scopus) и НИИ КПССЗ (наибольшая динамика роста цитирований статей за последние 5 лет и просмотров публикаций).

Следует также отметить ТомНИИК, который показал второе ранговое место по сумме всех статей и количеств просмотров публикаций и, пусть не максимальный, но стабильный рост изучаемых наукометрических показателей.

### Обсуждение

Результаты анализа динамики наукометрических показателей по данным РИНЦ показали в среднем незначительный рост (+3,8%) общего количества статей кардиологических и кардиохирургических НИУ. Однако отмечено увеличение более чем на треть количества статей, индексируемых в базах WoS и Scopus, что говорит о благоприятной тенденции включения российских кардиологических НИУ в международное информационное пространство. Полученные результаты согласуются с данными [7], по которым отмечен рост на 32% российских публикаций по медицине в базе Scopus за аналогичный период.

Выявлена разнонаправленная динамика публикационной активности: снижение количества статей в двух НИУ (НЦ ССХ и РКНПК) и рост в трех (ННИИ ПК, НИИ КПССЗ, ТомНИИК). На этом фоне «сибирские» НИУ к 2015 году увеличили свою долю в общем объеме опубликованных статей.

У всех НИУ за последние 5 лет отмечен рост цитирований статей и просмотров публикаций. Динамика вклада каждого НИУ в общий поток цитирований и просмотров публикаций схожа с соответствующей динамикой числа статей, также отмечено снижение удельного веса у «столичных» кардиологических НИУ и рост в ННИИ ПК, НИИ КПССЗ и СарНИИК.

В целом только ННИИ ПК, НИИ КПССЗ и ТомНИИК показали положительную динамику по всем изучаемым показателям публикационной активности. По мнению [10], на фоне непростой социально-экономической ситуации в стране и реформы отечественной науки «сибирские» НИУ смогли побороть «синдром провинциализма», повысив свою роль в системе научно-медицинских учреждений кардиологического профиля.

Обращает на себя внимание значимый разброс средних значений наукометрических показателей, рассчитанных РИНЦ. Например, разброс значений показателя «среднее число цитирований в расчете на одну публикацию» – 10,3 раза, «среднее число публикаций в расчете на одного автора» составил 3,3 раза, «Среднее число цитирований в расчете на одного автора» – 3 раза.

Следует заметить, что РКНПК, не являясь лидером по общему количеству статей, имеет наибольшее количество цитирований статей за последние 5 лет и, соответственно, максимальные наукометрические показатели (Хирша, I-индекс, среднее число цитирований на одного автора и публикацию) среди всех кардиологических НИУ.

## Выводы

Динамика наукометрических показателей научно-исследовательских учреждений кардиологического и кардиохирургического профиля характеризуется, с одной стороны, незначительным увеличением общего количества опубликованных статей, а с другой стороны – значимым ростом числа статей в журналах, индексируемых в Web of Science и Scopus. В общем объеме публикационного потока выраженный рост показали научно-исследовательские учреждения сибирского региона.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Steinbeck G.* Should radiofrequency current ablation be performed in asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome? *Pacing Clin Electrophysiol.* 1993; 16 (3 Pt 2):649-652.
2. *Wellens H. J.* When to Perform Catheter Ablation in Asymptomatic Patients With a Wolff-Parkinson-White Electrocardiogram. *Circulation* 2005; 112: 2201-2216.
3. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта: клиника, диагностика, лечение. М.: ИД «Мед-практика-М»;2014.
4. *Sharma A.D., Klein G.J., Guiraudon G.M., Milstein S.* Atrial fibrillation in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome: incidence after surgical ablation of the accessory pathway. *Circulation* 1985; 72(1) :161-169.
5. *Klein G.J., Bashore T.M., Sellers T.D., Pritchett E.L., Smith W.M., Gallagher J.J.* Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 1979; 301(20):1080-1085.
6. *Fitzsimmons P.J., McWhirter P.D., Peterson D.W., Krueger W.B.* The natural history of Wolff-Parkinson-White syndrome in 228 military aviators: a long-term follow-up of 22 years. *Am Heart J.* 2001; 142(3):530-536.
7. *Klein G.J., Prystowsky E.N., Yee R., Sharma A.D., Laupacis A.* Asymptomatic Wolff-Parkinson-White. Should we intervene? *Circulation* 1989; 80(6):1902-1905.

Статья поступила 08.07.2016.

Для корреспонденции:  
**Крючков Дмитрий Владимирович**  
 Адрес: 650002, г. Кемерово,  
 Сосновый бульвар, д. 6  
 Тел. 8(3842) 64-42-40,  
 E-mail: kruchdv@kemcardio.ru

For correspondence:  
**Kruchkov Dmitry**  
 Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo, 650002,  
 Russian Federation  
 Tel. 8(3842) 64-42-40,  
 E-mail: kruchdv@kemcardio.ru



# ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

## ORIGINAL ARTICLES

УДК 612.171.6:612.176.2: 612.176.4

### КАТЕТЕРНАЯ АБЛАЦИЯ ПРИ СИНДРОМЕ ВОЛЬФА-ПАРКИНСОНА-УАЙТА НА ФОНЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

**Е.А. ХОМЕНКО, С.Е. МАМЧУР, Н.С. БОХАН, М.П. РОМАНОВА, Т.Ю. ЧИЧКОВА**  
*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия*

Рассматривается случай проведения катетерной абляции левостороннего дополнительного предсердно-желудочкового соединения на фоне некупируемого пароксизма фибрилляции предсердий.

**Ключевые слова:** синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, катетерная абляция.

### CATHETER ABLATION IN WOLFF-PARKINSON-WHITE SYNDROME ON A BACKGROUND OF UNCONTROLLABLE PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION

**E.A. KHOMENKO, S.E. MAMCHUR, N.S. BOKHAN, M.P. ROMANOVA,  
T.YU. CHICHKOVA**

*Federal State Budgetary Scientific Institution 'Research institute for complex issues of cardiovascular diseases', Kemerovo, Russia*

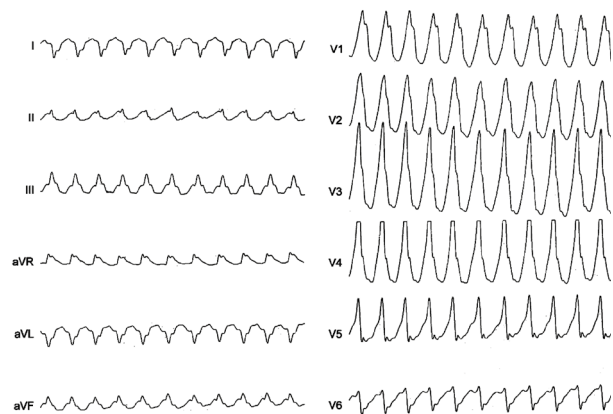
The report describes the case of a catheter ablation of left-sided accessory pathway on a background of uncontrollable paroxysmal atrial fibrillation.

**Keywords:** Wolff-Parkinson-White syndrome, catheter ablation.

Катетерная радиочастотная абляция (РЧА) при синдроме преэкситации желудочков является распространенной и рутинной методикой, продемонстрировавшей свою эффективность и безопасность. Не вызывает сомнений наличие показаний к проведению подобного вмешательства у пациентов с манифестирующим синдромом Wolff-Parkinson-White (WPW), поскольку данный вид патологии предполагает наличие и ЭКГ-изменений, и клинически значимых нарушений ритма сердца. Сложности с выбором тактики лечения возникают в случаях так называемого «феномена» WPW – состояния, когда пациент не жалуется на наличие аритмий, присущих синдрому, считает себя здоровым, а в поле зрения кардиолога попал после случайного проведения ЭКГ [1]. Тем не менее, данные, учитывающие многочисленные публикации о непредсказуемости течения «феномена» WPW, в частности дебюта возникновения нарушений ритма в виде жизнеугрожающих гемодинамически значимых пароксизмов, привели к изменению тактики ведения таких пациентов в пользу активного хирургического лечения [2].

Приводим клинический случай, демонстрирующий возможности катетерной абляции при длительно существующем феномене WPW.

Пациент Л., 51 год, поступил в клинику НИИ КПССЗ г. Кемерово переводом из кардиологического отделения городского стационара, куда, в свою очередь, был госпитализирован экстренно. Поводом для госпитализации послужило развитие обморочного состояния на фоне нарушения ритма сердца. На основании данных ЭКГ нару-

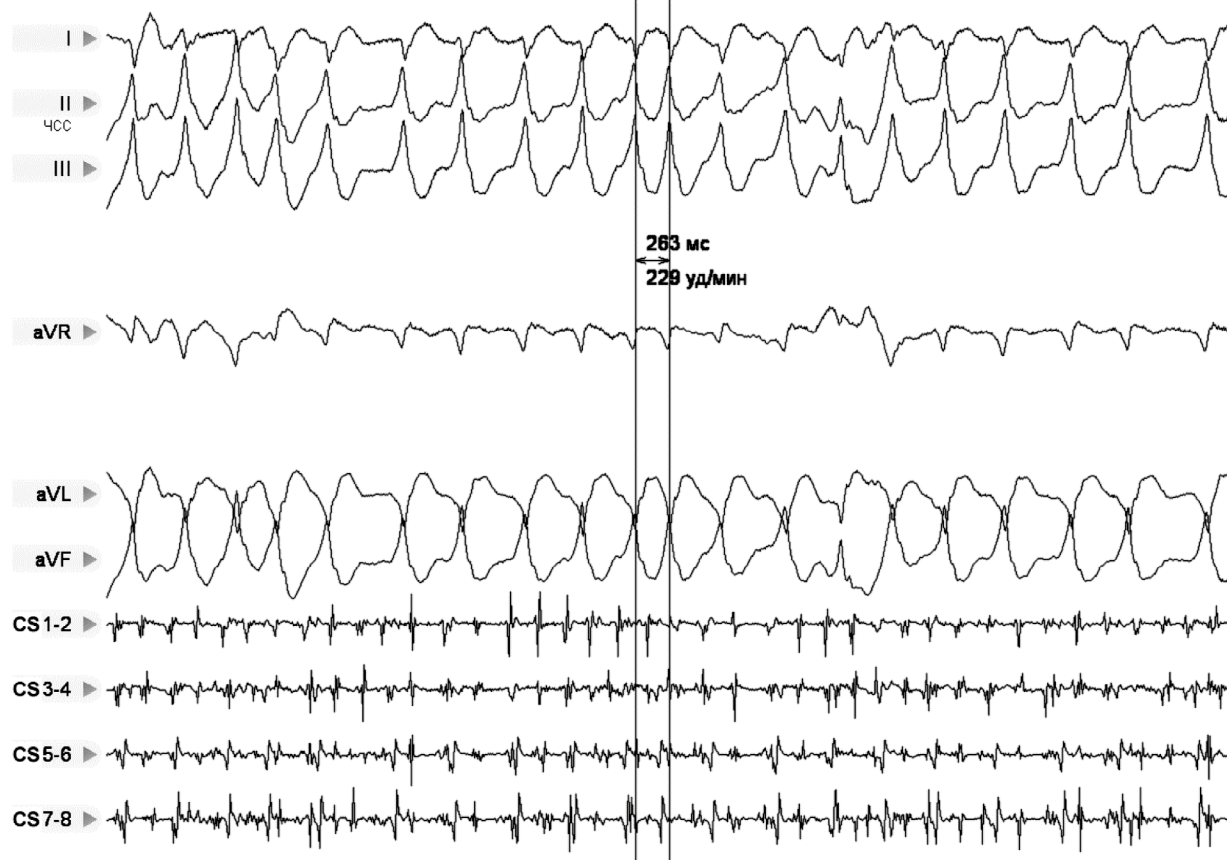


**Рисунок 1.** ЭКГ в 12 отведениях пациента Л.: тахикардия с широкими комплексами QRS с ЧСС 225 уд/мин

шение ритма расценено как желудочковая тахикардия (рис. 1).

В экстренном порядке выполнена электроимпульсная терапия с восстановлением синусового ритма. На синусовом ритме выявлены признаки синдрома преэкситации желудочков, соответствующие синдрому WPW. В этой связи вид нарушенный ритма по ЭКГ расценен нами как трепетание предсердий (возможно, крупноволновая фибрилляция предсердий) с антеградным проведением на желудочки через дополнительное предсердно-желудочковое соединение (ДПЖС).

Известно, что ранее пациент жаловался на непродолжительные эпизоды нарушений ритма сердца, но без гемодинамических нарушений и электрокардиографического подтверждения. О наличии у него изменений по ЭКГ информирован не был.



**Рисунок 2.** Минимальный R-R соответствует ЧСС 229 уд/мин, средняя ЧСС около 200 уд/мин. В отведениях CS1-2 – CS7-8 (биполярные электрограммы с электрода в коронарном синусе) регистрируется фибрилляция предсердий

Несмотря на достаточно стабильное состояние пациента, было принято решение восстановить синусовый ритм методом ЭИТ. В пользу принятия такого решения приведены следующие аргументы: определение локализации ДПЖС на фоне ФП затруднительно, а фармакологическое купирование ФП может

При поступлении на фоне синусового ритма состояние пациента стабильное, удовлетворительное. Физикальные данные и лабораторные исследования не имеют отклонений от нормы.

В условиях рентгеноперационной пациенту проведена процедура внутрисердечного электрофизиологического исследования (ЭФИ). Исходно синусовый ритм с признаками предвозбуждения желудочков. ЭФИ начато стандартно с проведения диагностического электрода в венечный синус сердца для записи потенциалов левых предсердия и желудочка. При манипуляциях в сердце механически срыв ритма на устойчивую ФП с широкими QRS комплексами, сопоставимыми по морфологии с амбулаторной записью ЭКГ на рис. 1. Форма комплексов QRS при этом соответствует максимальной степени предвозбуждения желудочков (рис. 2).

изменить электрофизиологические свойства ДПЖС вплоть до его блокирования, что сделает дальнейшее проведение диагностического исследования невозможным. Разрядом дефибриллятора 250 Дж ФП купирована всего на два синусовых комплекса с последующим срывом на ФП вновь. С целью профилактики раннего

рецидива ФП все же введена низкотерапевтическая доза кордарона 150 мг в/в, однако эффект сохранения синусового ритма после повторной кардиоверсии присутствовал только в виде 6 си-

нусовых сокращений. Тем не менее, этого хватило для изучения электрограмм на электроде в коронарном синусе, что позволило точно определить локализацию ДПЖС (рис. 3).



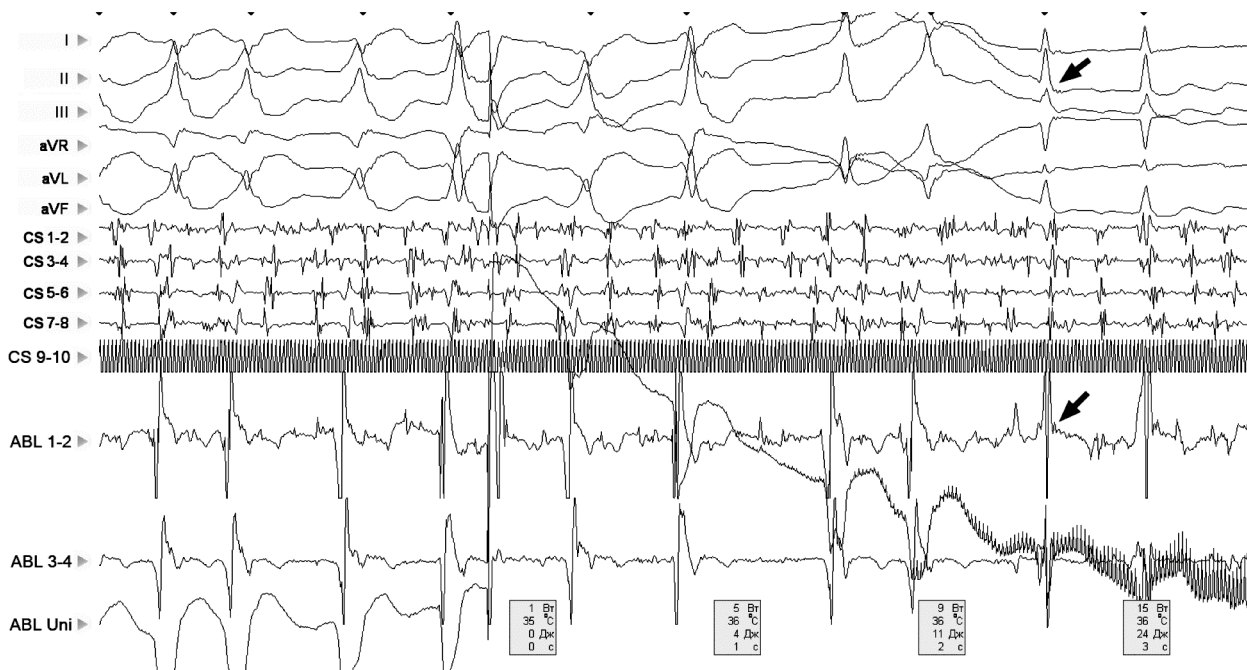
**Рисунок 3. Панель А – неустойчивый синусовый ритм с дальнейшей спонтанной индукцией ФП. Панель Б – этот же эпизод синусового ритма на скорости 100 мм/с. Стрелкой указано слияние предсердной и желудочковой активации на паре электродов CS3-4, что свидетельствует о близком расположении ДПЖС, соответствующему левосторонней боковой локализации**

Учитывая ранее указанные ограничения дальнейшего введения антиаритмических препаратов, принято решение провести РЧА ДПЖС

с позиционированием абляционного электрода, ориентируясь преимущественно на рентгеноанатомические данные. Катетеризирована бе-

дренная артерия и ретроградно трансортально проведен абляционный электрод в левый желудочек. Электрод установлен в непосредствен-

ной близости от пары CS3-4 катетера в коронарном синусе. На второй по счету аппликации ДПЖС был устранен (рис. 4).



**Рисунок 4.** Стрелками указан момент блокирования проведения по ДПЖС на третьей секунде воздействия, выразившийся в сужении комплекса QRS, т.е. исчезновении данных за предвозбуждение и урежение ЧСС на фоне ФП, за счет сохраняющего проведения на желудочки по атриовентрикулярному соединению. ABL 1-2 и ABL 3-4 биполярные электрограммы с абляционного электрода; ABL Uni – униполярная электрограмма с абляционного электрода

Разрядом дефибрилятора восстановлен стабильный синусовый ритм. Антеградная точка Венкебаха – 120 уд/мин, что свидетельствует об умеренной дисфункции атриовентрикулярного узла. Ретроградное проведение отсутствует.

### Обсуждение

Представленный клинический случай представляет интерес с двух позиций. Во-первых, сам факт сложности устранения проведения по ДПЖС на фоне ФП, поскольку для точного определения локализации необходимо на синусовом ритме тщательно проанализировать предсердные и желудочковые электрограммы правых и левых отделов сердца в зоне фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов. Именно сопоставление этих данных с данными рентгенанатомии позволяет точно позиционировать абляционный электрод в зоне интереса [3]. В данном случае суждение о локализации ДПЖС (в итоге верное) было вынесено на основании анализа поверхностной ЭКГ пациента и весьма ограниченного количества левосторонних предсердно-же-

лудочковых электрограмм, зафиксированных на нескольких синусовых сокращениях. Дальнейшая РЧА проводилась при наличии только рентгенологической половины информации, а электрограмма с дистального полюса абляционного электрода не позволяла судить о временном соотношении предсердной и желудочковой активации и лишь указывала на близость к фиброзному кольцу митрального клапана.

К недостаткам проведенного вмешательства можно отнести неполноценно проведенное ЭФИ в силу объективной причины: наличие некупируемой ФП на момент процедуры. Осталось неизвестным наличие или отсутствие у пациента исходного ретроградного проведения по ДПЖС, хотя с точки зрения дальнейшего прогноза течения аритмии эта информация ценности уже не имеет. Отдельного обсуждения требует вопрос о необходимости проведения этому пациенту РЧА по поводу ФП, поскольку нами было принято решение не проводить абляцию ввиду отсутствия угрозы для жизни пациента и ожидаемого отсутствия ФП в дальнейшем.

Что касается второго аспекта этого случая,



то наглядно продемонстрирована ошибочность суждения, что «феномену» WPW присуще доброкачественное течение. Данный пациент в течение длительного времени не жаловался на наличие нарушений ритма. Редкие эпизоды перебоев в работе сердца не доставляли беспокойств пациенту, не были документированы, следовательно, пациент не попал в поле зрения кардиолога. Определяющим фактором для изменения тактики ведения данного пациента могло бы служить обнаружение признаков синдрома WPW при рутинной записи ЭКГ, однако данная информация в медицинской документации пациента отсутствовала. Дебют заболевания с пароксизма фибрилляции предсердий резко и отрицательно изменил клиническое течение процесса. Известно, что встречаемость фибрилляции предсердий у пациентов с синдромом WPW намного выше чем в общей популяции (до 30%), что связано с различными факторами: изменения архитектоники миокарда в близости от ДПЖС, изменение электрофизиологических свойств миокарда предсердий, спонтанной трансформации наджелудочковой тахикардии в ФП [4]. В свою очередь, ответ желудочков сердца на фоне ФП при наличии ДПЖС характеризуется более высокой частотой, что связано с более коротким эффективным рефрактерным периодом ДПЖС в отличие от специализированной проводящей системы. Подобный аномально высокий ответ желудочков при ФП может легко трансформироваться в фибрилляцию желудочков [5].

В настоящем сообщении мы пытаемся указать на возможность недооценки потенциальной возможности развития жизнеугрожающей аритмии (наличие «феномена» WPW) у условно здорового человека. По данным литературы, риск развития внезапной сердечной смерти при синдроме WPW достигает 0,6% в год, при «феномене» WPW – до 0,1% [6,7]. Хотя показания к РЧА при асимптомных формах WPW относятся к классу IIa, считаем, что каждый пациент с выявленными электрокардиографическими признаками преэкситации желудочков должен быть обязательно оценен с позиции необходимости проведения РЧА. По мировым и нашим собственным данным, эффективность

катетерной деструкции ДПЖС приближается к 100%. Поэтому решение не проводить вмешательство может быть принято для пациентов с переходящим «феноменом» WPW и, возможно, для пациентов, у которых, по данным чреспищеводного электрофизиологического исследования, свойства ДПЖС расценены как слабоаритмогенные (длинный эффективный рефрактерный период), а по данным инвазивного исследования, отсутствует ретроградное вентрикуло-атриальное проведение, и имеется анатомическая близость к нормальной проводящей системе.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Steinbeck G.* Should radiofrequency current ablation be performed in asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome? *Pacing Clin Electrophysiol.* 1993; 16 (3 Pt 2):649-652.
2. *Wellens H. J.* When to Perform Catheter Ablation in Asymptomatic Patients With a Wolff-Parkinson-White Electrocardiogram. *Circulation* 2005; 112: 2201-2216.
3. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта: клиника, диагностика, лечение. М.: ИД «Медпрактика-М», 2014 – 160 с.
4. *Sharma A.D., Klein G.J., Guiraudon G.M., Milstein S.* Atrial fibrillation in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome: incidence after surgical ablation of the accessory pathway. *Circulation* 1985; 72(1) :161-169.
5. *Klein G.J., Bashore T.M., Sellers T.D., Pritchett E.L., Smith W.M., Gallagher J.J.* Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 1979; 301(20):1080-1085.
6. *Fitzsimmons P.J., McWhirter P.D., Peterson D.W., Kruyer W.B.* The natural history of Wolff-Parkinson-White syndrome in 228 military aviators: a long-term follow-up of 22 years. *Am Heart J.* 2001; 142(3):530-536.
7. *Klein G.J., Prystowsky E.N., Yee R., Sharma A.D., Laupacis A.* Asymptomatic Wolff-Parkinson-White. Should we intervene? *Circulation* 1989; 80(6):1902-1905.

Статья поступила 16.04.2016.

Для корреспонденции:  
**Мамчур Сергей Евгеньевич**  
 Адрес: 650002, г. Кемерово,  
 Сосновый бульвар, д. 6  
 Тел. 8 (3842) 64-35-38,  
 E-mail: mamchse@kemcardio.ru

For correspondence:  
**Mamchur Sergey**  
 Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo, 650002,  
 Russian Federation  
 Tel. +7 (3842) 64-35-38,  
 E-mail: mamchse@kemcardio.ru

## УРОВЕНЬ КОПЕПТИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

**О. В. ЗИМНИЦКАЯ, М. М. ПЕТРОВА**

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации*

**Цель:** сравнить уровень копептина у практически здоровых добровольцев и у пациентов с ГБ II-III стадии и установить связь копептина с показателями периферической и центральной гемодинамики, показателями липидного спектра.

**Материалы и методы.** Обследовано 32 пациента с гипертонической болезнью (ГБ) II-III стадии и 21 пациент контрольной группы в возрасте от 40 до 66 лет.

Испытуемым были проведены: объективный осмотр, электрокардиография, эхокардиография, биохимический анализ крови, непрямая ангиография, определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Уровень копептина в плазме крови у обследуемых определяли с помощью иммуноферментного анализа на микропланшетном фотометре Zenyth 1100. Был проведен корреляционный анализ, сравнение двух независимых групп по критерию Манна-Уитни. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Установлено, что уровень копептина плазмы, отражающий уровень вазопрессина в плазме крови, у пациентов с ГБ II-III стадии был статистически значимо выше, чем у практически здоровых добровольцев ( $p < 0,05$ ). Установлена статистически значимая прямая корреляция средней силы между уровнем копептина и уровнем триглицеридов (ТГ):  $r = 0,565$ ;  $p = 0,03$ ; уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП):  $r = 0,565$ ;  $p = 0,003$ ; коэффициентом атерогенности:  $r = 0,477$ ;  $p = 0,016$ ; статистически значимая обратная корреляция средней силы между уровнем копептина и уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП):  $r = -0,432$ ;  $p = 0,031$ . Установлена статистически значимая обратная корреляция средней силы между скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и центральным САД:  $r = -0,415$ ;  $p = 0,039$ ; СКФ и центральным пульсовым давлением:  $r = -0,422$ ;  $p = 0,036$ .

**Заключение.** В ходе исследования установлено, что уровень вазопрессина при ГБ резко возрастает. Установлена статистически значимая корреляция копептина с уровнями ТГ, ХСЛПВП, ХСЛПОНП, коэффициентом атерогенности, статистически значимая корреляция СКФ с центральным пульсовым давлением и центральным САД.

**Ключевые слова:** артериальная ригидность, гипертоническая болезнь, вазопрессин, копептин, скорость распространения пульсовой волны

## COPEPTIN LEVEL IN BLOOD PLASMA IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

**O.V. ZIMNITSKAYA, M.M. PETROVA**

*Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky*

**The purpose.** To compare the level copeptin in healthy volunteers and subjects with grade II-III stage and to communicate copeptin with indicators of peripheral and central hemodynamics, lipid spectrum.

**The design and methods.** The study included 32 patients with essential hypertension stage II-III and 21 patients in the control group aged 40 to 66 years. The subjects were conducted: physical examination, electrocardiography, echocardiography, biochemical blood analysis, indirect arteriography, determination of glomerular filtration rate. Copeptin level in blood plasma under investigation was determined by ELISA on microplate photometer Zenyth 1100. Was conducted correlation analysis, the comparison of two independent groups by Mann-Whitney test. Statistically significant were considered differences at  $p < 0.05$ .

**Results.** Established that the level of copeptin plasma, reflecting the level of vasopressin in plasma, in patients with essential hypertension II-III stage was statistically significantly higher than in healthy volunteers ( $p < 0.05$ ). Statistically significant direct correlation between the level copeptin and triglycerides ( $r = 0,565$ ;  $p = 0.03$ ), levels of cholesterol of very low density lipoproteins ( $r = 0,565$ ;  $p = 0.003$ ), atherogenic coefficient ( $r = 0,477$ ;  $p = 0.016$ ), a statistically significant



inverse correlation between the level copeptin and the level of cholesterol high density lipoprotein ( $r = -0,432$ ;  $p = 0,031$ ). Statistically significant inverse correlation between glomerular filtration rate and the central systolic blood pressure (SBP) ( $r = -0,415$ ;  $p = 0,039$ ), glomerular filtration rate and central pulse pressure ( $r = -0,422$ ;  $p = 0,036$ ).

**Conclusion.** The study established that the level of vasopressin in essential hypertension increases dramatically. Statistically significant correlation copeptin with the levels of triglycerides, level of cholesterol high density lipoprotein, levels of cholesterol of very low density lipoproteins, atherogenic coefficient, statistically significant correlation of glomerular filtration rate with central pulse pressure and central SPB.

**Key words:** arterial stiffness, hypertension, vasopressin, copeptin, pulse wave velocity

## Введение

Гипертоническая болезнь (ГБ) в Российской Федерации (РФ) и во всем мире является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. В России распространенность артериальной гипертензии составляет 40%, при этом только 5-10% приходится на вторичную гипертензию, а у 90-95 % причиной повышенного артериального давления (АД) является гипертоническая болезнь [10, 12]. В европейских странах вместо термина гипертоническая болезнь употребляется термин эссенциальная гипертензия [7].

В настоящее время сформулировано несколько теорий патогенеза гипертонической болезни: нейрогенная теория, мембранная теория, теория нейрогуморального дисбаланса. Нейрогенная теория была предложена Георгием Федоровичем Лангом в 1948 году. Согласно этой теории, причиной развития ГБ является хроническая нейропсихическая травма, приводящая к дисфункции сосудодвигательного центра [7]. Во многих исследованиях, проведенных в разные годы Schnall P.L., Julius M., Koskenvuo M. и Cottington E.M., была доказана значимая роль психоэмоциональных факторов в развитии гипертонической болезни [11].

Мембранная теория патогенеза ГБ, сформулированная Ю.В. Постновым и С.Н. Орловым, заключается в том, что имеется генетически обусловленный дефект плазматических мембран, вызывающий нарушение транспорта кальция через плазматические мембраны. Это приводит к накоплению кальция в цитоплазме гладкомышечных клеток и кардиомиоцитов, повышению чувствительности этих клеток к нервным и гуморальным факторам и, как следствие, к повышению АД. Суть теории нейрогуморального баланса заключается в нарушении баланса между вазоконстрикторами и проагрегантами, с одной стороны, и вазодилататорами и антиагрегантами, с другой стороны, в сторону преобладания вазоконстрикторов и проагрегантов. В 1991 году V. Dzau и E. Braunwald предложили концепцию сердечно-сосудистого континуума, согласно ко-

торой имеется совокупность патологических процессов в сердечно-сосудистой системе, связанных между собой (атеросклероз, артериальная гипертензия, сахарный диабет), и вариантов их исходов (инфаркт миокарда, инсульт, хроническая сердечная недостаточность), развивающихся на единой патофизиологической основе (нейроэндокринная дисрегуляция, эндотелиальная дисфункция, ремоделирование сердца и сосудов, тромбозы) [7].

Эндотелиальная дисфункция представляет собой нарушение баланса между вазоконстрикторами (эндотелин-1, тромбоксан A2) и вазодилататорами (оксид азота, простагландин) в сторону вазоконстрикторов [4]. При гипертонической болезни эндотелиальная дисфункция проявляется в виде снижения вазодилатирующей функции эндотелия резистивных сосудов из-за дефицита оксида азота [3]. Главная причина дефицита оксида азота при ГБ – разрушение или захват оксида азота свободными радикалами [9].

В патогенезе гипертонической болезни важная роль отводится хронической гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), приводящей к избыточному синтезу ангиотензина II (АII) и альдостерона. АII вызывает вазоконстрикцию артерий и вен, активирует выработку провоспалительных и проатерогенных цитокинов, способствует повышению адгезивного потенциала эндотелия, стимулирует синтез вазопрессина и альдостерона, вызывает инактивацию брадикинина, стимулирует агрегацию тромбоцитов, рост гладкомышечных клеток и коллагенообразование с последующим ремоделированием миокарда и сосудов [3,4,7,9].

В настоящее время не сформулирована единая концепция, объясняющая патогенез ГБ.

Вазопрессин (антидиуретический гормон, АДГ, аргинин-вазопрессин) – пептидный гормон с коротким периодом полураспада, составляющим 16-24 минуты, синтезирующийся в нейронах супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса. Вазопрессин поступает по аксонам нейронов гипоталамуса в заднюю долю гипофиза – нейрогипофиз. Секретция вазопрессина в кровь

происходит под действием различных факторов [1]. По общепризнанному мнению, основными физиологическими эффектами вазопрессина являются антидиуретический и вазопрессорный. Вазопрессин увеличивает реабсорбцию воды в дистальных канальцах и собирательных трубочках нефронов почек, что приводит к удерживанию воды в организме. В физиологических условиях вазопрессорный эффект АДГ выражен незначительно: увеличение секреции АДГ повышает АД не более, чем на 5-10 мм рт.ст. [1]. Вазопрессин вызывает спазм коронарных и периферических артерий, способствует развитию гипертрофии миокарда [6]. Существует 3 типа рецепторов к вазопрессину: V1A, V1B, V2. Рецепторы к вазопрессину являются классическими мембранными рецепторами, связанными с G-белками [1, 14]. Через V1A-рецепторы (AVPR1A), встроенные в мембраны гладкомышечных клеток сосудов, реализуется вазопрессорный эффект вазопрессина [1, 2].

Воздействуя на V1B-рецепторы (AVPR1B) головного мозга, вазопрессин играет роль нейромедиатора [1,14]. Через V2-рецепторы (AVPRV2), локализованные в мембранах клеток собирательных трубочек почек, реализуется антидиуретический эффект вазопрессина [2]. Все это свидетельствует о том, что вазопрессин принимает участие в регуляции артериального давления. Нарушение любого звена регуляции АД может привести к гипертонической болезни и эндотелиальной дисфункции. Ранее вазопрессин, как звено патогенеза ГБ, не исследовался.

В настоящее время определять вазопрессин в плазме крови затруднительно, так как он находится в плазме крови непродолжительное время. Khan S.Q. и соавт. в 2007 году предложили оценивать уровень вазопрессина в крови по его производному – копептину. Копептин является C-концевым фрагментом прогормона вазопрессина [5]. Копептин секретируется в кровь в эквивалентном вазопрессину количестве, но, в отличие от вазопрессина, сохраняется в крови в течение нескольких суток [8, 13]. Уровень копептина ранее исследовался у пациентов с инфарктом миокарда (исследование LAMP), с сердечной недостаточностью [13, 15]. У пациентов с ГБ уровень копептина не изучался.

### Цель исследования

Сравнить уровень копептина у практически здоровых добровольцев и у обследуемых с ГБ II-III

III стадии и установить связь копептина с показателями периферической и центральной гемодинамики, показателями липидного спектра.

### Материалы и методы

Исследование проводилось на базе КГБУЗ «Краевая клиническая больница» и отделения общей врачебной практики Университетской клиники семейной медицины ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (г. Красноярск). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Протокол № 53/2013, 26.12.13).

Было обследовано 32 пациента с ГБ II-III стадии в возрасте от 40 до 66 лет. Из обследования были исключены пациенты с бронхиальной астмой, сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями, заболеваниями почек, эндокринной патологией. Группу контроля составил 21 практически здоровый доброволец. Всеми обследуемыми было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании. У всех пациентов была исключена вторичная артериальная гипертензия на основании анамнеза, объективного осмотра, проведения измерения АД на верхних и нижних конечностях, УЗИ почек и надпочечников, дуплексного сканирования с цветным доплеровским картированием сосудов почек.

Все испытуемые прошли обследование, включающее в себя сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, электрокардиографию, эхокардиографию, биохимический анализ крови. 25 пациентов исследуемой группы прошли непрямую артериографию на артериографе TensioClinic с программным обеспечением TensioMed (Венгрия). С помощью артериографа были измерены скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), центральное систолическое артериальное давление (цСАД, центральное САД), центральное пульсовое давление (цПД), брахиальный и аортальный (ИАао) индексы аугментации.

Уровень копептина в плазме крови у обследуемых контрольной и опытной групп определяли с помощью иммуноферментного анализа на микропланшетном фотометре Zenyth 1100 (Anthos Labtec Instruments GmbH, Австрия). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле СКД-ЕРІ. По Российским рекомен-

дация по диагностике и лечению артериальной гипертензии СРПВ >10 м/сек указывает на субклиническое поражение органов-мишеней [12].

Пациенты основной группы, прошедшие непрямую артериографию, были разделены на 2 группы: пациенты с ГБ II стадии (16%) и пациенты с ГБ III стадии (84 %).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием SPSS 17 и Statistica 6.1 с помощью методов непараметрической статистики. Данные представлены как медиана с указанием 25-го и 75-го квартилей (Me [25;75]). Проведено сравнение двух независимых групп пациентов (контрольная группа, пациенты с ГБ II-III стадии, затем пациенты с ГБ II и пациенты с ГБ III) по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводился с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ . Диаграмма построена с помощью системы Microsoft Excel.

### Результаты и обсуждение

Группы были сопоставимы по возрасту. Средний возраст обследованных пациентов в контрольной группе составил 53,0 [49,5; 59,0] года, в группе пациентов с ГБ II-III стадии – 57,5 [53,0; 61,0] лет. Отдельно сравнивались группа пациентов с ГБ II и группа пациентов с ГБ III стадии, прошедших непрямую артериографию.

В ходе нашего исследования мы установили, что уровень копептина плазмы, отражающий уровень вазопрессина в плазме крови, у пациентов с ГБ II-III стадии был статистически значимо выше, чем у практически здоровых добровольцев ( $p < 0,05$ ), (таблица 1, рис.1).

Уровень копептина у пациентов с ГБ III стадии выше, чем у пациентов с ГБ II стадии, но

Таблица 1

Сравнение обследуемых контрольной группы и группы пациентов с ГБ II-III стадии по критерию Манна-Уитни

	Контрольная группа n=21	Пациенты с ГБ II-III стадии n=32	p
Возраст, лет	53,0 [49,5; 59,0]	57,5 [53,0; 61,0]	0,077
Копептин, пг/мл	101, 238 [80,897; 135;238]	144,122 [95,890; 187,644]	0,038*

Примечание. \* -  $p < 0,05$

эта разница статистически незначима ( $p > 0,05$ ). У пациентов с ГБ III стадии СРПВ, центральное систолическое АД, центральное пульсовое давление, брахиальный и аортальный индексы аугментации были статистически значимо выше, чем у пациентов с ГБ II стадии, (таблица 2).

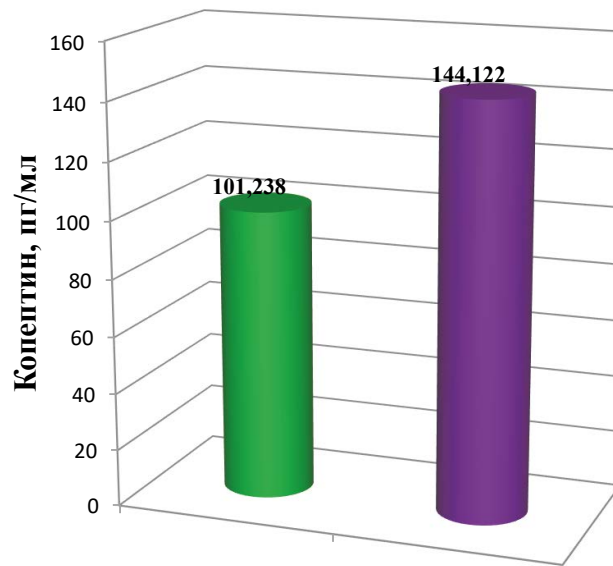


Рисунок 1. Уровень копептина плазмы крови у практически здоровых добровольцев и пациентов с ГБ II-III стадии

■ контрольная группа  
■ пациенты с ГБ II-III стадии

Таблица 2

Сравнение пациентов с ГБ II стадии и пациентов с ГБ III стадии, прошедших непрямую артериографию, по критерию Манна-Уитни

	Пациенты с ГБ II стадии n=4	Пациенты с ГБ III стадии n=21	p
Возраст, лет	58 [51;60]	58 [53;61]	0,685
Копептин, пг/мл	126,322 [97,331; 180,216]	151,097 [95,890; 210,030]	0,535
Офисное САД, мм рт. ст.	149 [146; 152]	160 [146; 178]	0,308
Офисное ДАД, мм рт. ст.	93 [90; 96]	94 [87; 102]	0,810
Офисная ЧСС, уд/мин	69,5 [66; 73]	73 [65; 78]	0,631
СРПВ, м/сек	6,63 [5,61; 10,48]	11,36 [9,86; 12,86]	0,032*
цСАД, мм рт.ст.	114,51 [105,83; 117,90]	150,15 [129,68; 163,51]	0,002**

цПД, мм рт.ст.	35,51 [29,35; 46,13]	64,60 [50,07; 70,21]	0,006**
ИА брахиальный, %	-20,99 [-52,13; -4,11]	15,74 [0,23; 24,26]	0,006**
ИАао, %	23,67 [10,46; 30,83]	39,24 [32,67; 42,86]	0,006**
ОХС, ммоль/л	5,25 [4,22; 6,87]	5,24 [4,85; 5,78]	0,941
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,32 [2,67; 4,41]	3,31 [2,87; 3,93]	0,941
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,39 [0,90; 2,00]	1,18 [1,10; 1,34]	1
ТГ, ммоль/л	1,12 [0,83; 1,70]	1,21 [1,01; 2,04]	0,374
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,52 [0,38; 0,78]	0,56 [0,47; 0,93]	0,374
Коэффициент атерогенности	2,82 [2,21; 4,24]	3,29 [2,46; 3,99]	0,553

Примечание. \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$

Офисные САД, ДАД, ЧСС и показатели липидного спектра статистически значимо не отличались у пациентов с ГБ II и III стадии.

В результате проведенного корреляционного анализа установлено, что уровень копептина не зависит от возраста, уровня офисного САД, офисного ДАД, офисной ЧСС, СРПВ, брахиального и аортального индексов аугментации, центрального САД и центрального пульсового давления.

Таблица 3

**Корреляционный анализ у пациентов с ГБ II-III стадии, прошедших непрямоу ангиографию (n=25)**

	Копептин, пг/мл	СКФ
Копептин, пг/мл	1	-0,140
Возраст, лет	-0,194	-0,384
Офисное САД, мм рт.ст.	0,160	-0,333
Офисное ДАД, мм рт.ст.	0,076	-0,193
Офисная ЧСС, уд/мин	0,359	-0,116
СРПВ, м/сек	0,099	-0,384
Центральное САД, мм рт.ст.	-0,088	-0,422*
Центральное ПД, мм рт.ст.	-0,200	-0,415*

ИАао, %	-0,120	-0,038
ИА брахиальный, %	-0,120	-0,038
ОХС, ммоль/л	0,04	0,015
ТГ, ммоль/л	0,565**	-0,320
ХС ЛПНП, ммоль/л	-0,055	0,012
ХС ЛПВП, ммоль/л	-0,432*	0,253
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,565**	-0,320
Коэффициент атерогенности	0,477*	-0,224
Креатинин, мкмоль/л	0,250	-0,633**
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	-0,140	1

Примечание. Данные представлены в виде корреляционных коэффициентов. Выделены значимые корреляции; \*\* - корреляция значима на уровне 0,01; \* - корреляция значима на уровне 0,05

Установлена статистически значимая прямая корреляция средней силы между уровнем копептина и уровнем триглицеридов ( $r = 0,565$ ;  $p = 0,03$ ), уровнем ХС ЛОНП ( $r = 0,565$ ;  $p = 0,003$ ), коэффициентом атерогенности ( $r = 0,477$ ;  $p = 0,016$ ). Таким образом, уровень копептина повышается при повышении уровня триглицеридов, уровня ХС ЛОНП, коэффициента атерогенности.

Установлена статистически значимая обратная корреляция средней силы между уровнем копептина и уровнем ХС ЛПВП ( $r = -0,432$ ;  $p = 0,031$ ). При снижении ХС ЛПВП уровень копептина возрастает.

В результате проведенного корреляционного анализа установлена статистически значимая обратная корреляция средней силы между СКФ и центральным САД ( $r = -0,415$ ;  $p = 0,039$ ), СКФ и центральным пульсовым давлением ( $r = -0,422$ ;  $p = 0,036$ ). При повышении цСАД скорость клубочковой фильтрации снижается.

СКФ не зависит от возраста, уровня копептина, СРПВ, офисного САД, ДАД, ЧСС, брахиального и аортального индексов аугментации, показателей липидного спектра, (таблица 3).

### Выводы

Установлено, что при гипертонической болезни происходит резкое повышение уровня копептина плазмы, отражающего уровень вазопрессина в плазме крови. Это свидетельствует об участии вазопрессина в патогенезе гипертонической болезни. Установлена статистически значимая связь копептина с уровнями ТГ, ХС

ЛПВП, ХС ЛПОНП, коэффициентом атерогенности, статистически значимая корреляция СКФ с центральным пульсовым давлением и центральным САД, что указывает на влияние вазопрессина на липидный обмен. Установлено, что высокое центральное систолическое давление отражает ухудшение функции почек и снижение скорости клубочковой фильтрации.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Вазопрессин: неклассические эффекты и роль в патогенезе ассоциированных с возрастом заболеваний. Эффективная фармакотерапия. 2015; 26: 38-50.  
*Tjuzikov I.A., Kalinchenko S.Ju., Vorslov L.O., Tishova Ju.A. Vazopressin: neklassicheskie jeffekty i rol' v patogeneze associirovannyh s vozrastom zabolevanij. Jeffektivnaja farmakoterapija. 2015; 26: 38-50. [In Russ].*
2. Гринева Е.Н., Цой У.А. Современные возможности в лечении центрального несахарного диабета у взрослых. Русский медицинский журнал. 2010; 18(14): 916-918.  
*Grineva E.N., Coj U.A. Sovremennye vozmozhnosti v lechenii central'nogo nesaharnogo diabeta u vzroslyh. Russkij medicinskij zhurnal. 2010; 18(14): 916-918. [In Russ].*
3. Корякина Л.Б., Пивоваров Ю.И., Курильская Т.Е., Сергеева А.С., Бабушкина И.В. Дисфункция сосудистого эндотелия при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (обзор литературы). Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2013; 2: 165-170.  
*Korjakina L.B., Pivovarov Ju.I., Kuril'skaja T.E., Sergeeva A.S., Babushkina I.V. Disfunkcija sosudistogo jendotelija pri arterial'noj gipertonii i ishemicheskoj bolezni serdca (obzor literatury). Bjulleten' VSNC SO RAMN. 2013; 2: 165-170. [In Russ].*
4. Инжумова А.И., Петрова М.М. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии. Проблемы женского здоровья. 2011; 6(1): 59-66.  
*Inzhutova A.I., Petrova M.M. Rol' jendotelial'noj disfunkcii v formirovanii i progressirovanii serdechno-sosudistoj patologii. Problemy zhenskogo zdorov'ja. 2011; 6(1): 59-66. [In Russ].*
5. Протасов В.Н., Скворцов А.А., Кошкина Д.Е., Нарусов О.Ю., Терещенко С.Н. Использование современных биомаркеров в стратификации риска пациентов с сердечной недостаточностью. Кардиологический вестник. 2014; 4: 100-107.  
*Protasov V.N., Skvortcov A.A., Koshkina D.E., Narusov O.Ju., Tereshhenko S.N. Ispol'zovanie sovremennyh biomarkerov v stratifikacii riska pacientov s serdechnoj nedostatochnost'ju. Kardiologicheskij vestnik. 2014; 4: 100-107. [In Russ].*
6. Кокорин В.А. В.А. Люсов, О.Ю. Шайдюк. Прогностическая значимость повышения активности нейрогуморальных систем у больных инфарктом миокарда. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина, Фармация. 2011; 14(10): 37-43.  
*Kokorin, V.A V.A. Ljusov, O.Ju. Shajdjuk. Prognosticheskaja znachimost' povyshenija aktivnosti nejrogumoral'nyh sistem u bol'nyh infarktomiokarda. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Medicina, Farmacija. 2011; 14(10): 37-43. [In Russ].*
7. Литовский И.А., Гордиенко А.В. Атеросклероз и гипертоническая болезнь: вопросы патогенеза, диагностики и лечения. СПб.: СпецЛит; 2013.  
*Litovskij I.A., Gordienko A.V. Ateroskleroz i gipertonicheskaja bolezni': voprosy patogeneza, diagnostiki i lechenija. SPb.: SpecLit; 2013. [In Russ].*
8. Хафизов Р.Р., Загидуллин Б.И., Загидуллин Н.Ш., Травникова Е.О., Зигидуллин Ш.З. Перспективы применения новых биомаркеров в диагностике острого коронарного синдрома. Практическая медицина. 2012; 5: 89-92.  
*Hafizov R.R., Zagidullin B.I., Zagidullin N.Sh., Travnikova E.O., Zigidullin Sh.Z. Perspektivy primeneniya novyh biomarkerov v diagnostike ostrogo koronarnogo sindroma. Prakticheskaja medicina. 2012; 5: 89-92. [In Russ].*
9. Маянская С.Д., Антонов А.Р., Попова А.А., Гребенкина И.А. Ранние маркеры дисфункции эндотелия в динамике развития артериальной гипертензии у лиц молодого возраста. Казанский медицинский журнал. 2009; 90(1): 32-37.  
*Majanskaja S.D., Antonov A.R., Popova A.A., Grebenkina I.A. Rannie markery disfunkcii jendotelija v dinamike razvitija arterial'noj gipertonii u lic mladogo vozrasta. Kazanskij medicinskij zhurnal. 2009; 90(1): 32-37. [In Russ].*
10. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В., Шальнова С.А., Яровая Е.Б. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2014; 54(10): 4-12.  
*Chazova I.E., Zhernakova Ju.V., Oshhepkova E.V., Shal'nova S.A., Jarovaja E.B. i dr. Rasprostranennost' faktorov riska serdechno-sosudistyh zabolevanij v rossijskoj populjacii bol'nyh arterial'noj gipertoniej. Kardiologija. 2014; 54(10): 4-12 [In Russ].*
11. Петрова М.М., Лака Г.П., Непомнящая Е.А., Чылбак-оол Р.Ч., Зорина Е.В. Стресс и артериальная гипертензия. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003; 2(4): 58-61.

*Petrova M.M., Laka G.P., Nepomnjashhaja E.A., Chylbakool R.Ch., Zorina E.V.* Stress i arterial'naja gipertonija. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2003; 2(4): 58-61. [In Russ].

12. *Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В.* Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Кардиологический вестник. 2015; 10(1): 3-30.

*Chazova I.E., Oshhepkova E.V., Zhernakova Ju.V.* Klinicheskie rekomendacii. Diagnostika i lechenie arterial'noj gipertonii. Kardiologicheskij vestnik. 2015; 10(1): 3-30. [In Russ].

13. *S. Q. Khan, O.S. Dhillon, R.J. O'Brien, Struck J., Quinn P.A., Morgenthaler N.G. et al.* C-Terminal Provasopressin (Copeptin) as a Novel and Prognostic

Marker in Acute Myocardial Infarction. Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) Study. Circulation. 2007; 115 (16): 2103-2110.

14. *Mavani G.P., DeVita M.V., Michelis M.F.* A review of the nonpressor and nonantidiuretic actions of the hormone vasopressin. Front. Med. (Lausanne). 2015; 2: 19. doi: 10.3389/fmed.2015.00019.

15. *Neuhold S., Huelsmann M., Strunk G., Struck J., Adlbrecht C., Gouya G. et al.* Prognostic value of emerging neurohormones in chronic heart failure during optimization of heart failure-specific therapy. Clin Chem. 2010; 56 (1): 121-126. doi: 10.1373/clinchem.2009.125856.

*Статья поступила 06.06.2016.*

*Для корреспонденции:*

**Петрова Марина Михайловна**

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Тел. +7-902-923-02-11,

E-mail: stk99@yandex.ru

*For correspondence:*

**Petrova Marina**

Address: 1, Partizan Zheleznyak st., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

Tel. +7-902-923-02-11,

E-mail: stk99@yandex.ru



## **ВЛИЯНИЕ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ НА РАННИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ**

**К.С. ШАФРАНСКАЯ, М.В. ЗЫКОВ, И.С. БЫКОВА, В.В. КАШТАЛАП, О.К. КУЗЬМИНА,  
С.В. ИВАНОВ, А.Н. СУМИН, О.Л. БАРБАРАШ**

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

**Целью** настоящего исследования явилась сравнительная оценка частоты развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию (КШ) в госпитальном и отдаленном периоде с наличием исходной почечной дисфункции (ПД) и без таковой.

**Материал и методы:** в исследование включено 720 пациентов, прооперированных в 2011-2012 гг. по поводу клинически манифестирующего коронарного атеросклероза. Всем пациентам перед проведением КШ определяли концентрацию креатинина в сыворотке крови и рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD, а также определяли балл по аддитивной шкале риска EuroSCORE.

**Результаты:** в проведенном исследовании в качестве порогового значения СКФ выбран уровень 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, который продемонстрировал значимое влияние на ближайшие исходы у больных, подвергшихся КШ. Выявлены различия в дооперационном клиническом статусе пациентов с наличием и отсутствием ПД. Пациенты со сниженной СКФ чаще имели хроническое заболевание почек в анамнезе, значимое поражение артерий нижних конечностей и экстракраниальных артерий по сравнению с пациентами с нормальной СКФ. В госпитальном периоде выявлено, что среди пациентов с ПД чаще развиваются неблагоприятные сердечно-сосудистые и почечные осложнения. Через год после КШ у пациентов со сниженной СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> чаще возобновляются приступы стенокардии и прогрессирование хронической сердечной недостаточности. При оценке вклада почечной дисфункции, определяемой по уровню СКФ, в развитие неблагоприятного исхода установлено, что только в группе пациентов среднего риска комбинированный неблагоприятный исход развивается чаще среди пациентов ПД по сравнению с пациентами без ПД через 1 год после КШ.

**Заключение:** наличие почечной дисфункции оказывает неблагоприятное влияние на госпитальный исход КШ. В отношении развития отдаленного исхода наличие почечной дисфункции не обладает прогностической ценностью, однако повышает частоту развития стенокардии высокого ФК и хронической сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** коронарное шунтирование, почечная дисфункция, прогноз.

## **IMPACT OF RENAL DYSFUNCTION ON EARLY AND LONG TERM OUTCOMES AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING**

**K. S. SHAFRANSKAYA, M. V. ZYKOV, I. S. BYKOVA, V. V. KASHTALAP, O. S. KUZMINA,  
S. V. IVANOV, A. N. SUMIN, O. L. BARBARASH**

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

The study is **aimed** at the comparative assessment of the incidence of adverse cardiovascular events in the in-hospital and long-term period in patients with initial renal dysfunction (RD) and without it after coronary artery bypass grafting (CABG).

**Material and methods:** 720 patients with clinical manifestations of coronary atherosclerosis, operated on between 2011 and 2012, were included in the study. All patients underwent preoperative measurement of serum creatinine levels, the estimation of glomerular filtration rate (GFR) using the MDRD formula, and the risk scoring using the additive EuroSCORE model.

**Results:** The cut-off value for GFR was set at 60 mL / min / 1.73 m<sup>2</sup> in this study, suggesting significant impact on the patients' outcomes after CABG. There were differences in the preoperative clinical status among the patients with and without RD. Patients with decreased GFR were more likely to have chronic kidney disease, lower extremity

arterial disease, extracranial arterial disease, compared to patients with normal GFR. Patients with RD reported higher rates of adverse cardiovascular and renal complications in the in-hospital period. Patients with decreased GFR < 60 mL / min / 1,73m<sup>2</sup> were more likely to have recurrent angina and progression of chronic heart failure one year after CABG. The assessment of the impact of renal dysfunction, defined by the levels of GFR, on the development of adverse outcome reported that patients with RD in the moderate risk group were more likely to have combined adverse outcome, compared to patients without RD one year after CABG.

**Conclusion:** The presence of renal dysfunction has an adverse impact on the in-hospital outcome after CABG. Renal dysfunction had no predictive value on long-term outcome, but it increased the incidence of higher angina class and chronic heart failure.

**Keywords:** coronary artery bypass grafting, renal dysfunction, prognosis.

## Введение

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2012 году от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умерло 17,5 миллиона человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире. Из этого числа 7,4 миллиона человек умерли от ишемической болезни сердца и 6,7 миллиона – в результате инсульта. Коронарное шунтирование (КШ) является эффективным методом, повышающим качество жизни пациентов с ИБС, а для некоторых категорий пациентов – улучшающим прогноз для жизни [1, 2]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (2014) отмечено, что хирургическое вмешательство на коронарных сосудах при стабильной стенокардии достоверно влияет на снижение сердечно-сосудистой смертности, но не предупреждает развитие инфаркта миокарда [3].

В настоящее время предикторами неблагоприятного исхода как в госпитальном, так и в отдаленном периодах после КШ является ряд клинико-anamnestических характеристик пациента – его возраст, наличие артериальной гипертензии (АГ), перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, сниженная сократительная способность левого желудочка, сахарный диабет (СД), почечная дисфункция (ПД), поражение периферических артерий [4]. Однако пациенты, имеющие нарушение функции почек, часто исключаются из крупных исследований, посвященных сердечно-сосудистым заболеваниям.

Проблема почечной дисфункции и ее влияние на исходы у различных групп кардиологических пациентов широко обсуждаются в последнее время. Увеличение числа больных ИБС с ПД может быть объяснено как увеличением доли пациентов старшего возраста, учитывая известную ассоциацию снижения почечной функции с возрастом [5], так и влиянием все более часто встречающейся сопутствующей патологии. Уме-

ренная почечная дисфункция является неблагоприятным прогностическим признаком у пациентов с ИБС [6,7,8]. Использование различных шкал риска госпитальных осложнений и летальности в кардиохирургии является общепринятой практикой. Ранее нами было показано, что шкала EuroSCORE продемонстрировала надежность в отношении прогнозирования риска развития госпитальных и отдаленных осложнений у пациентов с мультифокальным атеросклерозом, подвергшихся коронарному шунтированию [9]. В настоящее время ведутся дискуссии о модификации шкал либо создании принципиально иных, способных прогнозировать еще в дооперационном периоде развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых, почечных и других осложнений.

## Цель исследования

Сравнительная оценка частоты развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию в госпитальном и отдаленном периоде, с наличием исходной почечной дисфункции и без таковой.

## Материалы и методы

Протокол исследования соответствовал стандартам локального этического комитета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все пациенты подписывали добровольное

информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование включено 720 пациентов, оперированных в 2011-2012 гг. в НИИ КПССЗ по поводу клинически манифестирующего коронарного атеросклероза. Всем пациентам до операции выполнялись традиционные методы исследования (общий анализ крови, запись электрокардиограммы, ЭХО-кардиографическое исследование сердца), оценка степени стенозирования просвета внутренней сонной артерии и артерий нижних конечностей (АНК) с помощью цветного дуплексного сканирования, определение концентрации креатинина в сыворотке крови с последующим расчетом СКФ по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Значения СКФ менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> считали проявлениями почечной дисфункции. Кроме того, всем больным определяли балл по аддитивной шкале риска EuroSCORE.

В таблице 1 представлена клинико-anamnestическая характеристика пациентов, подвергшихся КШ.

Большинство пациентов до операции принимали бета-блокаторы – 690 (95,8%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – 702 (97,5%), антагонисты кальция – 654 (90,8%), нитраты пролонгированного действия – 258 (35,8%). Только 194 (26,9%) больных принимали статины. Антиагреганты принимали 720 (100%) пациентов, однако за 7 суток до операции они отменялись, и пациентам с высоким функциональным классом (ФК) стенокардии был назначен низкомолекулярный гепарин.

Большинству – 692 (96,1%) пациентам операция коронарного шунтирования выполнялась в плановом порядке. У 24 (3,3%) пациентов реваскуляризация выполнялась по срочным показаниям (без выписки из стационара после проведения коронароангиографии), у них выявлено субтотальное поражение ствола левой коронарной артерии (ЛКА) в сочетании с субтотальным стенозом и/или окклюзией правой коронарной артерии (ПКА) или передней нисходящей артерией (ПНА), или огибающей артерией (ОА). Экстренное КШ выполнено у 3 (0,4%) пациентов по поводу острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST.

Для оценки прогноза на 10-12-е сутки после операции оценивали развитие сердечно-сосудистых осложнений (смерти, ИМ, инсульта, транзиторной ишемической атаки, острого повреждения

Таблица 1

**Клинико-anamnestическая характеристика пациентов, подвергшихся КШ.**

Показатели	Значения N(%)
Мужчины	577 (80,1)
Медиана возраста, лет	59,0 (54,0-64,0)
Артериальная гипертензия	636 (88,3)
Дислипидемия	347 (48,2)
Курение	249 (34,5)
Инфаркт миокарда в анамнезе	61 (8,5)
Инсульт в анамнезе	57 (7,9)
Функциональный класс стенокардии	
I	22 (3,0)
II	344 (47,7)
III	279 (40,8)
IV	15 (2,0)
Нестабильная стенокардия	58 (8,0)
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности	
I	27 (3,75)
II	462 (64,1)
III	184 (25,5)
IV	10 (1,4)
Желудочковые нарушения ритма	100 (13,8)
Наджелудочковые нарушения ритма	66 (9,1)
Сахарный диабет 2-го типа	126 (17,5)
Поражение артерий нижних конечностей	
< 50%	217 (30,1)
≥50%	170 (23,6)
≥50%	47 (6,5)
Поражение экстракраниальных артерий	
< 50%	232 (32,2)
≥ 50%	172 (23,8)
≥ 50%	60 (8,3)
Заболевания почек в анамнезе	309 (42,9)
Скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> до операции	116 (16,1)

почек или прогрессирования исходной почечной дисфункции, прогрессирования ишемии нижних конечностей, выполнения ремедиастинотомии по поводу кровотечения), а также внекардиальных осложнений [желудочно-кишечных (панкреонекроза, кишечной непроходимости, острого холецистита), неотложных операций на других органах (ушивания язвенного дефекта желудка, операции на периферических артериях),

гноино-септических медиастинитов, уретритов, сепсиса]. Наличие хотя бы одного из перечисленных событий относили к проявлению неблагоприятного госпитального исхода. Через 1 год (11-12 мес.) анализировали следующие конечные точки: коронарную и некоронарную смерть, инфаркт миокарда, инсульт, стенокардию и хроническую сердечную недостаточность (ХСН) высоких (III–IV) функциональных классов (ФК). При регистрации таковых годовой комбинированный прогноз больного после коронарного шунтирования расценивался как неблагоприятный.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ STATISTICA 8.0.360.0 for Windows фирмы StatSoft, Inc. (США). Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (25-го и 75-го процентилей), средней величины и доверительного интервала. Две независимые группы сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни, три и более – с помощью

рангового анализа вариаций по Краскелу-Уоллису с последующим парным сравнением групп тестом Манна-Уитни с применением поправки Бонферрони при оценке значения  $p$ . Уровень статистической значимости ( $p$ ) принимался 0,05.

## Результаты

На основании расчета СКФ все пациенты были распределены на две группы: с наличием и отсутствием исходной – предоперационной ПД, которая определялась как снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Снижение СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> перед коронарным шунтированием выявлено у 116 (16,1%) пациентов.

У пациентов двух групп не было получено статистически значимых различий большинства показателей исходной оценки предоперационного статуса (табл.2). Однако пациенты со СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> чаще имели в анамнезе указание на заболевания почек и мультифокаль-

**Клинико-анамнестическая характеристика пациентов, подвергшихся КШ, в зависимости от предоперационного уровня СКФ**

	СКФ $\geq$ 60мл/мин/1,73м <sup>2</sup> N=604 (84,0%)	СКФ $\leq$ 59,9мл/мин/1,73м <sup>2</sup> N=116 (16,1%)	P
Мужчины	467 (77,3%)	110 (94,8%)	0,09
Средний возраст	59,3 (33,0-81)	58,5 (33,0-76,0)	0,07
Артериальная гипертензия	525 (86,9%)	111 (95,6%)	0,3
Дислипидемия	293 (48,5%)	54 (46,5%)	0,1
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , медиана	27,9 (25,1-31,2)	28,4 (25,2-31,14)	0,5
Курение	206 (34,1%)	43 (37,0%)	0,1
Инфаркт миокарда в анамнезе	46 (7,6%)	15 (13,7%)	0,1
III-IV функциональный класс стенокардии	246 (40,7%)	48 (41,3%)	0,4
III функциональный класс хронической сердечной недостаточности	155 (25,6%)	29 (25,0%)	0,3
Инсульт в анамнезе	48 (7,9%)	9 (7,7%)	0,8
Нарушения ритма желудочковые / наджелудочковые	83 (13,7%) 52 (8,6%)	17 (14,6%) 14 (12,0%)	0,8 0,4
Заболевания почек в анамнезе	243 (40,2%)	66 (56,8%)	0,03
Сахарный диабет 2-го типа	106 (17,5%)	20 (17,3%)	0,5
Коронарное шунтирование в анамнезе	5 (0,8%)	1 (0,8%)	0,9
Поражение артерий нижних конечностей < 50% $\geq$ 50%	140 (23,1%) 34 (5,6%)	30 (25,8%) 16 (13,7%)	0,3 0,02
Поражение экстракраниальных артерий < 50% $\geq$ 50%	136(22,5%) 33 (5,4%)	36 (31,0%) 27 (23,2%)	0,04 0,001
Фракция выброса, % медиана	60,0 (50,0-64,0)	60,0 (49,0-64,0)	0,5

ный атеросклероз с поражением экстракраниальных артерий и артерий нижних конечностей.

Средний балл по шкале EuroSCORE у пациентов со сниженной СКФ ( $\leq 59,9$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) был достоверно выше по сравнению с пациентами со СКФ более 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>: 3,9 (3,4-4,3) против 3,1 (2,9-3,3) ( $p=0,0006$ ). У пациентов со сниженной СКФ медиана количества использованных для реваскуляризации шунтов оказалась

Таблица 3

**Операционные характеристики пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию, в зависимости от исходной СКФ**

Показатели	СКФ $\geq 60$ мл/мин/1,73м <sup>2</sup> N=604 (84,0%)	СКФ $\leq 59,9$ мл/мин/1,73м <sup>2</sup> N=116 (16,1%)	p
Плановое КШ	581 (96,1%)	111 (95,6%)	0,7
Срочное КШ	20 (3,3%)	4 (3,4%)	0,6
Экстренное КШ	2 (0,3%)	1 (0,8%)	0,6
Искусственное кровообращение	515 (85,2%)	100 (86,2%)	0,6
Средняя длительность искусственного кровообращения, мин	99,5 (96,6-102,4)	103,8 (96,1-111,5)	0,6
Медиана количества шунтов	2 (2-3)	3 (2-3)	0,003
Аневризмэктомия с реконструкцией ЛЖ	28 (4,6%)	5 (4,3%)	0,4
без реконструкции ЛЖ	8 (1,3%)	1 (0,8%)	0,9
КШ+КЭЭ	9 (1,5%)	4 (3,4%)	0,2
Полная реваскуляризация	543 (89,9%)	98 (84,4%)	0,13
Средний балл по EuroSCORE	3,1 (2,9-3,3)	3,9 (3,4-4,3)	0,0006

Примечание: КШ – коронарное шунтирование; КЭЭ – каротидная эндартерэктомия; ЛЖ – левый желудочек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации

В исследуемых группах пациентов определены средние значения концентрации креатинина и СКФ до операции и на 7-е сутки после реваскуляризации миокарда. Так, среднее значение концентрации креатинина у пациентов со СКФ выше 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> до операции было ниже по сравнению с пациентами со сниженной СКФ и составило 80,5 (79,1-81,8) против 131,6 (124,8-138,8) мкмоль/л ( $p=0,0001$ ). На 7-е сутки сохраняется статистически значимая разница в средних значениях креатинина между пациентами с нормальной СКФ и ниже 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>: 105,7 (103,7-107,8) против 119,5 (107,7-131,2) мкмоль/л ( $p=0,0001$ ). Следует отметить, что значения креатинина более 200 мкмоль/л, которое учитывается в качестве отягчающего фактора шкалы риска EuroSCORE, у исследуемой группы пациентов не отмечалось.

При анализе госпитального периода пациентов с СКФ $>60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> и с СКФ $\leq 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> зарегистрирован неблагоприятный исход в 22,6% и 37,0% случаев соответственно ( $p=0,0006$ ).

больше по сравнению с пациентами с нормальной СКФ ( $p=0,003$ ). В то же время не выявлено статистически значимых различий в частоте выполнения реваскуляризации с использованием искусственного кровообращения, времени пережатия аорты, частоты выполнения сочетанных операций (КШ и каротидной эндартерэктомией), аневризмэктомии в зависимости от наличия ПД (таблица 3).

Периоперационный инфаркт миокарда развился у 5 (0,8%) пациентов в группе с сохранной СКФ и у 1 (0,8%) пациента со сниженной СКФ ( $p=0,9$ ); инсульт – у 7 (1,1%) пациентов группы с нормальной СКФ и 1 (0,8%) пациента группы со сниженной СКФ ( $p=0,9$ ). Острая почечная недостаточность развилась у 13 (2,1%) пациентов группы с нормальной СКФ и у 6 (5,1%) пациентов из группы со сниженной СКФ ( $p=0,2$ ). Ремедиастинотомия по поводу кровотечения выполнялась у 10 (1,6%) пациентов с нормальной СКФ и у 5 (4,3%) пациентов группы сниженной СКФ ( $p=0,06$ ). Общий показатель госпитальной летальности пациентов, подвергшихся КШ, составил 1,8%. У пациентов со сниженной СКФ (СКФ $<60$ мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) госпитальная летальность была выше по сравнению с пациентами с нормальной СКФ (СКФ $\geq 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>): 6 (5,1%) против 7 (1,2%) пациентов ( $p=0,006$ ).

При анализе результатов годового исхода выявлено отсутствие данных через год у 9 (1,25%) пациентов, с ними потерян контакт. Установле-

ны конечные данные у 711 (98,7%) пациентов, из них пациентов с исходно сниженной СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 108 (15,1%). Комбинированный неблагоприятный прогноз развился у 298 (41,9%) пациентов. Летальный исход зарегистрирован у 6 (5,5%) пациентов с ПД и 28 (4,6%) пациентов с сохранной почечной функцией (p=0,6). Установлены значимые различия в частоте возникновения клиники стенокардии через год после операции. Так, у пациентов со сниженной СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> возобновление приступов стенокардии отмечено у 17 (16,3%) по сравнению с пациентами со СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 44 (7,4%) (p=0,003). Развитие высокого ФК сердечной недостаточности чаще наблюдалось сре-

ди пациентов с ПД – у 14 (12,9%) по сравнению с пациентами со СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – у 44 (7,3%) (p=0,04). Не было выявлено статистически значимых различий между пациентами с ПД и без ПД в частоте возникновения инсульта, проведения операций на сонных артериях или артериях нижних конечностей, госпитализаций по поводу сердечно-сосудистой патологии.

При анализе данных лечения пациентов в течение года после оперативного вмешательства, выявлено, что пациенты со сниженной СКФ чаще принимали антагонисты альдостерона, петлевые диуретики, нитраты и реже принимали антагонисты кальция по сравнению с пациентами с нормальной СКФ (таблица 4).

Таблица 4

**Медикаментозная терапия в течение года пациентов, подвергшихся КШ**

	СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> N=603 (84,8%)	СКФ ≤ 59,9 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> N=108 (15,1%)	p
Аспирин	404 (66,9%)	73 (67,5%)	0,5
Клопидогрель	37 (6,1%)	5 (4,6%)	0,5
Ингибиторы АПФ	321 (53,2%)	60 (55,5%)	0,7
Нитраты	170 (28,1%)	98 (90,7%)	0,002
Антагонисты рецепторов ангиотензина	54 (8,9%)	4 (3,7%)	0,06
Антагонисты альдостерона	40 (6,6%)	18 (16,6%)	0,0005
Антагонисты кальция	119 (19,7%)	10 (9,2%)	0,009
Петлевые диуретики	42 (6,9%)	14 (12,9%)	0,03
Статины	407 (67,5%)	79 (73,1%)	0,2

Примечание: АПФ – ангиотензин превращающий фермент; СКФ – скорость клубочковой фильтрации

При определении группы риска отдаленных осложнений у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию, с использованием шкалы EuroSCORE установлено, что среди

больных высокого риска преобладают пациенты с наличием ПД, в то время как в группе низкого и среднего риска – одинаковое количество больных с ПД и без ПД (таблица 5).

Таблица 5

**Распространенность исходной почечной дисфункции в зависимости от риска по EuroSCORE через год после КШ**

Значения СКФ	Низкий риск EuroSCORE N=436 (61,3%)	Средний риск EuroSCORE N=211 (29,6%)	Высокий риск EuroSCORE N=64 (9,0%)	p
СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	370 (61,3%)	179 (29,6%)	54 (8,9%)	>0,05
СКФ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	66 (61,1%)	32 (29,6%)	10 (9,2%)	

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации

При сравнении групп пациентов с предоперационной ПД и без ПД в зависимости от риска по EuroSCORE через год после реваскуляризации миокарда установлено, что только в группе пациентов среднего риска комбинированный неблагоприятный исход развивается

чаще среди пациентов со сниженной СКФ (< 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), по сравнению с пациентами с нормальной СКФ. Между группами низкого и высокого риска не получено статистически достоверных различий (p>0,05) (таблица 6).



Таблица 6

Частота развития неблагоприятного прогноза в зависимости от СКФ и балла по EuroSCORE через 1 год после КШ

	Риск EuroSCORE	СКФ $\geq 60$ мл/мин/1,73м <sup>2</sup> N=603 (84,8%)	СКФ $\leq 59,9$ мл/мин/1,73м <sup>2</sup> N=108 (15,1%)	p
Частота неблагоприятного исхода	Низкий	145 (39,1%)	29 (43,9%)	0,06
	Средний	81 (42,2%)	17 (53,1%)	0,04
	Высокий	22 (40,7%)	4 (40,0%)	0,6
	Все больные	248 (41,1%)	50 (46,3%)	0,3

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации

### Обсуждение

Сочетанная патология сердца и почек встречается в последние годы все чаще, что объясняется прогрессивно увеличивающейся распространенностью в мире сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета, ожирения, увеличением продолжительности жизни больных при этих заболеваниях и все более частым применением интервенционных методов обследования и лечения, прежде всего в кардиологии.

В настоящее время установлено, что нарушение функции почек ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ишемической болезнью сердца, фибрилляцией предсердий, кальцификацией клапанного аппарата сердца и сердечной недостаточностью, являющихся основной причиной смерти в индустриальном мире [10]. В эпидемиологических исследованиях доказано, что распространенность сердечной недостаточности увеличивается параллельно снижению функции почек [11]. На сегодняшний день уже является классикой увеличение сердечно-сосудистого риска у пациентов с выраженной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, что описано как состояние «ускоренного развития атеросклероза». [12]. Среди пациентов с ИБС сопутствующая хроническая болезнь почек (ХБП) является предиктором неблагоприятного прогноза заболевания. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность имеют обратную корреляцию с функцией почек, особенно при снижении СКФ менее 15 мл/мин на 1,73м<sup>2</sup> [9]. Сниженная функция почек ассоциируется с возрастанием в 3,3 раза риска осложнений ИМ (острой сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий и желудочков), а в случаях тяжелой почечной недостаточности – в 4,8 раза за 30-дневный период [13]. Исследование, проведенное в клинике

Маю, продемонстрировало многократное увеличение летальности у больных с инфарктом миокарда, коррелирующее со степенью нарушения функции почек [14].

По данным зарубежных авторов определено, что даже умеренное повышение креатинина сыворотки крови после коронарного шунтирования является неблагоприятным прогностическим фактором [15]. Кроме того, выявленная в дооперационном периоде почечная дисфункция приводит к пролонгированию госпитализации после КШ и необходимости диализа. Чем хуже функция почек, тем выше операционная летальность – от 1.9% при нормальной функции почек до 9.3% при тяжелой почечной недостаточности и 9% при диализе [2]. Нарушение функции почек ухудшает и отдаленный прогноз – в течение 5 лет после коронарного шунтирования риск смерти при СКФ 60–90, 30–60 и <30 мл/мин увеличился в 1.2, 1.8 и в 5.2 раза соответственно по сравнению с нормальной функцией почек (СКФ >90 мл/мин) [16]. По данным регистра шведских авторов выявлено, что риск смерти был значительно выше у пациентов, подвергшихся КШ со сниженной СКФ (15–45 мл/мин/1,7м<sup>2</sup>), по сравнению с пациентами с сохранной СКФ (более 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). По данным этого же регистра, почечная дисфункция ассоциируется с развитием новых случаев сердечной недостаточности в отдаленном периоде наблюдения [17].

Однако, по данным японских авторов [18] установлено, что почечная дисфункция не оказывает значимого влияния на развитие ближайших и отдаленных (через 1 год) неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, подвергшихся прямой реваскуляризации миокарда. Результаты настоящего исследования несколько противоречат данным японских авторов, в частности, показано, что у пациентов с ПД чаще развиваются в госпитальном периоде леталь-

ные исходы, ИМ, прогрессирование почечной недостаточности, кровотечения, а в отдаленном периоде – возобновление клиники стенокардии и прогрессирование хронической сердечной недостаточности.

Существует ряд доказательств, свидетельствующих о том, что дисфункция эндотелия развивается уже на ранних стадиях ХБП [19]. В подтверждение зависимости почечной функции от состояния эндотелия F. Stam et al. [20] сообщили, что эндотелиальная дисфункция усиливается параллельно снижению почечной функции в популяции пожилых людей. Исследование, проведенное в Бирмингеме в 2004 году, показало, что даже среди пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции почек, СКФ коррелировала с биомаркерами эндотелиальной дисфункции [21]. Кроме того, повышение артериальной жесткости и скорости распространения пульсовой волны коррелирует со снижением СКФ при отсутствии артериальной гипертензии и при сохраненной функции почек [22]. Этим данным соответствуют результаты настоящего исследования о большей частоте стенокардии высоких ФК через год после КШ в группе больных с ПД.

В проведенном нами исследовании в качестве порогового значения СКФ выбран уровень 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, который продемонстрировал значимое влияние на ближайшие исходы у больных, подвергшихся КШ. Нами выявлены достоверные различия в дооперационном клиническом статусе пациентов с наличием и отсутствием почечной дисфункции. Так, пациенты со сниженной СКФ чаще имели хроническое заболевание почек в анамнезе, гемодинамически значимое поражение артерий нижних конечностей и экстракраниальных артерий по сравнению с пациентами с нормальной СКФ.

При анализе госпитального периода выявлено, что среди пациентов с почечной дисфункцией чаще развиваются летальные исходы, инфаркт миокарда, прогрессирование почечной недостаточности, кровотечения, являющиеся причиной ремедиастинотомии, а также внесердечные осложнения.

При анализе данных, полученных через год после оперативного вмешательства, установлено, что у пациентов со сниженной СКФ менее 59,9 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> чаще возобновляются приступы стенокардии и прогрессирование хронической сердечной недостаточности.

Как известно, шкала EuroSCORE используется для прогнозирования риска госпитальной летальности у пациентов, подвергшихся КШ. Аддитивная и логистическая шкалы EuroSCORE продемонстрировали надежность при прогнозировании риска госпитальной летальности после коронарного шунтирования [23]. Одним из достоинств этой прогностической системы является учет отягощающих предоперационных факторов риска, в том числе наличие повышенного уровня креатинина – более 200 мкмоль/л [24]. Кроме того, эта шкала проста в практическом применении. Однако в последнее время появились данные, указывающие на «занижение» этой шкалой риска развития периоперационных осложнений [25]. Возможной причиной неадекватной оценки может явиться использование в качестве маркера ПД уровня сывороточного креатинина, который, как известно, зависит не только от функций почек [26, 27]. В нашем исследовании пациентов с исходно высоким уровнем креатинина до операции более 200 мкмоль/л не было.

Нами определено, что среди пациентов высокого риска EuroSCORE преобладают больные с наличием ПД, в то время как в группе низкого и среднего риска EuroSCORE – одинаковое количество больных с ПД и без ПД. У пациентов с ПД чаще регистрируется возобновление приступов стенокардии и высокий ФК хронической сердечной недостаточности.

При оценке вклада почечной дисфункции, определяемой по уровню СКФ, в развитие неблагоприятного исхода установлено, что только в группе пациентов среднего риска комбинированный неблагоприятный исход развивается чаще среди пациентов ПД по сравнению с пациентами без ПД через 1 год после КШ. Таким образом, группа пациентов среднего риска по шкале EuroSCORE является хуже в отношении развития отдаленного исхода и необходимо учитывать даже небольшое снижение СКФ у этой категории пациентов.

Итак, почечная дисфункция самостоятельно оказывает значимое влияние на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов в течение года после КШ, при этом госпитальный прогноз после КШ у пациентов со сниженной СКФ значительно хуже, чем у больных с нормальными показателями функции почек. Вполне возможно, что негативное влияние

исходного снижения СКФ реализуется в более позднем периоде наблюдения после КШ за счет повышенной активности атерогенеза, что требует дальнейших проспективных исследований.

### Выводы

Наличие почечной дисфункции оказывает влияние на развитие неблагоприятного госпитального и отдаленного исхода КШ, повышает частоту развития стенокардии высокого ФК и хронической сердечной недостаточности.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. *Авалиани В.М.* Особенности аортокоронарного шунтирования у больных системным атеросклерозом. Архангельск; 2007, 223 с.  
*Avaliani V.M.* Features of coronary artery bypass grafting in patients with systemic atherosclerosis. Arhangel'sk; 2007, 223 p. [In Russ].
2. *Белялов Ф.И.* Диагностика и лечение ишемической болезни сердца при хронической болезни почек. 2010. Режим доступа: <http://www.therapy.irkutsk.ru/my/ckdcad.pdf>  
*Belyalov F.I.* Diagnostics and treatment of ischemic heart disease in chronic renal disease. 2010. Available from: <http://www.therapy.irkutsk.ru/my/ckdcad.pdf/>. [In Russ].
3. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2014ю Российский кардиологический журнал. 2015; 2 (118): 5-81 [http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii\\_esc](http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_esc)
4. Rekomendacii ESC/EACTS po revaskuljarizacii miokarda 2014ju Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2015; 2 (118): 5-81 [http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii\\_esc](http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_esc)
5. *Томилина Н.А.* Проблема сердечно-сосудистых заболеваний при хронической почечной недостаточности. Нефрол. и диализ. 2003; 1: 15–24.  
*Tomilina N.A.* The problem of cardiovascular disease in chronic renal failure. Nefrol. i dializ. 2003; 1: 15–24. [In Russ].
6. *Collins A.J., Li S., Gilbertson D.T. et al.* Chronic kidney disease and cardiovascular disease in the Medicare population. *Kidney Int.* 2003; 64 (Suppl 87): 24–31.
7. *Garg A.X., Clark W.F., Haynes A.A.* Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: Results from the NHANES I. *Kidney Int.* 2002; 61: 1486–1494. DOI:10.1046
8. *Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al.* Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1296-1305. DOI: 10.1056/NEJMoa041031
9. *Rosner M.Y., Okusa M.D.* Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc. Nephrol.* 2006; 1: 19–32. DOI: 10.2215/CJN.00240605
10. *Шафранская К.С., Барбараш О.Л., Иванов С.В. и др.* Частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с мультифокальным атеросклерозом различной степени выраженности. Медицина в Кузбассе. 2011; 3 (10): 40-46.  
*Shafranskaya K.S., Barbarash O.L., Ivanov S.V. et al.* The incidence rate of adverse cardiovascular events in patients with polyvascular disease of different severity undergone coronary artery bypass grafting. *Medicine in Kuzbass* 2011; 3(10): 40-46. [In Russ].
11. *Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. et al.* Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154–2169.
12. *Foley R., Murray A., Li S. et al.* Chronic Kidney Disease and the Risk for Cardiovascular Disease, Renal Replacement, and Death in the United States Medicare Population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 489–495. doi: 10.1681/ASN.2004030203
13. *McCullough P.A., Li S., Jurkovitz C.T. et al.* CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis.* 2008; 51 (4 Suppl 2): 38–45. doi: 10.1007/s11892-010-0162-y
14. *Tessone A., Gottlieb S., Barbash I.M. et al.* Underuse of standard care and outcome of patients with acute myocardial infarction and chronic renal insufficiency. *Cardiology.* 2007; 108(3): 193–199. DOI: 10.1159/000096777
15. *Wright R.S., Reeder G.S., Herzog C.A. et al.* Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. *Ann Intern Med.* 2002; 137(7): 563–570. DOI: 10.7326/0003-4819-137-7-200210010-00007
16. *Lassnigg A., Schmidlin D., Mouhieddine M. et al.* Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic

surgery: A prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1597–1605. DOI: 10.1097/01.ASN.0000130340.93930.

17. *Martin J., Holzmann M.J., Aastveit A.A. et al.* Renal dysfunction increases the risk of ischemic and hemorrhagic stroke in the general population. *Ann Med* 2012; 44 (6): 607-615. DOI: 10.3109/07853890.2011.582136

18. *Holzmann M.J., Sartipy U.* Relation between preoperative renal dysfunction and cardiovascular events (stroke, myocardial infarction, or heart failure or death) within three months of isolated coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2013 Nov 1;112(9):1342-6. DOI:10.1016/j.amjcard.2013.05.077.

19. *Minoru Tabata, Shuichiro Takanashi, Toshihiro Fukui, Tetsuya Horai et al.* Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With Renal Dysfunction. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 2049. DOI:10.1016/2004.06.040

20. *F. Perticone et al.* Endothelial dysfunction and mild renal insufficiency in essential hypertension. *Circulation*. 2004; 110: 821-825. DOI: 10.1161/01.CIR.0000138745.21879.27

21. *F. Stam et al.* Endothelial dysfunction contributes to renal function-associated cardiovascular mortality in a population with mild renal insufficiency: the Hoorn study. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2006; 17: 537-545.

22. *M. J. Landray, D.C. Wheeler, G.Y. Lip et al.* Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) study. *Am J Kidney Dis*. 2004; 43: 244-253. DOI: 10.1053/j.ajkd.2003.10.037

23. *Kocuyigit I., Kaya M.G., Orselik O.* Early

arterial stiffness and inflammatory bio-markers in normotensive polycystic kidney disease patients. *J Am J Nephrol*. 2012; 36 (1): 11-18. DOI: 10.1159/000339440

24. *Garg A.X., Clark W.F., Haynes A.A.* Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: Results from the NHANES I. *Kidney Int*. 2002; 61: 1486–1494. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00270.

25. *Nilsson J., Algotsson L., Höglund P. et al.* Comparison of 19 pre-operative risk stratification models in open-heart surgery. *Eur Heart. J*. 2006; 27: 867-874. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi720

26. *Шафранская К.С., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. и др.* Возможность использования модифицированной шкалы EUROSCORE для оценки годового прогноза коронарного шунтирования у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2010; 2: 52-56

*Shafranskaya K.S., Barbarash O.L., Barbarash L.S. et al.* Possibility to use EUROSCORE modified scale for assessment of annual coronary artery bypass grafting prognosis in patients polyvascular disease. *Circulation pathology and cardiosurgery*. 2010; 2: 52-56. [In Russ].

27. *Uchino S.* Serum creatinine. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2010; 16 (6): 562-567. DOI: 10.1097/MCC.0b013e32833ea7f3.

28. *Keith D.S., Nichols G.A., Gullion C.M. et al.* Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch. Intern. Med*. 2004; 164: 659–663. DOI:10.1001.

Статья поступила 13.01.2016.

Для корреспонденции:

**Шафранская Кристина Сергеевна**

Адрес: 650002, г. Кемерово,

Сосновый бульвар, д. 6

Тел. +7-960-926-69-31,

E-mail: kssh\_83@mail.ru

For correspondence:

**Shafranskaya Kristina**

Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,

650002, Russian Federation

Tel. +7-960-926-69-31,

E-mail: kssh\_83@mail.ru

## THE EFFECT OF MILD COGNITIVE IMPAIRMENT ON EEG TOPOGRAPHIC CHANGES AFTER ON-PUMP CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

**I.V. TARASOVA, O.V. MALEVA, R.S. TARASOV, O.L. BARBARASH, L.S. BARBARASH**  
*Federal State Budgetary Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia*

**The purpose.** Previously it was shown that on-pump coronary artery bypass grafting (CABG) induced cerebral ischemia and cognitive decline. The patients with mild cognitive impairment (MCI) could be a high-risk group of CABG-associated cognitive decline. Non-invasive neuromonitoring can provide information regarding subclinical symptoms and topography of cerebral ischemia. The aim of this study was to investigate the topographic changes in electroencephalogram (EEG) spectral power in coronary artery disease (CAD) patients with or without MCI before and after on-pump CABG.

**Methods:** 62 males with CAD were divided into two groups according to their Mini-Mental State Examination: without MCI (n = 37) and with MCI (n = 25). Clinical factors were assessed, including the severity of coronary lesions (SYNTAX score), the left ventricular ejection fraction (LVEF). Eyes-closed rest EEG was recorded from 62 channels positioned according to the International 10–20 system. Spectral EEG power was calculated for frequencies from 0.1 to 50 Hz.

**Results:** The patients with MCI had theta-1 (4–6 Hz) power increase 7-10 days after on-pump CABG only in frontal and fronto-central clusters of right and left hemispheres as compared to the preoperative values, whereas in the groups without MCI this effect was widespread over the brain. In the beta-1 band (13–20 Hz), CABG patients with MCI had power increase in the frontal, fronto-central and fronto-temporal regions of the brain cortex. Similar power changes in patients without MCI were observed only for occipital brain clusters.

**Conclusions:** CAD patients with MCI have demonstrated EEG signs of cortical dysfunction focused on the frontal brain areas. Cortical dysfunction in this localization can be associated with the progression of cognitive deficits, causing loss social integration in CAD patients with MCI.

**Keywords:** mild cognitive impairment, EEG, theta rhythm, coronary artery bypass grafting, SYNTAX score.

### Introduction

Cardiovascular disease (coronary artery disease (CAD), heart failure, hypertension, cardiac arrhythmia) is commonly associated with increased risk of cognitive impairment, even in the absence of neurodegenerative disease or stroke [1; 19; 37; 34]. Cognitive impairment can be considered as an early marker for ischemic brain damage in patients with cardiovascular disease [9; 11]. Treatment options for CAD patients usually include cardiac surgery; thus, perioperative neurological events can have a dramatically detrimental effect on the duration and quality of life [22]. Despite remarkable progress in surgical, cardiopulmonary bypass and anesthetic techniques, brain damage remains an important complication of on-pump coronary artery bypass grafting (CABG) and is associated with cerebral perfusion deterioration [7; 41]. Meanwhile, a significant number of CABG candidates are middle-aged or older people, who may suffer chronic brain

ischemia and mild cognitive impairment (MCI) [18; 39]. MCI is a clinical term that includes individuals with impairment in one or more cognitive domains greater than would be expected for a person's age, but who are otherwise functionally intact and capable of living independently [21]. Kline and colleagues have found that MCI subjects had greater vulnerability to cognitive impairment post surgery [21]. The authors suggested that brain atrophy associated with surgery may be more problematic for MCI subjects, due to their cumulative atrophy at the time of surgery. Furthermore, MCI subjects would presumably have less cognitive reserve and compensatory factors working to stabilize cognition [5].

Brain ischemia may be caused by on-pump CABG and approaches to diagnose hypoxic-ischemic brain injury are complex and controversial [3; 12; 15]. Multi-channel computed electroencephalography (EEG) can be used to monitor brain electrical activity and thus detect signs of ischemic brain damage that can result in postoperative neurological deficit [13].

The noninvasiveness and simplicity of this method makes it possible to assess the dynamics of brain function recovery during the postoperative period [13; 38]. The value of non-invasive monitoring of the brain before, during and after cardiac surgery has previously been shown to provide information about the sub-clinical symptoms of cerebral ischemia [12; 35]. EEG changes can be detailed alarm criteria for classifying ischemia during carotid endarterectomy surgery [20]. It has been demonstrated that the cerebral cortical activity decreased in patients with delirium [31]. A statistically significant relation has been found between the characteristics of intraoperative EEG and cognitive deficits for 2–3 months after on-pump cardiac surgery [16].

Quantitative analysis of EEG is promising marker associated with cognitive dysfunction and may differentiate between disease stages [2; 17]. Previous studies have reported that patients with dementia demonstrate increased slow wave activity compared to healthy subjects of the same age [42]. Babiloni et al. [2] reported higher theta rhythm power in patients with vascular MCI compared to patients with neurodegenerative MCI. Several authors have found that EEG changes in Alzheimer's disease patients are diffuse and appear as increased delta and theta activity and decreased alpha activity [4; 26]. However, little is known about EEG topography in MCI and non-MCI patients after surgery, especially those who have undergone on-pump CABG.

The purpose of this study was to investigate the topographic changes in spectral EEG power of CAD patients with or without MCI before and after on-pump CABG.

## Materials and Methods

### *Subjects*

A cohort of 62 subjects were recruited from the Cardiology Department, State Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Russia, Kemerovo. All patients gave written informed consent to participate in the prospective study aimed at assessing cognitive function in CAD patients. The study design was approved by the Ethics Committee of the Institute.

Exclusion criteria were as follows: age >70 years, female sex, initial depressive symptoms identified by the Beck Depression Inventory (BDI-II), dementia [sum-score on the Mini-Mental State Examination (MMSE)  $\leq 24$ ], and the Frontal Assessment Battery

(FAB) score  $\leq 11$ . We also excluded subjects with a known history of rhythm disturbances, heart failure functional class IV according to the New York Heart Association (FC NYHA), concomitant diseases (chronic obstructive pulmonary disease, malignant pathology), diseases of the central nervous system, regularly using psychoactive drugs, with any episodes of a cerebrovascular accident, and/or brain injury. All 62 patients underwent multi-spiral computed tomography to detect any nervous system abnormalities.

All patients were treated with basic, symptomatic therapy according to the general principles of treatment for patients with CAD, heart failure, and hypertension (National Guidelines, 2009, 2008): a low-salt (<1.5 g/day) and low-cholesterol diet, antiplatelet medication (acetylsalicylic acid),  $\beta$ -blockers (bisoprolol fumarate), angiotensin-converting enzyme inhibitors (enalapril maleate), and statins (rosuvastatin).

A total of 62 male patients were divided into two groups: those with MCI according to the Petersen's criteria [30] (mean MMSE score  $26.3 \pm 0.82$ ,  $n = 25$ ) and those without MCI (mean MMSE  $28.6 \pm 0.77$ ,  $n = 37$ ). All patients underwent standardized physical, neurological, and instrumental examinations. The examiners were blind to the cognitive status of the patients. The severity of the coronary lesions was assessed using the findings of coronary angiography (Innova 3100; GE Medical Systems, Carrollton, TX, USA) and a SYNTAX calculator (<http://www.syntaxscore.com/calc/start.htm>). Echocardiography was performed on expert-class equipment (Vivid 7; GE Medical Systems), with estimation of the left ventricular ejection fraction (LVEF). Cognitive function was assessed using the MMSE, FAB and the Trial Making Test (TMT), Part A. Depression (BDI-II), state, and trait anxiety (Spielberger questionnaire) scores were evaluated.

All patients underwent CABG under normothermic cardiopulmonary bypass (CPB). Standard anesthesia and perfusion were carried out: combined endotracheal anesthesia (diprivan, fentanyl, sevoflurane). The average number of grafts placed, the mean CPB time, and aortic cross-clamp time did not differ between the two groups (Table 1). Invasive hemodynamic monitoring, carried out during the operation, indicated that there were no episodes of hypotension. Continuous real-time monitoring of the adequacy of cortical oxygenation (rSO<sub>2</sub>) was performed at all stages of the surgery (INVOS 3100; Somanetics, Troy, MI, USA). Brain hypoxia was not observed.



Table 1

**Preoperative and intraoperative characteristics.**

Variables	MCI group (n=25)	No-MCI group (n=37)	p-value
Age (years)	56.5±5.15	56.6±5.20	0.76
Education			
8–10 years	90%	52%	0.0003
14–15 years	10%	48%	
FC NYHA			
I-II	83%	79%	0.48
III	17%	21%	
LVEF	53.9±10.41%	59.1±7.22%	0.047
SYNTAX score	24.8±10.03	20.9±7.21	0.04
Diabetes mellitus	32%	29%	0.9
ICA stenosis	29%	26%	0.9
CPB time (min)	102.8±26.08	96.7±27.41	0.45
ACC time (min)	67.7±20.11	61.2±16.61	0.25
Number of grafts	2.5±0.88	2.7±0.69	0.62

Results are given as the mean±SD or the percent

MCI: mild cognitive impairment; CAD: coronary artery disease; FC NYHA: functional class (New York Heart Association); LVEF: left ventricular ejection fraction; ICA: internal carotid artery; CPB: cardiopulmonary bypass, ACC: aortic cross clamp.

**EEG Recording and Processing**

High-resolution monopolar EEG recordings (62 channels, bandwidth 0.1–50.0 Hz) with eyes closed were made 3–5 days before surgery and 7–10 days after CABG in patients with and without MCI. The EEG was amplified (according to the international 10–20 system) by Neuvo SynAmps2 System (Compumedics, Charlotte, NC, USA) using a modified 64-channel cap with sintered Ag/AgCl electrodes (QuikCap; Neurosoft, El Paso, TX, USA). A reference electrode was attached to the tip of the nose and a ground electrode to the center of the forehead. All electrode impedances were <5 k $\Omega$ . The EEG was sampled at a rate of 1000 Hz over approximately 5 min. The data were analyzed off-line. We performed visual inspection for eye movements, electromyographic interference, and other artifacts. Artifact-free EEG fragments were divided into 2-s epochs and underwent Fourier transformation. For each subject, EEG power values were averaged within the delta (0.1–4 Hz), theta-1

(4–6 Hz), theta-2 (6–8 Hz), alpha-1 (8–10 Hz), alpha-2 (10–13 Hz), beta-1 (13–20 Hz), and beta-2 (20–30 Hz) bands [13]. The EEG power values of each channel for every subject in each band were obtained. The data were log-transformed to normalize the distribution.

**Statistical Analysis**

The software package STATISTICA 6.0 (StatSoft, Tulsa, OK, USA) was used for all analyses of the variables. Categorical clinical data were analyzed with the  $\chi^2$  Pearson adjusted Yates test. Quantitative measurements were done with the Wilcoxon and Mann-Whitney tests. Statistical analyses of EEG power data were performed on five clusters in each hemisphere, such as frontal (Fp1/2, AF3/4, F1/2, Fp3/4, Fp5/6, F7/8), fronto-central (FC1/2, FC3/4, FC5/6, C1/2, C3/4, C5/6), temporal (FT7/8, T7/8, TP7/8), centro-parietal (CP1/2, CP3/4, CP5/6, P1/2, P3/4, P5/6, P7/8) and occipital (PO3/4, PO5/6, PO7/8, O1/2) in each frequency range (see Fig. 1). The midline sites (Fpz, Fz, etc.) were excluded.

Repeated-measures analysis of variance (ANOVA) with MCI (patients with MCI or without MCI), TIME (before CABG and 7–10 days after surgery), POSITION (five clusters) and LATERALITY (left or right hemisphere) as within-subject factors was used. Greenhouse-Geisser correction was applied to all ANOVAs. Between-group differences were determined by planned comparisons. The Newman-Kells post hoc tests of dynamics of EEG variables at separate clusters were conducted.  $P < 0.05$  was considered to be statistically significant.

**Results**

The patients in both groups were comparable in age, severity of heart failure (FC NYHA), the frequency and severity of internal carotid artery (ICA) stenosis (Table 1). However, MCI patients had lower level of education and more severe coronary lesions by SYNTAX scores than those without MCI. Moreover, CAD patients with MCI had lower LVEF than those without MCI.

There were no life-threatening cardiac arrhythmias, acute coronary insufficiency with progression of heart failure, cerebral accidents, or transient ischemic attacks in CABG patients during the early postoperative period.

A statistically significant reduction in LVEF was found 7–10 days after CABG compared to the

preoperative data. LVEF reduced from  $53.9 \pm 10.41\%$  to  $50.2 \pm 7.38\%$  ( $p = 0.01$ ) in MCI patients, and from  $59.1 \pm 7.22\%$  to  $52.3 \pm 6.53\%$  in patients without MCI ( $p = 0.00002$ ).

The significant factors and interactions associated with MCI-related topographic changes in EEG after CABG were obtained only for theta-1 (4-6 Hz) and beta-1 (13-20 Hz) frequency ranges.

ANOVA of the theta-1 power showed a significant effect of the interaction of MCI x TIME x POSITION ( $F_4, 240 = 6.67, p = 0.0015$ ). Post hoc analysis revealed that patients with MCI had theta-1 power increase 7-10 days after on-pump CABG only in frontal ( $p = 0.00002$ ) and fronto-central ( $p = 0.01$ ) clusters of the right and left hemispheres, whereas in the groups without MCI theta-1 power increase was widespread over the brain (see Fig. 2). Between-group differences of the dynamics of theta-1 rhythm power were established for the occipital brain areas ( $p = 0.02$ ). Patients with MCI before CABG had higher values of theta-1 power as compared to the groups without MCI, but after surgery patients without MCI had higher theta-1 power in these brain regions.

In the beta-1 frequency range a statistically significant interaction of factors MCI x TIME x POSITION ( $F_4, 240 = 5.93, p = 0.001$ ) was also found. CABG patients with MCI had an increase in beta-1 power on the frontal ( $p = 0.0003$ ), fronto-central ( $p = 0.007$ ) and fronto-temporal ( $p = 0.001$ ) regions of the brain cortex (see Fig. 3) as compared to the preoperative values. In the group without MCI similar trend was observed only in occipital brain clusters ( $p = 0.04$ ).

No between-group differences of the dynamics of beta-1 rhythm power were found.

## Discussion

Our study has found that CABG patients demonstrated EEG signs of brain dysfunction and damage (an increase in theta-1 and beta-1 powers) in the postoperative period. Golukhova et al. [13] have previously demonstrated similar results. The authors suggested intraoperative cerebral ischemia, provoked by hypoperfusion and microemboli, to be the cause of EEG changes. In the other study, Siepe et al. found that a physiological level of brain perfusion during cardiopulmonary bypass (CPB) (80-90 mm Hg) is associated with a lower incidence of postoperative cognitive dysfunction and delirium

[33]. The failure of autoregulation may be caused not only by hypoperfusion and nonpulsatile blood flow during CPB, but also vasomotor drugs [14]. However, low cardiac output may be provoked by surgical manipulations during CABG, leading to deterioration of the central perfusion pressure and impaired blood flow [27]. Moreover, blood-brain barrier damage, caused by CPB-induced inflammation, cannot be excluded. Both inflammation and microemboli are often considered to play a major role in postoperative brain dysfunction [32; 33].

The electrical brain function depends critically on the cerebral blood flow and oxidative metabolism of glucose, delivered to the brain tissue via the arterial blood supply. Ischemia-induced EEG alterations includes slowing (an increase of power and amplitude slow waves) during subacute and chronic ischemia [6; 16; 28]. Kramberger et al. [23] suggested that EEG slowing in combination with episodic EEG abnormalities is a probable marker of neurodegeneration. In our previous studies, we have reported that theta-1 power increased in CAD patients after on-pump coronary artery bypass and was more pronounced in patients with mild and moderate carotid stenoses [38]. A beta-1 power changes in CAD patients after on-pump coronary artery bypass considered as an unambiguous pathological sign of postoperative cortex dysfunction [13] and can be described in terms of ischemia-reperfusion effects on brain EEG oscillations [28].

In this study, we demonstrated that EEG signs of cortical dysfunction were global, without topographic specificity in CAD patients without MCI, whereas MCI patients had postoperative theta-1 and beta-1 power changes in the frontal and central areas of the cerebral cortex.

It is known that the frontal cortex regulates cognitive activities such as decision-making, response inhibition, planning and memory [10; 25]. In the study of van Dam et al. [40] MCI subjects demonstrated an attention deficit with decreased neural activation in the prefrontal and anterior cingulate cortices. Other studies have shown that the frontal lobes are the most vulnerable to the damaging effects of ischemia, drugs and alcohol [8; 29]. According to our data, patients with MCI had higher SYNTAX scores. This indicator may be an indirect correlate of brain vessel lesions. It has previously been shown that the severity of carotid stenoses and the severity of CAD are significantly correlated [24; 36]. Accordingly, the cortical dysfunction on EEG

localized in the frontal cortex can be critical, and is associated with further progression of cognitive deficits in patients with MCI.

Importantly, before surgery MCI patients had higher theta-1 power values than the non-MCI group in occipital brain areas, where alpha rhythm is typically dominant in healthy subjects. We can assume that these EEG changes reflect the subcortical activation following to chronic brain ischemia.

Our study had several limitations. First, making additional studies for assessing atherosclerotic changes in the intracranial arteries might be useful to confirm our findings concerning ischemic brain damage in CAD patients. Secondly, our sample set was not large (n=62) that was not possible to show the EEG power differences between the groups with and without MCI, so further studies are required.

### Conclusion

CAD patients with MCI have demonstrated EEG signs of cortical dysfunction in the form of increasing theta-1 and beta-1 power focused on the frontal, fronto-central and fronto-temporal brain areas, whereas in the group without MCI an increase theta-1 power was widespread over the brain in early postoperative period of CABG. The frontal cortical dysfunction can be associated with the progression of cognitive deficits, causing the loss of social integration in CAD patients with MCI.

### References

1. Alwerdt, J., Edwards, J.D., Athilingam, P., O'Connor, M.L., Valdés, E.G. Longitudinal differences in cognitive functioning among older adults with and without heart failure. *J Aging Health.*, 2013; 25(8): 1358-1377. doi: 10.1177/0898264313505111.
2. Babiloni C., De Pandis M.F., Vecchio F., Buffo P., Sorpresi F., Frisoni G.B. et al. Cortical sources of resting state electroencephalographic rhythms in Parkinson's disease related dementia and Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol.* 2011; 122(12): 2355-2364. doi: 10.1016/j.clinph.2011.03.029.
3. Bennys, K., Rondouin, G., Benattar, E., Gabelle, A., Touchon, J. Can event-related potential predict the progression of mild cognitive impairment? *J. Clin. Neurophysiol.*, 2011; 28(6): 625-632. doi: 10.1097/WNP.0b013e31823cc2d3.
4. Bonanni L., Thomas A., Tiraboschi P., Perfetti B., Varanese S., Onofrij M. EEG comparisons in early Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia patients with a 2-year follow-up. *Brain* 2008; 131: 690-705. doi: 10.1093/brain/awm322.
5. Buckner R.L. Memory and executive function in aging and AD: multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate. *Neuron.*, 2004; 44(1): 195-208.
6. Butz, M., Gross, J., Timmermann, L., Moll, M., Freund, H.J., Witte, O.W. et al. Perilesional pathological oscillatory activity in the magnetoencephalogram of patients with cortical brain lesions. *Neurosci Lett.*, 2004; 355(1-2), 93-96.
7. Carrascal, Y., Guerrero, A.L. Neurological damage related to cardiac surgery: pathophysiology, diagnostic tools and prevention strategies. Using actual knowledge for planning the future. *Neurologist.*, 2010; 16(3), 152-164. doi: 10.1097/NRL.0b013e3181bd602b.
8. Crews, F.T., Boettiger, C.A. Impulsivity, frontal lobes and risk for addiction. *Pharmacol Biochem Behav.* 2009; 93(3): 237-247. doi: 10.1016/j.pbb.2009.04.018.
9. de la Torre, J.C. Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia. *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* 2012; 2012: 367516. doi: 10.1155/2012/367516
10. de Souza L.C., Guimarães H.C., Teixeira A.L., Caramelli P., Levy R., Dubois B. et al. Frontal lobe neurology and the creative mind. *Front Psychol.* 2014; 5: 761.
11. Edman, A., Edenbrandt, L., Fredén-Lindqvist, J., Nilsson, M., Wallin, A. Asymmetric cerebral blood flow in patients with mild cognitive impairment: possible relationship to further cognitive deterioration. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2011; 1(1), 228-236. doi: 10.1159/000329447.
12. Gehring, H., Meyer zu Westrup, L., Boye, S., Opp, A., Hofmann, U. Transcranial doppler, EEG and SEP monitoring. *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology*, 2009; 13: 26-00.
13. Golukhova, E.Z., Polunina, A.G., Lefterova, N.P., Begachev, A.V. Electroencephalography as a tool for assessment of brain ischemic alterations after open heart operations. *Stroke Res Treat.*, 2011; 2011, 980873. doi: 10.4061/2011/980873.
14. Gottesman R.F., Hillis A.E., Grega M.A., Borowicz L.M., Selnes O.A., Baumgartner W.A. et al. Early postoperative cognitive dysfunction and

blood pressure during coronary artery bypass graft operation. *Arch Neurol.*, 2007; 64(8), 1111-1114.

15. Guarracino, F. Cerebral monitoring during cardiovascular surgery *Curr Opin Anaesthesiol.*, 2008; 21(1), 50-54. doi: 10.1097/ACO.0b013e3282f3f499.

16. Gugino L.D., Aglio L.S., Yli-Hankala A. Monitoring the electroencephalogram during bypass procedures. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004; 8(2): 61-83.

17. Hatz, F., Benz, N., Hardmeier, M., Zimmermann, R., Rueegg, S., Schindler, C. et al. Quantitative EEG and apolipoprotein E-genotype improve classification of patients with suspected Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol.*, 2013; 124(11): 2146-2152. doi: 10.1016/j.clinph.2013.04.339.

18. Hudetz, J.A., Patterson, K.M., Pagel, P.S. Comparison of pre-existing cognitive impairment, amnesic mild cognitive impairment, and multiple domain mild cognitive impairment in men scheduled for coronary artery surgery. *Eur J Anaesthesiol.*, 2012; 29(7), 320-325. doi: 10.1097/EJA.0b013e328354223d.

19. Huijts, M., van Oostenbrugge, R.J., Duits, A., Burkard, T., Muzzarelli, S., Maeder, M.T. et al. Cognitive impairment in heart failure: results from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *Eur J Heart Fail.*, 2013; 15(6), 699-707. doi: 10.1093/eurjhf/hft020.

20. Isley M.R., Edmonds H.L. Jr., Stecker M. Guidelines for intraoperative neuromonitoring using raw (analog or digital waveforms) and quantitative electroencephalography: a position statement by the American Society of Neurophysiological Monitoring. *J Clin Monit Comput.*, 2009; 23(6): 369-390. doi: 10.1007/s10877-009-9191-y.

21. Kline R.P., Pirraglia E., Cheng H., De Santi S., Li Y., Haile M., de Leon M.J., Bekker A. () Surgery and brain atrophy in cognitively normal elderly subjects and subjects diagnosed with mild cognitive impairment. *Anesthesiology.*, 2012; 116(3): 603-612. doi: 10.1097/ALN.0b013e318246ec0b.

22. Klinger, R.Y., James, O.G., Wong, T.Z., Newman, M.F., Doraiswamy, P.M., Mathew, J.P. Cortical  $\beta$ -amyloid levels and neurocognitive performance after cardiac surgery. *BMJ Open.*, 2013; 3(9), e003669. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003669.

23. Kramberger, M.G., Kareholt, I., Andersson,

T., Winblad, B., Eriksdotter, M., Jelic, V. Association between EEG abnormalities and CSF biomarkers in a memory clinic cohort. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 2013; 36(5-6), 319-328. Epub 2013/09/10.

24. Lee, K.B., Budoff, M.J., Zavodni, A., Polak, J.F., Jeffrey, C.J., Burke, G.L. et al. Coronary artery calcium is associated with degree of stenosis and surface irregularity of carotid artery. *Atherosclerosis.* 2012; 223(1): 160-165. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.05.012.

25. Levy, R., Goldman-Rakic, P.S. Segregation of working memory functions within the dorsolateral prefrontal cortex. *Exp Brain Res.* 2000; 133(1): 23-32.

26. Moretti, D.V., Zanetti, O., Binetti, G., Frisoni, G.B. Quantitative EEG markers in mild cognitive impairment: degenerative versus vascular brain impairment. *Int J Alzheimers Dis.* 2012; 2012: 917537. doi: 10.1155/2012/917537.

27. Moritz, S., Rochon, J., Völkel, S., Hilker, M., Hobbhahn, J., Graf, B.M. et al. Determinants of cerebral oximetry in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting: an observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2010; 27(6):542-549. doi: 10.1097/EJA.0b013e3283343ef8.

28. Moyanova, S.G., Dijkhuizen, R.M. Present status and future challenges of electroencephalography- and magnetic resonance imaging-based monitoring in preclinical models of focal cerebral ischemia. *Brain Res Bull.* 2014; 102: 22-36. doi: 10.1016/j.brainresbull.2014.01.003.

29. Ochfeld, E., Newhart, M., Molitoris, J., Leigh, R., Cloutman, L., Davis, C. et al. Ischemia in Broca area is associated with Broca aphasia more reliably in acute than in chronic stroke. *Stroke.* 2010; 41(2): 325-330. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.570374.

30. Petersen, R.C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.*, 2004; 256(3), 183-194.

31. Plaschke K., Fichtenkamm P., Schramm C., Hauth S., Martin E., Verch M., Karck M., Kopitz J. Early postoperative delirium after open-heart cardiac surgery is associated with decreased bispectral EEG and increased cortisol and interleukin-6. *Intensive Care Med.*, 2010; 36(12): 2081-2089. doi: 10.1007/s00134-010-2004-4.

32. Semmler, A., Hermann, S., Mormann, F., Weberpals, M., Paxian, S.A., Okulla, T. et al. Sepsis causes neuroinflammation and concomitant decrease of cerebral metabolism. *J. Neuroinflammation.* 2008; 5: 38. doi: 10.1186/1742-2094-5-38.

33. Siepe M., Pfeiffer T., Gieringer A., Zemann S., Benk C., Schlensak C. et al. Increased systemic perfusion pressure during cardiopulmonary bypass is associated with less early postoperative cognitive dysfunction and delirium. *Eur J Cardiothorac Surg.*, 2011; 40(1), 200-207. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.11.024.
34. Silbert, B.S., Scott, D.A., Evered, L.A., Lewis, M.S., Maruff, P.T. Preexisting cognitive impairment in patients scheduled for elective coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg.* 2007; 104(5): 1023-1028.
35. Sloan, M.A. Prevention of ischemic neurologic injury with intraoperative monitoring of selected cardiovascular and cerebrovascular procedures: Roles of electroencephalography, somatosensory evoked potentials, transcranial doppler, and near-infrared spectroscopy. *Neurol Clin* 2006; 24: 631-45.
36. Steinvil A., Sadeh B., Arbel Y., Justo D., Belei A., Borenstein N. et al. Prevalence and predictors of concomitant carotid and coronary artery atherosclerotic disease. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57(7): 779-783. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.047.
37. Stewart, R. Vascular dementia: a diagnosis running out of time. *Br. J. Psychiatry.* 2002; 180: 152-156.
38. Tarasova, I.V., Volf, N.V., Trubnikova, O.A., Barbarash, O.L. Electroencephalogram changes in patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting. *Neurosci Behav Physiol.*, 2013b; 43 (5), 577-581.
39. Trubnikova, O.A., Mamontova, A.S., Syrova, I.D., Maleva, O.V., Barbarash, O.L. Does preoperative mild cognitive impairment predict postoperative cognitive dysfunction after on-pump coronary bypass surgery? *J. Alzheimers Dis.*, 2014; 42(0), S45-51. doi: 10.3233/JAD-132540.
40. van Dam, N.T., Sano, M., Mitsis, E.M., Grossman, H.T., Gu, X., Park, Y., Hof, P.R., Fan, J. Functional neural correlates of attentional deficits in amnesic mild cognitive impairment. *PLoS One.* 2013; 8(1): e54035. doi: 10.1371/journal.pone.0054035.
41. van Harten, A.E., Scheeren, T.W., Absalom, A.R. A review of postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation associated with cardiac surgery and anaesthesia. *Anaesthesia*; 2012; 67(3): 280-293. doi: 10.1111/j.1365-2044.2011.07008.x.
42. Vecchio F., Babiloni C., Lizio R., Fallani F.V., Blinowska K., Verrienti G. et al. Resting state cortical EEG rhythms in Alzheimer's disease: toward EEG markers for clinical applications: a review. *Suppl Clin Neurophysiol.* 2013; 62: 223-236.

*Статья поступила 06.06.2016.*

*Для корреспонденции:*  
**Тарасова Ирина Валерьевна**  
 Адрес: 650002, г. Кемерово,  
 Сосновый бульвар, д. 6  
 Тел. 8(3842) 64-37-58,  
 E-mail: taraiv@kemcardio.ru

*For correspondence:*  
**Tarasova Irina**  
 Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,  
 650002, Russian Federation  
 Tel. 8(3842) 64-37-58,  
 E-mail: taraiv@kemcardio.ru

## СПОСОБНОСТЬ ДИПЕПТИДА N(2)-L-АЛАНИЛ-L-ГЛУТАМИНА ВОССТАНАВЛИВАТЬ ФУНКЦИЮ ИШЕМИЗИРОВАННОГО МИОКАРДА

Е.А. СЕНОКОСОВА<sup>1</sup>, С.С. КРУТИЦКИЙ<sup>1</sup>, Е.А. ВЕЛИКАНОВА<sup>1</sup>, А.В. ЦЕПОКИНА<sup>1</sup>,  
А.А. КУЗЬМИНА<sup>1</sup>, В.М. ТРЕТЬЯК<sup>2</sup>, С.В. ДЕНИСОВА<sup>2</sup>, О.В. ГРУЗДЕВА<sup>1</sup>,  
Л.В. АНТОНОВА<sup>1</sup>, Е.В. ГРИГОРЬЕВ<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>Государственное бюджетное образовательное учреждение «Кемеровская государственная  
медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия

**Цель.** Оценить кардиопротективный эффект дипептида глутамина («Дипептивен»/ N(2)-L-alanyl-L-glutamine) на модели изолированного сердца крысы.

**Материалы и методы.** Изолированные сердца лабораторных крыс перфузировали по методу Лангендорф (n=14). Сердца опытной группы в период реперфузии перфузировали стандартным раствором с входящим в его состав дипептидом глутамина. Контрольная группа исключала фармакологическое воздействие. В ходе экспериментов были зарегистрированы физиологические параметры изолированных сердец. Миокардиальный отток исследован на предмет транслокации маркёров повреждения сердца биохимическими и иммуноферментными методами. Также была оценена флуоресценция кофермента дыхательной цепи NADH в ткани миокарда методом лазерно-индуцированной флуоресценции.

**Основные результаты.** При восполнении дефицита глутамина в клетках изолированные сердца без увеличения ЧСС и СКП восстановили свою сократительную способность. В присутствии препарата уровни тропонина I и NO были статистически значимо ниже по сравнению с исходными и контрольными значениями. Динамика транслокации внутриклеточных ферментов в опытной группе в целом не отличалась от контроля, в обеих группах значения на реперфузии находились выше, чем на исходной точке. В группе с добавлением препарата в реперфузионный период уровни СБСЖК и общей концентрации органических перекисей были статистически выше исходных и контрольных значений. Перегрузка дыхательной цепи электронами во время ишемии произошла в обеих группах, однако восстановление, не имеющее статистической значимости, наблюдалось в опытной группе.

**Заключение.** Вследствие добавления дипептида глутамина в перфузионный раствор в реперфузионном периоде удалось добиться стабилизации структурных белков кардиомиоцитов и восстановления насосной функции. Тем не менее, защита миокарда от окислительного стресса оказалась несостоятельной. Вероятно, «Дипептивен» следует использовать в сочетании с другими фармацевтическими препаратами, способными снизить продукцию активных форм кислорода.

**Ключевые слова:** изолированное сердце, кардиоплегический арест, ишемия и реперфузия, N(2)-аланил-L-глутамина, дипептида глутамин, лазерно-индуцированная флуоресценция.

## ABILITY OF N(2)-L-ALANYL-L-GLUTAMINE TO RESTORE THE FUNCTION OF ISCHEMIC MYOCARD

Е.А. SENOKOSOVA<sup>1</sup>, S.S. KRUTITSKIY<sup>1</sup>, E.A. VELIKANOVA<sup>1</sup>, A.V. TSEPOKINA<sup>1</sup>,  
A.A. KUZMINA<sup>1</sup>, V.M. TRETJAK<sup>2</sup>, S.V. DENISOVA<sup>2</sup>, O.V. GRUZDEVA<sup>1</sup>, L.V. ANTONOVA<sup>1</sup>,  
E.V. GRIGORIEV<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases",  
Kemerovo, Russia

<sup>2</sup>Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia

**The purpose.** The goal of this study was to assess the revitalizing effects of N(2)-L-alanyl-L-glutamine («Dipeptiven») on ischemic heart rate.

**Materials and methods.** Isolated hearts of laboratory rats were perfused by Langendorff method (n=7). After



global cardioplegic ischemia hearts of experimental group were perfused by standard solution with N(2)-L-alanyl-L-glutamine. Control group was excluded from the pharmaceuticals on reperfusion. Physiological indices of the hearts were fixed. Classic and highly specific markers of myocardial damage were studied by using biochemistry methods and ELISA. NADH dynamics in the myocardial tissue were also recorded.

**Main Results.** Levels of troponin I and NO were significantly lower than baseline and control values. Changes in intracellular translocation enzymes fluctuated at low values and were not significantly different from control during reperfusion, but significantly higher than the original translocation. Level of H-FABP and formation of peroxides were significantly higher in compares with original values. Respiratory chain of both groups was overloaded by electrons during the ischemia.

**Conclusions.** The structure of contractile proteins was stabilized by reperfusion solution with N(2)-L-alanyl-L-glutamine. However, protection of cardiomyocytes was ineffective from oxidative stress. «Dipeptiven» should be used in combination with other pharmaceuticals.

**Keywords:** isolated heart, cardioplegic arrest, ischemia and reperfusion, N(2)-L-alanyl-L-glutamine, laser induced fluorescence

## Введение

Болезни системы кровообращения (БСК) занимают лидирующие позиции среди причин смертности и инвалидизации трудоспособного населения развитых стран мира. В частности, в Российской Федерации в 2014 году БСК стали основанием смерти в 50,4% случаев. Ишемическая болезнь сердца – наиболее распространенная форма БСК [1]. Одной из основных причин ишемии миокарда является стеноз или тромбоз собственных артерий сердца. Поэтому, учитывая степень поражённости и причину патологии, выбор падает на определенный вид лечения: аортокоронарное шунтирование либо стентирование. Возобновление притока крови – самый эффективный способ прекращения действия патогенных факторов ишемии миокарда и устранения последствий их влияния на сердце. Однако при неадекватных защитных мероприятиях миокард попадает под воздействие эффектов реперфузии, угнетающих его физиологию и восстановление. Основные эффекты: рост образования активных форм кислорода, высокая проницаемость мембран клеток для  $Ca^{2+}$ , несостоятельность митохондриального аппарата образовывать энергию вследствие как дефицита субстратов во время ишемии, так и повреждающего действия АФК на мембрану митохондрий [2]. Исходя из вышесказанного, можно определить ряд стратегий, направленных на коррекцию одного или нескольких пагубных влияний ишемии и реперфузии. Субстратное обеспечение – перспективное направление в силу того, что может восполнить дефицит субстратов цикла Кребса и наладить синтез энергии. Например, можно компенсировать истощенный резерв аминокислот, добавив их в состав перфузионного раствора. Аминокислота –

глутамин в организме может синтезироваться *de novo* и ранее считалась заменимой. Сейчас глутамин классифицируется как условно-незаменимая аминокислота при стрессе: при повышении в тканях содержания свободных радикалов, повреждающих клетки, потребность в глутамине увеличивается. Этот процесс происходит в случае ишемии и реперфузии миокарда [3].

## Цель исследования

Оценить кардиопротективный эффект дипептида глутамина на модели изолированного сердца крысы.

## Материалы и методы

Эксперименты были проведены на здоровых взрослых самцах крыс линии Wistar весом  $300 \pm 50$  г. Животные содержались в стандартных условиях вивария без ограничения в пище и воде. Эксперименты и процедуры над лабораторными животными были проведены в соответствии с правилами Европейской конвенции (Страсбург, 1986).

### Перфузия по Langendorff

Животных анестезировали внутрибрюшинно тиопенталом натрия (25 мг/кг). Посредством торакотомии сердца были вырезаны и быстро погружены в раствор Кребса-Хензеляйта ( $T = 4^{\circ}C$ ). Далее их каниюлировали через аорту к системе перфузирования с подачей раствора Кребса-Хензеляйта следующего состава (ммоль/л): NaCl – 118;  $NaHCO_3$  – 25; глюкоза – 11; KCl – 4,8;  $KH_2PO_4$  – 1,2;  $MgSO_4$  – 1,2;  $CaCl_2$  – 1,2. Раствор был обогащен смесью газов - 95%  $O_2$  и 5%  $CO_2$ . pH находился в диапазоне от 7.3-7.4, температура перфузата поддерживалась на отметке

37-38 °С. Перфузия проходила при постоянном давлении 80 см вод. ст. в течение всех этапов эксперимента.

#### **Протокол перфузирования**

Адаптивная перфузия – 20 мин; гипоперфузия (20 мл/ч) охлаждённым (4°C) кардиоплегическим раствором («Кустодиол», Др. Франц Кёлер Хеми ГмбХ, Германия) – 8 мин; глобальная кардиоплегическая ишемия – 240 мин; реперфузия – 30 мин. Сердца опытной группы в начальные 8 мин реперфузии перфузировали раствором Кребса-Хензеляйта с входящим в его состав N(2)-L-аланил-L-глутамин («Дипептивен», Фрезениус Каби Австрия ГмбХ, Австрия) в терапевтической дозе, пересчитанной на массу сердца крысы (13,6 мг/мл).

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

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

#### **Исследуемые параметры**

Оценена динамика скорости коронарного протока (СКП, мл/мин), а также частота сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин), давления, развиваемого левым желудочком (ДРЛЖ, mm Hg), при помощи введенного в его полость латексного баллончика, который был соединен с датчиком давления, встроенного в аппарат для физиологических исследований МР36 («Biorac Systems, Inc», США).

Активность ферментов креатинфосфокиназы миокардиальной фракции (КФК-МБ, Ед/л), лактатдегидрогеназы (ЛДГ, Ед/л), аспаргатаминотрансферазы (АСТ, Ед/л) оценена методом ферментативной кинетики на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i («ThermoFisherScientific», Финляндия). Концентрации сердечного белка, связывающего жирные кислоты (сБСЖК, нг/мл) сердечного тропонина (Troponin I, пг/л) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов Nuscult biotech (США) и Cusabio (КНР). Количественное определение перекиси и оксида азота (NO) также установле-

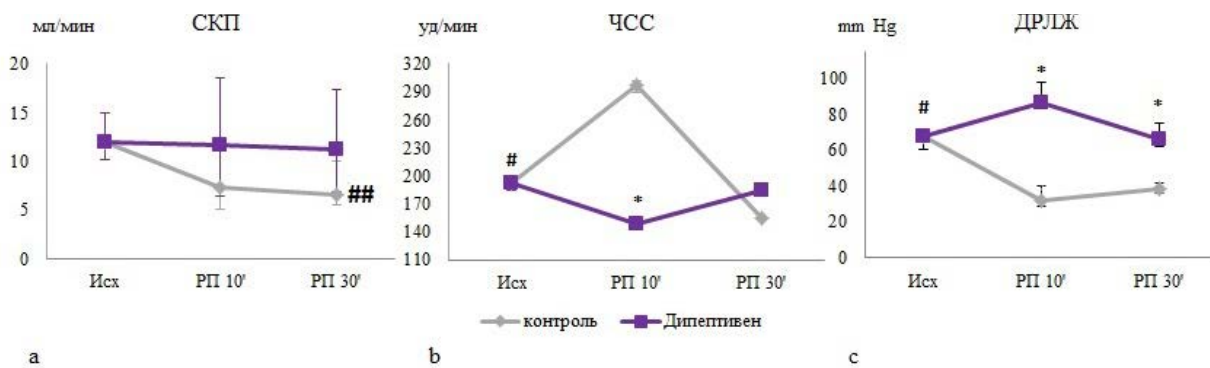
но ИФА исследованиями при помощи наборов Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG (Австрия) и R&G (США).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы «Statistica 10.0». Достоверность различий определяли с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни для несвязных пар и критерием Вилкоксона для зависимых групп. Различия между группами принимали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Данные представлены в виде графиков по медиане и квартильному размаху.

#### **Обсуждение**

Скорость коронарного протока в контрольной группе постепенно снижалась на всём временном отрезке реперфузии, в то время как введение препарата сопутствовало сохранению исходных значений данного показателя, что исключает процесс расширения сосудов при реперфузии как адаптивного механизма (рис. 1а). На начальном этапе реперфузии в контрольной группе частота сердечных сокращений изолированных сердец имела статистически значимое увеличение относительно исходных значений со 192,0 (186,0; 200,0) уд/мин до 297,0 (290,0; 303,0) уд/мин (рис. 1б). Группа «Дипептивен» показала обратный результат, что не исключает стэндинга миокарда. На клеточном уровне развитие стэндинга связано с нарушением проницаемости клеточных мембран кардиомиоцитов, что биохимически проявляется продолжающимся выходом в кровь цитозольного сБСЖК [4]. Повышение данного показателя было получено и в наших экспериментах. Известно, что состояние стэндинга ведет к неуклонному угнетению насосной функции сердца. Давление, развиваемое левым желудочком в группе «Дипептивен», увеличилось на 10 мин реперфузии до 87,0 (85,0; 98,0) mm Hg и к 30 мин вернулось к исходному уровню 66,5 (62,0; 75,0) mm Hg (рис. 1в). При восполнении дефицита глутамин в клетках изолированные сердца смогли без увеличения ЧСС и СКП за счёт способности камер принять и вытолкнуть больший объём перфузионного раствора восстановить свою сократительную способность, нивелируя в некоторой степени процесс стэндинга.

Сердечный БСЖК является небольшим белком, локализованным в цитоплазме в раство-



**Рисунок 1. Изменение параметров СКП (а), ЧСС (б), ДРЛЖ (с)**

Исх – исходные значения; РП10' – 10 мин реперфузионного периода; РП30' – 30 мин реперфузионного периода;

\* $p < 0.05$ , относительно значений контрольной группы;

# $p < 0.05$ , относительно значений контрольной на всех точках реперфузионного периода, а также относительно значений группы «Дипептивен» на РП10';

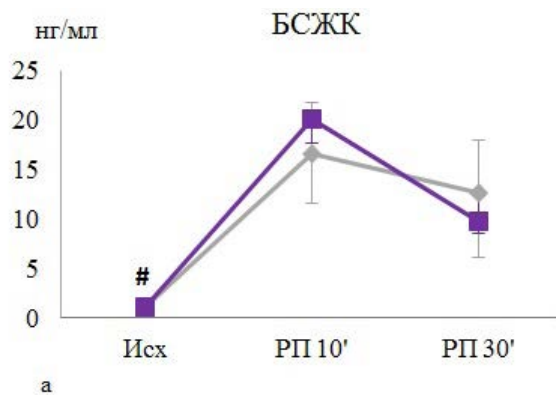
## $p < 0.05$ , относительно исходных значений.

ренной форме, вне связи с другими белками он одним из первых высвобождается в кровь при повреждении миокарда [5]. Нарастание уровня сБСЖК в оттекаемом перфузате в опытной группе на протяжении всего периода реперфузии не имело статистически значимого отличия от такового в контроле (рис. 2а). Исходный уровень сБСЖК составил 1,0 (0,8; 2,0) нг/мл и на фоне введения препарата к 10 мин реперфузии увеличился в 20 раз, достигнув 20,0 (17,7; 21,0) нг/мл. Однако к концу эксперимента показатель снизился до 9,0 (8,7; 11,3) нг/мл, что, тем не менее, в 9 раз превосходило исходный уровень. Если учитывать невысокий выход внутриклеточных ферментов в миокардиальный отток, то данная динамика транслокации сБСЖК может характеризовать немасштабные деструктивные изменения сарколеммы, но охватывающие её целиком в период реперфузии.

Характер прямой, отражающей активность ЛДГ в реперфузионный период, в опытной группе отличался постепенным ростом активности фермента в перфузате к концу эксперимента: исходный уровень: 1,0 (1,0; 5,0) Ед/л, на 10 мин реперфузии: 4,0 (1,0; 15,0) Ед/л, на 30 мин реперфузии: 6,0 (3,5; 9,0) Ед/л. Тогда как в группе контроля данный показатель снизился к 30 мин реперфузии с 7,0 (3,0; 19,0) Ед/л до 4,0 (1,0; 16,0) Ед/л, что свидетельствует о незначительном снижении внутриклеточного рН. В группе «Дипептивен» транслокация внутриклеточного фермента КФК-МБ на 10 мин реперфузии составила 8,0 (5,0; 18,0) Ед/л и была статистически значимо выше исходного уровня 1,0 (1,0; 2,0) Ед/л

(рис. 2б). Ферментативная активность АСТ к 10 мин реперфузии в обеих группах увеличилась в 15 раз, но только в опытной к 30 мин была статистически значимо ниже относительно контрольных значений (рис. 2г). По полученным данным можно заключить следующее: скорость процессов цитолиза в группе «Дипептивен» ниже и стабилизация сарколеммы после ишемии и реперфузии произошла более быстрыми темпами.

Доказано, что глутамин играет ключевую роль в регуляции синтеза глутатиона – трипептида, состоящего из глутамата, цистеина и глицина.



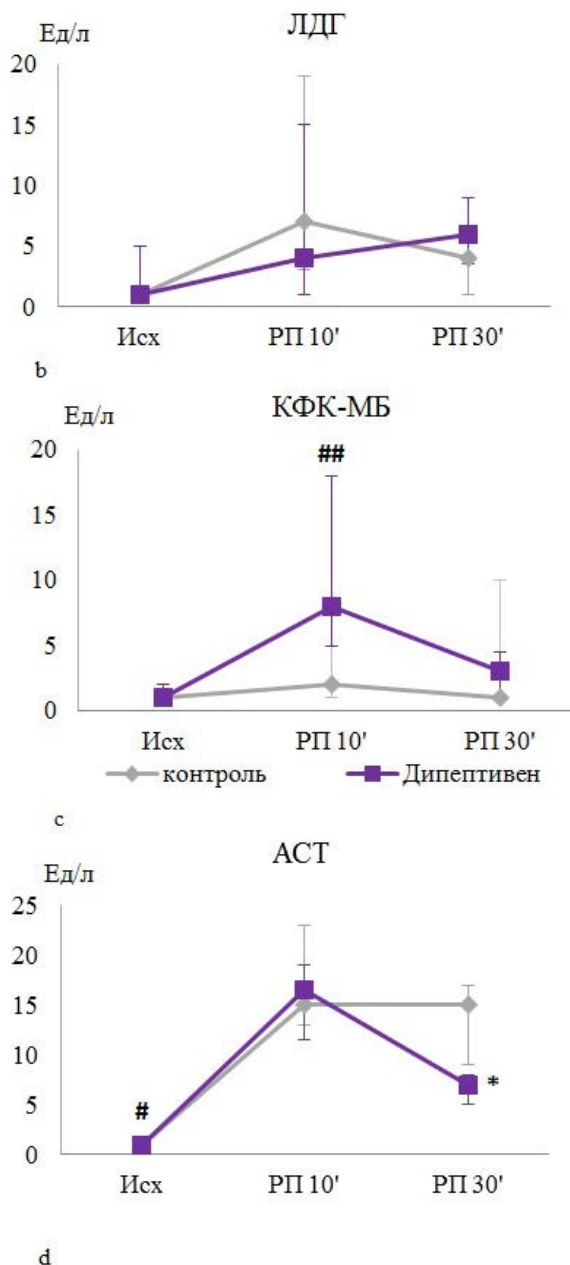
**Рисунок 2. Транслокация маркёров повреждения миокарда БСЖК (а)**

Исх – исходные значения; РП10' – 10 мин реперфузионного периода; РП30' – 30 мин реперфузионного периода;

\* $p < 0.05$ , относительно значений контрольной группы;

# $p < 0.05$ , относительно значений контрольной и опытной групп на всех точках реперфузии;

## $p < 0.05$  относительно исходных значений.



**Рисунок 2. Транслокация маркёров повреждения миокарда ЛДГ (а), КФК-МБ (б), АСТ (в)**

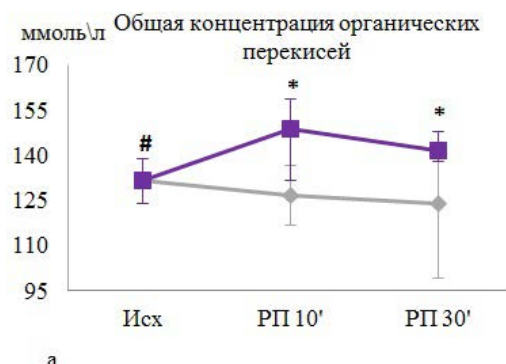
Исх – исходные значения; РП10' – 10 мин реперфузионного периода; РП30' – 30 мин реперфузионного периода; \* $p < 0.05$ , относительно значений контрольной группы; # $p < 0.05$ , относительно значений контрольной и опытной групп на всех точках реперфузии; ## $p < 0.05$  относительно исходных значений.

Глутатион защищает клетки от окислительного повреждения [3, 6]. Уровень общей концентрации органических перекисей, указывающий на степень образования АФК, в опытной группе был статистически значимо выше на всём периоде реперфузии по сравнению с контролем (рис. 3а), что, возможно, подтверждается высоким выходом сБСЖК через поврежденную мембрану. Также

на фоне присутствия препарата в перфузионном растворе и, как следствие, более выраженного окислительного стресса, в 3,2 раза статистически значимо понизилась концентрация NO в сравнении с исходным уровнем (рис. 3б).

Причина может быть следующей: при вновь поступившем кислороде NO перешёл в форму ONOO- (сильного окислителя – пероксинитрита), который способствует повреждению мембран эндотелиоцитов совместно с другими АФК [7]. Вероятно, концентрация препарата была недостаточной для адекватного синтеза глутатиона и последующей защиты кардиомиоцитов.

Добавление в перфузионный раствор «Дипептивена» обеспечило статистически значимое снижение уровня тропонина I в оттекаемом перфузате на всём периоде реперфузии с минимумом на 30 мин – 11,0 (8,8; 13,4) пг/л, указывая на меньшую напряженность стенок миокарда (рис. 3в) [8]. Данный эффект снижения сердечного тропонина уже был получен при периоперационном использовании N(2)-L-аланин-L-глутамин у пациентов в дозе 0,4 мг/кг/сут на протяжении 1-х суток [9]. Настоящий эффект снижения тропонина I, возможно, связан со снижением концентрации NO. Скорее всего, присутствует следующая связь процессов: взаимодействие кислорода с оксидом азота на реперфузии приводит к образованию пероксинитрита в сосудистой стенке. Пероксинитрит индуцирует перикисное окисление липидов в мембранах, вызывает одонитевые разрывы ДНК, ингибирует митохондриальное дыхание, активирует тканевые металлопротеиназы, которые и участвуют в деградации тропонина I [10].



**Рисунок 3. Динамика органических перекисей (а)**  
Исх – исходные значения; РП10' – 10 мин реперфузионного периода; РП30' – 30 мин реперфузионного периода; \* $p < 0.05$ , относительно значений контрольной группы; # $p < 0.05$ , относительно значений опытной и контрольной групп на всех точках реперфузии; ## $p < 0.05$ , относительно исходных значений.

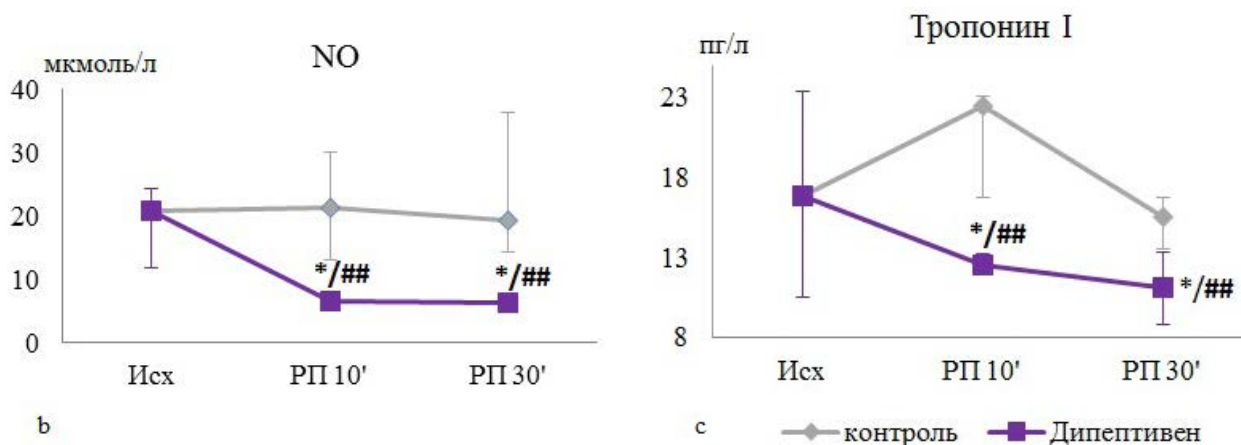


Рисунок 3. Динамика оксида азота (b) и сердечного тропонина (c)

Исх – исходные значения; РП10' – 10 мин реперфузионного периода; РП30' – 30 мин реперфузионного периода;

\* $p < 0.05$ , относительно значений контрольной группы;

# $p < 0.05$ , относительно значений опытной и контрольной групп на всех точках реперфузии;

## $p < 0.05$ , относительно исходных значений.

Таким образом, установлено, что «Дипептивен», входящий в состав раствора Кребса-Хензелята, вызвал более выраженный окислительный стресс, уменьшение продукции NO, которые привели к статистически значимому снижению концентрации тропонина I в миокардиальном оттоке, а также к вероятной эндотелиальной дисфункции. Уровень сБСЖК на реперфузионном периоде статистически значимо превышал доишемические значения. Эти совокупные данные указывают на то, что добавление в перфузионный раствор препарата способствовало стабилизации структуры и функционирования только сократительных белков, но не уменьшило образования АФК и не привело к стойкой стабилизации клеточной мембраны после 4 – часовой кардиopleгической ишемии. Можно предположить, что глутамин в период реперфузии увеличил энергообразование и улучшил сократительную функцию оставшихся жизнеспособных кардиомиоцитов, и в некоторой степени поспособствовал восстановлению функции «оглушенных» клеток.

Применение лазерно-флуоресцентного анализа в экспериментальной модели изолированного сердца продемонстрировало свою эффективность [11]. Описывая характер изменения флуоресценции кофермента НАДН (рис.4), можно выделить следующие особенности: если в контрольной группе, несмотря на удовлетворительный показатель перекисного статуса, зафиксировано неуклонное угасание флуоресценции кофермента, то группе «Дипептивен» присуще деление прямой графика на отрезки спада и подъема. Однако ни в одной группе не произо-

шло возврата флуоресценции до исходного уровня. В обеих группах отмечена перегрузка дыхательной цепи электронами во время ишемии. Незначительное восстановление имела группа «Дипептивен».

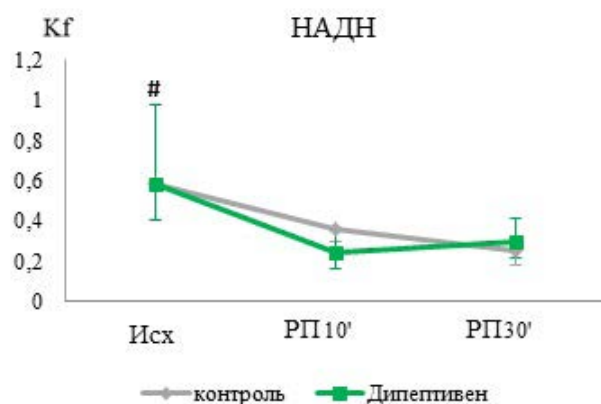


Рисунок 4. Динамика флуоресценции НАДН

Исх – исходные значения; РП10' – 10 мин реперфузионного периода; РП30' – 30 мин реперфузионного периода;

# $p < 0.05$ , относительно значений опытной и контрольной групп на всех точках реперфузии.

## Выводы

1. Введение дипептида глутамата в состав перфузионного раствора в период реперфузии изолированного сердца оказало стабилизирующий эффект на структуру сократительных белков.

2. Препарат в концентрации 13,6 мг/мл не поспособствовал защите клеток от окислительного повреждения.

3. Целесообразнее применять «Дипептивен» в комплексе с другим препаратом, обладающим



более выраженным эффектом в отношении защиты клеток от АФК.

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES

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

*Bokeriya L.A., Gudkova R.G. Serdechno-sosudistaya khirurgiya – 2014. Bolezni i anomalii sistemy krovoobrashcheniya. Moscow; 2015. [In Russ].*

2. Маслов Л.Н., Халиулин И.Г. Ишемическое посткондиционирование сердца. Анализ экспериментальных и клинических данных. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015; (3):37-46. doi:10.17802/2306-1278-2015-3-37-46.

*Maslov L.N., Khaliulin I.G. Ischemic postconditioning of heart. Analysis of experimental and clinical data. Complex Issues of Cardiovascular Diseases . 2015;(3):37-46. [In Russ]. doi:10.17802/2306-1278-2015-3-37-46.*

3. Ложкин С.Н., Тиканадзе А.Д., Тюрюмина М.И. Глутамин и его роль в интенсивной терапии. Вестник интенсивной терапии. 2003; 4: 64-69.

*Lozhkin S.N., Tikanadze A.D., Tjurjumina M.I. Glutamin i ego rol v intensivnoy terapii. Intensive care herald. 2003; 4: 64-69. [In Russ].*

4. Андрюков Б.Г., Гельман Е.А., Габасова Т.В., Логинова Т.В., Демьяненко Н.Б., Матвеев О.Н. Уровень в крови белка, связывающего жирные кислоты, в первые часы после острой ишемии миокарда после проведения успешного тромболизиса: прогноз и рискметрия осложнений. Фундаментальные исследования. 2008; 2: 25-27.

*Andrjukov B.G., Gelman E.A., Gabasova T.V., Loginoва T.V., Demjanenko N.B., Matveev O.N. Uroven v krovi belka, svyazyvajushhego zhirnye kisloty, v pervye chasy posle ostroj ishemii miokarda posle provedeniya uspehnogo trombolizisa: prognoz i riskometrija oslozhnenij. Fundamental research. 2008; 2: 25-27. [In Russ].*

5. Hermens W.T. Mechanisms of protein release

from injured heart muscle. *Dev Cardiovasc. Med.* 1998; 205:85-98.

6. Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Новичкова М.Д. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов. Успехи биологической химии. 2014; 54:299–348.

*Kalinina E.V., Chernov N.N., Novichkova M.D. Rol glutationa, glutationtransferazy i glutaredoksina v reguljacii redoks-zavisimyh processov. Uspehi biologicheskoy himii. 2014; 54:299–348. [In Russ].*

7. Markov H.M. Nitrous oxide and atherosclerosis. nitrous oxide, Dysfunction of Vascular Endothelium, and Pathogenesis of Atherosclerosis. *Cardiology.* 2009; 49(11): 64-74.

8. Jaffe A.S., Wu A.H.B. Troponin Release-Reversible or Irreversible Injury? Should We Care? *Clin. Chem.* 2012; 58: 1148-1150.

9. Ломиворотов В.В., Ефремов С.М., Шмырев В.А., Пономарев Д.Н., Святченко А.В., Князькова Л.Г. Кардиопротективные эффекты глутамина у пациентов с ишемической болезнью сердца, оперированных в условиях ИК. Анестезиология и реаниматология. 2012; 2: 14-18.

*Lomivorotov V.V., Efremov S.M., Shmirev V.A., Ponomarev D.N., Syvatchenko A.V., Knyazkova L.G. Glutamine cardioprotective effects in patients with ischemic heart disease, operated under cardiopulmonary bypass. Russian journal of Anaesthesiology and Reanimatology. 2012; 2:14-18. [In Russ].*

10. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания. Новосибирск; 2008; 284 с.

*Menshhikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z., Bondar I.A., Trufakin V.A. Okislitelnyj stress: Patologicheskie sostojaniya i zabolevaniya. Novosibirsk; 2008; 284 с. [In Russ].*

11. Салмин В.В., Салмина А.Б., Фурсов А.А., Фролова О.В., Лалетин Д.И., Фурсов М.А. и др. Использование флуоресцентной спектроскопии для оценки ишемического повреждения миокарда. 2011; 2(4):142-157.

*Salmin V.V., Salmina A.B., Fursov A.A., Frolova O.V., Laletin D.I., Fursov M.A. et al. Application of fluorescence spectroscopy for assesment of myocardial ischemic injury. Journal of Siberian Federal University. 2011; 2(4):142-157. [In Russ].*

Статья поступила 20.06.2016.

Для корреспонденции:

**Сенокосова Евгения Андреевна**

Адрес: 650002, г. Кемерово,

Сосновый бульвар, д. 6

Тел. +7(3842) 64-38-02,

E-mail: sergeewa.ew@yandex.ru

For correspondence:

**Senokosova Evgeniya**

Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation

Tel. +7(3842) 64-38-02,

E-mail: sergeewa.ew@yandex.ru



## РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННОЙ РЕВЕРСИВНОЙ ПЛАСТИКИ ЛОСКУТОМ ЛЕВОЙ ПОДКЛЮЧИЧНОЙ АРТЕРИИ У ПАЦИЕНТОВ С КОАРКТАЦИЕЙ АОРТЫ В СОЧЕТАНИИ С ГИПОПЛАЗИЕЙ ДИСТАЛЬНОГО ОТДЕЛА ДУГИ АОРТЫ

М.С. КШАНОВСКАЯ<sup>1</sup>, Ю.С. СИНЕЛЬНИКОВ<sup>2</sup>, И.А. СОЙНОВ<sup>1</sup>, А.В. ГОРБАТЫХ<sup>1</sup>,  
И.А. КОРНИЛОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Россия

**Цель.** Оценить отдаленные результаты модифицированной методики реверсивной пластики у младенцев с коарктацией аорты в сочетании с гипоплазией дистального отдела дуги.

**Материалы и методы.** 64 пациентам в возрасте до 1 года, была выполнена коррекция коарктации аорты с гипоплазией дистального отдела дуги. Пациенты были разделены на 2 группы: I – пациенты, коррекция которым выполнялась модифицированным методом реверсивной пластики лоскутом левой подключичной артерии (n=32); II – пациенты, коррекция которым выполнялась методом расширенного анастомоза (n=32). Средний диаметр аорты на уровне дистального отдела дуги аорты составил  $5,1 \pm 0,1$  и  $5,5 \pm 1,8$  ( $p=0,51$ ), пиковый градиент на уровне перешейка  $46,6 \pm 31,03$  и  $48,4 \pm 32,01$  ( $p=0,7$ ). Для уточнения степени гипоплазии выполнялись МСКТ аорты с контрастированием и расчет показателя Z score дуги аорты.

**Результаты.** Четырехлетняя кумулятивная выживаемость составила 95,9 % для I группы и 95,6 % – для II группы. В отдаленном периоде диаметр перешейка во II группе достоверно отличался в сравнении с I группой  $0,98 \pm 0,4$  мм и  $1,2 \pm 0,86$  мм соответственно ( $p=0,003$ ). Свобода от рекоарктации в отдаленном периоде составила 98,2 % для пациентов I группы и 96,3 % для пациентов II группы и статистически достоверно не различалась. При сравнении отдаленных результатов отмечалось статистически значимое преобладание артериальной гипертензии во II группе ( $p=0,0034$ ); градиента давления на уровне перешейка в I группе –  $12,2 \pm 1,06$  и во II –  $15,5 \pm 1,89$  ( $p=0,002$ ); гипертрофия миокарда левого желудочка, во II группе – 10 (40%) случаев, в сравнении с I группой – 2 (8%) ( $p=0,003$ ).

**Выводы.** Модифицированная методика реверсивной пластики лоскутом подключичной артерии ассоциируется с лучшими морфо-функциональными результатами в отдаленном периоде.

**Ключевые слова:** коарктация аорты, гипоплазия дуги, рекоарктация

## RESULTS OF THE APPLICATION OF MODIFIED METHOD OF REVERSE SUBCLAVIAN FLAP AORTOPLASTY OF THE LEFT SUBCLAVIAN ARTERY FOR COARCTATION OF AORTA COMBINED WITH HYPOPLASIA OF THE DISTAL AORTIC ARCH.

M.S. KSHANOVSKAYA<sup>1</sup>, YU.S. SINELNIKOV<sup>2</sup>, I.A. SOINOV<sup>1</sup>, A.V. GORBATYCH<sup>1</sup>,  
I.A. KORNILOV<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Research Institute of Circulation Pathology, n.a. E.N. Meshalkin, Novosibirsk, Russia .

<sup>2</sup>Federal Center of Cardiac Surgery, Perm, Russia

**The purpose:** This study evaluates long-term results of modified method of reverse subclavian flap aortoplasty, of infants with coarctation of the aorta combined with hypoplasia of the distal aortic arch.

**Materials and methods.** 64 patients under the age of 1 year, correction of aortic coarctation with hypoplasia of the distal arch department was performed. Patients were divided into 2 groups: the 1st group included patients, whose correction was made by modified method of reverse subclavian flap aortoplasty of the left subclavian artery (n=32); the 2nd one included patients, whose correction was made by the method of extended anastomosis (n=32). Average diameter of aorta at the level of distal aortic arch was  $5.1 \pm 0.1$  and  $5.5 \pm 1.8$  ( $p=0.51$ ), peak gradient at the level of isthmus was  $46.6 \pm 31.03$  and  $48.4 \pm 32.01$  ( $p=0.7$ ). All patients underwent CAT scanning of aorta

together with opacification, and Z score of aortic arch was calculated to clarify the level of hypoplasia.

**Results.** Four-year cumulative survival rate was 95.9% in the 1st group and 95.6% in the 2nd group. In the distant period, isthmus diameter in the 2nd group was significantly different from the one in the 1st group, and was  $0.98 \pm 0.4$  mm and  $1.2 \pm 0.86$  mm correspondingly ( $p=0.003$ ). For patients from the 1st group, freedom from re-coarctation in distant period was 98.2%, while it was 96.3% for patients from the 2nd group, and it was not fairly different from statistical point of view. While comparing the long-term results, statistically significant prevalence of hypertension in the 2nd group ( $p=0,0034$ ) was observed; pressure gradient in the 1st group at the level of isthmus was  $12.2 \pm 1.06$  and in the 2nd group it was  $15.5 \pm 1.89$  ( $p=0.002$ ); cases of hypertrophy of myocardium of the left ventriculus -10 (40%) in comparison with the 1st group, where they were 2 (8%) ( $p=0,003$ ).

**Conclusions.** Modified method of reverse subclavian flap aortoplasty of the subclavian artery exhibits results, which can be compared to those of the method of extended anastomosis.

**Key words:** coarctation of aorta, hypoplasia of the arch, re-coarctation

## Введение

Сочетание коарктации аорты с гипоплазией дуги аорты встречается в 70% [10]. Наиболее часто встречается гипоплазия дистального отдела дуги аорты – 42% случаев, гипоплазия проксимального отдела выявляется в 40% случаев и в 18% встречается гипоплазия перешейка [8,13]. Выбор оптимальной хирургической коррекции коарктации аорты с гипоплазией дуги остается спорным [4]. В ННИИПК им. Е.Н.Мешалкина была разработана новая оригинальная технология, представляющая собой модифицированную реверсивную пластику дистальной дуги лоскутом левой подключичной артерии по Meier. Способ, предложенный нами, позволяет выполнить устранение коарктации аорты, расширить гипоплазированную дистальную часть аорты, а также сохранить кровообращение по левой подключичной артерии. Мы полагаем, что предложенный метод коррекции является более благоприятным для пациента, так как полностью сохраняет нормальное физиологическое кровообращение левой верхней конечности. Выполнение реконструкции по данной методике позволяет полностью устранить препятствие кровотоку, а также избежать таких осложнений, как стил-синдром, что дает возможность применения этой методики не только у новорожденных, но и у более старших пациентов [1, 2, 12].

В данном исследовании представлена оценка отдаленных результатов применения модифицированной методики реверсивной пластики лоскутом подключичной артерии с сохранением кровотока в левой верхней конечности в сравнении с методом расширенного анастомоза.

## Материалы и методы.

В исследовании использован материал ННИИПК имени академика Е.Н.Мешалкина, основанный на результатах оценки хирургического лечения 64 пациентов раннего возраста с коарктацией аорты в сочетании с гипоплазией дистального отдела дуги в период с 2011 по 2015 годы.

В зависимости от способа хирургической коррекции все пациенты были разделены на две группы:

- I группа – пациенты, коррекция которым выполнялась методом модифицированной реверсивной пластики лоскутом левой подключичной артерии;
- II группа – это пациенты, коррекция которым выполнялась методом расширенного анастомоза.

Выбор метода хирургической коррекции основывался на данных инструментальных методов исследования.

Исследование сердечно-сосудистой системы включало клиническую оценку состояния больных, анамнез, ЭКГ, трансторакальную ЭхоКГ. С целью уточнения анатомии, степени гипоплазии дуги аорты всем пациентам до операции выполнялась МСКТ аорты с контрастированием.

Средний возраст больных составил  $2,1 \pm 1,02$  месяцев в I – группе и  $2,7 \pm 1,8$  месяцев во II группе ( $p=0.45$ ). Мальчики составили 67,1 %, а девочки – 32,8 %. Площадь поверхности тела рассчитывалась по формуле Mosteller RD, составила  $0,22 \pm 0,13$  м<sup>2</sup> в I группе и  $0,27 \pm 0,19$  м<sup>2</sup> во II группе. По возрастным, гендерным и антропометрическим данным статистически достоверной разницы между группами не выявлено.

Изолированная коарктация аорты с гипоплазией дуги выявлена в 38 случаях (59,3 %). Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) был диагностирован в 26 (40,6 %) случаев. Размер дефекта оценивался в сопоставлении с диаметром клапанного кольца аорты, при равном по размеру или более – большой. 14 (21,8 %) пациентам с ДМЖП была выполнена паллиативная коррекция в объеме устранения коарктации аорты и операции Mullera.

При оценке дистальной части дуги аорты выявлена статистически значимая разница между группами. Средний показатель дистальной части дуги аорты в I группе составил  $0,55 \pm 0,1$  мм и  $0,7 \pm 0,1$  мм во II группе,  $p=0,001$ .

Тубулярная гипоплазия дуги аорты выявлена в 14 (43,7 %) случаев в I группе и в 9 (28,1%) случаях во II группе.

Для оценки степени гипоплазии выполнялись расчеты Z-score. Расчеты основаны на показателе Z-value, т.е. величины, которая определяется как число стандартных (сигмальных) отклонений от нормального значения размера для данной площади поверхности тела. Значение Z-value < -2 свидетельствует о выраженной гипоплазии. Расчет Z-score показал значение < -2 в 100 % случаев, что говорит о выраженной гипоплазии расчетного участка дуги аорты. Сравнительная предоперационная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1

**Частота развития неблагоприятного прогноза в зависимости от СКФ и балла по EuroSCORE через 1 год после КИШ**

Клиническая характеристика пациентов	1-я группа n=32	2-я группа n=32	p-значение
Общие эхокардиографические параметры пациентов			
ФВ ЛЖ, %	69,0,8±13,12	73,4±12,1	0,07
ΔP на перешейке, мм.рт.ст.	46,6±31,03	48,4±32,01	0,7
КДО ЛЖ, мл	10,5±3,4	14,95±3,2	0,04
Диаметр восходящего отдела аорты, мм	10,09±1,6	11,4±1,8	0,17
Диаметр нисходящего отдела аорты, мм	6,2±0,5	6,0,3±0,5	0,89
Диаметр перешейка, мм	2,3±0,4	2,3±0,4	0,84
Диаметр дистальной дуги аорты, мм	5,1±0,1	5,5±1,8	0,51
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	4,8±0,34	5,2±0,34	0,28
Толщина МЖП, мм	5±0,2	5,2±0,3	0,73
ОАП мм,	2,9±0,1	2±1	0,04
ДМЖП, мм	7,02±0,2	3,7±2,6	0,19
Общие показатели МСКТ			
Диаметр восходящего отдела аорты, см	0,91±1,3	1,1±1,3	0,05
Диаметр нисходящего отдела аорты, см	0,65±1,5	0,65±1,5	0,84
Диаметр перешейка, см	0,15±0,1	0,2±0,1	0,02
Диаметр дистальной части дуги Ао, см	0,55±0,1	0,7±0,1	0,001
Диаметр проксимальной части дуги Ао, см	0,65±0,12	0,75±0,15	0,05
Общие показатели расчета Z-score дуги аорты			
Z-score Проксимальная часть дуги Ао	-1,8±0,9	-1,7±0,75	0,74
Z-score Дистальная часть дуги аорты	-2,9±1,02	-2,8±0,98	0,42
Z-score перешейка	-5,8 ± 1,34	-4,8±1,45	0,12

Примечание: ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ΔP – градиент давления; КДОЛЖ – конечно диастолический объем левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; ОАП – открытый артериальный проток; ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки; Ао – аорта.

Все операции выполнялись в плановом порядке, в условиях нормотермии, без искусственного

кровообращения, по стандартному протоколу и со стандартным обеспечением, принятым в клинике.

### Статистическая обработка

База данных формировалась в системе Microsoft Excel 2006. Статистическая обработка данных производилась на персональном компьютере с применением пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, USA).

Для составления представления о выборке были использованы методы описательной статистики. Для непрерывных данных использовалось среднее±SD, категориальные и дискретные данные представлены в виде процентов. Достоверность различий между сравниваемыми группами (p) для непрерывных данных рассчитывалась с использованием непараметрических критериев Mann-Whitney в независимых группах и Wilcoxon в зависимых, для категориальных данных – с помощью таблиц сопряжения с применением точного теста Фишера. Уровень значимости между сравниваемыми группами считался достоверным при  $p < 0,05$ , что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях. Кривые выживаемости построены на основании метода Kaplan-Meier. Достоверность оценивалась F-критерием Кокса. С целью выявления предикторов, повлиявших на неблагоприятный результат, проведен однофакторный регрессионный анализ Кокса.

### Результаты

Для анализа отдаленных результатов исследования были доступны данные 62 пациентов (98,8%). Данные были получены путем амбулаторного и/или стационарного обследования в сроки от 0 до 48 месяцев.

Общая госпитальная летальность составила 2 (3,1%). В отдаленном периоде наблюдения леталь-

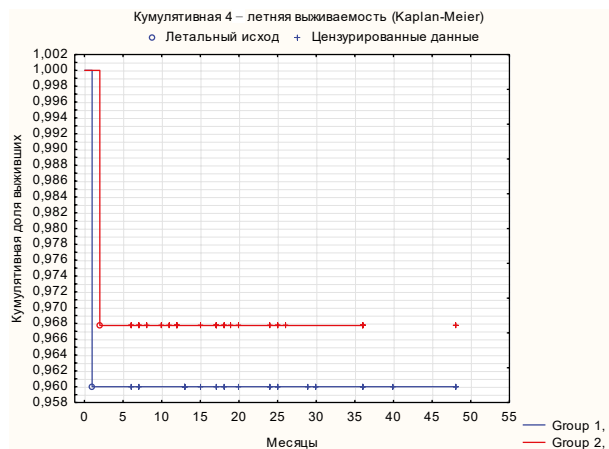


Рисунок 1. Актуарные кривые выживаемости пациентов в исследуемых группах.

ных исходов зарегистрировано не было. При динамическом наблюдении, на основании полученных результатов, построены кривые выживаемости для каждой из групп (рис. 1). Ожидаемая четырехлетняя кумулятивная выживаемость составила 95,9 % для I группы и 95,6 % для II группы ( $p=0,86$ ).

В первой группе в отдаленном периоде рекоарктация с пиковым градиентом 34 мм.рт.ст. выявлена в одном случае, во II группе – у двух пациентов.

Была проведена оценка предикторов, влияющих на время до наступления рекоарктации в отдаленном периоде наблюдения. Согласно полученным результатам, методы коррекции коарктации не являются предикторами рекоарктации ( $p=0,86$ ). Статистически достоверными предикторами развития рекоарктации выступают форма дуги аорты и пиковый градиент на уровне перешейка.

Общая свобода от рекоарктации в отдаленном периоде составила 98,2 % для пациентов I группы и 96,3 % для пациентов II группы ( $p=0,49$ ) (рис. 2).

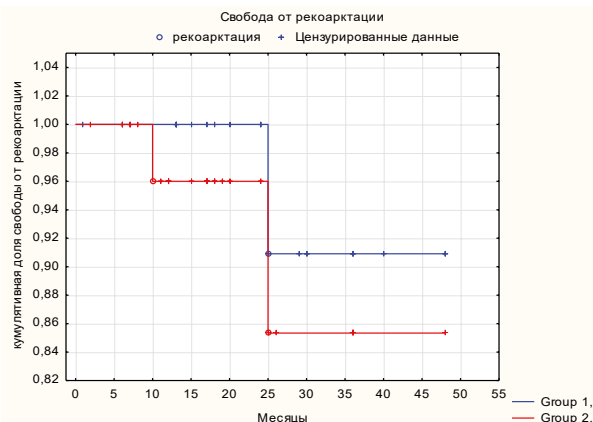


Рисунок 2. Актуарные кривые свободы от рекоарктации в исследуемых группах

Сравнительная оценка ЭхоКГ – параметров представлена в таблице 2. В отдаленном послеоперационном периоде выявлена достоверная разница по таким показателям, как диаметр перешейка во II группе  $0,98 \pm 0,4$  мм и в I группе  $1,2 \pm 0,86$  мм ( $p=0,003$ ); градиент давления на уровне перешейка в I группе –  $12,2 \pm 1,06$  и во II –  $15,5 \pm 1,89$  ( $p=0,002$ ); гипертрофия миокарда левого желудочка во II группе -10 (40%) случаев, в сравнении с I группой – 2 (8%) ( $p=0,003$ ).

Кроме того, в отдаленном периоде оценивался показатель Z-score (таблица 3). При сравнительной оценке данного параметра статистически достоверной разницы выявлено не было.

Также проводилась оценка геометрической формы дуги аорты, основанная на данных Phalla Ou и соавторов [15,16]. Авторы предложили клас-

Таблица 2

**ЭхоКГ – показатели в отдаленном послеоперационном периоде в группах**

ЭхоКГ-показатели	I группа (n=31)	II группа (n=31)	P-значение
ФВ ЛЖ, %	74,8±2,3	77,5±3,5	0,22
ΔP на перешейке	12,2 ±1,06	15,5±4,89	0,002
КДО ЛЖ, мл	27,7±2,1	26,7±2,8	0,61
Диаметр восходящего отдела аорты, см	1,8±0,5	1,4±0,2	0,56
Диаметр нисходящего отдела аорты, см	0,9±0,12	0,82±0,8	0,06
Диаметр перешейка, см	1,2±0,86	0,98±0,4	0,003
Диаметр дистальной дуги аорты, см	1,02±0,3	0,99±0,4	0,08
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	5,9±0,1	7,1±0,25	0,002
Толщина МЖП, мм	5,9±0,2	6,9±0,3	0,07

Примечание: ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ΔP – градиент давления; КДОЛЖ – конечно диастолический объем левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка

Таблица 3

**Показатели Z-score в отдаленном периоде в обеих группах.**

Показатели Z-score	I группа (n=31)	II группа (n=31)	p-значение
Восходящая Ао	0,31±0,46	0,33±0,43	0,25
Проксимальная дуга Ао	-0,39±0,54	-0,31±0,56	0,45
Анастомоз	-0,32±0,29	-0,23±0,45	0,47
Дистальная дуга Ао	0,66±0,34	0,39±0,34	0,26
Нисходящая Ао	0,94±0,4	0,98±0,45	0,31

Примечание: Показатели Z-score в отдаленном периоде в обеих группах.

сификацию дуги аорты после хирургической коррекции коарктации аорты. В зависимости от угла между восходящей и нисходящей аортой выделено три типа дуги: готическая (угловая), амбразурная (прямоугольная) и романская. В своих исследованиях авторы предположили, что форма дуги аорты является одним из факторов артериальной гипертензии в отдаленном периоде.

В нашем исследовании готическая форма дуги преобладала у пациентов II группы (25,8 %

( $p=0,003$ ), а романская форма дуги – у пациентов I группы (64,5 %) ( $p=0,02$ ). Амбразурная форма дуги встречалась примерно в равном количестве и достоверно не отличалась,  $p=0,31$  (рис.3)

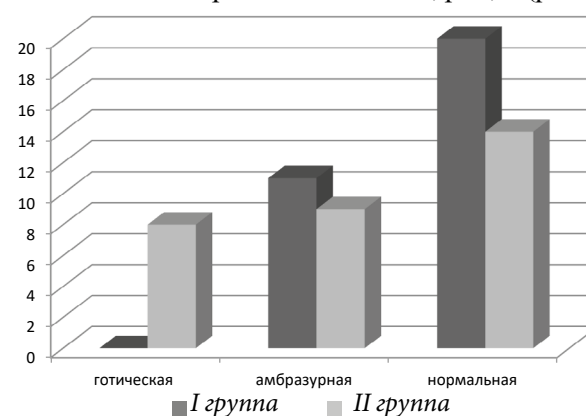


Рисунок 3. Распределение между группами по форме дуги аорты

При выполнении корреляционного анализа для выявления связи таких показателей, как гипертрофия миокарда левого желудочка и форма дуги аорты, коэффициент корреляции Спирмена составил  $r=-0,42$  ( $p=0,07$ ). Таким образом, форма дуги может влиять на степень гипертрофии миокарда ЛЖ.

## Обсуждение

Общая госпитальная летальность составила 3,1%, что соответствует летальности у данной категории больных. Основной причиной летальности явились пневмония, сепсис, что соответствует основным показателям причин среди летальности у данной категории больных [6,7,9].

Статистически достоверной разницы между двумя методиками по уровню свободы от рекоарктации выявлено не было.

При оценке геометрической формы дуги аорты Ои и коллеги наблюдали такие патологические состояния, как гипертрофия миокарда ЛЖ, артериальная гипертензия, у пациентов после успешной коррекции коарктации аорты. Они отметили, что пациенты с готической дугой имели значительно более высокую частоту сосудистой дисфункции при сравнении с романской группой и с контрольной группой. При этом у этих пациентов не было каких-либо признаков рекоарктации. В своем исследовании мы также провели корреляционный анализ между такими показателями, как гипертрофия миокарда ЛЖ и форма дуги аорты, и получили положительную корреляционную связь ( $p=0,07$ ), что соответству-

ет показателям, представленным в данном исследовании [15,16].

Olivieri и коллеги оценивали гемодинамику в дуге аорты после коррекции коарктации аорты и выяснили, что романская дуга имеет лучшие клинические результаты по сравнению с готической и амбразурной [14]. В нашем исследовании готическая дуга встречалась только во II группе, в то время как романическая дуга преобладала среди пациентов I группы – 20 пациентов. Таким образом, можно предположить, что применение метода модифицированной реверсивной пластики лоскутом левой подключичной артерии позволяет смоделировать форму дуги аорты, приближенную к нативной дуге [3].

### Выводы

1. Метод модифицированной реверсивной пластики лоскутом левой подключичной артерии является воспроизводимым и безопасным, о чем говорит отсутствие фатальных осложнений как в раннем, так и в отдаленном периодах, связанных с выполненным вмешательством.

2. Даже при отсутствии анатомических признаков рекоарктации у 25 % пациентов II группы сохраняется артериальная гипертензия в сравнении с 9,6 % случаев I группы, а гипертрофия левого желудочка во II группе встречалась в 40%, в сравнении с I группой – 8%. Таким образом, для трети пациентов, коррекция которым была выполнена методом расширенного анастомоза, радикальная в анатомическом смысле операция не является радикальной в физиологическом и функциональном.

3. Метод модифицированной реверсивной пластики лоскутом левой подключичной артерии позволяет более чем у двух третей пациентов смоделировать форму дуги, приближенную к нативной дуге аорты.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES

1. Синельников Ю.С., Горбатов Ю.Н., Горбатов А.В., Иванцов С.М., Стрельникова М.С., Прохорова Д.С. Хирургическое лечение коарктации аорты с гипоплазией дистального участка дуги аорты у новорожденных. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2011;3: 9-12.

Yu.S. Sinelnikov, Yu.N. Gorbatykh, A.V. Gorbatykh, S.M. Ivantsov, M.S. Strelnikova, D.S.

Prokhorova. Surgical treatment of aortic coarctation with hypoplasia of the distal portion of the aortic arch in infants. J. Pathology of the circulatory and cardiac surgery. 2011 (3): 9-12. [In Russ]

2. Синельников Ю.С., Кшановская М.С., Горбатов А.В., Иванцов С.М. Гипоплазия дуги аорты. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2013;3: 68-72.

Yu.S. Sinelnikov, M.S. Kshanovskaya, A.V. Gorbatykh, S.M. Ivantsov. Hypoplasia of the aortic arch. J. Pathology of the circulatory and cardiac surgery. – 2013 (3): 68-72. [In Russ]

3. Соинов И.А., Синельников Ю.С., Горбатов А.В., Ничай Н.Р., Иванцов С.М., Корнилов И.А. и др. Артериальная гипертензия у пациентов после коррекции коарктации и гипоплазии дуги аорты. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015; 2: 102–113.

I.A. Soinov, Yu.S. Sinelnikov, A.V. Gorbatykh, N.R.Nichai, S.M. Ivantsov, I.A. Kornilov, et al Arterial hypertension in patients after coarctation correction, and hypoplasia of the aortic arch. J. Pathology of the circulatory and cardiac surgery. 2015. (2): 102–113. [In Russ]

4. Корнилов И.А., Синельников Ю.С., Соинов И.А., Кшановская М.С., Пономарев Д.Н., Матюшов В.Н. и др. Оценка риска почечных и неврологических осложнений у новорожденных детей после реконструкции аорты. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015;1: 84–89.

I.A. Kornilov I.A. Soinov, Yu.S. Sinelnikov, M.S. Kshanovskaya, D.N. Ponomarev, V.N. Matushov, et al The risk assessment renal and neurological complications in newborns after the reconstruction of the aorta. J. Pathology of the circulatory and cardiac surgery. 2015. (1): 84–89 [In Russ]

5. Barreiro CJ, Ellison TA, Williams JA, Durr ML, Cameron DE, Vricella LA. Subclavian flap aortoplasty: still a safe, reproducible, and effective treatment for infant coarctation. Eur J Cardiothorac Surg 2007;31:649–53

6. Burch PT, Cowley CG, Holubkov R, et al. Coarctation repair in neonates and young infants: is small size or low weight still a risk factor? J Thorac Cardiovasc Surg 2009; 138:547–52.

7. Clarkson P.M., Nicholson M.R., Barratt-B.O.yes B.G., Neutze J.M., Whitlock R.M. Results after repair of coarctation of the aorta beyond infancy: a 10 to 28 year follow-up with particular reference to late systemic hypertension. Am J Cardiol.- 2000;51:1481-1488.



8. *Fruh S, Knirsch W, Dodge-Khatami A, Dave H, Pretre R, Kretschmar O.* Comparison of surgical and interventional therapy of native and recurrent aortic coarctation regarding different age groups during childhood. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39:898–904.

9. *Gail E, Wright, Cheryl A, Nowak, Caren S. et al.* Extended Resection and End-to-End Anastomosis for Aortic Coarctation in Infants: Results of a Tailored Surgical Approach. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1453—1459.

10. *McElhinney, D. B. S. G. Yang, A. N. Hogarty.* Recurrent arch obstruction after repair of isolated coarctation of the aorta in neonates and young infants: is low weight a risk factor? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2001. - Vol. 122; 5: 883-890.

11. *Meier, MA, Lucchese, FA, Jazbik, W, Nesralla, IA, and de Mendonca, JT.* A new technique for repair of aortic coarctation. Subclavian flap aortoplasty with preservation of arterial blood flow to the left arm. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986; 92: 1005–1012.

12. *Pandey R, Jackson M, Ajab S, Gladman G, Pozzi M.* Subclavian flap repair: review of 399 patients at median follow-up of fourteen years. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1420–8.

13. *Simpson I.A., Sahn D.J., Valdes-Cruz L.M. et al.* Color Doppler flowmapping in patients with coarctation of the aorta: new observations and improved evaluation with color flow diameter and proximal acceleration as predictors of severity. *Circulation* 1988; 77: 736.

14. *Olivieri L, de Zélicourt D, Haggerty C et al.* Hemodynamic Modeling of Surgically Repaired Coarctation of the Aorta. *Cardiovasc Eng Technol.* 2011;2(4):288-295.

15. *Ou P, Bonnet D, Auriacombe L, et al.* Late systemic hypertension and aortic arch geometry after successful repair of coarctation of the aorta. *Eur Heart J.* 2004; 25:1853–9.

16. *Ou P, Celermajer DS, Raitsky O, Jolivet O, Buyens F, Herment A, Sidi D, Bonnet D, Mousseaux E.* Angular (Gothic) aortic arch leads to enhanced systolic wave reflection, central aortic stiffness, and increased left ventricular mass late after aortic coarctation repair: evaluation with magnetic resonance flow mapping. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:62–68.

*Статья поступила 24.09.2016.*

*Для корреспонденции:*

**Кшановская Марина Сергеевна**

Адрес: 630055 г. Новосибирск,

ул. Речкуновская, д. 15

Тел. +7(383)3323049,

E-mail: marina.kshanovskaya@yandex.ru

*For correspondence:*

**Kshanovskaya Marina**

Address: 15, Rechkunovskaya st., Novosibirsk,

630055, Russian Federation

Tel. +7(383)3323049,

E-mail: marina.kshanovskaya@yandex.ru

## ЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОККЛЮЗИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

**Д.А. ХЕЛИМСКИЙ, А.А. ШЕРМУК, О.В. КРЕСТЬЯНИНОВ,  
Е.А. ПОКУШАЛОВ, А.М. КАРАСЬКОВ**

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Россия*

Чрезкожное коронарное вмешательство (ЧКВ) при хронических окклюзиях коронарных артерий (ХОКА) представляется как «последний рубеж» в интервенционной кардиологии. В последние годы новые устройства, усовершенствованные методы визуализации и инновационные технологии значительно повысили уровень успеха и безопасность ЧКВ для лечения ХОКА.

Благоприятные отдаленные результаты вмешательств и отличные характеристики стентов с лекарственным покрытием демонстрируют предпочтение ЧКВ для реканализации ХОКА.

Подробные знания гистопатологической характеристики ХОКА имеют решающее значение, чтобы понять основные принципы передовых интервенционных методов. Понимание принципа антеградного и ретроградного подходов завершают арсенал необходимых навыков для интервенционных кардиологов, занимающихся этой сложной проблемой.

Что касается стратегий, методы прохождения сложных поражений постоянно развиваются. Нашей целью было представить систематический обзор текущих методик реваскуляризации ХОКА в контексте опубликованных результатов применения данных подходов различными центрами, а также решить вопрос о выборе метода реваскуляризации в конкретных клинических условиях.

**Ключевые слова:** хроническая окклюзия коронарных артерий (ХОКА); чрезкожные коронарные вмешательства (ЧКВ); антеградная реканализация; ретроградная реканализация.

## CHRONIC TOTAL CORONARY OCCLUSION PERCUTANEOUS INTERVENTION

**D.A. KHELIMSKII, A.A. SHERMUK, O.V. KRESTYANINOV,  
E.A. POKUSHALOV, A.M. KARASKOV**

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

Percutaneous coronary intervention (PCI) for chronic total occlusions (CTO) has been referred to as the “last frontier” in interventional cardiology. In recent years, new devices, improved imaging techniques and innovative technologies significantly increased the success rate and safety of PCI for treatment of CTO remarkably. Favorable long-term data on the outcomes of interventions, and excellent performance drug-eluting stents show a preference for CTO recanalisation. Detailed knowledge about the histopathological characteristics of CTO is crucial to understand the basic principles of advanced interventional techniques. Understanding the principle of antegrade and retrograde approaches are completing the armamentarium essential for interventional cardiologists dealing with this challenging lesion subset. As strategies for treating complex lesions are continuously evolving. Our goal was to present a systematic review of the current methods for CTO revascularization in the context of the published results of the application of these approaches are different centers, as well as solve the problem of choosing a revascularization method in specific clinical conditions.

**Keywords:** chronic occlusion of the coronary arteries (CTO); percutaneous coronary intervention (PCI); antegrade recanalization; retrograde recanalization.

### Введение

Хроническая окклюзия коронарных артерий (ХОКА) характеризуется тяжелым поражением коронарного русла с полными (или практически

полным) закрытием просвета сосуда. Хотя на основании клинических данных трудно определить точное время возникновения окклюзии, должно пройти по крайней мере 3 месяца с начала её развития, чтобы окклюзия считалась хронической [1].

У пациентов с болезнью коронарных артерий в 20-52% случаев на первичных коронарограммах определяется ХОКА [2,3].

Пациенты с ХОКА часто упоминаются в контексте операций коронарного шунтирования (КШ)[4], однако чрезкожное коронарное вмешательство (ЧКВ) более предпочтительно у некоторых групп пациентов, особенно у лиц с предшествующим КШ и с изолированным поражением одной коронарной артерии [5,6].

#### *Гистологическая характеристика ХОКА*

Лучшее понимание гистологических характеристик ХОКА может помочь выбрать, разработать и совершенствовать интервенционные методы и тем самым улучшить показатель успешности и безопасности процедуры [7].

Гистологический процесс развития ХОКА понятен не полностью. Одним из наиболее распространенных представлений в том, как происходит закупорка просвета коронарной артерии, является образование свежего тромба в проксимальном направлении до устья боковой ветви [8-10]. Богатая коллагеном соединительная ткань, формирующаяся, в основном, в проксимальном и дистальном конце окклюзии, называется проксимальной и дистальной фиброзной покрышкой [10]. Однако жесткость проксимальной и дистальной покрышки не одинакова. Для дистальной покрышки характерна более мягкая консистенция, чем для проксимальной. Это, вероятно, связано с тем, что проксимальная покрышка омывается быстрым потоком крови, стачивающим и сглаживающим её, формируя ровную поверхность. К тому же, на проксимальном конце окклюзии доступ питательных веществ для формирования созревшей соединительной ткани и её кальцификации, больше, чем в дистальном отделе. На это указывает и ряд авторов, сообщая о разной частоте проходимости проксимальной и дистальной покрышек (48,4% против 78,9% соответственно) [11].

Несмотря на полную закупорку сосуда на ангиограммах, ХОКА имеет микроканалы на всем протяжении окклюзированного участка. Существует два типа микроканалов [12,13]:

1. Первый тип микроканалов, размером от 160 до 230 мкм, возникает путем неоваскуляризации на всем протяжении ХОКА от проксимальной к дистальной части. Такие сегменты называют гистологически реканализованными.

2. Второй тип каналов развивается из ва-

за-вазуром. Средний размер таких каналов составляет около 100 мкм. Данный тип каналов не обеспечивает реканализации окклюзированного сегмента, так как не проходит непосредственно от проксимальной до дистальной покрышки, но обеспечивает питание сосудистой стенки, замедляя процессы дегенерации в ней [12,13].

Однако, согласно данным последних исследований, оба типа микроканалов обнаруживаются в относительно молодых ХОКА. В более продолжительно существующих, «созревших», ХОКА интима сосуда подвергнута сильным изменениям: обильному пропитыванию кальцием, заменой рыхлых, наполненных холестерином тучных клеток на фибробласты с формированием прочной соединительной ткани без микроканалов [8,9,14,15]. Это подтверждено рядом исследований с применением технологии компьютерной микротомографии гистологических препаратов. По представленным данным, продольная непрерывность микроканалов составила приблизительно 85% от общей длины ХОКА [14].

Другим фундаментальным аспектом гистопатологии ХОКА является понимание строения сосудистой стенки в норме и при патологии. Гистопатологический состав каждого слоя определяет проходимость и управляемость работы проводником. В процессе атеросклероза хроническое воспаление приводит к образованию атероматозных бляшек в интимае. Внутренняя эластическая мембрана (ВЭМ) отделяет интиму от субинтимального пространства. Так как ВЭМ часто повреждается в процессе атеросклероза, она становится едва заметна при гистологическом исследовании. Состоящая в норме из гладкомышечных клеток и эластичных тканей медиа, в условиях атеросклероза приобретает более рыхлый характер. По сравнению с тканью ХОКА, медиа оказывает меньшее сопротивление не только по отношению к проведению проводников, но и к потенциальным диссекциям и гематомам – ключевым аспектам ЧКВ при ХОКА.

#### *Нужно ли открывать ХОКА?*

Мнения экспертов по данному вопросу до сих пор неоднозначны. С одной стороны, окклюзия является относительно стабильным состоянием с умеренными клиническими проявлениями. В то время как, с другой стороны, данные ряда исследований свидетельствуют о том, что пациенты с нереваскуляризованными ХОКА имеют худшие результаты, чем пациенты с неокклюзи-

рующими поражениями или с реваскуляризованными окклюзиями [16,17]. Ряд исследований сообщает об отсутствии влияния реканализации ХОКА на основной показатель – продолжительность жизни [16]. В то же время часть авторов сообщают, что более тщательный отбор пациентов с применением таких методик, как тредмил-тест, стресс-ЭхоКГ, МРТ сердца, может позволить увеличить показатели выброса левого желудочка с  $63 \pm 13\%$  до  $67 \pm 12\%$  ( $p < 0,0001$ ), увеличить перфузионный резерв миокарда ( $p < 0,02$ ) и снизить цифры конечного диастолического объема с  $65 \pm 38$  до  $56 \pm 38$  мл ( $p < 0,001$ ) [18]. Данные крупного мета-анализа, включающего 18061 пациента из 65 исследований, сообщает о более высоком показателе смертности в группе пациентов с неуспешным ЧКВ ХОКА, чем в группе с успешной реканализацией (1,54% против 0,42% соответственно,  $p < 0,0001$ ) [17]. В исследовании Клессена Б.Е. с соавт. сообщается об увеличении продолжительности жизни лишь у пациентов с реканализованной передней нисходящей артерией (ПНА) или огибающей артерией (ОА), в то время как успешная реканализация правой коронарной артерии (ПКА) не влияла на продолжительность жизни [11]. В настоящее время проходят два крупных рандомизированных исследования DECISOIN-СТО и EURO-СТО, результаты которых должны поставить точку в споре между оптимальной медикаментозной терапией и ЧКВ ХОКА.

#### *Техники реканализации ХОКА*

На основании выявленных механизмов формирования ХОКА было разработано и применено на практике три основных техники реканализации ХОКА:

- 1) антеградная;
- 2) диссекция с повторным возвратом в истинный просвет;
- 3) ретроградная.

Антеградные техники являются неотъемлемой частью стратегии реканализации ХОКА и, по распространенному мнению, должны применяться в первую очередь [19]. Самым простым вариантом данной техники является методика одного проводника с использованием микрокатетера или баллонного катетера для поддержки. Выбор жесткости проводника зависит от стратегии оператора. На сегодняшний день распространены две основные стратегии: от меньшего к большему (жесткий, более жесткий, наиболее

жесткий), попеременная стратегия (жесткий, мягкий, жесткий). Среди всех успешных ЧКВ ХОКА с применением антеградной методики, подобная стратегия с использованием одного проводника оказалась успешной в большинстве случаев (68,8%) по данным регистра ECRTO (европейского регистра хронических окклюзий коронарных артерий). Второй вариант антеградной техники – техника параллельных проводников. Среди всех успешно выполненных ЧКВ ХОКА антеградным методом подобная стратегия использовалась в 25,3% случаев.

Общая частота успеха антеградной методики варьируется от 40% до 83,2% по данным того же ECRTO. Согласно данным мета-анализа, частота MACE составила 3,1%, перфорации КА 2,9%, тампонады 0,3% [17]. Частота успеха ЧКВ ХОКА зависит от показателей сложности окклюзии. В докладе одного австралийского центра, в котором сложность окклюзии оценивалась по J-СТО, была выявлена прямая зависимость между полученным баллом и частотой успеха антеградной методики (57.1% при J-СТО=0; 45.2% при J-СТО=1; 50% при J-СТО=2; 40% при J-СТО $\geq$ 3). Данные французского исследования подтверждают указанную тенденцию. В своем исследовании авторы оценивали ХОКА в отношении следующих критериев: предшествующее АКШ, ИМ в анамнезе, наличие кальция, тупая форма культи, поражение не ПНА. На основании выявленных критериев пациенты были распределены на четыре группы тяжести: очень низкая, низкая, средняя и высокая тяжесть. Успех процедуры составил 88,4%, 74,9%, 58% и 31,9% соответственно,  $p < 0,0001$  [20].

Диссекция и возврат проводника в истинный просвет (dissection/reentry techniques) является усовершенствованной техникой STAR (Subintimal Tracking And Reentry), предложенной в свое время А. Коломбо. Суть методики состоит в использовании мягкого проводника для прохождения окклюзированного участка через субинтимальное пространство с последующим выходом проводником в истинный просвет сосуда. Как правило, используется методика проведения проводника петлей, так как в таком случае он остается в пределах сосудистой стенки. Было разработано множество способов выполнения данной методики и минимизации связанных с ней рисков, а также сконструированы и применены на практике специальные устройства

для возврата проводника в истинный просвет. Например, такие как система Stingray (Boston Scientific), использующая особую конфигурацию баллонного катетера для направленного движения проводником. В нерандомизированном исследовании FAST-СТО (147 пациентов из 16 центров) частота успеха процедуры составляла 77%, частота МАСЕ составляла 2,4% [21]. Однако требуются дальнейшие рандомизированные исследования для определения места данной методики в ЧКВ ХОКА.

Стоит заметить, что при использовании данной методики, высока вероятность «потерять» доступ к боковым ветвям. Также общим для всех методик данного типа остается высокая частота рестеноза и реокклюзии стентированных сегментов [22], в результате чего использование данной техники стало ограниченным и применяется лишь в случае неуспеха остальных методик.

Первый доклад о прохождении ХОКА ретроградно, через коллатеральную сеть был опубликован в 1990 году. Впоследствии ретроградная методика была успешно применена как в европейских, так и в американских, и японских клиниках. Многие авторы отмечают ретроградную методику более простой в прохождении окклюзии, чем антеградную, так как дистальная покрышка является более мягкой и «определенной», чем проксимальная [23,24]. В ряде исследований была статистически доказана безопасность применения в ретроградной методике не только контралатеральных, но и ипсилатеральных коллатералей [25], а также использование шунтов как коллатералей для прохождения ХОКА [26].

На сегодняшний день успех применения ретроградной методики варьируется от 65,6% до 84% в зависимости от центра, выбранной первоначальной стратегии и тяжести поражения сосуда [17,27,28]. При первичном использовании ретроградной методики отмечается большая частота успеха, чем при применении её после неуспешной антеградной попытки (82,2% против 53,1% соответственно,  $p < 0,001$ ) [5,27,29,30]. О схожих результатах говорится и в регистре ERCTO (83,2% против 64,5%,  $p < 0,001$ ) [28]. Это позволяет сделать вывод, что применение ретроградного метода первично, без предшествующей антеградной попытки способно сократить общее время вмешательства, снизить объем получаемого пациентом и хирургом облучения, использо-

вать меньшее количество контрастного вещества и получить более высокий результат вмешательства.

По частоте осложнений ретроградная методика уступает антеградной в отношении таких показателей, как перфорация коронарной артерии (3,2% против 2,9%,  $p < 0,0001$ ), Q-отрицательный инфаркт миокарда (2,1% против 1%,  $p < 0,08$ ) [17,28].

Каждая из приведенных выше методик доказала свою эффективность и безопасность на практике. Все они основаны на том или ином принципе гистопатологии бляшки при ХОКА. К примеру, антеградная техника основана на наличии линейных каналов на значительном протяжении окклюзии. Методика обратного возврата проводника основана на измененном, рыхлом среднем слое сосудистой стенки при атеросклеротическом поражении, провести проводник через который в определенных случаях легче, чем через микроканалы.

И, наконец, ретроградный метод базируется на развитии обильной коллатеральной сети к бассейну окклюзированной артерии, а также свойствах дистальной покрышки, более податливой и «определенной», чем проксимальной.

Перед практикующим врачом встает вопрос, какую из техник выбрать?

На сегодняшний день есть подробное описание всех вышеупомянутых методик с множеством разновидностей каждой из них, но нет выработанной универсальной стратегии действия.

Ряд исследователей из северной Америки склоняется к гибриднему подходу в открытии ХОКА [31]. Первый шаг в гибридном алгоритме – двойное контрастирование коронарных артерий, которое позволяет оценить четыре ключевые ангиографические характеристики:

- 1) проксимальную покрышку окклюзии;
- 2) качество дистального сосудистого русла;
- 3) длину поражения;
- 4) наличие адекватной коллатеральной сети сосудов (что позволяет сделать адекватный выбор метода).

Попытки антеградной реканализации оправданы при протяженности окклюзии менее 20 мм, в то время как антеградный метод с субинтимальным прохождением и повторным входом в истинный просвет благоприятен для поражений с протяженностью  $\geq 20$  мм. Первичный ретроградный подход предпочтителен для устьевых

окклюзий, поражения с неоднозначной проксимальной покрышкой, диффузного дистального поражения сосуда и бифуркации в области дис-

тальной покрышки в тех случаях, когда присутствуют подходящие для ретроградного метода коллатеральные сосуды (рисунок 1).

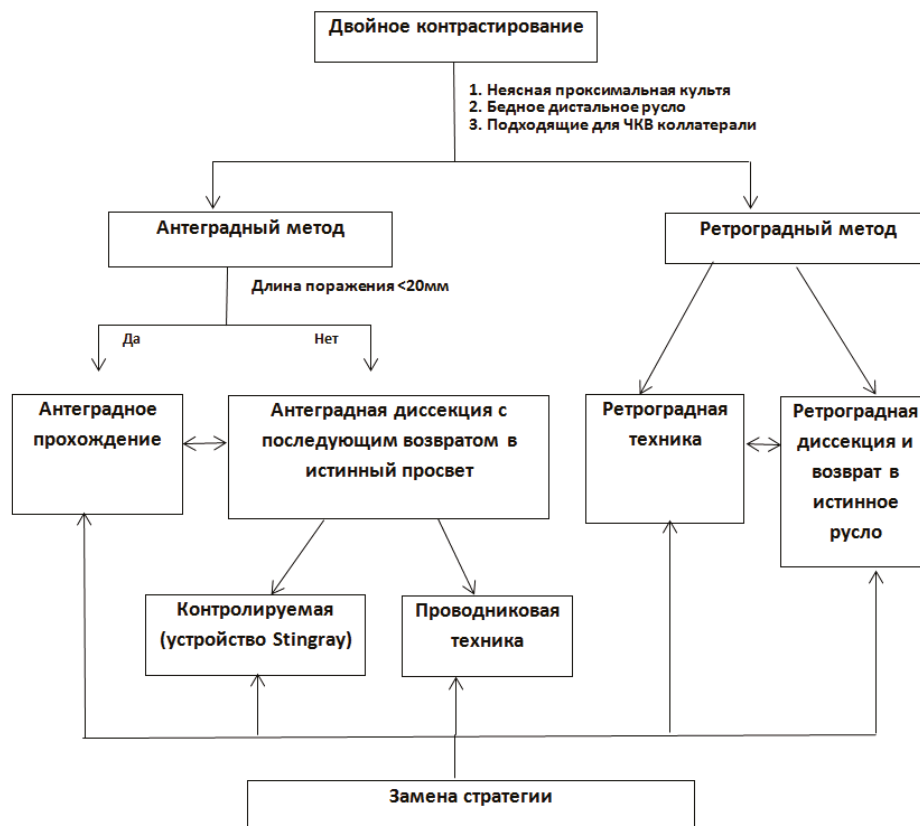


Рисунок 1.

Такой подход не получил большого распространения ни в Европе, ни в Японии по нескольким причинам: из-за применения техники субинтимального прохождения окклюзии с последующим возвратом в истинное русло в качестве методики первого выбора, которая скомпрометировала себя высокой частотой рестеноза и реокклюзии; ввиду необходимости стентировать длинные участки субинтимального пространства; а также отсутствия точного времени перехода от антеградной к ретроградной технике в рамках одной процедуры.

Японские авторы предлагают свою оценку поражения сосудистого русла с рекомендацией по выполнению ЧКВ с использованием ВСУЗИ при ХОКА [32]. Главным критерием данные исследователи ставят предполагаемое время прохождения окклюзии и возможность в рамках одной процедуры применять различные техники. В своей работе Сатори С. и соавт. советуют переходить к ретроградному методу не позднее, чем через 60 минут после начала процедуры. Данный период они считают безопасным как для пациента, так и для оператора [32]. Однако нет четкого

алгоритма для оператора по выполнению процедуры. К тому же представленные данные основаны на ретроспективном анализе и не прошли проверку в проспективном рандомизированном исследовании.

## Выводы

И все же в настоящее время не существует четких рекомендаций относительно выбора того или иного метода реваскуляризации. Это привело к тому, что при выборе метода реваскуляризации хирурги руководствуются лишь своими собственными предпочтениями. Выбор первично успешной процедуры не только позволяет снизить время процедуры, но и повысить частоту успеха реканализации.

Зачастую после первичного неуспешного вмешательства, происходит потеря связи с некоторой долей пациентов, которым могла быть выполнена повторная попытка реваскуляризации, что также показывает важность первично успешной стратегии.



В последнее время разработаны шкалы по оценке коронарного русла и прогнозированию успеха процедуры, такие как Шкала J-СТО (2011), Шкала CL (2015), Шкала Progress-СТО (2016), Шкала ORA (2016). Возможно, создание единого универсального алгоритма действия для хирурга на основании разработанных шкал поставило бы точку в вопросе выбора методики в каждом конкретном случае.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES:

1. Stone G.W., Kandzari D.E., Mehran R., Colombo A., Schwartz R.S., Bailey S. et al. Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries: a consensus document: part I. *Circulation*. 2005;112: 2364–2372.
2. Fefer P, Knudtson ML, Cheema AN, et al. Current perspectives on coronary chronic total occlusions: the Canadian Multicenter Chronic Total Occlusions Registry. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:991-7.
3. George Touma, David Ramsay, James Weaver; et al. Chronic total occlusions – Current techniques and future directions. *IJC Heart & Vasculature* 7 (2015) 28–39.
4. Christofferson RD, Lehmann KG, Martin GV, Every N, Caldwell JH, Kapadia SR. Effect of chronic total coronary occlusion on treatment strategy. *Am J Cardiol* 2005;95:1088.
5. Galassi A, Grantham A, Kandzari D, et al. Percutaneous treatment of coronary chronic total occlusions. Part 1: rationale and outcomes. *Interv Cardiol Rev* 2014;9:195-200.
6. Обединский А. А., Курбатов В. П., Обединская Н. Р., Верин В. В., Кретов Е. И., Пономарев Д. Н., Покушалов Е. А. Влияние чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики при хронической окклюзии правой коронарной артерии на клинические характеристики и показатели стресс-МРТ в послеоперационном периоде. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2015;19(4):48-53.
7. Obedinskij A. A., Kurbatov V. P., Obedinskaja N. R., Verin V. V., Kretov E. I., Ponomarev D. N., Pokushalov E. A. Vlijanie chreskozhoj transljumin'al'noj koronarnoj angioplastiki pri hronicheskoj okkljuzii pravoj koronarnoj arterii na klinicheskie harakteristiki i pokazateli stress-MRT v posleoperacionnom periode. *Patologija krovoobrashhenija i kardiohirurgija*. 2015;19(4):48-53. [In Russ.]
8. Srivatsa SS, Edwards WD, Boos CM, et al. Histologic correlates of angiographic chronic total coronary artery occlusions: influence of occlusion duration on neovascular channel patterns and intimal plaque composition. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:955–63.
9. Godino C, Carlino M, Al-Lamee R, Colombo A. Coronary chronic total occlusion. *Minerva Cardioangiol* 2010;58:41–60.
10. Thind A, Strauss B, Teitelbaum A, Karshafian R, Ladouceur M, Whyne C, et al. A novel method for the measurement of proximal fibrous cap puncture force in chronic total occlusions: the effect of increasing age. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2011;6:997–1002.
11. Claessen BE, Dangas GD, Godino C, Henriques JP, Leon MB, Park SJ, et al. Impact of target vessel on long-term survival after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82(1):76–82.
12. Srivasta SS, Edwards WD, Boos CM, Grill DE, Sangiorgi GM, Garratt KN, et al. Histologic correlates of angiographic chronic total coronary artery occlusions. influence of occlusion duration on neovascular channel patterns and intimal plaque composition. *J Am Coll Cardiol* April 1997;29(5):955-63.
13. Katsuragawa M, Fujiwara H, Miyamae M, Sasayama S. Histologic studies in percutaneous transluminal coronary angioplasty for chronic total occlusion: comparison of tapering and abrupt types of occlusion and short and long occluded segments. *J Am Coll Cardiol* Mar 1 1993;21(3):604–11.
14. Munce NR, Strauss BH, Qi X, Weisbrod MJ, Anderson KJ, Leung G, et al. Intravascular and extravascular microvessel formation in chronic total occlusions a micro-CT imaging study. *JACC Cardiovascular imaging* 2010;3:797–805.
15. Sumitsuji S, Inoue K, Ochiai M, Tsuchikane E, Ikeno F. Fundamental wire technique and current standard strategy of percutaneous intervention for chronic total occlusion with histopathological insights. *JACC Cardiovasc interv*. 2011;4:941–51.
16. Pil Hyung Lee, Seung-Whan Lee, Hee-Soon Park, et al. Successful Recanalization of Native Coronary Chronic Total Occlusion Is Not Associated With Improved Long-Term Survival. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2016; ISSN

1936-8798.

17. Patel V.G., Brayton K.M., Tamayo A., Mogabgab O., Michael T.T., Lo N. et al. Angiographic success and procedural complications in patients undergoing percutaneous coronary chronic total occlusion interventions: a weighted meta-analysis of 18,061 patients from 65 studies. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2013 Feb;6(2):128-36. doi: 10.1016.

18. Chiara Bucciarelli-Ducci, Dominique Auger, Carlo Di Mario, Didier Locca et al. CMR Guidance for Recanalization of Coronary Chronic Total Occlusion. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2016 ISSN 1936-878X.

19. Georgios Sianos, Nikolaos V. Konstantinidis, Carlo Di Mario and Haralambos Karvounis. Theory and practical based approach to chronic total occlusions. *BMC Cardiovasc Disord* v.16; 2016 PMC4746803.

20. Alessandrino G, Chevalier B, Lefèvre T, Sanguineti F, Garot P, Untersee T. et al. Clinical and Angiographic Scoring System to Predict the Probability of Successful First-Attempt Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Total Chronic Coronary Occlusion. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015 Oct;8(12):1540-8. doi: 10.1016/j.jcin.2015.07.009.

21. Barbara Anna Danek, Aris Karatasakis, Dimitri Karpaliotis, Khaldoon Alaswad, Robert W. Yehd, Farouc A. Jaffer et al. Use of antegrade dissection re-entry in coronary chronic total occlusion percutaneous coronary intervention in a contemporary multicenter registry. *International Journal of Cardiology* 214 (2016) 428–437.

22. Valenti R, Vergara R, Migliorini A, et al. Predictors of reocclusion after successful drug-eluting stent-supported percutaneous coronary intervention of chronic total occlusion. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:545-50.

23. Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, et al. Comparison of pathology of chronic total occlusion with and without coronary artery bypass graft. *Eur Heart J* 2014;35:1683-93.

24. Brilakis ES. *Manual of Coronary Chronic Total Occlusion Interventions*, 1st Edition: A Step-By- Step Approach. Waltham, MA: Elsevier; 2013.

25. Kambis Mashayekhi, Michael Behnes, Zivile Valuckiene, Leszek Bryniarski, Ibrahim Akin,

Для корреспонденции:

**Шермук Артем Александрович**

Адрес: 630055, г. Новосибирск,

ул. Речкуновская, д. 15

Тел. +79139222436,

E-mail: shermyk92@gmail.com

*Hans Neuser et al.* Comparison of the Ipsi-Lateral Versus Contra-Lateral Retrograde Approach of Percutaneous Coronary Interventions in Chronic Total Occlusions. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2 May 2016 DOI: 10.1002.

26. Rustem Dautov, Can Manh Nguyen, Omar Altisent, Claire Gibrat, Stéphane Rinfret, SM. Recanalization of Chronic Total Occlusions in Patients With Previous Coronary Bypass Surgery and Consideration of Retrograde Access via Saphenous Vein Grafts. *Circ Cardiovasc Interventions*. 2016; DOI: 10.1161.

27. Alfredo R. Galassi, Georgios Sianos, Gerald S. Werner, Javier Escaned et al. Retrograde Recanalization of Chronic Total Occlusions in Europe Procedural, In-Hospital, and Long-Term Outcomes From the Multicenter ERCTO Registry. *JACC: Cardiovascular Interventions* VOL. 65, NO. 22, 2015 ISSN 0735-1097.

28. Alfredo R. Galassi, FACC, FSCAI, FESC; Salvatore D. Tomasello, Nicolaus Reifart, MD, FESC, FACC, RANS; Gerald S. Werner, FACC, FSCAI, FESC; George Sianos, In-hospital outcomes of percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion: insights from the ERCTO (European Registry of Chronic Total Occlusion) registry. *EuroIntervention*. 2011 Aug;7(4):472-9. doi: 10.4244/EIJV7I4A77.

29. Sianos G, Barlis P, Di Mario C. et al. European experience with the retrograde approach for the recanalisation of coronary artery chronic total occlusions. A report on behalf of the EuroCTO Club. *EuroIntervention* 2008;4:84–92.

30. Yoshihiro Morino, Takeshi Kimura, Yasuhiko Hayashi et al. In-Hospital Outcomes of Contemporary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Chronic Total Occlusion. *JACC: Cardiovascular Interventions* Vol. 3, No. 2, 2010 ISSN 1936-8798/10.

31. Avantika Banerjee, Emmanouil S. Brilakis, et al. Coronary chronic total occlusion interventions. *JACC Cardiovasc Interv* 2015.

32. Patrick T. Siegrist, Satoru Sumitsuji. Chronic total occlusion: current methods of revascularisation. *Cardiovascular Medicine* 2014;17(12):347–356

Статья поступила 04.10.2016.

For correspondence:

**Shermuk Artem**

Address: 15, Rechkunovskaya st., Novosibirsk,

630055, Russian Federation

Tel. +79139222436,

E-mail: shermyk92@gmail.com

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВНЕДРЕНИЯ НОВОГО КЛИНИКО-ОРГАНИЗАЦИОННОГО ПОДХОДА К ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В СИСТЕМЕ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ

И.Л. СТРОКОЛЬСКАЯ<sup>1</sup>, С.А. МАКАРОВ<sup>1</sup>, Т.П. ЖИЛЯЕВА<sup>2</sup>, О.Ю. АЛЕКСАНДРОВА<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

<sup>2</sup>Поликлиника №2 Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский клинический консультативно-диагностический центр», Кемерово, Россия

<sup>3</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

**Цель.** Оценка эффективности нового клинико-организационного подхода к медицинской профилактике артериальной гипертензии (АГ) в первичном звене здравоохранения.

**Материалы и методы.** Проведена сравнительная оценка результатов диспансерного наблюдения группы пациентов с АГ в количестве 308 человек (основная группа), получивших наблюдение по новой технологии медицинской профилактики, и 240 пациентов контрольной группы, которые находились под обычным диспансерным наблюдением участкового врача. Средний возраст пациентов в группах составил  $59,0 \pm 10,8$  и  $57,5 \pm 10,47$  лет соответственно. В основе новой технологии профилактики – оценка сердечно-сосудистого риска и разработка маршрута пациента на доврачебном этапе с применением медицинской информационной системы.

**Результаты.** В группе пациентов с АГ, получивших наблюдение по новой технологии медицинской профилактики, достоверно чаще отмечалось достижение целевого уровня систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), целевого уровня холестерина (ХС), чем в контрольной группе. Статистически значимо ниже было количество обращений в поликлинику с декомпенсацией АГ. В основной группе исследования отмечался более высокий процент исполнения диагностических исследований и консультаций специалистов в сравнении с контрольной. Пациенты основной группы чаще посещали занятия Школы здоровья, включенные в профилактическую программу. Продолжительность наблюдения  $12 \pm 6,5$  месяцев.

**Заключение.** В исследовании доказано, что назначение индивидуальной программы профилактических мероприятий на доврачебном этапе через  $12 \pm 6,5$  месяцев наблюдения снижает распространенность и степень выраженности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, повышает долю пациентов, достигших целевых значений управляемых факторов риска. Это достигается за счет соблюдения требований российских рекомендаций и большей приверженности пациентов к профилактическим мероприятиям.

**Ключевые слова.** Медицинская профилактика, диспансерное наблюдение, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия.

## EFFICIENCY EVALUATION OF A NOVEL CLINICAL AND ORGANIZATIONAL APPROACH TO THE SECONDARY PREVENTION OF ARTERIAL HYPERTENSION IN PRIMARY HEALTH CARE SETTINGS

I.L. STROKOLSKAYA<sup>1</sup>, S.A. MAKAROV<sup>1</sup>, T.P. ZHILYAeva<sup>2</sup>, O.Yu. ALEKSANDROVA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russia

<sup>2</sup>Polyclinic #2 of State-Funded Budgetary Public Healthcare Facility of the Kemerovo Region «Kemerovo Clinical Consultive and Diagnostic Center», Kemerovo, Russia

<sup>3</sup>Federal Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

**The purpose.** We aimed to develop, implement and evaluate the efficiency of a novel clinical and organization approach to the medical prevention of cardiovascular diseases in primary health care settings.

**Material and methods.** The comparative assessment of the results of dispensary observation of patients with AH was conducted in the main group (n=308) who underwent a novel prevention program and in the control group (n=240) who were under the usual supervision of a general practitioner. The mean age of the patients in the groups was  $59.0 \pm 10.8$  and

57.5±10.47 years respectively. The basis of the novel prevention technology is the assessment of cardiovascular risk and the development of patients' itinerary at the pre-hospital stage using the medical information system.

**Results.** In the group with AH who underwent a novel prevention program, a number of patients who had achieved the target systolic and diastolic blood pressure and target cholesterol level was significantly higher than in the control group. The patients of the main group visited a hospital for AH decompensation significantly less frequent. The patients in the main group were more compliant with diagnostic tests and consultations of the specialists as compared to the patients in the control group. The patients of the main group more often attended the classes of the School of Health included into the prevention program. The duration of the observation period was 12±6.5 months.

**Conclusion.** The study proved that the individual prevention program at the pre-hospital stage reduced the prevalence and the severity degree of cardiovascular risk factors and increased the number of patients who had reached the target values of the controlled risk factors after 12±6.5 months of observation. It is achieved by the compliance with requirements of the Russian guidelines and the higher adherence of patients to the preventive measures.

**Key words:** prevention, dispensary observation, risk factors, cardiovascular diseases, arterial hypertension.

## Введение

Среди ведущих причин ухудшения медико-демографических показателей в РФ, следует отметить позднюю диагностику важнейших неинфекционных заболеваний, среди которых основное место занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Одним из ведущих факторов является низкая эффективность первичной и вторичной профилактики ССЗ на уровне первичного звена здравоохранения, в том числе несвоевременное выявление факторов риска развития ССЗ и отсутствие контроля за ними в системе первичной медико-санитарной помощи [1,5].

Мониторинг распространенности факторов сердечно-сосудистого риска в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в РФ» выявил негативные тенденции распространения факторов риска ССЗ в различных регионах РФ [4,7]. Показательно, что распространенность артериальной гипертензии среди населения Кемеровской области достигает 43,4%, превышая аналогичный показатель по РФ в 1,14 раза [6].

В то же время, по данным Росстата, показатели смертности населения от гипертонической болезни (ГБ) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в Кемеровской области превышают общероссийский уровень (19,2 случая на 100 тыс. населения против 14, 8 случаев смертности от ГБ и 132,7 случая на 100 тыс. населения против 106,4 случаев смертности от ОНМК за 2014 год) [8].

Существуют множественные доказательства того, что коррекция факторов риска способна улучшить жизненный прогноз, повысить качество жизни пациентов и предотвратить развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых собы-

тий [1, 2]. Особую значимость в этой ситуации приобретает мониторинг, оценка и адекватный выбор превентивных мероприятий в отношении факторов сердечно-сосудистого риска [1,3].

Совершенствование медицинской помощи населению, страдающему сердечно-сосудистыми заболеваниями, возможно лишь при условии эффективного развития первичной и вторичной профилактики в первичном здравоохранении, создании и внедрении в медицинскую практику новых лечебно-диагностических технологий, что поможет влиять на качество жизни пациентов и показатели сердечно-сосудистого здоровья.

## Цель исследования.

Оценка эффективности нового клинико-организационного подхода к медицинской профилактике артериальной гипертензии в первичном звене здравоохранения.

## Материалы и методы.

Оценка эффективности новой технологии профилактики проведена на группе пациентов поликлиники с ранее установленным диагнозом артериальной гипертензии и наличием факторов сердечно-сосудистого риска. В исследовании проведен сравнительный анализ диспансерного наблюдения основной группы пациентов с АГ в количестве 308 человек, получивших диспансерное наблюдение по новой технологии медицинской профилактики, и 240 пациентов контрольной группы, также страдающих АГ, которые находились под обычным диспансерным наблюдением участкового врача. Пациенты основной и контрольной группы имели ранее подтвержденный диагноз с шифром МКБ I10-I11.9. Пациенты в обеих группах исходно не имели статистически

значимых различий по полу, возрасту и наличию факторов риска (таблица 1).

Таблица 1

**Медико-социальная характеристика пациентов с АГ в группах наблюдения.**

Показатель (доля в общем числе или среднее значение)	Основная группа n=308	Контрольная группа n=240	P-уровень
Возраст (лет)	59,00±10,80	57,50±10,47	0,700
Пол (мужчины). %	24,50	29,20	0,229
Ранее начало ИБС у близких. %	17,70	16,23	0,365
Курение, %	17,21	19,67	0,188
СД, %	15,80	10,46	0,228
ИБС, %	29,55	30,42	0,899
Систолическое АД (мм рт. ст.)	158,40±20,90	157,65±9,94	0,765
Диастолическое АД (мм рт. ст.)	95,70±11,90	94,5±11,70	0,589
ОХС (ммоль/л)	5,94±2,87	5,56±0,86	0,644
Глюкоза (ммоль/л)	6,10 ±2,15	5,80±2,73	0,621
Объем талии (см)	98,50±16,1	97,0±10,06	0,705

Диспансерное наблюдение пациентов обеих групп проводилось в течение года (средний срок наблюдения составил 12±6,5 мес.), после чего был проведен контроль объемов и эффективности рекомендованных мероприятий.

В основе новой технологии профилактического вмешательства лежала оценка сердечно-сосудистого риска и разработка маршрута пациента на доврачебном этапе с применением медицинской информационной системы. После проведения опроса и осмотра пациента, антропометрических измерений и лабораторных экспресс-тестов полученные данные вносятся в программу, где автоматизированный алгоритм просчитывает риск фатальных осложнений вследствие ССЗ. Алгоритм расчета риска наряду с общепринятыми параметрами шкалы SCORE проводит оценку и учет дополнительных факторов риска (уровень глюкозы, наличие ожирения,

данныеотягощенного семейного анамнеза, наличие сахарного диабета). Программа автоматически выбирает нужную шкалу оценки и способ анализа в зависимости от введенных данных: по системе SCORE или определяет риск в соответствии профилактическим рекомендациям для пациентов с АГ, затем формируется протокол с набором индивидуальных рекомендаций.

Рекомендации, кроме основных требований по изменению образа жизни, содержат целевые показатели лабораторных данных (уровень глюкозы и холестерина), целевой уровень артериального давления (АД), перечень требуемых исследований и консультаций специалистов. Назначается срок контрольного посещения для проведения повторного осмотра и коррекции программы профилактических мероприятий.

Рекомендации в дальнейшем помогают врачу обоснованно выбирать и ранжировать по важности методы профилактики и планировать лечебно-профилактические мероприятия у конкретного пациента.

Планирование программы профилактического наблюдения является оптимальным способом управления потоками пациентов на амбулаторном этапе и позволяет распределять ресурсы в зависимости от потребности в различных видах исследований и консультаций.

К критериям эффективности профилактических мероприятий при сравнении групп отнесены:

1) доля пациентов, прошедших рекомендованные обследования и консультации в течение года;

2) доля пациентов, достигших целевого уровня холестерина и глюкозы при контрольном осмотре;

3) доля пациентов, достигших целевого уровня систолического артериального давления (-САД) и диастолического артериального давления (ДАД) при контрольном осмотре;

4) количество летальных исходов, причиной которых явились ССЗ;

5) количество случаев декомпенсации АГ при обращении к врачу амбулаторной сети и доля пациентов, перенесших острые сосудистые события в группах (острое нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда), в течение периода наблюдения.

Статистическая обработка результатов проводилась машинным способом при помощи

программы «Statistica 6.0». Для сравнения качественных показателей использовался критерий согласия Пирсона (критерий согласия). Разница между группами считалась значимой при уровне достоверности результата менее 0,05 ( $p < 0,05$ ).

Часть исследования выполнена при финансовой поддержке Российского гуманитарного научного фонда в рамках проекта проведения научных исследований «Разработка и внедрение методов повышения эффективности диспансеризации болезней системы кровообращения населения крупного промышленного центра», проект № 15-06-10782.

### Результаты и обсуждение.

Анализ результатов контрольного тестирования выявил статистически значимое снижение среднего уровня САД и ДАД в основной группе  $134,00 \pm 23,90$  мм рт. ст. против  $142,65 \pm 16,90$  мм рт. ст. у пациентов контрольной группы ( $p=0,0001$ ), различие уровня ДАД в группах составило  $84,10 \pm 27,30$  мм рт. ст. и  $87,28 \pm 19,30$  мм рт. ст. соответственно ( $p=0,0001$ ). Статистически значима разница в уровне холестерина  $4,39 \pm 2,51$  ммоль/л в основной и  $6,30 \pm 2,70$  ммоль/л в контрольной группе ( $p=0,026$ ), а также в уровне гликемии  $4,75 \pm 2,90$  ммоль/л в основной и  $5,06 \pm 2,91$  ммоль/л в контрольной ( $p=0,0080$ ).

Удельный вес курящих пациентов в обеих группах статистических отличий не имеет 17,21% в основной и 19,60% в контрольной группе ( $p=0,26$ ) (таблица 2).

Таблица 2

**Эффективность медицинской профилактики у пациентов с АГ в группах наблюдения через  $12 \pm 6,5$  мес.**

Показатель, кол-во наблюдений (доля в общем числе или среднее значение)	Основная группа n=308	Контрольная группа n=240	P-уровень
Объем талии, (см)	$94,50 \pm 15,20$	$96,60 \pm 15,10$	0,22
Систолическое АД, (мм рт. ст.)	$134,00 \pm 23,90$	$142,65 \pm 16,90$	0,0001
Диастолическое АД, (мм рт. ст.)	$84,10 \pm 27,30$	$87,28 \pm 19,30$	0,0001
ОХС, (ммоль/л)	$4,39 \pm 2,51$	$6,30 \pm 2,70$	0,026
Глюкоза, (ммоль/л)	$4,75 \pm 2,90$	$5,06 \pm 2,91$	0,008
Курение (% в группе)	17,21	19,60	0,26

В основной группе пациентов с АГ достоверно чаще отмечалось достижение целевого уровня ХС, чем в контрольной группе: 53,00% и 30,50% случаев соответственно ( $p=0,0022$ ). Нормальный уровень гликемии отмечался в основной и контрольной группах в 70,30 % и 71,00% случаев соответственно и не имел статистически значимого различия ( $p=0,0022$ ).

Доля достижения целевого уровня САД в основной группе составила 64,90% против 32,90% в контрольной группе ( $p=0,0001$ ), уровень диастолического АД 86,11% в основной и 77,90% в контрольной группе ( $p=0,0247$ ), что говорит о статистически значимых различиях в показателях (таблица 3).

Таблица 3

**Оценка эффективности профилактических мероприятий у больных с АГ через  $12 \pm 6,5$  мес. (достижение целевых уровней).**

Показатель (%)	Основная группа n=308	Контрольная группа n=240	P-уровень
Целевой уровень холестерина (ниже 5,0 ммоль/л), %	53,00	30,50	0,0022
Целевой уровень глюкозы (ниже 6,0 ммоль/л), %	70,30	71,00	0,2299
Целевой уровень систолического АД (ниже или равно 140 мм рт.ст.), %	64,90	32,90	0,0001
Целевой уровень диастолического АД (ниже 90 мм рт.ст.), %	86,11	77,90	0,0247

Число случаев декомпенсации АГ, документированных в амбулаторной карте, составило 10,20% в основной и 13,40% в контрольной группе, преобладание количества обращений с декомпенсацией АГ в контрольной группе было статистически значимо выше ( $p=0,0022$ ).

Количество случаев острых коронарных событий в группах практически не различается: 0,42% в основной и 0,45% в контрольной группе ( $p=0,96$ ).



Уровень летальности пациентов в группах не имеет статистически значимых различий несмотря на превышение процента умерших от ССЗ в контрольной группе: 1,25% против 0,65% в основной группе ( $p=0,46$ ) (таблица 4).

Таблица 4

Контрольные точки у пациентов с АГ в группах наблюдения через 12±6,5 мес.

Показатель (доля в общем числе)	Основная группа n=308	Контрольная группа n=240	P-уровень
Декомпенсация АГ, %	10,20	13,40	0,0022
ОКС, ОНМК, %	0,42	0,45	0,96
Летальные исходы, %	0,65	1,25	0,46

При анализе выполнения профилактических рекомендаций в основной группе выявлен статистически значимо больший, чем в контрольной группе, охват профилактическими мероприятиями: посещение терапевта осуществили 100% пациентов основной группы и 89,50% контрольной группы ( $p=0,0001$ ). Занятия в Школе здоровья (групповое профилактическое консультирование) посетили 8,10% пациентов в основной группе и 2,8% – в контрольной ( $p=0,002$ ). Частота определения основных лабораторных показателей была значимо выше в основной группе в сравнении с контрольной: определение холестерина в 68,10% против 35,41% ( $p=0,0001$ ), глюкозы – 81,30% против 37,90%, соответственно ( $p=0,0001$ ).

Доля пациентов основной группы, которым проведено ЭКГ и ЭХОКГ, статистически значимо выше доли пациентов, прошедших аналогичные исследования в контрольной группе, что составляет 67,90%, против 48,20% ( $p=0,0001$ ) для ЭКГ; для ЭХОКГ 35,00% и 16,60% соответственно ( $p=0,0001$ ).

Проведение суточного мониторинга ЭКГ (СМЭКГ) в 3,01% случаев в основной и в 1,25% случаев в контрольной группе статистически значимых различий в частоте исследований не выявляет. Также не отмечено статистически значимых различий в частоте проведения консультаций кардиолога (28,90% в основной и 22,50% в контрольной группе, при  $p=0,09$ ) и консультаций невролога: 27,30% и 29,17% соответственно ( $p=0,62$ ) (таблица 5).

Анализ эффективности диспансерного наблюдения в группах показал, что в основной

Таблица 5

Уровень охвата профилактическими мероприятиями в группах пациентов с АГ (через 12±6,5 мес.).

Показатель (%)	Основная группа N= 308	Контрольная группа N=240	P-уровень
Посещение терапевта, %	100,00	89,50	0,0001
Посещение кардиолога, %	28,9	22,5	0,09
Посещение невролога, %	27,3	29,17	0,62
Посещение Школы здоровья, %	8,10	2,80	0,002
Определение глюкозы, %	81,3	37,9	0,0001
Определение холестерина, %	68,10	35,41	0,0001
Проведение ЭКГ, %	67,90	48,20	0,0001
Проведение ЭХО-КГ, %	35,00	16,60	0,0001
Проведение СМ ЭКГ, %	3,01	1,25	0,18

группе пациентов с АГ отмечается статистически значимое превышение доли лиц, осуществивших контроль лабораторных показателей (холестерина и глюкозы крови) и прошедших функциональные и ультразвуковые исследования, над долей лиц контрольной группы, прошедших аналогичные исследования. Отмечаются статистически значимые различия в доле пациентов основной группы, посетивших терапевта и занятия в Школе здоровья, по сравнению с контрольной группой.

Достоверно чаще отмечается достижение у пациентов основной группы целевого уровня холестерина, глюкозы, целевых цифр САД, чем у лиц контрольной группы.

Доля острых сосудистых событий у пациентов основной группы, а также процент летальности от ССЗ статистически не различались с показателями в контрольной группе.

## Выводы

Новый клиничко-организационный подход к профилактике артериальной гипертензии обеспечивает более высокую медицинскую эффективность в сравнении с традиционным дис-

пансерным поликлиническим наблюдением. Назначение индивидуальной программы профилактических мероприятий на доврачебном этапе через 12±6,5 месяцев наблюдения снижает распространенность и степень выраженности факторов риска ССЗ, повышает долю пациентов, достигших целевых значений управляемых факторов риска за счет соблюдения требований российских рекомендаций и большей приверженности к выполнению (охвату) профилактических мероприятий.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES:

1. Авдеева М. В., Лобзин Ю. В., Лучкевич В. С. Влияние процессного подхода на результативность раннего выявления факторов риска заболеваний. Качество жизни и здоровье населения: сб. материалов Всерос. интерактив. науч.-практ. конф.; 2014; Санкт-Петербург. С. 23-27.

*Avdeeva M. V., Lobzin Ju. V., Luchkevich V. S.* Vliyanie processnogo podhoda na rezul'tativnost' rannego vyjavlenija faktorov riska zabolevanij. Kachestvo zhizni i zdorov'e naselenija: sb. materialov Vseros. interaktiv. nauch.-prakt. konf.; 2014; Sankt-Peterburg. S. 23-27. [In Russ].

2. Барбараш Н. А., Кувшинов Д. Ю. Курение и факторы сердечно - сосудистого риска. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2016; (1): 51-54.

*Barbarash N. A., Kuvshinov D. Y.* Smoking and cardio -vascular risk factors. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2016; (1):51-54. [In Russ].

3. Бойцов С. А. Профилактика неинфекционных заболеваний в стране: от «что делать» к «как делать». Профилактическая медицина. 2013; 2: 3-10.

*Bojcov, S. A.* Profilaktika neinfekcionnyh zabolevanij v strane: ot «chto delat'» k «kak delat'». Profilakticheskaja medicina. 2013; 2: 3-10. [In Russ].

4. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Артериальная гипертония среди лиц 25—64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль по материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 4: 4-14.

*Bojcov S. A., Balanova Ju. A., Shal'nova S. A., Deev A. D. i dr.* ot imeni uchastnikov issledovanija

JeSSE-RF. Arterial'naja gipertonija sredi lic 25—64 let: rasprostranennost', osvedomlennost', lechenie i kontrol' po materialam issledovanija JeSSE. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2014; 4: 4-14. [In Russ].

5. Бойцов С. А., Ватолина М. А., Самородская И. В., Барбараш О. Л., Овчаренко О. А., Кондрикова Н. В. Мнение врачей о роли отдельных факторов смертности от болезней системы кровообращения в регионах Российской Федерации. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015; (4):53-60.

*Bojtsov S. A., Vatolina M. A., Samorodskaya I. V., Barbarash O. L., Ovcharenko O. A., Kondrikova N. V.* Medikal care praktitioners' opinion on the role of specific factors contributing to the mortality from circulatori system disiaze in the regions of the Russina Federation. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2015; (4):53-60. [In Russ].

6. Максимов, С. А. Индукаева Е. В., Артамонова Г. В. Интегральная оценка риска ишемической болезни сердца в эпидемиологических исследованиях (ЭССЕ-РФ в Кемеровской области). Сообщение I: возрастно-половые детерминанты. Профилактическая медицина. 2015; 6: 34-39.

*Maksimov, S. A. Indukaeva E. V., Artamonova G. V.* Integral'naja ocenka riska ishemicheskoy bolezni serdca v jepidemiologicheskikh issledovanijah (JeSSE-RF v Kemerovskoj oblasti). Soobshhenie I: vozrastno-polovye determinanty. Profilakticheskaja medicina. 2015; 6: 34-39. [In Russ].

7. Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 6: 4-11.

*Muromceva G. A., Koncevaia A. V., Konstantinov V. V. i dr.* Rasprostranennost' faktorov riska neinfekcionnyh zabolevanij v rossijskoj populjacii v 2012-2013 gg. Rezul'taty issledovanija JeSSE-RF. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2014; 6: 4-11. [In Russ].

8. Российский статистический ежегодник, 2015; стат. сб. М.: Росстат, 2015.

Rossijskij statisticheskij ezhegodnik, 2015; stat. sb. M.: Rosstat, 2015. [In Russ].

*Статья поступила 15.02.2017.*

*Для корреспонденции:*

**Строкольская Ирина Леонидовна**

Адрес: 650002 г. Кемерово,

Сосновый бульвар, дом №6.

Тел. 8-(384)2-64-23-26,

E-mail: strokil@kemcardio.ru

*For correspondence:*

**Strokolskaya Irina**

Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,

650002, Russian Federation

Tel. 8-(384)2-64-23-26,

E-mail: strokil@kemcardio.ru

## СНИЖЕНИЕ ГОСПИТАЛЬНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА В «ПРОБЛЕМНЫХ ГРУППАХ» – АКЦЕНТ НА ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 75 ЛЕТ

К.А. КИРЕЕВ<sup>1,2</sup>, А.А. ФОКИН<sup>1,2</sup>, Т.С. КИРЕЕВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Дорожная клиническая больница на станции Челябинск открытого акционерного общества «Российские железные дороги», Челябинск, Россия*

<sup>2</sup> *Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия*

**Цель исследования.** Анализ непосредственных результатов лечения острых инфарктов миокарда (ОИМ) у пациентов старше 75 лет с оценкой эффективности чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ).

**Материал и методы исследования.** В исследование включены 208 случаев ОИМ у пациентов старше 75 лет. В контрольную группу вошли 85 (40,9%) пациентов с проведением экстренных первичных ЧКВ, для сравнения выделена группа консервативного лечения – 123 (59,1%) случая.

**Результаты.** Исследуемые пациенты вне зависимости от проводимого лечения ОИМ характеризовались следующими клиническими особенностями ( $p > 0,05$ ): высокая распространённость сердечно-сосудистых и значимых соматических заболеваний, поздние обращения от начала заболевания, выраженная гемодинамически значимая патология коронарных артерий как по количеству поражённых сосудов, так и по шкале SYNTAX. Всего выполнены 123 (59,1%) urgentные (экстренные и отсроченные) коронароангиографии. Охват диагностическими вмешательствами больных с консервативным лечением составил 38 (30,9%) случаев. Это значение имело статистически значимое различие с группой ЧКВ ( $p < 0,05$ ). Преимущества ЧКВ ( $p < 0,05$ ) были получены по летальности (12,9% – 25,2%), длительности пребывания в стационаре ( $13,6 \pm 0,3$  дней –  $15,43 \pm 0,4$  дней).

**Заключение.** Снижение летальности при ОИМ у пациентов старше 75 лет связано с увеличением доли экстренных коронарных стентирований в структуре проводимых лечебных мероприятий. Специфические осложнения ЧКВ редки, что говорит о безопасности данного метода реперфузионной терапии в исследуемой возрастной группе. Возраст пациента старше 75 лет не должен рассматриваться как ограничение для коронароангиографии и последующего стентирования.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, реперфузионная терапия, чрескожное коронарное вмешательство, пациент старше 75 лет.

## THE REDUCTION OF HOSPITAL MORTALITY OF MYOCARDIAL INFARCTION IN «PROBLEM GROUPS» – FOCUS ON PATIENTS OVER 75 YEARS

K.A. KIREEV<sup>1,2</sup>, A.A. FOKIN<sup>1,2</sup>, T.S. KIREEVA,<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Railway Clinical hospital on station Cheljabinsk «Russian Railway», Chelyabinsk, Russia.*

<sup>2</sup> *The State budgetary educational institution of higher professional education South-Ural State medical University of the Ministry of health of Russian Federation, Chelyabinsk, Russia.*

**The purpose.** The aim of the study was to analyze immediate results of acute myocardial infarction's treatment in patients older than 75 and to estimate the effectiveness of percutaneous coronary interventions (PCI).

**Materials and methods:** 208 cases of acute myocardial infarction (AMI) in patients older than 75 were reviewed in the study. The control group consisted of 85 (40.9%) cases of emergency primary PCI. For comparison, there was a group of patients who underwent the conservative treatment (123 (59,1%) cases).

**Results.** All the patients in the study regardless of AMI's treatment were characterized by the following clinical features ( $p > 0.05$ ): high prevalence of cardiovascular and significant somatic diseases, late treatment onset, severe hemodynamically significant pathology of the coronary arteries not only according to the number of affected vessels but also by SYNTAX scale. In general, 123 (59,1%) cases of urgent (emergency and delayed) coronary angiography were performed. The coverage of diagnostic interventions in patients with conservative treatment was 38 (30,9%) cases. This number had statistically significant difference with the PCI group ( $p < 0.05$ ). The advantages of PCI ( $p < 0.05$ ) were obtained for mortality (12,9% – 25,2%) and duration of hospital stay ( $13,6 \pm 0,3$  days –  $15.43 \pm 0.4$  days).

**Conclusion.** Reduction of mortality in AMI patients older than 75 is associated with an increase of emergency coronary stenting in the structure of medical activities. Specific complications of PCI are rare, which proves the safety of this method of reperfusion therapy among patients of this age. Patient's age over 75 years old should not be considered as a limitation for coronary angiography and subsequent stenting.

**Key words:** acute myocardial infarction, reperfusion therapy, percutaneous coronary intervention, a patient older than 75.

## Введение

В соответствии с Государственной программой «Развитие здравоохранения до 2020 г.» через 4 года смертность от болезней системы кровообращения в Российской Федерации должна снизиться до уровня не более 622 на 100 тысяч населения [1]. За последние годы по этому показателю в Российской Федерации наблюдается положительная динамика, однако для достижения целевых значений необходимо дальнейшее совершенствование специализированной медицинской помощи при сердечно-сосудистой патологии. Одно из таких направлений связано с лечением острого инфаркта миокарда (ОИМ).

При рассмотрении структуры смертности при ОИМ в различных возрастных группах отмечается высокая вероятность неблагоприятных исходов у геронтологических пациентов [2]. В то же самое время для лечения ОИМ активно используются чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), имеющие доказанную клиническую эффективность [3].

Результаты применения ЧКВ при ОИМ у пациентов старшей возрастной группы представлены в литературных источниках недостаточно [4]. В крупных рандомизированных исследованиях, заложенных в основу современных рекомендаций, геронтологическая группа представлена ограниченно в сравнении с их долей в общей популяции, что не позволяет сделать окончательный вывод о преимуществе той или иной стратегии лечения [5]. Кроме того, особенности соматического статуса пациентов старшей возрастной группы, отличающие их от более молодых больных, не учитываются в действующих клинических рекомендациях [6].

Другой проблемой изучения ОИМ у геронтологических пациентов является отсутствие единых подходов в формировании возрастных групп. В отдельных отечественных работах объектом исследования являются пациенты старше 70 лет [5]. Такой подход объясняется средней продолжительностью жизни в Российской Федерации для всего населения. Однако данный

показатель имеет серьёзные различия между мужской и женской популяциями, и объединение гетерогенных групп под такой критерий может быть некорректным.

В иностранной литературе изучают больных старше 80 лет и реже старше 90 лет [7-9]. По аналогии в нашей стране для своих исследований в редких случаях используется критерий «старше 80 лет». В подавляющем большинстве случаев данная проблема рассматривается применительно к больным пожилого возраста (65-74 лет) и иногда старческого возраста (75-89 лет) [6].

С учётом неуклонного ежегодного старения населения России в исследовательской деятельности по ОИМ не стоит ограничиваться только пациентами пожилого и старческого возраста. Необходимо объединить две самые возрастные группы (старческого возраста и долгожителей) для изучения клинических подходов к лечению острых нарушений коронарного кровообращения с применением ЧКВ. К сожалению, в отечественной сердечно-сосудистой хирургии до настоящего времени подобные исследования не проводились.

## Цель исследования

Анализ непосредственных результатов оказания специализированной медицинской помощи при ОИМ пациентам старше 75 лет с оценкой эффективности коронарных интервенций.

## Материал и методы

Цель исследования – анализ непосредственных результатов лечения ОИМ у пациентов старше 75 лет с оценкой эффективности ЧКВ. Исследование проведено на базе регионального сосудистого центра НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Челябинск ОАО «РЖД» на основе 208 случаев ОИМ у пациентов старше 75 лет.

В зависимости от применённого метода лечения были выделены 2 группы. В контрольную группу вошли 85 случаев (40,9%) экстренных первичных чрескожных коронарных вмешательств, которые выполнены у 85 пациентов. Воз-

раст больных варьировал от 75 до 96 лет, средний возраст  $82,6 \pm 1,3$  лет, преобладали пациенты женского пола – 48 (56,5%). Для сравнения выделена группа консервативного лечения (КЛ) – 123 (59,1%) случая, в которой пациенты получали антиагреганты и антикоагулянты в соответствии с клиническими рекомендациями без какой-либо реперфузии. Возраст этих больных варьировал от 75 до 101 года, средний возраст  $82,1 \pm 1,2$  лет, преобладал женский пол – 74 (60,2%).

Все эндоваскулярные операции были выполнены сертифицированными рентгенэндоваскулярными специалистами равной квалификационной категории. Рутинно применялись интродьюсеры и катетеры диаметром 6Fr по шкале Шарьера ( $1Fr = 0,34$  мм). Во всех случаях использовался феморальный артериальный доступ, пункционные дефекты в бедренных артериях закрывались посредством специальных устройств (Cordis Exoseal и St.Jude Angio-Seal).

Исследование проводилось по следующим направлениям: определение исходного статуса больных, а также сравнение непосредственных результатов. В работе применялись аналитический и статистический методы. Из учётных форм использовалась форма 003/у «Медицинская карта стационарного больного», а также отчеты отделений

кардиологии и рентгенохирургии за 2013-2014 гг.

Статистические расчёты проводились с помощью программ Microsoft Office Excel и Statistica 8.0. При сравнении выборок малого объема ( $n < 30$ ) использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. В ситуациях, где объемы выборок были достаточно большими ( $n > 30$ ), для сравнительного анализа показателей использовали Z-критерий сравнения средних значений для независимых выборок большого объема. При сравнительном анализе различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

Сравниваемые пациенты в равном количестве (74 (60,2%) и 52 (61,2%) в группах КЛ и ЧКВ соответственно) поступали с диагнозом острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST ( $p > 0,05$ ). При выписке среди пациентов с коронарными стентированиями преобладал заключительный диагноз Q-инфаркт миокарда – 60 (70,6%) (эмпирическое значение  $\phi = 4,9$ ,  $p < 0,05$ ). У больных с КЛ превалировал неQ-инфаркт миокарда – 79 (64,2%) (эмпирическое значение  $\phi = 5,0$ ,  $p < 0,05$ ). В таблице 1 представлена частота сопутствующих заболеваний в исследуемых группах.

Сопутствующая патология у пациентов старше 75 лет с ОИМ

Сопутствующее заболевание	Количество больных		Эмпирич. значение коэф-та $\phi$ эмп	P
	КЛ	ЧКВ		
Артериальная гипертензия	114 (92,7%)	77 (90,6%)	$\phi = 0,6$	$p > 0,05$
Стенокардия напряжения 2-3 ФК	52 (42,3%)	43 (50,6%)	$\phi = 1,1$	$p > 0,05$
Хроническая сердечная недостаточность (2ФК по NYHA и выше)	53 (43,1%)	39 (45,9%)	$\phi = 0,4$	$p > 0,05$
Постинфарктный кардиосклероз	46 (37,4%)	28 (32,9%)	$\phi = 0,7$	$p > 0,05$
Инструментально доказанная хроническая аневризма левого желудочка	12 (9,8%)	7 (8,2%)	$\phi = 0,4$	$p > 0,05$
Сосудисто-мозговая нед-сть (НМК в анамнезе или каротидные операции)	26 (21,1%)	10 (11,8%)	$\phi = 1,3$	$p > 0,05$
Нарушения ритма и проводимости сердца	21 (17,1%)	17 (20,0%)	$\phi = 0,6$	$p > 0,05$
Патология аорто-подвздошной зоны и/или артерий нижних конечностей	13 (10,6%)	5 (5,9%)	$\phi = 1,2$	$p > 0,05$
Сахарный диабет 2 типа	23 (18,7%)	15 (17,6%)	$\phi = 0,9$	$p > 0,05$
Хроническая обструктивная болезнь лёгких	19 (15,4%)	12 (14,1%)	$\phi = 0,2$	$p > 0,05$
Хроническая почечная недостаточность	15 (12,2%)	4 (4,7%)	$\phi = 1,9$	$p < 0,05$
Железодефицитная анемия	8 (6,5%)	6 (7,1%)	$\phi = 0,5$	$p > 0,05$
Язвенная болезнь желудка и 12-пёрстной кишки	9 (7,3%)	4 (4,7%)	$\phi = 0,9$	$p > 0,05$
Злокачественные новообразования в анамнезе	17 (13,8%)	15 (17,6%)	$\phi = 0,8$	$p > 0,05$
"Д" учёт по сердечно-сосудистым заболеваниям	69 (56,1%)	44 (51,8%)	$\phi = 0,6$	$p > 0,05$

Вне зависимости от метода лечения ОИМ среди пациентов старше 75 лет наблюдалась высокая распространённость сердечно-сосудистой патологии ( $p > 0,05$ ): артериальной гипертензии (более 90,0%), стенокардии напряжения 2-3 функционального класса (40-50%), хронической сердечной недостаточности (43-45%), постинфарктного кардиосклероза (более 30,0%) и др. В сравниваемых группах практически по всем нозологиям не отмечалось статистических различий ( $p > 0,05$ ), за исключением случаев хронической почечной недостаточности (достоверно ( $p < 0,05$ ) больше у пациентов с КЛ).

В группе ЧКВ наблюдалось больше случаев поступлений пациентов в состоянии кардиогенного шока и отёка лёгких. При рассмотрении этих состояний по отдельности статистически значимые различия были получены только по 4 классу острой сердечной недостаточности (ОСН) по Т. Killip между стентированными больными и теми, кого лечили консервативно ( $p < 0,05$ ). В то же самое время при объединении двух самых тяжёлых вариантов ОСН в один (отёк лёгких + кардиогенный шок) в группе ЧКВ таких случаев оказалось статистически больше ( $p < 0,05$ ) – таблица 2. Как следствие этого, неосложнённое течение ОИМ встречалось чаще у больных с КЛ ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

Частота ОСН по Т. Killip у пациентов старше 75 лет с ОИМ

Класс ОСН по Т. Killip	Количество больных		Эмпирическое значение коэф-та $\phi$ эмп	P
	КЛ	ЧКВ		
1	94 (76,4%)	53 (62,4%)	$\phi = 2,2$	$p < 0,05$
2	13 (10,6%)	10 (11,8%)	$\phi = 0,3$	$p > 0,05$
3	9 (7,3%)	11 (12,9%)	$\phi = 1,3$	$p > 0,05$
4	7 (5,7%)	11 (12,9%)	$\phi = 1,8$	$p < 0,05$
3+4	16 (13,0%)	22 (25,9%)	$\phi = 2,3$	$p < 0,05$

Среднее время госпитализации от начала болезни среди пациентов старше 75 лет с ОИМ составило  $9,7 \pm 0,8$  часа. Наименьший показатель зарегистрирован у пациентов с ЧКВ –  $8,5 \pm 1,3$  часа. У больных, которых лечили консервативно, это значение составило  $10,7 \pm 1,2$  часа. В последней группе достоверно больше ( $p < 0,05$ ) отмечено поступлений через 7-12 часов от начала заболевания (29 (23,6%) против 9 (10,6%), эмпирическое значение  $\phi = 2,5$ ), а у больных с эндоваску-

лярным лечением – госпитализаций в первые 6 часов от начала заболевания (54 (63,5%) против 52 (42,3%), эмпирическое значение  $\phi = 3,1$ ). Госпитализация через 12 часов и более наблюдалась в 42 (34,1%) и 22 (25,9%) случаях в группах КЛ и ЧКВ соответственно (эмпирическое значение  $\phi = 0,8$ ,  $p > 0,05$ ).

Пациентам старше 75 лет с ОИМ выполнены 123 (59,1%) ургентные (экстренные и отсроченные) коронароангиографии (КАГ). Охват диагностическими вмешательствами больных с КЛ составил 38 (30,9%) случаев. Это значения имели статистически значимое различие с группой ЧКВ ( $p < 0,05$ ).

Сравниваемые пациенты в зависимости от метода лечения ОИМ статистически не отличались только по количеству наблюдений с многососудистым поражением (3 и более) коронарных артерий ( $p > 0,05$ ). В группе КЛ в сравнении с пациентами с ЧКВ зарегистрировано больше случаев однососудистого поражения коронарных артерий и без патологии ( $p < 0,05$ ). У больных, которым проводили эндоваскулярное лечение, было больше случаев двухсосудистого поражения – таблица 3.

У больных старше 75 лет, которым выполняли ЧКВ, в половине случаев (52,9%) при КАГ регистрировались острые окклюзии (см. табл. 3). При сравнении групп эндоваскулярного и консервативного лечения по поражениям инфаркт-ответственной коронарной артерии статистически сопоставимые показатели были получены только по варианту «множественные стенозы» ( $p > 0,05$ ). По всем остальным пунктам регистрировались статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ), главным образом, за счёт преобладания в группе консервативного лечения случаев хронической патологии коронарных артерий, а в группе ЧКВ – острых окклюзий.

Средняя степень поражения коронарных артерий по шкале SYNTAX у пациентов старше 75 лет, которым выполняли ЧКВ, составила  $23,0 \pm 1,0$ . Данный показатель оказался выше у больных с КЛ –  $25,5 \pm 1,2$ . По сравниваемым показателям (таблица 3) в группе пациентов с ЧКВ преобладали умеренные и выраженные поражения коронарных артерий. В первом случае со статистическими различиями ( $p < 0,05$ ), во втором – без таковых ( $p > 0,05$ ). Максимальное количество пациентов со средней степенью патологии коронарных артерий по шкале SYNTAX приходится на больных с КЛ.



Таблица 3

**Особенности патологии коронарных артерий у пациентов старше 75 лет с ОИМ в зависимости от метода лечения**

Сравниваемые характеристики	Количество больных		Эмпирич. значение коэф-та фэмп	P
	КЛ 38 КАГ	ЧКВ 85 КАГ		
Количество коронарных артерий диаметром 2,5 мм и более с гемодинамически значимыми поражениями				
Без патологии	1 (2,5%)	0	$\varphi=2,2$	$p<0,05$
Однососудистое	6 (15,8%)	6 (7,1%)	$\varphi=2,0$	$p<0,05$
Двухсосудистое	5 (13,2%)	27 (31,8%)	$\varphi=3,3$	$p<0,05$
Трёхсосудистое	21 (55,3%)	42 (49,4%)	$\varphi=0,9$	$p>0,05$
4 коронарные артерии и более	5 (13,2%)	10 (11,7%)	$\varphi=0,5$	$p>0,05$
Особенности кровотока в инфаркт-ответственной коронарной артерии				
Острая окклюзия	1 (2,6%)	45 (52,9%)	$\varphi=9,3$	$p<0,05$
Хроническая окклюзия	18 (47,4%)	3 (3,5%)	$\varphi=8,1$	$p<0,05$
Множественные стенозы	14 (36,8%)	32 (37,7%)	$\varphi=0,1$	$p>0,05$
Хроническая окклюзия + множественные стенозы	4 (10,6%)	0	$\varphi=4,7$	$p<0,05$
Единичные стенозы	0	5 (5,9%)	$\varphi=3,5$	$p<0,05$
Без патологии	1 (2,6%)	0	$\varphi=2,2$	$p<0,05$
Поражение коронарной артерии по шкале SYNTAX				
Умеренное (менее 22 баллов)	4 (10,5%)	30 (35,3%)	$\varphi=3,1$	$p<0,05$
Средней степени (23-32 балла)	32 (84,2%)	47 (55,3%)	$\varphi=3,3$	$p<0,05$
Выраженное (более 33 баллов)	2 (5,3%)	8 (9,4%)	$\varphi=0,8$	$p>0,05$

В группе КЛ зарегистрировано 85 отказов в проведении неотложных КАГ. Причины отказов выглядят следующим образом: позднее обращение – 42 (49,4%), тяжёлое состояние – 10 (11,8%), самостоятельный отказ – 2 (2,4%), аллергия на контрастные вещества – 1 (1,2%), ранее выполненная КАГ – 7 (8,2%), тяжёлая форма хронической почечной недостаточности – 4 (4,7%), отсутствие показаний для неотложной КАГ – 19 (22,3%).

Общая длительность пребывания в стационаре больных старше 75 лет (за исключением случаев с летальными исходами), которым выполнены коронарные стентирования, составила  $13,6\pm 0,3$  дней, из них  $2,4\pm 0,2$  и  $11,2\pm 0,3$  в отделениях реанимации и кардиологии соответственно. Аналогичные показатели в группе КЛ имели статистически значимые различия ( $p<0,05$ ): средняя длительность в реанимационном / кардиологическом отделениях / общее нахождение в клинике –  $3,30\pm 0,3$  /  $12,11\pm 0,4$  /  $15,43\pm 0,4$  дней.

Летальность среди пациентов старше 75 лет с ОИМ составила 20,2% (42 летальных исхода). Самый низкий показатель получен среди больных, которым выполнялись ЧКВ, – 12,9%. Ле-

тальность в группе КЛ составила 25,2% ( $p<0,05$ ). Сравниваемые группы имели значимые различия по непосредственным причинам, приведшим к летальным исходам ( $p<0,05$ ). Больные, которым выполняли коронарные стентирования, во всех случаях (100,0%) умирали от прогрессирующего течения ОИМ. В группе КЛ в 26 (83,9%) и 5 (16,1%) случаях наблюдались ОИМ и некардиальные причины летальных исходов соответственно.

Осложнения ОИМ (нарушения сердечного ритма и проводимости, ОНМК, острый психоз) встречались реже в группе ЧКВ, но данные различия не имели статистической значимости ( $p>0,05$ ) – таблица 4.

Рутинное применение специальных устройств для закрытия пункционных отверстий способствовало нивелированию случаев постпункционных ложных аневризм. Всего в исследуемой группе зарегистрировано 5 (4,1%) случаев пульсирующих гематом. Всем пациентам проводилась консервативная терапия (строгий постельный режим + коррекция антитромбоцитарного лечения + компрессионный метод) с контролем за локальным статусом и гемоглобином, а также

Таблица 4

## Осложнения среди пациентов старше 75 лет с ОИМ

Осложнение	Количество больных		Эмпирич. значения коэф-та фэмп	P
	КЛ	ЧКВ		
Летальный исход	31 (25,2%)	11 (12,9%)	$\varphi=2,2$	$p<0,05$
Нелетальные осложнения				
Нарушения сердечного ритма, потребовавшие коррекции	14 (11,3%)	6 (7,1%)	$\varphi=1,1$	$p>0,05$
-фибрилляция предсердий	11 (8,9%)	6 (7,1%)	$\varphi=0,5$	$p>0,05$
-желудочковая тахикардия	3 (2,4%)	0	$\varphi=2,2$	$p<0,05$
Нарушения сердечной проводимости (атрио-вентрикулярные блокады)	10 (8,1%)	4 (4,7%)	$\varphi=1,0$	$p>0,05$
Острое нарушение мозгового кровообращения	1 (0,8%)	0	$\varphi=1,3$	$p>0,05$
Желудочно-кишечное кровотечение	1 (0,8%)	1 (1,2%)	$\varphi=0,3$	$p>0,05$
Острый психоз	5 (4,1%)	2 (2,4%)	$\varphi=0,6$	$p>0,05$
Тромбоз стента	0	1 (1,2%)	$\varphi=1,6$	$p>0,05$
Пульсирующая гематома	2/38 = 5,3%	3/85 = 3,5%	$\varphi=0,5$	$p>0,05$

ультразвуковым мониторингом. Потребности в хирургическом ушивании дефектов не было.

Тромбоз инфаркт-ответственной коронарной артерии в проекции проксимальной части стентированного сегмента зарегистрирован в 1 (1,2%) случае. Данное осложнение развилось на 4 сутки. Погрешностей в проведении антитромбоцитарной терапии, а также в технических составляющих ЧКВ не отмечено. Больному было повторно выполнено коронарное стентирование с достижением кровотока ТМІ 3, а также произведена смена антиагрегантного препарата с клопидогрела 75 мг 1 раз в сутки на тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки.

В группе ЧКВ в 10 летальных случаях из 12 проводились аутопсии, показавшие проходимость стентированных сегментов. У 2 других умерших больных, у которых не было патологоанатомического исследования, клинических данных за тромбоз стентов не получено.

У 6 (7,1%) пациентов для дополнительной антитромбоцитарной поддержки применяли блокатор 2b/3a-рецепторов тромбоцитов (эптифибатид), причём в равной степени у мужчин и женщин – 3 (8,1%) и 3 (6,3%) случаев соответственно (эмпирическое значение Z-критерия 0,2;  $p>0,05$ ). Показаниями к применению являлись все случаи синдрома slow/no-reflow (4 больных) и рецидивирующего пристеночного тромбоза в стентированном сегменте (2 пациента). В первом варианте назначений в 2 из 4 случаев разрешить синдром slow/no-reflow не удалось. Ситуации,

когда отмечалось пролабирование тромботических масс через ячейки стента/ов, разрешались во всех 2 наблюдениях.

## Обсуждение

Социальная активность людей старшей возрастной группы является признаком общего высокого уровня жизни и благополучия в обществе. С финансовой точки зрения, здоровье в гериатрической группе сопровождается уменьшением выплат, связанных с инвалидизацией и обеспечением ухода, а также снижением нагрузки на социальные службы. Государственные инвестиции в различные виды качественного и доступного лечения гериатрических пациентов оправданы. Особенно это касается такого серьёзного заболевания, как ОИМ.

С другой стороны, на уровне медицинской организации, оказывающей специализированную медицинскую помощь при ОИМ, подавляющее большинство неблагоприятных исходов заболевания ассоциировано с больными старшей возрастной группы. Улучшение показателя госпитальной летальности связано с дополнительным вниманием к этой «сложной категории» пациентов.

В ходе лечебно-диагностической деятельности в отношении любого гериатрического пациента с ОИМ необходимо учитывать 3 принципиальные особенности, из которых только одна имеет непосредственное отношение к ургентному состоянию. Первая особенность – это естественные

многочисленные изменения функционального состояния организма, которые характеризуются гармоничным снижением функций органов и систем, метаболизма, а также реактивности [10]. Вторая особенность связана с полиморбидностью, которая не только затрудняет диагностику, но и приводит к взаимоотношающему течению заболеваний [7]. Третьей особенностью является течение острых коронарных состояний с рядом клинических проявлений, отличных от группы более молодых пациентов [11, 12].

В своей работе мы обратились к больным старше 75 лет, которые в соответствии с классификацией возрастных групп Всемирной организации здравоохранения соответствуют старческому возрасту и долгожителям. Средний возраст исследованных больных более 82 лет, поэтому указанные выше особенности имели крайнюю форму проявлений. Пациенты старше 75 лет вне зависимости от проводимого лечения ОИМ (ЧКВ или консервативная терапия) характеризовались следующими клиническими особенностями ( $p > 0,05$ ): высокая распространённость сердечно-сосудистых и значимых соматических заболеваний (артериальная гипертензия – 91,8%, стенокардия напряжения – 45,7%, постинфарктный кардиосклероз – 35,6%, хроническая сердечная недостаточность 2ФК и выше по NYHA – 44,2%, сосудисто-мозговая недостаточность – 17,3%, сахарный диабет – 18,3%), поздние обращения от начала заболевания (в среднем через  $9,7 \pm 0,8$  часа от появления симптомов), выраженная гемодинамически значимая патология коронарных артерий как по количеству поражённых сосудов, так и по шкале SYNTAX.

В отдельных работах представлено мнение, что кардиологи препятствуют активному реперфузионному лечению геронтологических больных с острым коронарным синдромом, так как настороженно относятся к данной категории пациентов ввиду атипичной клинической картины заболевания, наличия сопутствующей патологии, сомнительного прогноза. Эти пациенты часто не получают современного лечения, так как клиницисты, ориентируясь на собственный опыт, относят их к группе неблагоприятного прогноза, полагая, что ЧКВ больше вредит, чем приносит пользу [6, 13].

При этом непосредственные результаты применения рентгенэндоваскулярных вмешательств у пациентов старше 75 лет в сравнении с консервативным методом характеризовались до-

стоверно ( $p < 0,05$ ) низким уровнем летальности. Данный показатель оказался в 2 раза меньше аналогичного значения группы сравнения – 12,9% и 25,2% соответственно.

Другим значимым преимуществом в группе ЧКВ являлась более быстрая реабилитация. В среднем пациенты после коронарных стентирований находились в стационаре на 2 суток меньше, чем при проведении консервативного лечения. Это обстоятельство способствует ранней выписке и рациональному использованию коечного фонда реанимационного и кардиологического отделений в условиях интенсивного потока пациентов с острым коронарным синдромом.

### Выводы

Снижение летальности при ОИМ у пациентов старше 75 лет связано с увеличением доли экстренных коронарных стентирований в структуре проводимых лечебных мероприятий. Специфические осложнения ЧКВ редки, что говорит о безопасности данного метода реперфузионной терапии в исследуемой возрастной группе.

Пациенту старше 75 лет, поступившему с острым коронарным синдромом, при наличии эндоваскулярных технических особенностей, даже при многососудистом и протяжённом поражении, необходимо выполнять ЧКВ инфаркт(ишемия)-ответственной коронарной артерии. Особенно это касается клинических ситуаций, осложнённых острой сердечной недостаточностью. Возраст пациента старше 75 лет не должен рассматриваться как ограничение для коронароангиографии и последующего стентирования.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES:

1. Государственная программа Российской Федерации «Развитие здравоохранения», утв. Распоряжением Правительства Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 2511-р г. Москва. Рос. газ.; 2012: 31 дек.

State Program of the Russian Federation “Development of Health” approved Order of the Government of the Russian Federation of December 24, 2012, № 2511-p, Moscow. Russian newspaper; 2012: 31 dek.

2. Смертность населения Челябинской области: Статистический сборник. Челябинск: Челябинскстат; 2014.

Mortality in Chelyabinsk Region: Statistical

Yearbook. Chelyabinsk: Chelyabinskstat 2014.

3. *Keeley E.C., Boura J.A., Grines C.L.* Primary Angioplasty Versus Intravenous Thrombolytic Therapy for Acute Myocardial Infarction a Quantitative Review of 23 Randomized Trials. *Lancet*. 2003; 361: 13–20.

4. *Velders M.A., James S.K., Libungan B. et al.* Prognosis of elderly patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention in 2001 to 2011: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR) registry. *Am. Heart. J.* 2014; 167: 666-673.

5. *Вышков Е.В., Филюшкина В.Ю., Крылов А.Л. и др.* Эффективность реперфузионных мероприятий при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST у больных 70 лет и старше. *Сибирский медицинский журнал* 2014; Т. 29, № 1: 25-30.

*Vyshlov E.V., Filyushkina V.Y., Krylov A.L.* The effectiveness of reperfusion events after myocardial infarction with ST-segment rise in patients 70 years and older. *Siberian Medical Journal*. 2014; Vol. 29, № 1: 25-30.

6. *Кочергина А.М.* Ведение пациентов пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом. Проблемы и пути решения. *Атеросклероз* 2013; Т. 9, № 3-4: 65-72.

*Kochergina A.M.* Keeping in elderly patients with acute coronary syndrome. Problems and solutions. *Atherosclerosis*. 2013; Vol.9, №3: 65-72.

7. *Claessen B.E.P.M., Kikkert W.J., Engstrom A.E. et al.* Primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction in octogenarians: trends and outcomes. *Heart*. 2010; Vol. 96, № 11: 843-847.

8. *Lo D.K.Y., Chan C.K., Wong J.T.* Outcomes in octogenarians undergoing percutaneous coronary

intervention. *Asian J. Gerontol. Geriatr.* 2011; Vol. 6, № 1: 7-13.

9. *Yamanaka F., Jeong M.H., Ahn Y. et al.* Comparison of clinical outcomes between octogenarian and non-octogenarian acute myocardial infarction patients. *JACC*. 2012; Vol. 59, № 13: 15.

10. *Robinson T.N., Eiseman B., Wallace J.I. et al.* Redefining geriatric preoperative assessment using frailty, disability and co-morbidity. *Ann. Surg.* 2009; Vol. 250, № 3: 449-455.

11. *Alexander K.P., Newby L.K., Cannon C.P. et al.* Acute coronary care in the elderly, part 1: Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2007; Vol. 115, № 19: 2549-2569.

12. *Alexander K.P., Newby L.K., Armstrong P.W. et al.* Acute coronary care in the elderly, part 2. ST-segment-elevation myocardial infarction. A Scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2007; Vol. 115, № 19: 2570-2589.

13. *Кашталап В.В., Кочергина А.М., Макаров С.А. и др.* Ограничения для выполнения первичных чрескожных коронарных вмешательств при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в реальной клинической практике. *Евразийский кардиологический журнал*. 2016; 1: 38-45.

*Kashtalap V.V., Kochergina A.M., Makarov S.A. et al.* Limitations on primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation acute myocardial infarction in the clinical practice. *Eurasian Heart Journal*. 2016; 1: 38-45.

*Статья поступила 19.04.2016.*

*Для корреспонденции:*

**Киреев Константин Александрович**

Адрес: 454000, г. Челябинск,  
ул. Доватора, 23.

Тел. +7(351) 268-68-66,

E-mail: kkireev83@mail.ru

*For correspondence:*

**Kireev Konstantin**

Address: 23, Dovatora st., Chelyabinsk, 454000,  
Russian Federation.

Tel. +7(351) 268-68-66,

E-mail: kkireev83@mail.ru

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ КОРОНАРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ ИБС СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, АССОЦИИРОВАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: РЕЗУЛЬТАТЫ ПЯТИЛЕТНЕГО ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ**

**А.Т. ТЕПЛЯКОВ<sup>1</sup>, Е.В. ГРАКОВА<sup>1</sup>, А.В. СВАРОВСКАЯ<sup>1</sup>, К.В. КОПЬЕВА<sup>1</sup>, А.Г. ЛАВРОВ<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup>Научно исследовательский институт кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук, Томск, Россия*

*<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия*

**Цель.** Оценка отдаленной эффективности эндоваскулярной коронарной реваскуляризации миокарда у больных ИБС, коморбидной СД 2 типа, отягощенных с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ по данным 5-летнего проспективного наблюдения.

**Материалы и методы:** Обследовано 53 пациента с ИБС с ФВ ЛЖ 38,0% [32,0; 43,3]. В 1-ю группу (n=23) вошли пациенты с ИБС и со сниженной ФВ ЛЖ, а во 2-ю группу – 30 больных с ИБС, ассоциированной с СД 2 типа и низкой ФВ ЛЖ. Проанализированы клинические, метаболические, ангиологические показатели: рецидивы стенокардии, базальная и постпрандиальная гликемия, гликированный гемоглобин, липидный спектр, ЭХО КГ, оценена частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС), выживаемость.

**Результаты:** показано, что наличие сопутствующего СД 2 типа утяжеляет отдаленный прогноз у больных ИБС и ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, подвергшихся стентированию КА, за счет прогрессирования течения ХСН, приводящего к нарастанию функционального класса ХСН и увеличению количества неблагоприятных ССС. Предвестниками развития неблагоприятных ССС являются курение (ОШ 3,871, p=0,01) и уровень постпрандиальной гликемии (ОШ 2,681; p=0,01), а факторами риска развития неблагоприятных ССС проявили себя отсутствие адекватного контроля гликемии (уровень HbA1C > 7%;  $\chi^2$ -5,625, p=0,018 и наличие гипогликемических эпизодов  $\chi^2$ -4,951-6,419, p=0,04-0,004). На всех этапах наблюдения таких больных после процедур реваскуляризации миокарда требуется осуществление более агрессивной липидкорректирующей терапии для достижения целевого уровня ХС ЛПНП.

**Заключение:** у больных ИБС, ассоциированной с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (38%) и СД 2 типа, установлена высокая эффективность эндоваскулярной коронарной реваскуляризации, обеспечивающая сопоставимую с такими же больными без диабета 5-летнюю выживаемость – 78,3 и 86,6%.

**Ключевые слова:** реваскуляризация миокарда, сахарный диабет, сердечная недостаточность, низкая фракция выброса

## **EFFICACY OF ENDOVASCULAR CORONARY REVASCULARIZATION IN PATIENTS WITH CHD WITH REDUCED LEFT VENTRICULAR**

**A.T. TEPLYAKOV<sup>1</sup>, E.V. GRAKOVA<sup>1</sup>, A.V. SVAROVSKAYA<sup>1</sup>, K.V. KOPEVA<sup>1</sup>,  
A.G. LAVROV<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup>Scientific Research Institute of Cardiology Federal state budgetary scientific institution Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia*

*<sup>2</sup>Federal State Educational Institution of Higher Education Siberian State Medical University of the Russian Federation Ministry of Health, Tomsk, Russia*

**The purpose:** evaluation of long-term efficacy of endovascular coronary revascularization in patients with ischemic heart disease comorbid with type 2 diabetes mellitus and burdened with chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) according to a 5-year prospective study.

**Materials and Methods:** the study involved 53 patients with ischemic heart disease with left ventricular ejection fraction of 38.0% [32.0; 43.3]. In the 1st group (n = 23) consisted of patients with coronary artery disease and with reduced left ventricular ejection fraction, and in the 2nd group of 30 patients with coronary heart disease

associated with type 2 diabetes mellitus and low LVEF. We analyzed the clinical, metabolic, angiologic indicators: recurrent angina, basal and postprandial glucose, glycated hemoglobin, lipid profile, echocardiography, estimated rates of adverse cardiovascular events, the survival rate.

**Results:** it was shown that the presence of concomitant type 2 diabetes mellitus aggravates the long-term prognosis in patients with coronary artery disease and heart failure with reduced left ventricular ejection fraction undergone stenting of coronary arteries due to progression of heart failure, leading to an increase in functional class chronic heart failure and increase the numbers of adverse cardiovascular. The forerunners of adverse cardiovascular are smoking (OR = 3.871, p = 0.01) and postprandial glucose levels (OR, 2.681; p = 0.01) and risk factors for adverse cardiovascular proved to be the lack of adequate glycemic control (HbA1S levels > 7%;  $\chi^2$ -5,625, p = 0.018, and the presence of hypoglycemic episodes  $\chi^2$ -4,951-6,419, p = 0,04-0,004). At all stages of the following up of the patients after myocardial revascularization procedures required to implement more aggressive lipid corrective therapy to achieve target LDL cholesterol level.

**Conclusion:** it was proved that in patients with coronary heart disease associated with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction and type 2 diabetes there is high efficiency of endovascular coronary revascularization providing comparable with similar patients without diabetes mellitus 5-year survival rates - 78.3 and 86.6%.

**Keywords:** myocardial revascularization, diabetes mellitus, low ejection fraction

### Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является исходом многих сердечно-сосудистых заболеваний и характеризуется прогрессирующим течением и крайне неблагоприятным прогнозом независимо от ее этиологии [1; 2]. Независимым фактором риска развития ХСН, как известно, является СД [3]. По данным Госрегистра РФ, в 2015 г. распространенность сахарного диабета (СД) достигла 4,094 млн больных (2,8% населения РФ) [4]. Факторы риска развития ХСН у больных СД (около 3% в год) не отличаются от общепопуляционных: это инфаркт миокарда (особенно передний или Q-инфаркт), стенокардия, артериальная гипертензия (АГ) и клапанные пороки сердца, а частота встречаемости ХСН в этой когорте пациентов, по данным крупного исследования UKPDS, пропорциональна уровню гликозилированного гемоглобина (HbA1c) [5, 6]. В ряде исследований показано, что СД ассоциируется также с повышением риска госпитализаций по поводу ХСН и является независимым предиктором декомпенсации ХСН [7].

Наличие у пациента тяжелой ишемической дисфункции миокарда, ассоциированной с ХСН, до недавнего времени являлось относительным противопоказанием для проведения эндоваскулярной ангиопластики (Л.А. Бокерия и соавт., 2002) [8, 9]. В частности, показано, что на каждые 10% снижения ФВ в покое приходится двукратное увеличение госпитальной смертности после чрескожных вмешательств [8]. С появлением коронарных эндопротезов стентирование стало успешно применяться на различных стадиях и при различных клинических проявлениях ИБС: у пациентов с нестабильной стенокардией, острым инфарктом миокарда (ИМ), ишемической дисфункцией миокарда со

сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), при многососудистом поражении коронарных артерий (КА), при СД [9-12]. Вместе с тем, в отдельных пилотных исследованиях было показано, что эндоваскулярные коронарные вмешательства у больных с низкой ФВ ЛЖ на госпитальном этапе позволяют добиться хороших ангиографических и клинических результатов, сопряжены с низким интраоперационным риском [8, 13]. При анализе современной отечественной и зарубежной литературы, посвященной изучению эффективности коронарного стентирования у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ на фоне СД 2 типа, обращает на себя внимание тот факт, что количество рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или данных мета-анализов, посвященных проблеме реваскуляризации миокарда у больных со сниженной ФВ ЛЖ, явно недостаточно (SIRIUS 2003; DIABETES, 2004; TAXUS IV, 2005), или в подобные исследования включали пациентов, у которых ФВ ЛЖ колебалась в пределах 57-66% (BARI-2D, 2009; SYNTAX, 2009; CADDia, 2010; FREEDOM, 2012; VA-CARDS, 2013) [13, 14]. Следовательно, проблема влияния эндоваскулярного коронарного стентирования на частоту и сроки рецидивов коронарной и сердечной недостаточности, развитие неблагоприятных повторных сердечно-сосудистых событий, показатели выживаемости в отдаленные сроки после вмешательства представляется недостаточно освещенной и по-прежнему далекой от своего окончательного решения.

### Цель исследования

Оценка отдаленной эффективности эндоваскулярной коронарной реваскуляризации



ишемизированного миокарда у больных ИБС, коморбидной СД 2 типа, отягощенных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ по данным 5-летнего проспективного наблюдения.

### Материалы и методы

Все пациенты, вошедшие в исследование, подписывали информированное согласие на участие в исследовании и дальнейшее проспективное наблюдение, дающее право на обезличенную обработку данных. Исследование было проведено после одобрения протокола Локальным этическим комитетом НИИ кардиологии. Обследовано 53 пациента с ИБС с ХСН II-III ФК и ФВ ЛЖ менее 45% (в среднем 38,0% [32,0; 43,3]) в возрасте от 48 до 58 лет. Критериями исключения являлись: неконтролируемая артериальная гипертензия, АВ-блокада II-III степени, наличие

Таблица 1

Характеристика групп больных ИБС с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, Ме [LQ;UQ]

Показатель	1-группа (n=23) ИБС+ХСН	2-группа, (n=30) ИБС+ХСН+СД	p
Пол (м/ж)	23/0	27/3	0,12
Возраст, годы	52,00 [48,00; 58,00]	53,00 [51,00; 56,00]	0,72
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,37 [27,08; 32,59]	31,64 [29,91; 3,89]	0,01
ИМТ, абс. (%)	13 (56,5)	5 (16,7)	0,002
Ожирение, абс. (%)	8 (34,8)	23 (76,7)	<0,001
Стенокардия напряжения			
II ФК	2 (8,7)	5 (16,7)	0,68
III ФК	19 (82,6)	24 (80)	0,61
IV ФК	2 (8,7)	1 (3,3)	0,52
Безболевая ишемия	-	4 (13,3)	0,02
ФК ХСН (NYHA)	2,00 [2,00; 2,00]	2,00 [2,00; 3,00]	0,37
Перенесенный ИМ, абс. (%)	18 (78,3)	24 (80)	0,88
Повторный ИМ, абс. (%)	1 (4,3)	5 (16,7)	0,16
Аневризма ЛЖ, абс. (%)	4 (17,4)	5 (16,7)	0,36
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	23 (100)	28 (93,3)	0,21
Курение, абс. (%)	18 (78,3)	21 (70)	0,49
Отягощенная наследственность, абс. (%)	6 (26,1)	20 (66,7)	0,003
Креатинин, мкмоль/л	91,00 [88,00; 101,00]	97,35 [76,00; 105,97]	0,79
СКФ (СКД-ЕР1), мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	79,00 [71,50; 87,00]	75,00 [67,00; 98,00]	0,73
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,65 [3,07; 4,06]	3,81 [3,36;4,17]	0,28
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,11 [0,89; 1,30]	0,98 [0,75;1,65]	0,01
Глюкоза базальная, ммоль/л	5,71 [5,60; 5,90]	8,60 [7,20; 10,45]	<0,001
Глюкоза постпрандиальная, ммоль/л	7,8 [6,82; 8,30]	10,50 [9,00;14,50]	<0,001
HbA1c, %	5,50 [4,87; 6,50]	7,50 [7,00; 8,30]	<0,001
ТФН, Вт	40,00 [25,00; 50,00]	35,00 [25,00; 75,00]	0,24

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ФК – функциональный класс, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, HbA1c – гликированный гемоглобин; ТФН – толерантность к физической нагрузке.

гемодинамически значимых стенозов клапанов с недостаточностью III-IV степени, декомпенсированная ХСН и нарушения углеводного обмена за исключением СД 2 типа (нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к углеводам, СД 1 типа). Диагноз СД 2 типа устанавливали в соответствии с действующими национальными рекомендациями [15].

В 1-ю группу (n=23) вошли пациенты с ИБС и со сниженной сократительной способностью миокарда, а во 2-ю группу – 30 больных с ИБС, ассоциированной с СД 2 типа и низкой ФВ ЛЖ. Статистически значимых различий между группами по базовым клинико-демографическим параметрам не обнаружено (таблица 1). Вместе с тем, у пациентов 2-й группы значительно чаще ( $\chi^2$  -13,442,  $p<0,001$ ) диагностировали безболевою ишемию миокарда ( $\chi^2$  -5,643,  $p<0,02$ ) и ожирение ( $\chi^2$  -13,442,  $p<0,001$ ).

По данным коронарной ангиографии (КАГ) у больных 1-й группы преобладал коронарный атеросклероз со стенозированием одной КА – 73,9%. Всего имплантировано 33 стента, в среднем 1,43 [1,10; 1,82] на пациента, из них 52,2% – стенты с лекарственным покрытием (СЛП), 39,1% – голометаллические стенты (ГМС). Осложнения вмешательства отсутствовали. Во 2-й группе значительно чаще диагностировали 2 и 3 сосудистое поражение ( $p=0,006$ ), при этом ча-

Таблица 2

**Сравнительная характеристика степени тяжести атеросклеротического поражения коронарного русла в 2-х группах по данным коронарной ангиографии, абс. число (%)**

Показатель	1 группа (n=23) ИБ-С+ХСН	2 группа (n=30) ИБС+ХСН+СД	p
SYNTAX, баллы	19,00 [12,50; 25,50]	24,50 [16,00; 33,00]	0,07
1-сосудистое поражение КА	17 (73,91)	7 (30,43)	0,005
2-сосудистое поражение КА	5 (21,72)	15 (50,01)	0,006
3-сосудистое поражение КА	1 (4,35)	8 (26,60)	0,008
Количество окклюзий КА	12 (52,17)	14 (46,66)	0,13
Количество имплантированных стентов	1,43 [1,10; 1,82]	1,35 [1,00; 1,70]	0,24
Средний диаметр стентов, см	2,80 [2,30; 3,30]	3,05 [2,60; 3,50]	0,23
Средняя длина стентов, см	1,40 [1,30; 1,50]	1,65 [1,40; 1,90]	0,31
Вид стента:			
СЛП	12 (52,17)	25 (83,30)	0,38
ГМС	9 (39,10)	5 (16,67)	0,05
СЛП+ГМС	2 (8,73)	-	0,10
Осложнение вмешательства	-	6 (20,00)	0,02
Бифуркационное поражение	7 (30,42)	8 (26,67)	0,76
Устьевое поражение	5 (21,71)	16 (53,32)	0,02
Стентирование окклюзий КА	4 (17,43)	9 (30,01)	0,29
Полнота реваскуляризации	17 (73,91)	26 (86,7)	0,23

Терапия, принимаемая пациентами, соответствовала национальным и европейским рекомендациям по лечению ИБС и ХСН (2013 г): все больные получали (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или антагонисты рецепторов к ангиотензину II, дезагреганты, нитраты, бета-адреноблокаторы, диуретики, статины), межгрупповых статистически значимых различий по частоте назначения лекарственных средств не было установлено. Во 2-й группе (пациенты с СД 2 типа) контроль гликемии осуществлялся посредством соблюдения диеты – 4 больных (13,3%), остальные 26 (86,7%) получали сахароснижающую терапию (использовался метформин – 56,7% случаев, в 43,3% – препараты сульфонилмочевины II-III поколения).

Анализ результатов исследования включал данные первичной госпитализации, а также по-

стога стенозирования одного сосуда была явно меньше 58,8% ( $p=0,005$ ), чем в 1-й группе. Всего имплантировано 39 стентов, в среднем 1,4 [1,00; 1,70] стента на одного пациента (у большинства обследованных устанавливали СЛП – 83,3%). Во 2-й группе количество перипроцедуральных осложнений явно превышало таковое по сравнению с 1-й группой (во всех случаях – кровотечение из места пункции артерии, не потребовавшее хирургического вмешательства (таблица 2).

следующие амбулаторные и госпитальные наблюдения. Отдаленные результаты 5-летнего проспективного наблюдения после коронарной реваскуляризации подвергались анализу по наступлению одного из неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) или истечению срока наблюдения. Под «неблагоприятными СССР» подразумевали нефатальные ИМ, рестенозы/окклюзии стентов, госпитализации в связи с прогрессированием ХСН, летальность. Клинические результаты оценивались по выживаемости и частоте (в %) рецидивов стенокардии и ИМ, повторной операции КШ или ЧКВ. Ангиографические результаты определялись по частоте поражения целевого сосуда: частоте рестеноза/окклюзии в дилатированных артериях.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета программ

STATISTICA for Windows 6.0 (StstSoft, Inc.). Количественные данные представлены в виде Медианы (Me), а также верхнего и нижнего квартилей (LQ; UQ), качественные признаки – в виде n, % (число больных с данным признаком, процент от их количества в группе). Характер распределения полученных данных оценивали, используя критерий нормальности Колмогорова–Смирнова, а также визуальную проверку методом гистограмм. При отсутствии нормального распределения признака при сравнении двух независимых выборок использовали непараметрический критерий Mann–Whitney. Анализ повторных измерений проводили путем вычисления критерия Wilcoxon. Для определения различий качественных переменных выполняли анализ таблиц сопряженности с применением критерия  $\chi^2$  и точного теста ( $\phi$ ) Фишера. Для проведения корреляционного анализа использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (Spearman R). Оценка функции выживания проводилась с помощью процедуры Каплана–Мейера. Логистическая регрессионная модель с пошаговым включением переменных применялась для поиска признаков, связанных с развитием осложнений. Результаты логистического регрессионного анализа представлены в виде значения отношений шансов (ОШ), значения p и 95%-го доверительного интервала (ДИ). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты

После коронарного стентирования на всех этапах проспективного наблюдения в обеих группах сохранялся явный регресс коронарной недостаточности, проявившийся в статистически значимом снижении частоты приступов стенокардии и потребности в нитроглицерине. В частности, через 1 год после стентирования КА таковые в 1-й группе уменьшились ( $p < 0,001$ ) на 94,2% и 93%; во 2-й группе – на 96,4% ( $p < 0,05$ ) и 95% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Через 3-5 лет наблюдения в обеих группах наблюдалась тенденция к увеличению частоты стенокардии и потребности в нитроглицерине, но при этом сохранялись явные ( $p < 0,05$ ) различия между исходными показателями.

Частота рецидивов стенокардии через 1 год после коронарной реваскуляризации в 1-й и 2-й группах колебалась в пределах 43,3 – 47,8% и явно не различалась (таблица 3). Значимой дина-

мики изучаемого показателя через 3 года наблюдения как по сравнению с предыдущим этапом, так и между группами не было выявлено 35,7 – 47,6% соответственно. Через 5 лет проспекции рецидивы стенокардии у больных 1-й группы не возникали вообще, тогда как у больных 2-й группы с СД 2 типа возврат стенокардии регистрировался в 25% случаев ( $\chi^2 - 4,107$ ,  $p = 0,04$ ).

Анализ уровней базальной и постпрандиальной гликемии, а также гликированный гемоглобин (HbA1c) у больных 2-й группы показал явное ( $p < 0,001$ ) превышение таковых по сравнению с пациентами 1-й группы – на 33,7, 25,7 и 26,7% соответственно. Статины при этом получали всего 5 (21,7%) пациентов 1-й группы и 9 (30,0%) больных 2-й группы, что не позволяло достигнуть целевых уровней ХС ЛПНП, которые в среднем составляли 3,7 [3,07; 4,06] в 1-й группе и 3,8 [3,36; 4,17] ммоль/л во 2-й группе. Содержание в крови ХС ЛПВП в 1-й группе было в пределах референсных значений, а у больных с СД 2 типа диагностировали снижение такового на 11,7% ( $p < 0,01$ ).

Исходно в 1-й группе без сопутствующего СД 2 типа количество больных с ХСН II ФК (NYHA) составляло 78,7%, III ФК – 21,8%, во 2-й группе – 21 (70,0%) и 9 (30,0%) пациентов соответственно. Через 1 и 3 года после эндоваскулярной реваскуляризации в обеих группах в структуре тяжести ХСН преобладал II ФК (NYHA) – 64,0-76,2%, при этом статистически значимых межгрупповых различий, а также различий с исходным периодом по тяжести ХСН не было установлено. К 5-му году наблюдения, по сравнению с предыдущими этапами, в группе больных с СД 2 типа доля больных со II ФК уменьшилась в 4,4 раза, составив 16,0%, при этом количество пациентов с III ФК увеличилось в 2,8 раза, в среднем составив 84,0% ( $\chi^2 - 28,718$ ,  $p < 0,001$ ).

У пациентов 1-й группы по данным ВЭМ исходно регистрировалась явно сниженная физическая толерантность – 40,0 [25,00; 50,00] Вт. Через 1 год после вмешательства ТФН возросла на 25% и в течение 3-5-летнего наблюдения явной динамики не претерпевала (рис. 1). Во 2-й группе на момент включения в исследование также диагностировалась низкая физическая толерантность, которая улучшилась к концу 1-го года наблюдения на 42,8%, но через 3 года снизилась в 2 раза и сохранялась на данном уровне и через 5 лет после вмешательства. При этом через 3 и

Таблица 3

## Клинико-ангиологическая характеристика больных на этапах проспективного наблюдения, абс. число (%)

Показатель, абс. (%)	1 год			3 года			5 лет		
	1-группа n=23	2-группа n=30	p	1-группа n=21	2-группа n=28	p	1-группа n=20	2-группа n=26	p
Контрольная КАГ, %	82,62	93,33	0,81	76,24	71,40	0,74	70,01	76,93	0,61
Рецидив стенокардии	11 (47,8)	13 (43,30)	0,97	10 (47,61)	10 (35,72)	0,89	-	5 (25,00)	0,04, df=1, $\chi^2$ -4,107
Нефатальный ИМ	1 (4,34)	4 (13,30)	0,22	3 (14,21)	2 (7,14)	0,59	-	2 (10,00)	0,23
Рестеноз/окклюзия									
СЛП	1 (4,34)	-	0,33	1 (4,76)	-	0,26	-	1 (5,00)	0,64
ГМС	3 (13,04)	4 (13,30)	0,12	-	3 (10,71)	0,19	-	3 (15,00)	0,13
НС	-	-	-	-	1 (3,57)	0,32	-	-	
Прогрессирование А	7 (30,4)	8 (26,70)	0,84	-	3 (10,71)	0,19	-	2 (10,00)	0,39
Прогрессирование ХСН	1 (4,34)	6 (20,0)	0,07	1 (4,76)	5 (17,8)	0,05, f=1, $\chi^2$ -4,951	-	4 (15,38)	0,006, df=1, $\chi^2$ -7,532
ОНМК	-	-	-	-	1 (3,57)	0,32	-	-	
Летальность	2 (8,70)	2 (6,70)	0,18	1 (4,76)	2 (7,14)	0,58	2 (10,00)	-	0,23
Повторные вмешательства по поводу:									
Рестеноз стенозов	4 (17,39)	2 (6,70)	0,27	-	3 (10,71)	0,39	-	3 (15,00)	0,13
Прогрессирование А	6 (26,10)	6 (20,0)	0,72	-	3 (10,71)	0,39	-	1 (5,00)	0,43
Коронарное шунтирование	-	2 (6,70)	0,04, df=1, $\chi^2$ -7,361	-	-	-	-	1 (5,00)	0,41
ЭКС/РЧА	1 (4,34)	3 (10,0)	0,38	4 (19,04)	3 (10,71)	0,63	-	3 (15,00)	0,13
Всего повторных вмешательств	11 (47,8)	13 (43,30)	0,37	4 (19,04)	9 (32,14)	0,041, df=1, $\chi^2$ -5,124	-	8 (30,76)	0,011, df=1, $\chi^2$ -8,652

Примечание. КАГ – коронарная ангиография; НС – нестабильная стенокардия; А – атеросклероз; СЛП – стент с лекарственным покрытием; ГМС – голометаллический стент; ЭКС – электрокардиостимулятор; РЧА – радиочастотная абляция.

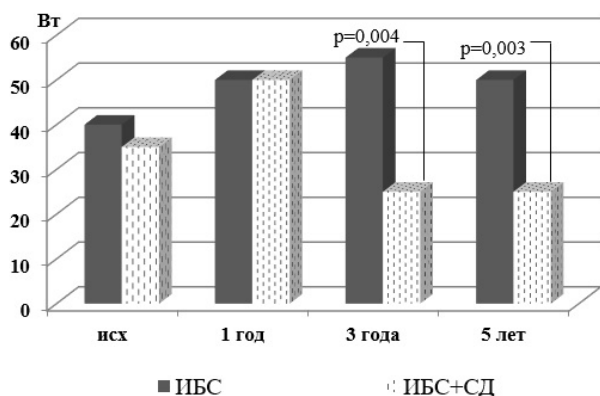


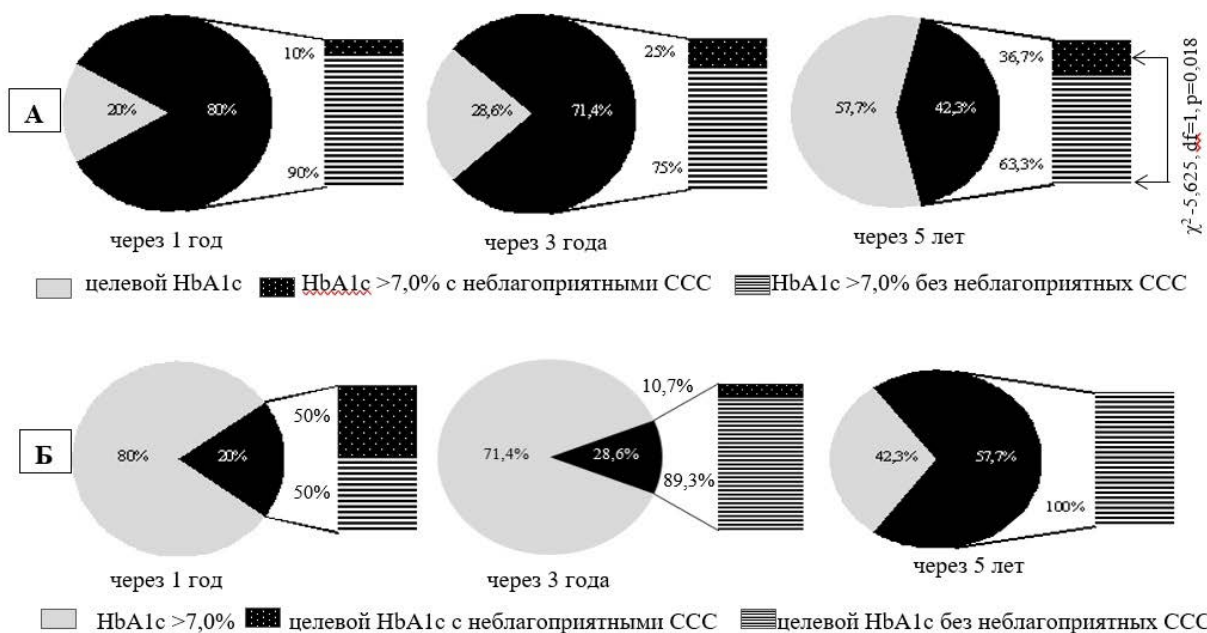
Рисунок 1. Динамика ГФН после эндоваскулярной коронарной реваскуляции у пациентов 1-й группы (ИБС+ХСН) и 2-й группы (ИБС+ХСН+СД)

5 лет наблюдения имелись статистически значимые межгрупповые различия данного показателя ( $p=0,004$  и  $p=0,003$  соответственно).

В ходе исследования установлено, что в процессе проспективного наблюдения в 1-й группе уровень базальной гликемии находился в пределах референсных значений и составлял в среднем 5,7-5,9 ммоль/л, постпрандиальная гликемия также колебалась в пределах нормальных показателей. Во 2-й группе значения базальной глюкозы 8,6 [7,20; 10,45] ммоль/л явно ( $p<0,001$ ) превышали показатели 1-й группы и регистрировались на этом же уровне на протяжении всего срока наблюдения. В частности, через 5 лет таковая у больных СД 2 типа составляла 8,4 [6,95; 9,25] ммоль/л. Постпрандиальная гликемия

также статистически значимо ( $p < 0,001$ ) превышала значения таковой в 1-й группе, достигая исходно 10,5 [9,00; 14,50] ммоль/л, а через 5 лет наблюдения – 10,4 [8,08; 11,95] ммоль/л. Уровень HbA1c в группе с наличием СД 2 типа соответствовал 7,6 [7,00; 8,30]%, возрастая через 1 год до 8,8 [6,70; 11,20]%, а затем вновь приближаясь к значениям, рекомендованным ВОЗ (2013), Международной диабетической федерацией (2013) и Российской ассоциацией эндокринологов (2015 г.) – 7,1 [6,01; 7,47]% [15]. Вместе с тем, выявлено, что через 1 год после стентирования КА не удалось достичь адекват-

ного гликемического контроля у 80% обследованных 2-й группы (рис. 2А), при этом наступление неблагоприятных ССС диагностировано в 10% случаев. У пациентов с целевым уровнем HbA1c таковые имели место у 3 больных (50%) и были обусловлены рестенозированием ГМС (рис. 2Б). Через 3 года доля больных с HbA1c >7% уменьшилась до 71,4%, но в 25% случаев развивались неблагоприятные ССС. Через 5 лет на фоне продолжающегося уменьшения количества больных с HbA1c >7% регистрировалось явное увеличение числа неблагоприятных ССС – до 36,7% ( $\chi^2 - 5,625, df=1, p=0,018$ ).



**Рисунок 2. Гликемический контроль и частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на этапах 5 летнего проспективного наблюдения у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, и ХСН со сниженной ФВ ЛЖ.**

А – динамика изучаемых показателей у больных с HbA1c > 7,0%; Б – динамика изучаемых показателей у больных с целевыми HbA1c; ССС – сердечно-сосудистые события.

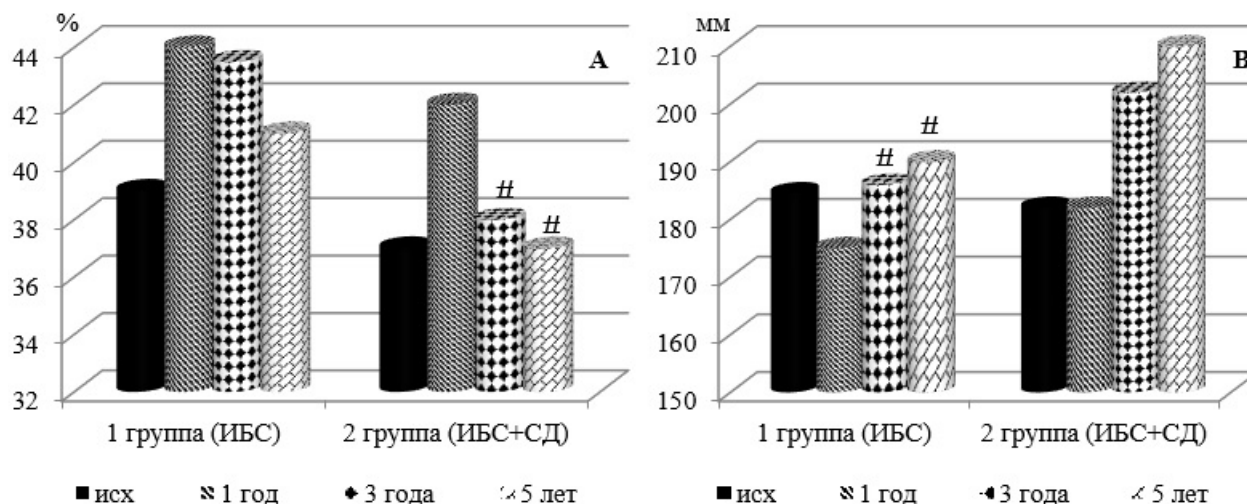
Приверженность к приему статинов через 1, 3 года и 5 лет проспективного наблюдения после стентирования КА в 1-й группе возросла до 57,1%, 82,6 и 78,3% соответственно, но целевого уровня ХС ЛПНП удалось достичь только у 10,1, 21,7 и 13,0% больных соответственно.

Во 2-й группе наблюдалась лишь тенденция к возрастанию приверженности больных к приему статинов через 1 год после эндоваскулярного вмешательства, что приводило к незначительному снижению уровня ХС ЛПНП. Через 3-5 лет наблюдения доля больных, регулярно принимавших статины, возросла до 60,0-53,3%, но в среднем по группе уровень ХС ЛПНП также существенно не изменился; количество пациен-

тов, достигших целевые уровни такового, составило всего 10,0-13,3%. Динамика уровня в крови триглицеридов была более явной: через 3 года наблюдения он статистически значимо ( $p < 0,05$ ) уменьшился на 30,1%, составив 1,5 [0,94; 3,09] ммоль/л, а через 5 лет проспекции – на 39,8%, достигнув 1,3 [1,10; 2,19] ммоль/л.

По данным ЭХОКГ, перед стентированием КА ФВ ЛЖ в обеих группах колебалась в пределах 37-39%, КДО и КСО в 1-й группе достигали 184,5 [150,00; 204,75] и 115,0 [85,50; 138,00] мм, значительно не отличаясь от показателей 2-й группы – 182,0 [160,00; 192,00] и 109,0 [75,00; 130,00] мм (рис. 3).

Через 1 год после эндоваскулярного вмешательства в 1-й группе ФВ ЛЖ возросла на



**Рисунок 3. Динамика показателей ЭХОКГ на этапах 5-летнего проспективного наблюдения.**

А – фракция выброса (ФВ ЛЖ); В – конечно-диастолической давление (КДО ЛЖ); # – межгрупповые различия

10,3% ( $p=0,05$ ), оставаясь на этом же уровне и через 3 года наблюдения. Этому сопутствовало уменьшение КСО ЛЖ до 97,0 [89,00; 129,00] мл ( $p=0,05$ ) и тенденция к снижению КДО ЛЖ. На последующих этапах проспективного наблюдения (3 и 5 лет) значимой динамики изучаемых ЭХОКГ-показателей не отмечалось.

Во 2-й группе через 1 год после стентирования КА ФВ ЛЖ возросла на 13,4% ( $p=0,05$ ) при отсутствии явных изменений КДО ЛЖ и КСО ЛЖ. Через 3 года ФВ ЛЖ снизилась на 9,5% по сравнению с предыдущим этапом наблюдения, через 5 лет после вмешательства вернулась к исходным значениям. Это, с учетом отрицательной динамики КДО и КСО ЛЖ, которые превышали на 15,3 и 13,8% исходные показатели, свидетельствовало о запуске процесса обратного ремоделирования ЛЖ и прогрессирования ХСН.

Манифестация ХСН через 1 и 3 года после коронарной реваскуляризации у больных 1-й группы происходила в 4,6 ( $p=0,07$ ) и в 3,7 раз ( $\chi^2 -4,951, p=0,05$ ) реже, чем у больных с СД 2 типа, а через 5 лет госпитализация в стационар по причине прогрессирования таковой требовалась у 4 (15,4%) пациентов 2-й группы и ни в одном случае в 1-й группе ( $\chi^2 -7,532, p=0,006$ ) (таблица 3).

Статистически значимых межгрупповых различий по частоте развития повторных нефатальных ИМ на этапах проспективного наблюдения нам выявить не удалось, но через 1 и 5 лет после эндоваскулярного вмешательства ИМ чаще развивались у пациентов с ИБС и СД 2 типа. В частности, через 1 год проспекции ИМ диагностировались у 4 (13,3%) пациентов 2-й группы, что в 3 (4,3%,  $p=0,22$ ) раза превышало таковые

в 1-й группе. При этом летальные исходы к этому сроку зарегистрированы в 2 (8,7%) и 2 (6,7%) случаях соответственно. Через 3 года частота нефатальных ИМ преобладала в 1-й группе (14,2%;  $p=0,59$ ), но количество фатальных ИМ было больше во 2-й группе - 1 (4,8%) и 2 (7,1%) соответственно. Через 5 лет наблюдения нефатальные ИМ чаще развивались среди больных 2-й группы, но случаев смертельного исхода по кардиогенной причине не регистрировалось, тогда, как в 1-й группе погибло 2 (10%) пациента, причиной смерти которых в одном случае стало нарушение мозгового кровообращения, в другом – онкологическое заболевание.

По данным анализа ангиологических характеристик (частота рестенозов/ окклюзий СЛП и/или ГМС, прогрессирование коронарного атеросклероза) групп больных ИБС со сниженной ФВ ЛЖ в зависимости от наличия СД 2 типа, на этапах проспективного наблюдения ни внутри-, ни межгрупповых статистически значимых различий не было найдено.

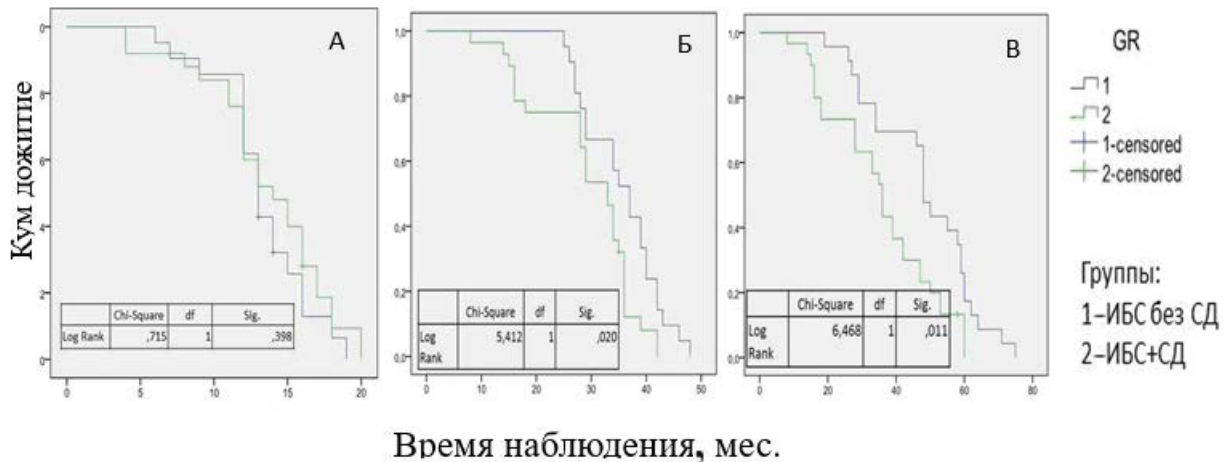
Суммарно за первый год после стентирования КА в 1-й и 2-й группах повторные коронарные вмешательства осуществлялись с одинаковой частотой – 47,8 и 43,3% случаев соответственно. Вместе с тем, у больных с ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, КШ, вследствие прогрессирования коронарного атеросклероза и окклюзий/рестенозов стентов, выполнялось в 2 (6,7%) случаях, тогда как в 1-й группе потребности в таковой за данный срок наблюдения не было. Через 3 года наблюдения повторные вмешательства выполнялись во 2-й группе в 2 раза чаще ( $\chi^2 -5,124, p=0,041$ ), чем в 1-й группе, – 19,0 и 32,1% соответственно, и в



основном были обусловлены прогрессированием коронарного атеросклероза и рестенозированием/окклюзированием ГМС. Через 5 лет после эндоваскулярной коронарной реваскуляризации в 1-й группе ни в одном случае не возникало потребности в повторном вмешательстве, а во 2-й группе таковые выполнялись у 8 (30,8%) больных ( $\chi^2 - 8,652, p=0,011$ ) (таблица 3).

Через 1 год после стентирования КА у боль-

ных ИБС со сниженной ФВ ЛЖ в зависимости от наличия СД 2 типа выживаемость была сопоставимой и достигала в 1-й группе 91,3%, а во 2-й группе – 93,3% (рис. 4). В дальнейшем, через 3 года после вмешательства, таковая в 1-й и 2-й группах больных составляла 87 и 86,6% ( $\chi^2 - 5,412, p=0,020$ ), а к концу 5-летнего срока в обеих группах наблюдения – 78,3 и 86,6% соответственно ( $\chi^2 - 6,468, p=0,011$ ).



**Рисунок 4. Анализ выживаемости через 1 год (А), 3 года (Б) и 5 лет (В)**

проспективного наблюдения после эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов с ИБС+ХСН (1-я группа) и ИБС+ХСН+СД 2 типа (2-я группа)

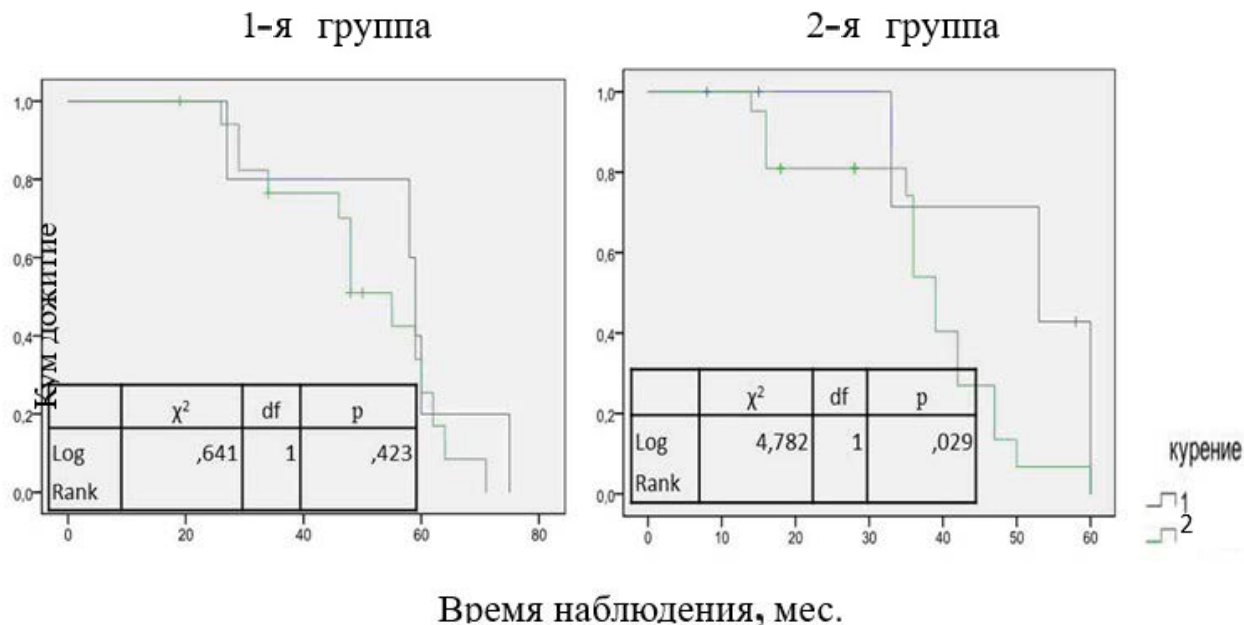
Анализ взаимосвязи нелипидных факторов риска и выживаемости позволил установить, что у больных с СД 2 типа, продолжавших курить после выполнения эндоваскулярной реваскуляризации, таковая оказалась значительно хуже, чем у некурящих пациентов. В 1-й группе такой негативной ассоциации не обнаружено (рис. 5). Наличие тесной взаимосвязи курения с неблагоприятным течением сердечно-сосудистой патологии подтверждают результаты логистического регрессионного анализа (таблица 4). Установлено, что предвестниками развития неблагоприятных ССС в большей степени являются курение (ОШ 3,871,  $p=0,01$ ) и уровень постпрандиальной гликемии (ОШ 2,681;  $p=0,01$ ).

Для установления взаимосвязи между изучаемыми параметрами проводился корреляционный анализ, результатом которого явилось выявление умеренной и сильной положительной связи между увеличенным индексом ОТ/ОБ с уровнем ОХ ( $r=0,35, p=0,01$ ), ХС нЛВП ( $r=0,44, p=0,001$ ) и постпрандиальной гликемии ( $r=0,73, p=0,007$ ). Развитие рестеноза ранее установленных стентов положительно коррелировало с количеством пораженных КА ( $r=0,34, p=0,04$ ), уровнем постпрандиальной гликемии ( $r=0,57, p=0,02$ ) и со ста-

тусом курения ( $r=0,493 p=0,05$ ), отрицательно – с ТФН ( $r=-0,61, p=0,04$ ).

Анализ влияния антидиабетической терапии на отдаленные исходы эндоваскулярного лечения ИБС с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ у больных с СД 2 типа показал, что используемые препараты – инсулин-сенситайзеры (метформин), инсулинообеспечивающие средства (препараты сульфонилмочевины) и инсулин, не оказывали значимого воздействия на таковые.

При оценке течения СД 2 типа установлено, что у 12 (40,0%) больных 2-й группы были зарегистрированы эпизоды гипогликемии. Анализ проводимой сахароснижающей терапии в подгруппах больных СД с наличием эпизодов гипогликемии или нормоконтролем гликемии продемонстрировал отсутствие существенных различий в них. При этом установлено, что в течение 1 года наблюдения у пациентов, у которых развивались гипогликемические состояния, значительно чаще диагностировали наступление новых неблагоприятных ССС, в частности, прогрессирование атеросклероза нативных КА ( $\chi^2 - 4,951, p=0,05$ ), а через 3 и 5 лет проспективного наблюдения – декомпенсацию ХСН ( $\chi^2 - 6,419, p=0,004$  и  $\chi^2 - 5,416, p=0,04$ ).



**Рисунок 5.** Анализ выживаемости после эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов с ИБС+ХСН (1-я группа) и ИБС+ХСН+СД типа (2-я группа) в зависимости от факта курения (обозначения на рисунке: 1 – некурящие; 2 – курящие)

**Обсуждение**

В ряде современных исследований показано, что наряду с систолической дисфункцией миокарда и такими биомаркерами сердечной недостаточности, как NT-proBNP и высокочувствительный С-реактивный белок, СД является независимым предиктором ХСН (ОР 3,34 [95% ДИ от 1,65 до 6,76];  $p=0,001$ ) [8, 12, 16, 17]. Это становится особенно актуальным, учитывая все возрастающую потребность в реваскуляризации миокарда с использованием новейших технологий стентирования КА в когортах пациентов, имеющих высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (10,5-27%), явно недостаточное количество исследований, оценивающих эффективность эндоваскулярных методов лечения, и очевидную необходимость выработки персонализированных подходов к лечению и наблюдению таких больных [12, 13, 18].

Результаты нашего исследования показали, что современный уровень развития эндоваскулярных технологий позволяет проводить вмешательства у больных со сниженной ФВ ЛЖ с высокой эффективностью и безопасностью. Через 1 год после восстановления коронарного кровотока стентирование КА как у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ, так и в более тяжелой когорте пациентов с ХСН и СД 2 типа, позволило значительно и сопоставимо улучшить клиническое

состояние больных и достигнуть хороших ангиологических результатов. Улучшение коронарного кровотока обеспечило повышение сократительной способности миокарда у пациентов обеих групп на 12,8 и 13,5%, регресс симптомов ХСН в 93,7 и 80% случаев и высокую выживаемость больных вне зависимости от наличия СД 2 типа – 91,3 и 93,3% соответственно. Наши данные не противоречат другим исследованиям (Li С. и соавт., 2002; Marsico F.M. и соавт., 2003; Тепляков А.Т., Гракова Е.В., 2014), из которых следует, что выживаемость больных ИБС с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ через 1 год после стентирования КА остается не ниже 90% [10]. К этому сроку явных различий по частоте рестенозов/окклюзий стентов в зависимости от их типа и прогрессирования атеросклероза КА в анализируемых группах не установлено, но пациенты с СД 2 типа значительно чаще ( $\chi^2-7,361$ ,  $p=0,04$ ) нуждались в проведении повторных операций по прямой реваскуляризации миокарда.

Через 3 года после стентирования КА по частоте рецидивов стенокардии, нестабильной стенокардии, нефатальных ИМ, рестенозирования стентов явных различий между двумя группами выявить не удалось, за исключением преобладания количества больных с прогрессированием ХСН. Вместе с тем, суммарная частота повторных вмешательств была явно больше в группе с сопутствующим СД 2 типа ( $\chi^2-5,124$ ,

$p=0,041$ ). Установлено, что кривые дожития в 1-й и 2-й группах статистически значимо ( $\chi^2-5,412$ ,  $p=0,020$ ) расходятся через 3 года проспективного наблюдения, отражая негативный прогностический вклад СД 2 типа в течение ИБС и ХСН.

Через 5 лет наблюдения в группе больных СД 2 типа явно преобладала частота рецидива стенокардии ( $\chi^2-4,107$ ,  $p=0,04$ ) и прогрессирования ХСН ( $\chi^2-7,532$ ,  $p=0,006$ ), а также потребность в выполнении повторных вмешательств ( $\chi^2-5,124$ ,  $p=0,041$ ). При этом анализ кривых выживаемости показал, что кривые кумулятивного дожития расходятся с начала 3-летнего наблюдения, достигая максимума к концу 5-го года проспекции ( $\chi^2-6,468$ ,  $p=0,011$ ).

Эффективность вторичной профилактики для предотвращения прогрессирования коронарного атеросклероза с использованием статинов в исследуемых когортах больных характеризовалась в целом удовлетворительной приверженностью к приему холестеринснижающей терапии – 53,33-78,26%, вместе с тем, целевых значений ХС-ЛПНП удавалось достигнуть лишь у 10-13,04% больных, что нельзя признать удовлетворительным. Из этого следует, что у пациентов, перенесших реваскуляризацию ишемизированного миокарда, необходимо осуществлять более агрессивную тактику холестеринснижающей терапии с достижением целевых уровней ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л.

В России, по данным Лупанова В.П. (2014), отсутствие жесткого контроля сердечно-сосудистых факторов риска и гликемии после успешной реваскуляризации связано с высоким риском летальности. При анализе факторов риска (ФР) и выживаемости в отдаленном периоде после эндоваскулярной коронарной реваскуляризации, по нашим данным, становится очевидным, что по-прежнему предвестниками развития неблагоприятных ССС являются курение (ОШ 3,871,  $p=0,01$ ) и уровень постпрандиальной гипергликемии (ОШ 2,681;  $p=0,01$ ), а также отсутствие адекватного контроля гликемии (уровень  $HbA1c > 7\%$ ;  $\chi^2-5,625$ ,  $p=0,018$  и наличие гипогликемических эпизодов  $\chi^2-4,951-6,419$ ,  $p=0,04-0,004$ ). По данным Теплякова А.Т. и соавт. (2015), у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, с развитием неблагоприятных клинических событий, по сравнению с группой пациентов с благоприятным течением, помимо повышения содержания иммуно-реактивного инсулина, ли-

попротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 и основных показателей липидного спектра, выявлено статистически значимое увеличение  $HbA1c$ , индекса НОМА-IR, базальной и постпрандиальной гликемии [19]. Аналогичные результаты были получены в исследовании Чумаковой Г.А. и соавт. (2010), в котором в качестве факторов риска рестенозирования стентов у больных СД 2 типа были выявлены следующие параметры: показатели глюкозы (0,2083) и ИЛ-6 (0,2023) [12]. Другие авторы указывали на связь между повышенными показателями индекса НОМА-IR, лептина и постпрандиальным уровнем глюкозы крови и повышенным риском рестенозирования голометаллических стентов у больных СД 2 типа [20].

В ходе нашего исследования также установлено, что отдаленные исходы эндоваскулярного лечения ИБС с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ у больных с СД 2 типа не зависели от типа используемых гипогликемических препаратов: инсулин-сенситайзеров, инсулин-обеспечивающих средств или инсулина. Результатов исследования влияния характера гипогликемической терапии после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда на клинические исходы у больных СД нам не удалось найти. Вместе с тем, в научной литературе имеются данные, сравнивающие у таких больных эффективность прямой реваскуляризации (КШ) и медикаментозного лечения [21]. В частности, из исследования BARI 2D ( $n=2368$ ) следует, что эффективность КШ была достоверно выше эффективности медикаментозного лечения за счет меньшей частоты развития повторных ИМ, но только в группе больных СД, получавших метформин.

Поскольку известно, что среди всего населения количество больных ИБС и ХСН со сниженной ФВ ЛЖ за последние десятилетия продолжает расти (от 2,7% до 9% случаев), расширяются показания и возможности для инвазивного лечения этой патологии. В то же время отсутствуют научные данные об эффективности процедур реваскуляризации у этих особо тяжелых в прогностическом плане пациентов – ИБС с ХСН на фоне сниженной ФВ ЛЖ, ассоциированной с СД 2 типа, особый интерес представляет оценка отдаленной выживаемости. И если выживаемость у больных с ишемической дисфункцией миокарда и ФВ ЛЖ  $< 45\%$  через 1, 2 и 4 года после стентирования КА составляла 90%, 83% и 81% соответственно (Li С.

и соавт., 2002), по данным других исследователей, таковая через 5 лет после операции была на уровне 89,6%. В нашем исследовании показано, что после имплантации стентов в КА таким больным выживаемость к этому сроку достигала 86,6%, свидетельствуя тем самым о высокой эффективности эндоваскулярных вмешательств в особых группах больных ИБС и систолической ХСН, коморбидной с СД 2 типа.

Для решения обсуждаемых сложных, социально значимых вопросов, связанных с эндоваскулярной коронарной реваскуляризацией таких больных, представляется необходимым выполнение хорошо спланированных, с включением большего количества больных, рандомизированных исследований, направленных на оптимизацию стратегии эндоваскулярного лечения с эффективной персонализированной вторичной профилактикой основной и коморбидной патологии, представленной ИБС, сердечной недостаточностью, тяжелой ишемической дисфункцией ЛЖ и СД 2 типа.

Таким образом, настоящее исследование продемонстрировало принципиально важные для клинической практики данные, представленные положительными долгосрочными эффектами и преимуществами выполнения эндоваскулярной коронарной реваскуляризации в особых группах больных ИБС и систолической ХСН, ассоциированной с СД 2 типа, – достаточно высокая 5-летняя выживаемость (сопоставимая с такими же больными без СД – 78,3 и 86,6% соответственно), а также относительно низкая частота прогрессирования коронарной и декомпенсации сердечной недостаточности. Новыми представляются данные, свидетельствующие о том, что в течение 1-го года наблюдения у пациентов, у которых развивались гипогликемические состояния, значительно чаще диагностировали наступление новых неблагоприятных ССС, в частности, прогрессирование атеросклероза в нативных КА, а через 3 и 5 лет проспективного наблюдения – декомпенсация ХСН. На всех этапах наблюдения таких больных после процедур реваскуляризации миокарда требуется осуществление более агрессивной липидкорректирующей терапии для достижения целевого уровня ХС ЛПНП.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES:

1. National guidelines PRAs, RKO and RN MOT for diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). Prepared: Mareev V.Ju., Ageev F.T., Arutjunov G.P. et al. Serdechnaja nedostatochnost'. 2013; T. 14, 7 (81): 379-472.
2. Kaljuzhin V.V., Kaljuzhin O.V., Tepljakov A.T., Karaulov A.V. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost': voprosy jetiologii, jepidemiologii, patogeneza (gemodinamicheskie, nejrogumoral'nye, immunnye, geneticheskie aspekty), diagnostiki i lechenija: uchebnoe posobie. M.: OOO «Medic. Inform. Agenstvo»; 2006; 288 s.
3. Kannel W.B., Hjortland M., Castelli W.P. Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham study. Am J Cardiol. 1974; 34: 29-34.
4. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. National register of diabetes mellitus in Russian Federation: status on 2014. Saharnyj diabet. 2015; 18 (3): 5–23. doi: 10.14341/DM201535-22.
5. Seferovic P. M., Paulus W. J. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. Eur Heart J. 2015; 36: 1718-1727. doi: 10.1093/eurheartj/ehv134.
6. Campbell P., Krim S., Ventura H. The Bi-Directional Impact Of Two Chronic Illnesses: Heart Failure And Diabetes - A Review Of The Epidemiology And Outcomes. Cardiac Failure Review. 2015; 1 (1): 8-10. doi: 10.15420 / cfr.2015.01.01.8.
7. MacDonald M. R., Petrie M. C., Hawkins N. M. et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. Eur Heart J. 2008; 29: 1224-1240. doi: 10.1093/eurheartj/ehn156
8. Heart disease for Braunwald: a guide to cardiovascular medicine. Ed. Libby P. et al., under the general editorship of Oganov R.G. 3rd ed.: Chapters 38-60. M.: Logosfera, 2013; 728 p.
9. Intervencionnye metody lechenija ishemicheskoy bolezni serdca: [Sb. st.]. Pod red. Bokerija L.A. i dr. - Moskva: NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN, 2002. - 417 s.
10. Tepljakov A.T., Grakova E.V. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost'. Jefferektivnost' revaskuljarizacii ishemizirovannogo miokarda. Tomsk: STT, 2014; 260 p.
11. Ishemicheskaja bolezni' serdca u bol'nyh s nizkoj sokratitel'noj sposobnost'ju miokarda levogo zheludochka (diagnostika, taktika lechenija). L.A. Bokerija, V.S. Rabotnikov, Ju.I. Buziashvili, S.K. Chinaliev. - Moskva: NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN, 2001; 195 s.
12. Chumakova G.A., Veselovskaja N.G., Kozarenko A.A. Faktory riska restenozov

posle revaskuljarizacii miokarda u pacientov s metabolicheskim sindromom i saharnym diabetom 2 tipa. *Serdce*. 2010; Tom 9. №1: 14-19.

13. *Flaherty J.D., Davidson C.J.* Diabetes and coronary revascularization. *JAMA* 2005; 293: 1501. doi: 10.1001/jama.293.12.1501.

14. ESC / EACTS Recommendations for myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology*. 2015; 2 (118). Access Date 08.07.2016. Available from: [http://www.scardio.ru/content/Guidelines/recomend\\_2\\_rkj\\_15.pdf](http://www.scardio.ru/content/Guidelines/recomend_2_rkj_15.pdf).

15. Russian Association of Endocrinologists. Clinical guidelines «Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes.» 6th edition, ed. Dedov II, Shestakova MV Moscow: Endocrinology Research Center. 2013. 120 p.

16. *Sumin A.N., Bezdenezhnyh N.A., Bezdenezhnyh A.V., Ivanov S.V., Belik E.V., Barbarash O.L.* Factors associated with in-hospital mortality after coronary artery bypass grafting in patients with CHD and type 2 diabetes. *Saharnyj diabet*. 2014; 4: 25-34.

17. *van Melle J.P., Bot M., de Jonge P. et al.* Diabetes, Glycemic Control, and New-Onset Heart Failure in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Diabetes Care*. 2010; 33 (9): 2084-2089. doi: 10.2337/dc10-0286.

18. *Keelan P.C., Johnston J.M., Koru-Sengul T. et al.* Comparison of in-hospital and one-year outcomes in patients with left ventricular ejection functions  $\leq 40\%$ , 41% to 49% and  $\geq 50\%$  having percutaneous coronary revascularization. *Am J Cardiol*. 2003; 91: 1168. doi: 10.1016/S0002-9149 (03) 00261-3.

19. *Teplyakov A.T., Kuznetsova A.V., Protopopova N.V., Andriyanova A.V., Suslova T.E., Nasanova O.N., Kalyuzhin V.V.* Lipoprotein-associated phospholipase a2 in cardiovascular risk stratification after coronary angioplasty in patients with type 2 diabetes: which decision rule threshold to choose?. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2015; 14(2):47-54. (In Russ.) doi:10.20538/1682-0363-2015-2-47-54.

20. *Shoukrya A., El-Sherbienyb I.* Association of insulin resistance, insulin and leptin levels with coronary in-stent restenosis. *The Egyptian Heart Journal*. 2012; V64, 11: 35-42. doi: 10.1016/j.ehj.2011.08.005.

21. *Zhuravleva L.V., Kuznecov I.V., Lopina N.A.* Osobennosti porazhenija koronarnyh arterij, problemy restenozirovanija posle procedur revaskuljarizacii u bol'nyh s saharnym diabetom 2 tipa. *Therapia*. 2015; 9 (101): 8-13.

*Статья поступила 10.09.2016.*

Для корреспонденции:  
**Гракова Елена Викторовна,**  
Адрес: 634050 г. Томск,  
ул. Киевская, 111а.  
Тел. 8 (3822) 557731,  
E-mail: gev@cardio-tomsk.ru

For correspondence:  
**Grakova Elena.**  
Address: 111a, Kievskaya st., Tomsk,  
634012, Russian Federation  
Tel. +7 (3822) 557731,  
E-mail: gev@cardio-tomsk.ru

# ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

## LITERATURE REVIEW

УДК: 616.13-004.6:575.224

### РОЛЬ МУТАГЕНЕЗА В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

**А.Г. КУТИХИН, М.Ю. СИНИЦКИЙ, А.В. ПОНАСЕНКО**

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

### THE ROLE OF MUTAGENESIS IN ATHEROSCLEROSIS

**A.G. KUTIKHIN, M.Y. SINITSKY, A.V. PONASENKO**

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

Атеросклероз, развивающийся в результате вызванной дисфункцией эндотелия внутрисосудистого воспаления и клинически проявляющийся ишемической болезнью сердца, острым нарушением мозгового кровообращения и заболеваниями периферических артерий, продолжает оставаться абсолютно ведущей причиной смертности. За последние четыре десятилетия было накоплено достаточно доказательств роли эндогенного и экзогенного мутагенеза в развитии атеросклероза, что позволяет рассматривать это заболевание как в некоторой степени неопластический процесс. В данном обзоре кратко освещены классические работы в этом направлении и описаны основные аргументы, подтверждающие связь мутагенеза и атеросклероза. К наиболее весомым аргументам можно отнести стимулирование развития атеросклероза активными формами кислорода, нарушение регуляции длины теломер при атеросклерозе и ускоренное развитие атеросклероза у пациентов с наследственными синдромами нарушения репарации ДНК, а также у больных, перенесших химиотерапию и лучевую терапию. Кроме того, проанализированы возможные терапевтические применения знаний о роли мутагенеза в развитии атеросклероза; в частности, подчеркнут антимуtagenный эффект статинов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, что может быть дополнительной причиной их эффективности в терапии клинических осложнений атеросклероза.

**Ключевые слова:** атеросклероз, мутагенез, мутации, репарация ДНК, статины, ингибиторы АПФ

Atherosclerosis causing by endothelial dysfunction following vascular inflammation can lead to thrombosis and artery occlusion, resulting in myocardial infarction, ischemic stroke, or peripheral artery disease. There is a convincing evidence on the impact of endogenous and exogenous mutagenesis in atherosclerosis; therefore, it can be partially considered as a neoplastic process. Here we describe the seminal papers in the field and provide the arguments on the association of mutagenesis with atherosclerosis. In particular, we underline the importance of oxidative stress, telomere dysfunction, DNA damage syndromes, and cytotoxic chemotherapy/radiotherapy. We also consider the therapeutical applications of antimutagens, particularly statins and angiotensin-converting enzyme inhibitors.

**Keywords:** atherosclerosis, mutagenesis, mutations, DNA repair, statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors



## Стратегия поиска

Был проведен поиск по базе данных PubMed с 2011 по 2016 гг. Поисковые запросы составлялись по схеме «первое слово» + «второе слово» + опция «review», где первое слово – «mutation», «mutations», «mutagenesis», «mutated», «mutational», «DNA damage», «DNA repair», а второе слово – «atherosclerosis», «atherosclerotic», «plaque», «plaques». Всего было идентифицировано 13 релевантных обзоров, в которых также был проведен поиск релевантных статей по спискам литературы.

### Атеросклероз: основные эпидемиологические и патофизиологические аспекты

В соответствии со статистикой Всемирной организации здравоохранения, ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умирает более 17 миллионов человек [1], и, по расчетам, эта цифра к 2030 году возрастет до более 23 миллионов [2]. При этом среди 188 стран, включенных в анализ, в Российской Федерации отмечается второй наибольший ежегодный показатель смертности от ССЗ (504,4 на 100 000 населения) после Афганистана [3]. Мировые экономические издержки от ССЗ ежегодно составляют около 863 миллиардов долларов, т.е. около 125 долларов на человека [4]. Причиной абсолютного большинства (> 85%) смертей от ССЗ является атеросклероз [1], при котором в стенках артерий образуются бляшки, сужающие просвет сосудов [5]. При критическом увеличении объема или разрыве бляшки количество поступающей к органам и тканям крови оказывается недостаточным для их функционирования [6]. Клинически это проявляется ишемической болезнью сердца, острым нарушением мозгового кровообращения и заболеваниями периферических артерий [6].

Принято считать, что атеросклеротические бляшки образуются в результате дисфункции эндотелия, вызванной рядом факторов сердечно-сосудистого риска (гиперхолестеринемией, сахарным диабетом и курением), следствием которой является инфильтрация интимы иммунными клетками (моноцитами, дендритными клетками и лимфоцитами) [7]. Мигрировавшие моноциты дифференцируются в макрофаги, которые поглощают окисленные липопротеи-

ны низкой плотности (ЛПНП) из окружающей среды и превращаются в так называемые пенистые клетки, формирующие жировую полосу, предшественник атеросклероза [7]. Макрофаги и мигрирующие Т-лимфоциты способствуют миграции и пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток (СГМК или просто ГМК), что приводит к развитию фиброзно-жировых изменений [7]. Выделение факторов роста и провоспалительных цитокинов вызывает дальнейшее накопление воспалительных клеток и компонентов экстрацеллюлярного матрикса, что приводит к образованию бляшки с липидным некротизированным ядром, покрытым фиброзной крышкой с большим количеством гладкомышечных клеток [7]. Разрыв фиброзной крышки может привести к тромбозу и окклюзии артерии, вызывающим инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения [7].

### Роль соматических мутаций в развитии атеросклероза: классические работы

В пионерских исследованиях было показано, что ГМК атеросклеротических бляшек клональны по своей природе [8, 9]. В 80-х годах XX века было признано, что бляшки могут образовываться в результате серии соматических мутаций, вызывающих клональный рост под воздействием наследственных факторов и факторов окружающей среды [10]. Таким образом, была показана возможная неопластическая природа атеросклероза [10]. Более того, целая плеяда исследований продемонстрировала схожесть многих этиопатогенетических аспектов канцерогенеза и атеросклероза. Известно, что атеросклероз и рак обладают рядом схожих факторов риска, таких, как ожирение, пожилой возраст, семейная предрасположенность и экспозиция химическим и физическим мутагенам (к примеру, полициклическим ароматическим углеводородам и низкие дозы ионизирующего излучения соответственно) [11-14]. Более того, было выявлено, что как хроническое воспаление, так и окислительный стресс играют важную роль как в атерогенезе, так и в канцерогенезе [14-16]. В еще одной пионерской работе было показано, что ДНК из атеросклеротических бляшек человека после трансфекции в фибробласты и пересадки фибробластов иммунодефицитным мышам вызывает формирование опухолей,

содержащих человеческие последовательности ДНК [17]. Поскольку повреждение ДНК, как и общее накопление мутаций в организме человека, является естественным возрастным физиологическим процессом, существуют доказательства того, что ДНК клеток атеросклеротических бляшек повреждена значительно больше, чем в соответствующих нормальных тканях [10]. Было предположено, что повреждение ДНК ГМК способствует их клональной экспансии, миграции из меди в интиму, приобретению способности к фагоцитозу и конечной трансформации в пенные клетки [18].

### Доказательства связи мутагенеза и атеросклероза

#### *Окислительный стресс*

В настоящее время активно изучается наличие связей между воспалением, окислительным стрессом, мутагенезом и атерогенезом [10]. Известно, что некоторые факторы риска развития атеросклероза (диабет, курение) [19] или экспозиция экзогенным токсическим веществам [20] повышают образование активных форм кислорода в сосудистом русле и способствуют атерогенезу. Многие из ранних исследований были посвящены миелопероксидазе (МПО), секретируемой активированными макрофагами и наблюдаемой в ассоциации с нагруженными липидами макрофагами атеросклеротических бляшек [21]. В присутствии пероксида водорода МПО способствует образованию хлорноватистой кислоты (НОСl), сильного хлорирующего агента [21]. В человеческих атеросклеротических бляшках уровень 3-хлортирозина (маркера окисления ЛПНП посредством МПО) был шестикратно выше в сравнении с нормальной интимой [21]. Кроме того, МПО макрофагов может приводить к образованию 5-хлорурацила, который способствует замене GC на AT или AT на GC [22]. Уровень 5-хлорурацила был выше в интиме и меди атеросклеротических бляшек в сравнении с нормальной аортой [22]. В сравнении с ГМК внутренней грудной артерии, которая практически никогда не поражается атеросклерозом, ядерная иммунореактивность 3-оксо-дезоксигуанина была в десятки раз выше во всех типах клеток атеросклеротической бляшки: макрофагах, ГМК и эндотелиальных клетках [23]. Кроме того, в бляшках была повышена экспрессия белков репарации ДНК (Ref-1 и PARP-1) [23]. Аортальные

ГМК атеросклеротических бляшек содержали в несколько раз больший уровень ароматических ДНК-аддуктов в сравнении со здоровыми тканями [24-26]. Уровень ДНК-аддуктов коррелировал с такими факторами риска развития атеросклероза, как пожилой возраст, курение, артериальная гипертензия, повышенный уровень общего холестерина и триглицеридов [27]. Более того, уровень ДНК-аддуктов играл критическую роль в развитии тяжелого атеросклероза и выживаемости пациентов в отдаленном периоде [28]. Повышенный уровень 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина и белков репарации ДНК был обнаружен в пенных клетках атеросклеротических бляшек кроликов, которых кормили богатой холестерином пищей [29]. В то же время уровень 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина и белков репарации ДНК в атеросклеротических бляшках грудного отдела аорты кроликов был снижен при уменьшении количества липидов в пище [29]. Это позволяет предположить, что эффективное снижение уровня ДНК-аддуктов может способствовать стабилизации бляшки [29]. В целом, в пораженной атеросклерозом аорте уровень окислительных повреждений уменьшается по градиенту от интимы к адвентиции, при этом в интиме содержание 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина в 2,8 раза выше в сравнении с медией [18]. Данный градиент возникает в результате экспозиции интимы мутагенам окружающей среды, циркулирующим в крови [18]. РНК, как и ДНК, также подвергается окислительному стрессу при атеросклерозе; иммунореактивность к окисленным формам РНК наблюдалась в бляшке, однако не в находящейся рядом нормальной ткани [30].

#### *Синдромы нарушения репарации ДНК*

Известно, что наследственные синдромы нарушения репарации ДНК часто ассоциированы с повышенным риском развития рака, однако некоторые из них также повышают и вероятность возникновения атеросклероза (к примеру, атаксия-телангиэктазия, синдром Вернера и синдром Хатчинсона-Гилфорда) [7, 31, 32]. Развитие клинически манифестирующего атеросклероза у пациентов с этими синдромами, часто в очень молодом возрасте и в отсутствие каких-либо других факторов риска, является одним из наиболее убедительных доказательств связи повреждения ДНК с атеросклерозом [7]. Цитогенетические исследования показали, что микроядра, отражающие степень хромосомных повреждений фраг-

менты ДНК в цитоплазме клеток в интерфазе, могут быть предиктором развития атеросклероза [10]. Повышенный уровень микроядер в лимфоцитах периферической крови ассоциирован с тяжелым атеросклерозом [33] и является предиктором острых сердечно-сосудистых событий [34]. Кроме того, в атеросклеротических бляшках наблюдались такие цитогенетические феномены, как микросателлитная нестабильность (изменение числа tandemных последовательностей длиной в 1-5 нуклеотидов в дочерней спирали ДНК) и потеря гетерозиготности (потеря нормально функционирующего аллеля при инактивации второго в результате мутации) [35]. Кроме того, в аортальных эндотелиальных клетках из атеросклеротических бляшек наблюдалась повышенная анеуплоидия, ассоциированная с увеличенной экспрессией рецептора к ЛПНП на поверхности клеток [36]. Количество таких клеток, активно участвующих в развитии атеросклероза путем транспорта ЛПНП в субэндотелиальный слой, увеличивалось с повышением возраста и стадией атеросклероза [36].

#### ***Нарушения регуляции длины теломер***

Достаточно также доказательств участия дисфункции теломер в патогенезе атеросклероза [37]. В образцах одного и того же субъекта атеросклеротические бляшки имели значительно меньшую длину теломер в сравнении с соответствующими нормальными тканями; теломеры ГМК фиброзной покрышки были значительно более короткими в сравнении с ГМК нормальной меди [38]. В ГМК бляшек были найдены признаки окислительного стресса, показывающего, что повреждение теломер может быть вызвано окислительным стрессом [38]. Окислители ускоряли старение *in vitro*, что было выявлено по значительному укорочению теломер и сниженной теломеразной активности [38]. У пациентов с тяжелым атеросклерозом наблюдалось укорочение теломер в эндотелиальных клетках и ГМК бляшек в сравнении с соответствующими нормальными тканями [38, 39] и в циркулирующих эндотелиальных прогениторных клетках [40]. Лейкоцитарные теломеры также были короче у пациентов с атеросклерозом в сравнении со здоровыми субъектами [41] и коррелировали с развитием субклинического атеросклероза [42, 43]. Было показано, что сегменты устойчивых к атеросклерозу артерий, таких, как внутренняя грудная артерия или восходящая аорта,

имеют большую длину теломер, чем склонные к развитию атеросклероза участки аорты [44]. Поскольку данная особенность независима от возраста, можно сделать вывод, что генетически заложенная регионарная регуляция теломер лежит в основе локальной предрасположенности к атерогенезу [31]. Таким образом, атеросклероз характеризуется высоким уровнем повреждения ДНК, ингибированием теломеразы и значительным укорочением теломер ГМК [31, 38].

#### ***Последствия химио- и лучевой терапии***

Исследования итогов химио- и лучевой терапии обеспечили дополнительные доказательства связи между повреждением ДНК и атеросклерозом [7]. Масштабное клиническое когортное исследование среди пациентов, перенесших терапию по поводу рака яичка показало, что у тех, кого лечили химио- или лучевой терапией, в сравнении с хирургическим лечением риск развития инфаркта миокарда повышен в два раза [45]. В качестве вероятного механизма такой связи была предложена длительная экспозиция эндотелия препаратам платины [45]. Аналогичные результаты были получены на выборке пациентов с лимфомой Ходжкина, у которых, по-видимому, в результате облучения риск ССЗ был повышен в 3-5 раз в сравнении с общей популяцией [46]. Когортные исследования, проведенные среди выживших после ядерной бомбежки Хиросимы и Нагасаки, показали, что у них дозозависимо повышен риск развития инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии и кальцификации дуги аорты [47, 48]. Ясно, что цитотоксическая терапия и ионизирующее излучение вызывают повреждения ДНК эндотелиальных клеток и ГМК с последующим развитием воспаления и дисфункции эндотелия, что приводит к формированию микротромбоза и фиброза, способствующих развитию атеросклероза [7]. Кроме того, ионизирующее излучение усиливает экспрессию молекул клеточной адгезии (к примеру, ICAM-1) и провоспалительных цитокинов (к примеру, интерлейкинов-6 и -8), что также вызывает повреждения ДНК и гибель эндотелиальных клеток [49, 50]. У мышей с нокаутированным геном апополипротеина E ((apoE(-/-)), которые в результате этого склонны к развитию атеросклероза, ионизирующее излучение приводило к накоплению макрофагов в атеросклеротических бляшках, ускоряло их развитие

и повышало риск кровотечения внутри бляшки [51]. Схожими эффектами обладало фракционированное облучение [52].

#### **Повреждения митохондриальной ДНК**

Помимо мутаций в ядерной ДНК одним из ранних звеньев патогенеза атеросклероза являются мутации митохондриальной ДНК (мтДНК) [53-56]. Повреждения мтДНК были ассоциированы с более выраженным аортальным атеросклерозом как на мышинной модели, так и у пациентов [53]. Более того, у apoE(-/-)-мышей с врожденным недостатком супероксиддисмутазы, митохондриального антиоксидантного фермента, наблюдалось раннее повышение количества повреждений мтДНК и ускоренный атерогенез в точках разветвления артерий [53]. У apoE(-/-) мышей с недостатком ответственной за репарацию ДНК протеинкиназы ATM также наблюдался более выраженный атеросклероз, а также артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, ожирение, стеатогепатит и нарушение толерантности к глюкозе [57]. Трансплантация костного мозга с ATM(+/-)-положительными клетками уменьшала выраженность атеросклероза, однако не влияла на описанный метаболический синдром [57]. Метаболомный скрининг тканей мышей с генотипом ATM(+/-)/apoE(-/-) выявил метаболические изменения, связанные с митохондриальными дефектами (повышение уровня  $\beta$ -гидроксибутирата с одновременным снижением уровня лактата, глюкозы и нарушением липидного профиля) [57]. Кроме того, в тканях мышей с генотипом ATM(+/-)/apoE(-/-) также было выявлено повышенное количество повреждений мтДНК и сниженная способность к окислительному фосфорилированию [57]. Окислительный стресс в митохондриях макрофагов атеросклеротических бляшек ускорял развитие атеросклероза, способствуя миграции моноцитов и развитию других воспалительных процессов [58]. В то же время такой окислительный процесс был успешно подавлен в макрофагах мышей, нокаутных по гену рецептора к ЛПНП, что уменьшало выраженность атеросклероза [58]. Наконец, уровень повреждения мтДНК в атеросклеротических бляшках был значительно выше, чем в соответствующих нормальных тканях; кроме того, уровень повреждений в мтДНК лейкоцитов был ассоциирован с повышенным риском развития атеросклероза [59].

#### **Эпигенетические модификации**

Эпигенетические регуляторные механизмы, в особенности гипометилирование ДНК и модификация гистонов, также играют важную роль в развитии атеросклероза [7]. Гипометилирование ДНК было отмечено в моноцитах, ГМК и бляшках пациентов с атеросклерозом [60]. На apoE(-/-) - мышах было показано, что гипометилирование ДНК является важным фактором риска развития атеросклероза [61]. Было показано, что провоспалительные цитокины могут изменять экспрессию медиаторов окислительного стресса (к примеру, индуцибельной нитрооксидсинтазы), вызывая изменения структуры хроматина в промоторной области [62]. Индуцированное этим повышением уровня оксида азота вызывает апоптоз ГМК, ассоциированный с нестабильностью бляшек [62]. Более того, гипометилирование ДНК супероксиддисмутазы приводит к уменьшенной экспрессии данного антиоксидантного фермента [63]. Данные изменения генной экспрессии приводят к сдвигу окислительно-восстановительного баланса в сторону окисления, что может привести к повреждению ДНК и, соответственно, к развитию атеросклероза [7].

#### **Связь мутагенеза и атеросклероза: мишень для терапии**

Таким образом, существует достаточно доказательств повреждения ДНК при атеросклерозе и усилении этого процесса с прогрессированием заболевания [7, 10, 18, 19, 31, 32, 37, 64-66]. Атеросклероз часто появляется или усиливается в результате химио- и лучевой терапии, а также вследствие наследственных синдромов нарушения репарации ДНК [37]. Поэтому повреждение ДНК можно рассматривать как один из основных причинных факторов инициации и прогрессирования атеросклероза, а также как мишень для препаратов [37]. Эффективная терапия атеросклероза на данный момент основана на минимизации факторов риска (к примеру, курения, повышенного уровня холестерина и глюкозы) без какого-либо специфического лечения [37]. Хотя данный подход и может снизить количество уже имеющихся повреждений ДНК в сосудистых тканях, исследования на животных моделях показали, что они трудноустраняемы в уже сформированных бляшках [37]. Вследствие

этого существует необходимость в терапии, которая запускала бы репарацию ДНК напрямую [37]. На данный момент не существует ни одного посвященного данной проблеме клинического испытания, хотя определенные группы препаратов способны как предотвращать повреждения ДНК, так и запускать механизмы ее репарации [31, 37]. Примерами таких препаратов являются статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРАII) [31, 37].

Статины представляют собой препараты, ингибирующие ГМГ-КоА-редуктазу; ингибирование данного фермента уменьшает уровень циркулирующих ЛПНП, снижая синтез холестерина в печени [67]. Это значительно уменьшает уровень окисленных ЛПНП в сосуде, снижая синтез активных форм кислорода и вследствие этого предотвращая окислительные повреждения ДНК [67]. Кроме того, статины улучшают функцию эндотелия, регулируют воспалительный ответ, повышают стабильность атеросклеротической бляшки и предотвращают тромбоз сосуда [67]. Было показано, что определенные статины снижают формирование активных форм кислорода путем нейтрализации свободных радикалов независимо от влияния на метаболизм липидов [63]. В частности, известно, что аторвастатин снижает объем испытываемых клетками окислительных повреждений [68], а ловастатин повышает экспрессию генов репарации ДНК *in vivo* [69]. Статины снижали уровень повреждений ДНК как *in vitro*, так и *in vivo*, защищая клетки от укорачивания теломер [70, 71]. Хотя часть этих эффектов может быть обусловлена снижением уровня уже имеющихся повреждений ДНК и профилактикой новых, также есть доказательства того, что статины запускают репарацию ДНК, регулируя экспрессию и активность соответствующих белков [70]. Снижение уровня хромосомных повреждений также было продемонстрировано на культуре лимфоцитов пациентов с атеросклерозом сонной артерии, которым назначали симвастатин, в сравнении с контрольными клетками [72]. Все указанные результаты говорят о том, что антиатерогенное действие статинов может быть частично обусловлено их антимуtagenным эффектом [66, 72, 73].

ИАПФ регулируют деятельность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и снижают деградацию расширяющего сосуда брадикини-

на, предотвращая превращение ангиотензина I в ангиотензин II [66]. Известно, что ангиотензин II способствует синтезу активных форм кислорода [74]. Повышенная доступность брадикинина потенцирует действие ИАПФ, снижая уровень окислительных повреждений в ГМК [75]. Более того, ряд исследований показал улучшение функции эндотелия вследствие антиоксидантных свойств ИАПФ и БРА [76-78]. Поэтому ИАПФ и БРАII могут также быть успешно применены как антимуtagenные препараты [66, 73].

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 385(9963): 117-171.
2. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006; 3(11): e442. 10.1371/journal.pmed.0030442.
3. Barquera S., Pedroza-Tobías A., Medina C., Hernández-Barrera L., Bibbins-Domingo K., Lozano R. et al. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Arch Med Res*. 2015; 46(5): 328-338.
4. Bloom D., Cafiero E.T., Jane-Llopis E., Abrahams-Gessel S., Bloom L.R., Fathima S. et al. The Global Economic Burden of Noncommunicable Diseases. Geneva: World Economic Forum; 2011.
5. Yurdagul A. Jr., Finney A.C., Woolard M.D., Orr A.W. The arterial microenvironment: the where and why of atherosclerosis. *Biochem J*. 2016; 473(10): 1281-1295.
6. Bentzon J.F., Otsuka F., Virmani R., Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res*. 2014; 114(12): 1852-66.
7. Gray K., Bennett M. Role of DNA damage in atherosclerosis--bystander or participant? *Biochem Pharmacol*. 2011; 82(7): 693-700.
8. Benditt E.P., Benditt J.M. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1973; 70(6): 1753-1756.
9. Pearson T.A., Dillman J.M., Solex K., Heptinstall R.H. Clonal markers in the study of the origin and growth of human atherosclerotic lesions. *Circ Res*. 1978; 43(1): 10-18.
10. Weakley S.M., Jiang J., Kougiaris P., Lin

- P.H., Yao Q., Brunicardi F.C. et al. Role of somatic mutations in vascular disease formation. *Expert Rev Mol Diagn.* 2010; 10(2): 173-185.
11. D'Agostino R.B. Sr., Vasan R.S., Pencina M.J., Wolf P.A., Cobain M., Massaro J.M. et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008; 117(6): 743-753.
  12. Andreassi M.G., Piccaluga E., Gargani L., Sabatino L., Borghini A., Faita F. et al. Subclinical carotid atherosclerosis and early vascular aging from long-term low-dose ionizing radiation exposure: a genetic, telomere, and vascular ultrasound study in cardiac catheterization laboratory staff. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015; 8(4): 616-627.
  13. Alshaarawy O., Elbaz H.A., Andrew M.E. The association of urinary polycyclic aromatic hydrocarbon biomarkers and cardiovascular disease in the US population. *Environ Int.* 2016; 89-90: 174-178.
  14. World Cancer Report 2014. Eds.: B.W. Stewart and C.P. Wild. WHO Press, 2014, ISBN: 978-92-832-0443-5.
  15. Harrison C.M., Pompilius M., Pinkerton K.E., Ballinger S.W. Mitochondrial oxidative stress significantly influences atherogenic risk and cytokine-induced oxidant production. *Environ Health Perspect.* 2011; 119(5): 676-681.
  16. Li H., Horke S., Förstermann U. Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2014; 237(1): 208-219.
  17. Penn A., Garte S.J., Warren L., Nesta D., Mindich B. Transforming gene in human atherosclerotic plaque DNA. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986; 83(20): 7951-7955.
  18. Pulliero A., Godschalk R., Andreassi M.G., Curfs D., Van Schooten F.J., Izzotti A. Environmental carcinogens and mutational pathways in atherosclerosis. *Int J Hyg Environ Health.* 2015; 218(3): 293-312.
  19. Borghini A., Cervelli T., Galli A., Andreassi M.G. DNA modifications in atherosclerosis: from the past to the future. *Atherosclerosis.* 2013; 230(2): 202-209.
  20. Du Y., Xu X., Chu M., Guo Y., Wang J. Air particulate matter and cardiovascular disease: the epidemiological, biomedical and clinical evidence. *J Thorac Dis.* 2016; 8(1): E8-E19.
  21. Hazen S.L., Heinecke J.W. 3-Chlorotyrosine, a specific marker of myeloperoxidase-catalyzed oxidation, is markedly elevated in low density lipoprotein isolated from human atherosclerotic intima. *J Clin Invest.* 1997; 99(9): 2075-2081.
  22. Takeshita J., Byun J., Nhan T.Q., Pritchard D.K., Pennathur S., Schwartz S.M. et al. Myeloperoxidase generates 5-chlorouracil in human atherosclerotic tissue: a potential pathway for somatic mutagenesis by macrophages. *J Biol Chem.* 2006; 281(6): 3096-3104.
  23. Martinet W., Knaapen M.W., De Meyer G.R., Herman A.G., Kockx M.M. Elevated levels of oxidative DNA damage and DNA repair enzymes in human atherosclerotic plaques. *Circulation.* 2002; 106(8): 927-932.
  24. Binková B., Strejc P., Boubelík O., Stávková Z., Chvátalová I., Srám R.J. DNA adducts and human atherosclerotic lesions. *Int J Hyg Environ Health.* 2001; 204(1): 49-54.
  25. Binková B., Smerhovský Z., Strejc P., Boubelík O., Stávková Z., Chvátalová I. et al. DNA-adducts and atherosclerosis: a study of accidental and sudden death males in the Czech Republic. *Mutat Res.* 2002; 501(1-2): 115-128.
  26. Nair J., De Flora S., Izzotti A., Bartsch H. Lipid peroxidation-derived etheno-DNA adducts in human atherosclerotic lesions. *Mutat Res.* 2007; 621(1-2): 95-105.
  27. De Flora S., Izzotti A., Walsh D., Degan P., Petrilli G.L., Lewtas J. Molecular epidemiology of atherosclerosis. *FASEB J.* 1997; 11(12): 1021-1031.
  28. Izzotti A., Piana A., Minniti G., Vercelli M., Perrone L., De Flora S. Survival of atherosclerotic patients as related to oxidative stress and gene polymorphisms. *Mutat Res.* 2007; 621(1-2): 119-128.
  29. Martinet W., Knaapen M.W., De Meyer G.R., Herman A.G., Kockx M.M. Oxidative DNA damage and repair in experimental atherosclerosis are reversed by dietary lipid lowering. *Circ Res.* 2001; 88(7): 733-739.
  30. Martinet W., de Meyer G.R., Herman A.G., Kockx M.M. Reactive oxygen species induce RNA damage in human atherosclerosis. *Eur J Clin Invest.* 2004; 34(5): 323-327.
  31. Wang J.C., Bennett M. Aging and atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence. *Circ Res.* 2012; 111(2): 245-259.
  32. Ishida T., Ishida M., Tashiro S., Yoshizumi M., Kihara Y. Role of DNA damage in cardiovascular disease. *Circ J.* 2014; 78(1): 42-50.
  33. Botto N., Rizza A., Colombo M.G.,



Mazzone A.M., Manfredi S., Masetti S. et al. Evidence for DNA damage in patients with coronary artery disease. *Mutat Res.* 2001; 493(1-2): 23-30.

34. Federici C., Botto N., Manfredi S., Rizza A., Del Fiandra M., Andreassi M.G. Relation of increased chromosomal damage to future adverse cardiac events in patients with known coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2008; 102(10): 1296-1300.

35. Hatzistamou J., Kiaris H., Ergazaki M., Spandidos D.A. Loss of heterozygosity and microsatellite instability in human atherosclerotic plaques. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996; 225(1): 186-90.

36. Tokunaga O., Satoh T., Yamasaki F., Wu L. Multinucleated variant endothelial cells (MVECs) in human aorta: chromosomal aneuploidy and elevated uptake of LDL. *Semin Thromb Hemost.* 1998; 24(3): 279-284.

37. Cervelli T., Borghini A., Galli A., Andreassi M.G. DNA damage and repair in atherosclerosis: current insights and future perspectives. *Int J Mol Sci.* 2012; 13(12): 16929-16944.

38. Matthews C., Gorenne I., Scott S., Figg N., Kirkpatrick P., Ritchie A. et al. Vascular smooth muscle cells undergo telomere-based senescence in human atherosclerosis: effects of telomerase and oxidative stress. *Circ Res.* 2006; 99(2): 156-164.

39. Ogami M., Ikura Y., Ohsawa M., Matsuo T., Kayo S., Yoshimi N. et al. Telomere shortening in human coronary artery diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24(3): 546-550.

40. Carracedo J., Merino A., Briceño C., Soriano S., Buendía P., Calleros L. et al. Carbamylated low-density lipoprotein induces oxidative stress and accelerated senescence in human endothelial progenitor cells. *FASEB J.* 2011; 25(4): 1314-1322.

41. Brouillette S.W., Moore J.S., McMahon A.D., Thompson J.R., Ford I., Shepherd J. et al. Telomere length, risk of coronary heart disease, and statin treatment in the West of Scotland Primary Prevention Study: a nested case-control study. *Lancet.* 2007; 369(9556): 107-114.

42. Panayiotou A.G., Nicolaidis A.N., Griffin M., Tyllis T., Georgiou N., Bond D. et al. Leukocyte telomere length is associated with measures of subclinical atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2010; 211(1): 176-181.

43. Willeit P., Willeit J., Brandstätter A., Ehrlénbach S., Mayr A., Gasperi A. et al. Cellular aging reflected by leukocyte telomere length predicts

advanced atherosclerosis and cardiovascular disease risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30(8): 1649-1656.

44. Nzietchueng R., Elfarra M., Nloga J., Labat C., Carteaux J.P., Maureira P. et al. Telomere length in vascular tissues from patients with atherosclerotic disease. *J Nutr Health Aging.* 2011; 15(2): 153-156.

45. van den Belt-Dusebout A.W., Nuver J., de Wit R., Gietema J.A., ten Bokkel Huinink W.W., Rodrigus P.T. et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24(3): 467-475.

46. Aleman B.M., van den Belt-Dusebout A.W., De Bruin M.L., van 't Veer M.B., Baaijens M.H., de Boer J.P. et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2007; 109(5): 1878-1886.

47. Shimizu Y., Kodama K., Nishi N., Kasagi F., Suyama A., Soda M. et al. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950-2003. *BMJ.* 2010; 340: b5349. doi: 10.1136/bmj.b5349.

48. Yamada M., Naito K., Kasagi F., Masunari N., Suzuki G. Prevalence of atherosclerosis in relation to atomic bomb radiation exposure: an RERF Adult Health Study. *Int J Radiat Biol.* 2005; 81(11): 821-826.

49. Hayashi T., Kusunoki Y., Hakoda M., Morishita Y., Kubo Y., Maki M. et al. Radiation dose-dependent increases in inflammatory response markers in A-bomb survivors. *Int J Radiat Biol.* 2003; 79(2): 129-136.

50. Van Der Meeren A., Squiban C., Gourmelon P., Lafont H., Gaugler M.H. Differential regulation by IL-4 and IL-10 of radiation-induced IL-6 and IL-8 production and ICAM-1 expression by human endothelial cells. *Cytokine.* 1999; 11(11): 831-838.

51. Stewart F.A., Heeneman S., Te Poele J., Kruse J., Russell N.S., Gijbels M. et al. Ionizing radiation accelerates the development of atherosclerotic lesions in ApoE<sup>-/-</sup> mice and predisposes to an inflammatory plaque phenotype prone to hemorrhage. *Am J Pathol.* 2006; 168(2): 649-658.

52. Hoving S., Heeneman S., Gijbels M.J., te Poele J.A., Russell N.S., Daemen M.J. et al. Single-dose and fractionated irradiation promote initiation and progression of atherosclerosis and induce an inflammatory plaque phenotype in ApoE<sup>(-/-)</sup> mice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 71(3): 848-857.

53. Ballinger S.W., Patterson C., Knight-

- Lozano C.A., Burow D.L., Conklin C.A., Hu Z. et al. Mitochondrial integrity and function in atherogenesis. *Circulation*. 2002; 106(5): 544-549.
54. Yu E.P., Bennett M.R. Mitochondrial DNA damage and atherosclerosis. *Trends Endocrinol Metab*. 2014; 25(9): 481-487.
55. Sobenin I.A., Chistiakov D.A., Bobryshev Y.V., Postnov A.Y., Orekhov A.N. Mitochondrial mutations in atherosclerosis: new solutions in research and possible clinical applications. *Curr Pharm Des*. 2013; 19(33): 5942-5953.
56. Sobenin I.A., Zhelankin A.V., Sinyov V.V., Bobryshev Y.V., Orekhov A.N. Mitochondrial Aging: Focus on Mitochondrial DNA Damage in Atherosclerosis - A Mini-Review. *Gerontology*. 2015; 61(4): 343-349.
57. Mercer J.R., Cheng K.K., Figg N., Gorenne I., Mahmoudi M., Griffin J. et al. DNA damage links mitochondrial dysfunction to atherosclerosis and the metabolic syndrome. *Circ Res*. 2010; 107(8): 1021-1031.
58. Wang Y., Wang G.Z., Rabinovitch P.S., Tabas I. Macrophage mitochondrial oxidative stress promotes atherosclerosis and nuclear factor- $\kappa$ B-mediated inflammation in macrophages. *Circ Res*. 2014; 114(3): 421-433.
59. Yu E., Calvert P.A., Mercer J.R., Harrison J., Baker L., Figg N.L. et al. Mitochondrial DNA damage can promote atherosclerosis independently of reactive oxygen species through effects on smooth muscle cells and monocytes and correlates with higher-risk plaques in humans. *Circulation*. 2013; 128(7): 702-712.
60. Pogribny I.P., Beland F.A. DNA hypomethylation in the origin and pathogenesis of human diseases. *Cell Mol Life Sci*. 2009; 66(14): 2249-2261.
61. Lund G., Andersson L., Lauria M., Lindholm M., Fraga M.F., Villar-Garea A. et al. DNA methylation polymorphisms precede any histological sign of atherosclerosis in mice lacking apolipoprotein E. *J Biol Chem*. 2004; 279(28): 29147-29154.
62. Chan G.C., Fish J.E., Mawji I.A., Leung D.D., Rachlis A.C., Marsden P.A. Epigenetic basis for the transcriptional hyporesponsiveness of the human inducible nitric oxide synthase gene in vascular endothelial cells. *J Immunol*. 2005; 175(6): 3846-3861.
63. Laukkanen M.O., Mannermaa S., Hiltunen M.O., Aittomäki S., Airenne K., Jänne J. et al. Local hypomethylation in atherosclerosis found in rabbit ec-sod gene. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19(9): 2171-2178.
64. Malik Q., Herbert K.E. Oxidative and non-oxidative DNA damage and cardiovascular disease. *Free Radic Res*. 2012; 46(4): 554-564.
65. Milic M., Frustaci A., Del Bufalo A., Sánchez-Alarcón J., Valencia-Quintana R., Russo P. et al. DNA damage in non-communicable diseases: A clinical and epidemiological perspective. *Mutat Res*. 2015; 776: 118-127.
66. Shah N.R., Mahmoudi M. The role of DNA damage and repair in atherosclerosis: A review. *J Mol Cell Cardiol*. 2015; 86: 147-157.
67. Martínez-González J., Badimon L. Influence of statin use on endothelial function: from bench to clinics. *Curr Pharm Des*. 2007; 13(17): 1771-1786.
68. Harangi M., Seres I., Varga Z., Emri G., Szilvássy Z., Paragh G. et al. Atorvastatin effect on high-density lipoprotein-associated paraoxonase activity and oxidative DNA damage. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004; 60(10): 685-691.
69. Ostrau C., Hülsenbeck J., Herzog M., Schad A., Torzewski M., Lackner K.J. et al. Lovastatin attenuates ionizing radiation-induced normal tissue damage in vivo. *Radiother Oncol*. 2009; 92(3): 492-499.
70. Mahmoudi M., Gorenne I., Mercer J., Figg N., Littlewood T., Bennett M. Statins use a novel Nijmegen breakage syndrome-1-dependent pathway to accelerate DNA repair in vascular smooth muscle cells. *Circ Res*. 2008; 103(7): 717-725.
71. Manfredini V., Biancini G.B., Vanzin C.S., Dal Vesco A.M., Cipriani F., Biasi L. et al. Simvastatin treatment prevents oxidative damage to DNA in whole blood leukocytes of dyslipidemic type 2 diabetic patients. *Cell Biochem Funct*. 2010; 28(5): 360-366.
72. Pernice F., Floccari F., Caccamo C., Belghity N., Mantuano S., Pacilè M.E. et al. Chromosomal damage and atherosclerosis. A protective effect from simvastatin. *Eur J Pharmacol*. 2006; 532(3): 223-229.
73. Tousoulis D., Psaltopoulou T., Androulakis E., Papageorgiou N., Papaioannou S., Oikonomou E. et al. Oxidative stress and early atherosclerosis: novel antioxidant treatment. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2015; 29(1): 75-88.
74. Herbert K.E., Mistry Y., Hastings R., Poolman T., Niklason L., Williams B. Angiotensin II-mediated oxidative DNA damage accelerates cellular senescence in cultured human vascular smooth

muscle cells via telomere-dependent and independent pathways. *Circ Res.* 2008; 102(2): 201-208.

75. Oeseburg H., Iusuf D., van der Harst P., van Gilst W.H., Henning R.H., Roks A.J. Bradykinin protects against oxidative stress-induced endothelial cell senescence. *Hypertension.* 2009; 53(2): 417-422.

76. Pechter U., Aunapuu M., Riispere Z., Vihalemm T., Kullisaar T., Zilmer K. et al. Oxidative stress status in kidney tissue after losartan and atenolol treatment in experimental renal failure. *Nephron Exp Nephrol.* 2004; 97(2): e33-37.

77. Khaper N., Singal P.K. Modulation of oxidative stress by a selective inhibition of angiotensin II type 1 receptors in MI rats. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37(5): 1461-1466.

78. Fiordaliso F., Cuccovillo I., Bianchi R., Bai A., Doni M., Salio M. et al. Cardiovascular oxidative stress is reduced by an ACE inhibitor in a rat model of streptozotocin-induced diabetes. *Life Sci.* 2006; 79(2): 121-129.

*Статья поступила 15.09.2016.*

*Для корреспонденции:*

**Кутихин Антон Геннадьевич**

650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

Тел. +79609077067

E-mail: antonkutikhin@gmail.com

*For correspondence:*

**Kutikhin Anton**

6, Sosnoviy blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation

Tel. +79609077067

E-mail: antonkutikhin@gmail.com

УДК: 616.831-005.4-073.756.8

**ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРФУЗИИ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ.  
ЧАСТЬ II  
(ЧАСТНАЯ КТ- И МР-СЕМИОТИКА, ПАТТЕРНЫ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ).  
ОБЗОР**

**<sup>1</sup> С.Е. СЕМЕНОВ, <sup>1</sup> ПОРТНОВ Ю.М., <sup>1</sup> А.А. ХРОМОВ, <sup>2</sup> А.В. НЕСТЕРОВСКИЙ,  
<sup>1</sup> А.Н. ХРОМОВА, <sup>3</sup> А.С. СЕМЕНОВ**

*<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,  
Кемерово, Россия*

*<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования*

*«Кузбасский государственный технический университет имени Т.Ф. Горбачева», Кемерово, Россия*

*<sup>3</sup> Praxis Wolfgang Theobald Facharzt für Radiologie, Saarlouis, Deutschland*

**THE CEREBRAL PERFUSION OF CIRCULATION DISTURBANCES.  
PART II  
(CT- AND MRI SEMIOTICS, PATTERNS OF PATHOLOGICAL CHANGES).  
REVIEW**

**<sup>1</sup> S.E. SEMENOV, <sup>1</sup> YU.M. PORTNOV, <sup>1</sup> A.A. KHROMOV, <sup>2</sup> A.V. NESTEROVSKIY,  
<sup>1</sup> A.N. KHROMOVA, <sup>3</sup> A.S. SEMENOV**

*<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution Research Institute for  
Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia*

*<sup>2</sup> Federal State Educational Institution of High Professional Education  
"Kuzbass State Technical University named after TF Gorbachev", Kemerovo, Russia*

*<sup>3</sup> Praxis Wolfgang Theobald Facharzt für Radiologie, Saarlouis, Deutschland*

Вторая часть обзорной статьи посвящена детальному рассмотрению вопросов диагностической семиотики острых нарушений церебрального кровообращения с использованием КТ- и МР-методик перфузионного исследования. Рассмотрены физиологические аспекты формирования основных параметров тканевого кровотока: скорости (CBF), объема кровотока (CBV) и времени транзита (MTT) и пика (TTP) контрастирования, а также паттерны патологических изменений этих параметров (гипо-, гипер- и аперфузия), развивающиеся в различных по степени ишемического повреждения зонах инфаркта и пенумбры. Отмечается, что совершенствование МРТ с применением для тканевой классификации комплекса перфузионно-диффузионного несоответствия (PWI/DWI mismatch) имеет большие шансы преимущественного развития вследствие того, что лишена лучевой нагрузки и не связана с необходимостью введения большого объема контраста, а с внедрением методики мечения спинов артериальной крови (ASL) – и вовсе без такового. Представлены варианты перфузионных событий в динамике и в результате реперфузионных мероприятий. Обсуждены проблемы, ограничивающие применение перфузионных методик в широкой клинической практике.

**Ключевые слова:** ишемия мозга, инфаркт, гипоперфузия, гиперперфузия, CBF, CBV, MTT, TTP, MPT, КТ.

The second part of a review article devoted to a detailed consideration of the issues of diagnostic semiotics of

acute disorders of cerebral circulation using CT and MR perfusion study techniques. We consider the physiological aspects of formation of the basic parameters of tissue perfusion: of cerebral blood flow (CBF), cerebral blood volume (CBV), mean transit time (MTT) and time to peak (TTP) contrast, as well as patterns of pathological changes in these parameters (hypo-, hyper- and aperfusion), developing in various degrees of brain ischemic damage and penumbra areas. It is noted that the improvement of MRI using for tissue classification of perfusion-diffusion (PWI/DWI) mismatch has a better chance of primary development due to the fact that it non-radiation exposure and is not connected with the need to introduce a large contrast volume, and with the introduction of non-contrast arterial spin labeled technique (ASL). Variants of events in the dynamics of perfusion as a result of reperfusion therapy. There were discussed the problems limiting the use of perfusion techniques in clinical practice.

**Keywords:** brain ischemia, infarct, hypoperfusion, hyperperfusion, CBF, CBV, MTT, TTP, MRI, CT.

### Практика КТ- и МРТ-диагностики острых нарушений мозгового кровообращения в клинике

Применение в клинической практике методик компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволяют детально изучать степень повреждения ткани мозга при цереброваскулярных заболеваниях [1, 2, 3]. Внедрение же перфузионных методик явилось основополагающим моментом в осмыслении таких понятий, как «ишемическая полутень» и «терапевтическое окно» для возможной последующей тромболитической терапии (ТЛТ). Точность перфузионных методик позволяет оценить уровень кровотока в различных участках мозга, определить характер нарушений мозгового кровообращения, может служить критерием показаний и противопоказаний для таких методов комплексной терапии, как нейропротекция и тромболитизис при инсульте [1, 3].

Основным патогенетическим фактором ишемического поражения мозга является церебральная гипоксия из-за локального снижения мозгового кровотока. Оценив выраженность дефицита кровотока, можно определить размер очага некроза и окружающей его области ишемизированной, но ещё жизнеспособной ткани – пенумбры (ишемической полутени). Так как функциональная обратимость нарушений в пенумбре быстро утрачивается [4], «терапевтическое окно» для областей мозга со снижением мозгового кровотока ограничено несколькими часами [1, 2]. Данные об объеме поражения и выраженности нарушений перфузии ткани мозга обеспечивают наибольшую индивидуальность и патогенетическую обоснованность терапии, обуславливают характер лечебных мероприятий [1, 2].

Нативная бесконтрастная КТ головы в сочетании с клиническим осмотром признана международным стандартом диагностики инсульта [5].

Чувствительность КТ в выявлении гиподенсивной зоны инфаркта мозга в острейшем периоде соответствует только 37-60% [6, 7]. Наиболее специфичный для острого тромбоза симптом гиперденсивной артерии при плотности сгустка 55-85 ед. Хаунсфилда выявляется в случаях окклюзии СМА в 50% случаев в первые часы, в 25% на вторые сутки, затем частота его появления на КТ-изображениях резко уменьшается [8].

Перфузионная компьютерная томография (ПКТ) была разработана с целью облегчения поиска ответов на основные вопросы, возникающих при диагностике инсульта в острейшем периоде: имеется ли у пациента ишемический очаг и если да, то имеется ли в этом очаге жизнеспособная ткань, в отношении которой целесообразно применять реперфузионные вмешательства. Дополнение ПКТ к рутинному протоколу исследования увеличивает продолжительность диагностической процедуры не более, чем на 10-15 мин, позволяя при этом рентгенологу и клиницисту получить подробные данные о состоянии кровотока в пораженной области мозга. Было доказано, что точность выявления очага ишемического поражения при ПКТ в острейшем периоде значимо выше, чем при стандартной КТ [9]. Чувствительность метода при применении в первые часы после начала инсульта составляет 96%, а специфичность 98% [10]. Достаточно давно и по сегодняшний день ПКТ является наиболее адаптированной к повседневной клинической практике универсальной [11] методикой оценки мозговой перфузии при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения, доступна в большинстве крупных клиник [12, 13]. Однако основная доля выполняемых на сегодняшний день процедур перфузионных исследований головного мозга при нарушениях мозгового кровообращения происходит в России в региональных специализированных центрах помощи сосудистым больным и научно-исследо-

вательских учреждениях.

Но, как любая процедура, связанная с введением йодистого контраста, ПКТ несет в себе риски развития нежелательных побочных реакций [14]. Чуть позже хронологически, но также очень активно в клиническую практику была внедрена ПМРТ, также связанная с болюсным внутривенным введением контрастного средства. Хорошей альтернативой, не требующей использования йодсодержащих контрастных средств, явилась ПМРТ. Гораздо меньше острых побочных реакций наблюдается при использовании магнитно-резонансных контрастных средств на основе гадолиния, а значит, применение МРТ оправдано хотя бы по этой причине [15].

Хотя данные о тканевой перфузии, получаемые при выполнении ПМРТ и ПКТ сопоставимы, патологические изменения ткани мозга в острой фазе ишемического инсульта выявляются при МРТ в целом лучше и раньше, чем при КТ. Даже используемые стандартно T2ВИ и FLAIR последовательности в первые 24 часа (обычно не ранее 8 часов от начала заболевания) имеют чувствительность порядка 80% случаев [3], что несколько выше чувствительности рутинной КТ. Однако симптом гиперинтенсивности сосуда при его тромбозе на МР-изображениях, как аналог симптома гиперденсной артерии, полученный при импульсных последовательностях, появляется лишь ко второй неделе, когда в тромбе уже содержится метгемоглобин [6], тогда как в первую неделю тромб из-за деоксигемоглобина изоинтенсивен ткани мозга на T1ВИ и гипоинтенсивен на T2ВИ [16], что затрудняет его обнаружение. Позже, начиная с поздней подострой стадии, сигнал от тромба в градиентных последовательностях вновь становится низким.

Диффузионно-взвешенные изображения (DWI – ДВИ) «революционизировали» МРТ-оценку ранних стадий ишемического поражения головного мозга [3]. Определяя микроскопическое движение молекул воды, ДВИ оказались исключительно чувствительны к минимально выраженным изменениям этого движения, как и к минимальному повышению концентрации воды в тканях головного мозга. Развивающийся в острую фазу инсульта цитотоксический отёк приводит к набуханию клеток, уменьшению внеклеточного пространства и выраженному ограничению в движении молекул воды как внутри самой клетки, так и во внеклеточном пространстве. Зона острой

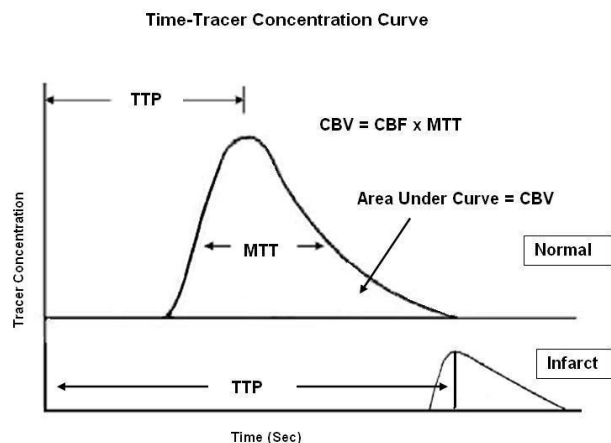
ишемии на ДВИ имеет при этом очень высокий сигнал, а измеряемый коэффициент диффузии (ИКД - ADC) резко снижен.

Применение комплекса из диффузионно-взвешенных и перфузионно-взвешенных последовательностей, позволило дать ответы на вопросы о «ткани риска» (ишемической пенумбре) в первые часы заболевания и прогнозировать рост очага инсульта. Оказалось, что в сверхострую стадию (менее 6 часов) в 70-80% случаев объём зоны поражения при перфузионном исследовании значительно больше, чем на ДВИ, но затем при расширении цитотоксического отёка и некроза в зоне инфаркта эта разница нивелируется [17]. Именно разница между территорией поражения, видимой при перфузионных исследованиях и ДВИ (PWI/DWI mismatch – перфузионно/диффузионное несоответствие), составляет ишемическую полутень – пенумбру. Превышение значения PWI/DWI более 20% считается целесообразным для применения ТЛТ [18].

#### **Параметрические паттерны исследований тканевой микроциркуляции головного мозга при нарушениях мозгового кровообращения**

При нарушениях кровоснабжения головного мозга соотношение параметров перфузии, тесно взаимосвязанных между собой, определенным образом изменяется (рис.1.). Небольшое снижение центрального перфузионного давления (ЦПД) приводит к компенсаторному расширению церебральных артериол и снижению сосудистого сопротивления, которое происходит в рамках процесса ауторегуляции мозгового кровотока. Соответственно, измеренное при помощи ПКТ значение скорости кровотока (cerebral blood flow – CBF) в этой ситуации будет оставаться нормальным, а время транзита контраста (mean transit time – МТТ) и объема кровотока (cerebral blood volume – CBV) окажутся повышенными. В случае умеренного снижения ЦПД вазодилатация обеспечивает поддержание кровотока на пределе компенсаторных возможностей. Признаком этого служит еще большее удлинение МТТ и увеличение CBV. При дальнейшем снижении ЦПД механизмы ауторегуляции перестают функционировать, расширение церебральных сосудов уже не в состоянии обеспечить достаточную перфузию, что приводит к снижению CBF и CBV.





**Рисунок 1. Кривые «время-концентрация» с формированием ряда параметров перфузии ткани мозга.**

*Примечание: время достижения пика (time to peak, TTP), среднее время прохождения болюса (mean transit time, MTT), скорость прохождения болюса (cerebral blood flow, CBF), объем кровотока (cerebral blood volume, CBV) с отражением принципа инфарктирования мозга [19].*

Считается, что, несмотря на изменения перфузионного давления, система мозгового кровотока при сохранности ауторегуляторных механизмов способна обеспечивать его относительное постоянство путем изменения просвета мозговых сосудов [20]. Нормальный объем мозгового кровотока оценивается в 55-80 мл/100г/мин. Области мозга с большой энергетической потребностью, как серое вещество, имеют значения CBF в 2–3 раза большие, чем белое вещество.

Наиболее чувствительным к изменению кровотока параметром перфузии является увеличение MTT. Увеличение MTT не всегда свидетельствует о наличии клинически значимого перфузионного дефицита, как, например, в случае хорошего функционирования коллатералей. При ишемическом повреждении ткани мозга область измененного CBF должна соответствовать зоне измененного MTT. Выявление с помощью ПКТ зон потенциально жизнеспособной и необратимо поврежденной ткани при формировании ишемического очага должно быть основано не только на определении мозгового кровотока, но и на оценке соотношения между кровотоком, объемом крови и длительностью прохождения крови в поврежденной области, то есть всеми регистрируемыми параметрами перфузии [11, 21, 22].

В современной отечественной и мировой литературе имеются достаточно ограниченные данные, касающиеся повышения или понижения перфузионных показателей у больных с ишемическими поражениями головного мозга, а также широкий диапазон их нормальных значений, в зависимости от способов обработки первичных данных полученных при применении различных аппаратов и диагностических методик [13, 23].

Наиболее активно в диагностике острого инсульта ПКТ применяется благодаря тому, что пороговые значения «каскада» патологических реакций и количественные отношения тканевой перфузии мозга изучены при использовании этой методики достаточно хорошо на сегодняшний день.

Снижение локального кровотока до 70-80% от нормы (с порогом примерно 55 мл/100г/мин) сопровождается развитием первой реакции «каскада» патологических реакций в виде торможения белкового синтеза, затем до 50% (35мл/100г/мин – второй критический уровень) со стимуляцией анаэробного гликолиза и началом развития цитотоксического отека. Считается, что синаптическая функция нейронов ухудшается при кровотоке ниже 20 мл/100г/мин, а необратимое нарушение метаболизма наступает при значениях CBF ниже 10–15 мл/100г/мин, но нарушение функционирования мембраны нейрона и ионных насосов не всегда может являться необратимым. Потеря функции поражённого при фокальной ишемии участка мозга развивается, когда мозговой кровоток падает до уровня 15-20 мл/100г/мин [24]. Снижение кровотока до 20 мл/100г/мин (третий критический уровень) проявляется началом нарушений энергетического метаболизма, а ниже 15 мл/100г/мин завершается аноксической деполяризацией клеточных мембран, и даже фармакологическая супрессия процесса деполяризации (без восстановления адекватного кровоснабжения периинфарктной зоны) ведёт к превращению пенумбры в инфаркт уже через несколько часов [21]. Снижение же кровотока ниже 10 мл/100г/мин может привести к некрозу (в ядре инфаркта) в течение нескольких минут [25]. Кроме того, снижение CBF более 80% предполагает высокий риск развития у пациентов геморрагической трансформации [1].

Зоны инфаркта и повреждения (например, пенумбры) отличаются по следующим признакам нарушения ауторегуляции и паттернам мозго-

вой перфузии (табл.1): инфаркт – значительное снижение CBF и снижение CBV с нормальным или слегка удлинённым МТТ, пенумбра – значительное уменьшение CBF, нормальное или повышенное CBV, значительно удлинённое МТТ [9, 21]. Рядом исследователей были предложены различные пороговые значения, которые позволяют дифференцировать «пенумбру» и «ядро» инфаркта в острейшем периоде заболевания [9, 26, 27]. Пороговыми значениями инфаркта принято считать удлинение показателя МТТ от 140-145% и снижение объёма мозгового кровотока до 2 мл/100г (инфаркт < 2 мл/100г < пенумбра). Показатели  $\Delta$ МТТ и  $\Delta$ ТТР свидетельствуют о наличии гипоперфузии, исход которой определяется степенью задержки контрастного вещества.  $\Delta$ МТТ < 2сек. свидетельствует об отсутствии гипоперфузии,  $\Delta$ МТТ от 2 до 6 сек. соответствует «обратимой» гипоперфузии,  $\Delta$ МТТ > 6сек. – «необратимой» гипоперфузии. Было установлено, что конечный размер инфаркта наиболее точно характеризуют карта CBV при КТ/МРТ перфузии и ДВИ МРТ, размеры которых могут являться маркером конечного размера инфаркта. Отмечена сильная корреляция перфузионных характеристик зон ядра и пенумбры со степенью функционального восстановления и клинического течения заболевания [28].

При неразвитии инфаркта, например, в результате эффективного системного тромболизиса и реканализации пораженной артерии должно происходить восстановление симметричности картирования CBF с одинаковым (или почти одинаковым) цветовым и цифровым отражением с пораженной и «здоровой» стороны, что свидетельствует о реперфузии. Данное динамическое развитие перфузионных событий названо нормоперфузионным вариантом. Помимо нормоперфузионного варианта выделяется еще несколько вариантов развития перфузионных событий. Это два варианта сомнительной или отрицательной результативности лечебных мероприятий: персистирующая (хроническая) гипоперфузия и феномен невосстановленной перфузии, а также варианты с повышением кровенаполнения пораженных зон: постишемическая (реактивная) гиперемия, острая патологическая гиперперфузия [29].

Значит, наряду с гипоперфузией, которая чаще встречается при острых нарушениях мозгового кровообращения, можно столкнуться так-

же и с гиперперфузией («роскошной» перфузией). Этот симптом описывается наиболее часто как часть реперфузионного синдрома после ТЛТ и других реперфузионных мероприятий. Различают повышение показателей перфузии до 30% обычно в зонах, перифокальных ядру инфаркта, являющееся временным эффектом с быстрым восстановлением показателей к норме и названное постишемической (реактивной) гиперемией [29] и острую патологическую гиперперфузию, которая может быстро привести к кровоизлиянию в зоне поражения с большой степенью вероятности.

Считается, что острая патологическая гиперперфузия или гиперперфузионный синдром (ГПС) развивается в случаях, когда перфузия после реперфузионного воздействия (например, каротидной эндартерэктомии) увеличивается в 2 раза по сравнению с исходным уровнем [30]. Под термином «гиперперфузионный синдром» предлагается понимать не только послеоперационное увеличение перфузии (на 100% и более), но и развитие признаков церебрального повреждения, связанного с нарушением сосудистой ауторегуляции [31]. Наиболее важным патофизиологическим фактором ГПС считают снижение цереброваскулярного резерва вследствие длительной и выраженной предоперационной гипоперфузии [32]. В условиях исходно нарушенной ауторегуляции значительное усиление артериального притока, наступающее на фоне дилатации микрососудистого русла, не сопровождается адекватной реакцией – спазмом артериол, и формируется зона гиперемии, являющаяся патофизиологической основой гиперперфузии [33].

Инструментальными маркерами ГПС считают увеличение пиковой систолической скорости, конечной диастолической скорости и средней скорости кровотока в СМА более чем на 100% от исходного по данным транскраниальной доплерографии (ТКДГ) [34], церебрального кровотока по данным ОФЭКТ [31], перфузионных методик КТ [35] и МРТ [31]. Своевременная оценка риска развития ГПС является единственным доказанным способом прогнозирования и профилактики его тяжелых форм [36]. Высказывается мнение [37], что нарушения перфузии развиваются также в условиях нарушенного венозного оттока и венозного полнокровия. И также, как гиперперфузия, венозное полнокровие чревато кровоизлияниями в головной мозг.

Безотносительно к эффектам лечебного воздействия гиперперфузия наблюдается и при остром нарушении оттока венозной крови от мозга. В литературе имеют место сообщения об исследованиях тканевой перфузии мозга при венозном инфаркте, которые проводились с помощью позитронной эмиссионной томографии в эксперименте с перевязкой ВСС [38] и в клинике на примере единичного случая с тромбозом ВСС у молодого мужчины [39]. При этом отмечается умеренное увеличение регионального кровотока в виде удлинения времени транзита и увеличения объёмного кровотока, что свидетельствует о венозном застое [40] в противоположность паттернам артериального ишемического инсульта (табл. 1.).

Таблица 1.

**Паттерны нарушений тканевой перфузии в острой стадии инсульта**

Тип тканевого повреждения	TTP	MTT	CBF	CBV
Инфаркт	+	+/-	--	-
Ишемическая пенумбра	+	++	--	±
Доброкачественная гиперемия	+	±	±	±

*\*Шагом паттерна (+или -) принято считать увеличение или уменьшение показателя более чем на 30-40%. При значениях  $\leq 30\%$  паттерн оценивался как (±).*

Отличительной особенностью инсульта, связанного с церебральным венозным синустромбозом, от ишемического инсульта исходно артериального происхождения явилось присутствие признаков фокального и перифокального полнокровия в первые сутки заболевания по данным показателей ПКТ и ПМРТ и более рано развивающегося вазогенного отека по результатам выполнения ДВИ при МРТ. Полнокровие было зарегистрировано фокально в отсутствие некроза и при сохранении жизнеспособности ткани мозга или перифокально в случаях формирования ядра некроза. В половине случаев венозного инсульта некротическое ядро не образовывалось вовсе, то есть развитие инсульта останавливалось на стадии обратимых повреждений вещества мозга, а асимметрия параметров перфузии пораженной стороны по отношению к «здоровой» составля-

ла от 27% до 48% (в среднем 30%), и что представляет наибольший интерес – все параметры в зоне поражения часто были увеличены. В большей степени увеличение касалось MTT и в меньшей степени – CBF и CBV (см. табл.1.). Таким образом, полнокровие, а не ишемия и олигемия исходно лежат в основе патогенеза венозного инсульта в отличие от артериального, а ишемия, нередко развивающаяся при этом, является вторичной, вследствие вазогенного отека с механической констрикцией артериол без первичного поражения артерий. Достоверно дифференцировать вазогенный отёк от цитотоксического можно с помощью МР-режимов DWI и ADC (apparent diffusion coefficient – истинный коэффициент диффузии) картирования. Вазогенный отёк характеризуется гипо- или изоинтенсивными очагами на DWI [41] и повышением интенсивности сигнала при ADC-картировании [42]. Проявления вазогенного отека раньше, чем цитотоксического, причисляют к особенностям венозного инфаркта [1, 41]. Обнаруживались признаки вазогенного отека в очаге инсульта и перифокально при венозном инсульте нередко уже в течение первых 24 часов от момента поступления пациентов в стационар, тогда как для артериального инсульта более характерно его развитие только перифокально в ранний подострый период (1-7 суток) [43]. Характерный для вазогенного отека симптом понижения МР-сигнала наблюдался на фоне повышенного сигнала цитотоксического отека на изотропных DWI в проекции очагов венозного инсульта в 68% [44]. При ADC-картировании инверсия МР-сигнала в виде появления участков его повышения на фоне обычного в целом понижения наблюдалась в 52% случаев по периферии очагов инсульта. Сходные характеристики перфузионных карт имеют зоны так называемой доброкачественной гиперемии, где также отмечается увеличение параметров TTP и CBV, но при нормальных значениях CBF [19]. Обращает на себя внимание территориальное совпадение зон доброкачественной гиперемии по данным перфузионных исследований и вазогенного отека по данным DWI, ADC при МР-исследовании [43].

Все чаще выполняются исследования по изучению возможностей МР-методики бесконтрастной артериальной спин-меченой МР-перфузии (ASL). Так, в обнаружении острого ишемического повреждения основную роль

играет изменение МР-сигнала, кодированного CBF, а именно его снижение, что означает гипоперфузию зоны интереса [45, 46]. Чем ниже интенсивность сигнала, тем ниже перфузия. Второй тип изменения МР-сигнала, кодированного CBF, – его повышение, означающее гиперемию. Выполнялся корреляционный анализ с параметрами карт CBV при ПКТ и обнаружено, что не только при венозном инсульте, но и при кардиоэмболическом инсульте может иметь место и играть определенную роль гиперперфузия и полнокровие, объясняемое исходным состоянием застоя, связанного часто с хронической сердечной недостаточностью.

### **Ограничения в использовании перфузионных методик диагностики нарушений мозгового кровообращения в широкой клинической практике**

С какими же проблемами сталкиваются клиницисты, решившие, что применение перфузионных методик КТ и МРТ полезно для диагностики нарушений мозгового, кровообращения широкой сети здравоохранения в работе?

Основным ограничением для широкого клинического использования этих методик остается недостаточная оснащенность соответствующей аппаратурой учреждений здравоохранения. Но нередко в арсенале даже имеющегося КТ- или МР-томографа отсутствует соответствующее программное обеспечение для реконструктивной постобработки изображений с целью получения карт перфузии. Отсутствие отдельной рабочей станции врача также негативно сказывается на вероятности выполнения столь сложных для постобработки методик, как ПКТ и ПМРТ. Не столько сама процедура, сколько интерпретация полученных данных довольно продолжительна, и использование для этого операторской консоли, в программном обеспечении которой часто установлена усеченная версия приложения, связано с временной остановкой работы оператора и текущего приема пациентов. Даже при условии хорошей технической оснащенности диагностических служб радиологи сталкиваются с несоответствием количественных показателей карт перфузии, полученных с использованием оборудования разных производителей, что связано с различными алгоритмами постобработки [47], а также довольно большим разбросом

абсолютных значений (включая нормальные показатели) при выполнении МР-контрастной и МР-бесконтрастной перфузии, КТ-перфузии и ПЭТ [48]. Отсутствие стандартизированного подхода в определении перфузионных параметров, возможность получения в некоторых случаях только полуколичественных карт затрудняют внедрение в широкую клиническую практику методик перфузии. Здесь нам кажется полезным опыт игнорирования абсолютных параметров и сравнительная оценка разности (в %) показателей перфузии с пораженной стороны и контралатерального полушария [46, 49].

Кроме того, на сегодняшний день серьезным ограничительным моментом стала финансовая составляющая из-за высокой стоимости контраста и расходного материала для осуществления его болюсного внутривенного введения. Известно, что экономия расходного материала путем увеличения кратности использования увеличивает риск микробной контаминации.

Нельзя не учитывать также ограничения в использовании контраста в связи с высоким риском побочных реакций и осложнений при наличии анамнестических сведений об аллергии, бронхиальной астме. Однако даже это не является противопоказанием выполнения процедуры МР- или КТ-перфузии с использованием соответствующей премедикации. Риск развития контраст-индуцированной нефропатии при использовании йодистого контраста у больных с почечной недостаточностью снижается, если применяются низко- и изоосмолярные препараты [14].

Практика широкого применения перфузионных методик в неотложной диагностике инсульта может в определенной степени суживать круг кандидатов для ТЛТ вследствие обнаружения на картах перфузии большего, чем ожидалось, объема поражения вещества мозга. Однако, отсутствие четко определенного в рекомендациях для учреждений здравоохранения алгоритма оценки порога изменений перфузионных показателей для ядра инфаркта и ишемической полутени оставляет вопрос о критическом объеме перфузионно/диффузионного несоответствия открытым. Хотя значение этого несоответствия в 20% и было реализовано в нескольких исследованиях, это лишь мнение экспертов [19]. Все это может приводить к отсутствию у врачей-практиков системы здравоохранения не только собственного опыта, но и нацеленности на его приобретение,

несогласованности в работе клиницистов и врачей-исследователей. Вследствие чего, даже при условии выполнения перфузионных методик, заключения по их результатам носят нередко лишь приблизительный характер, не содержат точных данных о цифровых параметрах скоростных и временных характеристик, процентном отношении зон ишемии и ишемической полутени или гиперперфузии, что в целом создает у клиницистов впечатление о нецелесообразности применения этих методик.

Задача оптимизации комплекса диагностических процедур для практического применения в ургентной дифференциальной диагностике острых нарушений мозгового кровообращения актуальна к настоящему моменту, несмотря на довольно длительную историю всех описанных в статье методик лучевой диагностики. Расширение для решения этого вопроса стандартного протокола исследования, включавшего бы помимо нативной КТ головы [50] и другие, необходимые и достаточные, в том числе перфузионные, методики нейровизуализации, вероятно, дело все-таки недалекого будущего. Достижение оптимальной парадигмы нейровизуализации при осуществлении помощи больным с инсультом после согласования вышеуказанных вопросов совместными усилиями практиков и организаторов здравоохранения с привлечением ученых в области неврологии и лучевой диагностики должно привести к созданию соответствующих рекомендаций по процедуре перфузионных методик и клиническому применению их результатов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Труфанов Г.Е., Фокин В.А., Пьянов И.В., Банников Е.А. Рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография в диагностике ишемического инсульта. СПб.: ЭЛБИ-СПб. 2005.  
Trufanov G.E., Fokin V.A., P'yanov I.V., Bannikov E.A. Rentgenovskaya komp'yuternaya i magnitno-rezonansnaya tomografiya v diagnostike ishemicheskogo insul'ta. SPb.: ELBI-SPb; 2005.
2. Ананьева Н.И., Трофимова Т.Н. КТ- и МРТ-диагностика острых ишемических инсультов. СПб.: Издательский дом СПбМАПО. 2006.  
Anan'eva N.I., Trofimova T.N. KT- i MRT-diagnostika ostrykh ishemicheskikh insul'tov. SPb.: Izdatel'skij dom SPbMAPO; 2006.
3. Корниенко В.Н., И.Н. Пронин. Диагностическая нейрорадиология. Москва. 2006.  
Kornienko V.N., I.N. Pronin. Diagnosticheskaya nejroradiologiya. Moscow; 2006. [In Russ].
4. Astrup J., Siesjo B.K., Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. Stroke. 1981; 12: 723-5.
5. Masdeu J.C., Irimia P., Asenbaum S. et al. EFNS guideline on neuroimaging in acute stroke. Report of an EFNS task force. European J. of Neuroradiol. 2006; 13(12): 1271-1283.
6. Bryan N.R., Levy L.M., Whitlow W.D. et al. Diagnosis of acute cerebral infarction: comparison of CT and MR imaging. Am. J. Neuroradiol. 1997; 12: 611-620.
7. Warwick J.H., Barber P.A., Hill M.D. et al. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. Am. J. Neuroradiol. 2001; 22: 1534-1542.
8. Tomsick T.A., Brott G., Chambers A.A. et al. Hyperdense middle cerebral artery sign on CT: efficacy in detecting middle cerebral artery thrombosis. J. Neuroradiol. 1990; 11: 473-477.
9. Wintermark M., Albers G.W., Alexandrov A.V., Alger J.R. et al. Acute stroke imaging research roadmap. Stroke. 2008; 39: 1621-8.
10. König M., Kraus M., Theek C. et al. Quantitative assessment of the ischemic brain by means of perfusion-related parameters derived from perfusion CT. Stroke. 2001; 32(2): 431-437.
11. Miles K.A., Eastwood J.D., König M (eds). Multidetector Computed Tomography in Cerebrovascular Disease. CT Perfusion Imaging. Informa UK. 2007.
12. Wintermark M., Sesay M., Barbier E. et al. Comparative overview of brain perfusion imaging technique. Stroke. 2005; 36(9): 83-99.
13. Wintermark M., Maeder P., Thiran J.P. et al. Quantitative assessment of regional cerebral blood flows by perfusion CT studies at low injection rates: a critical review of the underlying theoretical models. Eur. Radiology 2001; 11: 1220-1230.
14. Palkowitsch P.K., Bostelmann S., Lengsfeld P. Safety and tolerability of iopromide intravascular use: a pooled analysis of three non-interventional studies in 132,012 patients. Acta Radiol. 2014; 55(6): 707-14.
15. Hunt C.H., Hartman R.P., Hesley G.K. Frequency and severity of adverse effects of iodinated and gadolinium contrast materials: retrospective

review of 456,930 doses. *Am. J. Roentgenol.* 2009; 193(4): 1124-7.

16. von Kummer R., Back T. *Magnetic Resonance Imaging in Ischemic Stroke.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2006.

17. Engelter S., Provenzale J., Pelrella J. Assessment of vasogenic edema in eclampsia using diffusion imaging. *Neuroradiology* 2000; 42: 818-820.

18. Hacke W., Albers G., Al-Rawi Y., Bogousslavsky J. et al. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke.* 2005; 36: 66-73.

19. Adamczyk P., Liebeskind D.S. Topic Review. MRI Perfusion Imaging in Acute Ischemic Stroke. University of California, Los Angeles. IndaBook.org © 2016. <http://www.indabook.org>

20. Andresen J., Shafi N.I., Bryan R.M. Jr. Endothelial influences on cerebrovascular tone. *J. Appl. Physiol.* 2006; 100(1): 318-81.

21. Hossmann K.-A. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann. Neurol.* 1994; 36: 557-65.

22. Murphy B.D., Fox A.J., Lee D.H., Sahlas D.J. et al. Identification of penumbra and infarct in acute ischemic stroke using computed tomography perfusion-derived blood flow and blood volume measurements. *Stroke.* 2006 ; 37(7): 1771-7.

23. Пронин И.Н., Фадеева Л.М., Захарова Н.Е., Долгушин М.Б., Корниенко В.Н. Перфузионная КТ: исследование мозговой гемодинамики в норме. *Медицинская визуализация.* 2007; 3: 8-12.

24. Pronin I.N., Fadeeva L.M., Zaharova N.E., Dolgushin M.B., Kornienko V.N. CT Perfusion: Evaluation of Cerebral Blood Flow in Normal Subject. *Medicinskaya vizualizaciya.* 2007; 3: 8-12.

25. Hossmann K.-A. Pathophysiology of cerebral infarction. In: Vinken P.J., Bruyn G.W., Klawans H.L. (eds) *Handbook of clinical neurology.* Elsevier, Amsterdam. 1987: 107-153.

26. Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Исследование тканевой перфузии головного мозга методом компьютерной томографии. *Медицинская визуализация.* 2007; 2: 70-80.

Kornienko V.N., Pronin I.N., Pyanykh O.S., Fadeeva L.M. CT Study of Brain Perfusion, Using CT. *Medicinskaya vizualizaciya.* 2007; 2: 70-80. [In Russ].

27. König M. Multidetector computed tomography technology: Advances in Imaging Techniques: Brain Perfusion. In: Bonomo L., Foley D.W., Imhof H., Rubin G. (eds). *Royal Society of Medicine Press Ltd UK,* 2003: 103-118.

28. Parsons M.W. Perfusion CT: is it clinically useful? *International Journal of Stroke.* 2008; 3: 41-50.

29. Кротенкова М.В. Диагностика острого инсульта: нейровизуализационные алгоритмы. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва; 2011.

Krotenkova M.V. Diagnostika ostrogo insul'ta: nejrovizualizacionnyye algoritmy. [dissertation] Moscow; 2011.

30. Фокин В.А. Комплексное магнитно-резонансное исследование в диагностике, мониторинге и прогнозе ишемического инсульта. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб; 2008.

Fokin V.A. Kompleksnoe magnitno-rezonansnoe issledovanie v diagnostike, monitoringe i prognoze ishemicheskogo insul'ta. [dissertation] Saint-Petersburg; 2008.

31. Wu T.Y., Anderson N.E., Barber P.A. Neurological complication of carotid vascularization. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2012; 83: 543-50.

32. Fukuda T., Ogasawara K., Kobayashi M., Komoribayashi N., Endo H., Inoue T. et al. Prediction of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy using cerebral blood volume measured by perfusion-weighted MR imaging compared with single-photon emission CT. *Am. J. Neuroradiol.* 2007; 28: 737-42.

33. Hines G.L., Oleske A., Feuerman M. Post-carotid endarterectomy hyperperfusion syndrome – is it predictable by lack of cerebral reserve? *Ann. Vasc. Surg.* 2011; 25: 502-7.

34. Стрелкова Т.В., Айроян А.Г. Церебральный гиперперфузионный синдром. *Клиническая физиология кровообращения.* 2015; 3: 5-16.

Strelkova T.V., Ayroyan A.G. Cerebral hyperperfusion syndrome. *Klinicheskaya Fiziologiya Kровоobrashcheniya.* 2015; 3: 5-16.

35. Buczek J., Karlinski M., Kobayashi A., Bialek P., Czlonkowska A. Hyperperfusion syndrome after carotid endarterectomy and carotid stenting. *Cerebrovasc. Dis.* 2013; 35: 531-7.

36. Chang C.H., Chang T.Y., Chang Y.J., Huang K.L., Chin S.C., Ryu S.J. et al. The Role of Perfusion Computed Tomography in the Prediction of Cerebral Hyperperfusion Syndrome. 2011; *PLoS ONE* 6(5): e19886. doi:10.1371/journal.pone.0019886.

37. Pieniążek P., Tekieli L., Musiałek P., Ziembicka A.K. et al. Carotid artery stenting according to the tailored – CAS algorithm is associated with low complication rate at 30 days: data from TARGET-CAS study. *Kardiol. Pol.* 2012; 70(4): 378-86.

38. Шумилина М.В., Айроян А.Г. Церебральный гиперперфузионный синдром. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАН.* 2015; 3: 77.



Shumilina M.V., Ayroyan A.G. Cerebral Hyperperfusion Syndrome. *Byulleten' Nauchnogo Tsentra Serdechno-Sosudistoy Khirurgii imeni A.N. Bakuleva Rossiyskoy Akademii Nauk.* 2015; 3: 77.

39. Schaller B., Graf R., Sanada Y. et al. Hemodynamic changes after occlusion of the posterior superior sagittal sinus: an experimental PET study in cats. *Am. J. Neuroradiol.* 2003; 24: 1876–1880.

40. Kawai N., Shindou A., Masada T. et al. Hemodynamic and metabolic changes in a patient with cerebral venous sinus thrombosis: evaluation using O-15 positron emission tomography. *Clin. Nucl. Med.* 2005; 30: 391–394.

41. Mullins M.E., Grant P.E., Wang B. et al. Parenchymal abnormalities associated with cerebral venous sinus thrombosis: assessment with diffusion-weighted MR imaging. *Am. J. Neuroradiol.* 2004; 25: 1666–1675.

42. Keller E., Flacke S., Urbach H., Schild H.H. Diffusion- and perfusion weighted magnetic resonance imaging in deep cerebral venous thrombosis. *Stroke.* 1999; 30: 1144–1146.

43. Трофимова Т.Н. Лучевая диагностика и терапия заболеваний головы и шеи. Национальные руководства по лучевой диагностике и терапии. Москва. ГЭОТАР-Медиа. 2013.

Trofimova T.N. Luchevaya diagnostika i terapiya zabolevanij golovy i shei. Nacional'nye rukovodstva po luchevoj diagnostike i terapii. Moscow. GEOTAR-Media. 2013.

44. Gonzalez R.G., Hirsch J.A., Koroshetz W.J., Lev M.H., Schaefer P. (Eds.) *Acute Ischemic Stroke Imaging and Intervention.* Springer-Verlag. Berlin. Heidelberg. 2006.

45. Семенов С.Е., Шумилина М.В., Жучкова Е.А., Семенов А.С. Диагностика церебральной венозной ишемии. Клиническая физиология кровообращения. 2015; 2: 5-16.

Semenov S.E., Shumilina M.V., Zhuchkova E.A., Semenov A.S. The diagnostics of cerebral venous ischemia *Klinicheskaya Fiziologiya Krovoobrashcheniya.* 2015; 2: 5-16.

46. Parkes L.M., Detre J.A. ASL: Blood Perfusion

Measurements Using Arterial Spin Labelling. In: *Quantitative MRI of the brain: measuring changes caused by disease.* Tofts P. (Eds.). John Wiley & Sons Ltd. Chichester. England. 2003.

47. Semenov S.E., Moldavskaya I.V., Shatokhina M.G., Nekhorosheva A.N., Khromov A.A., Zhuchkova E.A. et al. CT and MRI patterns of focal hyperemia in venous insult. *Neuroradiology.* 2012; 54 (Suppl. 1): S176.

48. Fieselmann A., Kowarschik M., Ganguly A., Hornegger J., Fahrig R. Deconvolution-Based CT and MR Brain Perfusion Measurement: Theoretical Model Revisited and Practical Implementation Details. *International Journal of Biomedical Imaging.* 2011; Article ID 467563: 20. DOI: 10.1155/2011/467563.

49. Smith A.M., Grandin C.B., Duprez T., Maigne F., Cosnard G. Whole Brain Quantitative CBF, CBV, and MTT Measurements Using MRI Bolus Tracking: Implementation and Application to Data Acquired From Hyperacute Stroke Patients *Journal of magnetic resonance imaging.* 2000; 12: 400–410.

50. Семенов С.Е., Коваленко А.В., Молдавская И.В., Хромов А.А., Жучкова Е.А., Хромова А.Н. и др. Диагностика и роль церебрального венозного полнокровия в течении и исходах негеморрагического инсульта. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2014; 3: 108-117.

Semenov S.E., Kovalenko A.V., Moldavskaya I.V., Khromov A.A., Zhuchkova E.A., Khromova A.N. et al. Diagnosis and the role of cerebral venous plethora in a current and outcome of non-hemorrhagic stroke. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevanij.* 2014; 3: 108-117.

51. ГОСТ Р 52600.5-2008. Протокол ведения больных. Инсульт. Национальный стандарт Российской Федерации. М.: Стандартинформ; 2009.

GOST R 52600.5-2008. Protokol vedeniya bol'nyh. Insul't. Nacional'nyj standart Rossijskoj Federacii. M.: Standartinform; 2009.

*Статья поступила 29.02.2016.*

*Для корреспонденции:*

**Семенов Станислав Евгеньевич**

650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

Тел. +7(3842)644627

E-mail: semenov@kemcardio.ru

*For correspondence:*

**Semenov Stanislav**

6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation

Tel. +7(3842)644627

E-mail: semenov@kemcardio.ru

## НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ФАКТОРЫ, НА НЕГО ВЛИЯЮЩИЕ

**О.А. ТРУБНИКОВА<sup>1</sup>, Е.С. КАГАН<sup>2</sup>, Т.В. КУПРИЯНОВА<sup>1</sup>,  
О.В. МАЛЕВА<sup>1</sup>, Ю.А. АРГУНОВА<sup>1</sup>, И.Н. КУХАРЕВА<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,  
Кемерово, Россия,*

<sup>2</sup>*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Кемеровский государственный университет», Кемерово, Россия,*

## NEUROPSYCHOLOGICAL STATUS OF PATIENTS WITH STABLE CORONARY ARTERY DISEASE AND FACTORS AFFECTING IT

**O.A. TRUBNIKOVA<sup>1</sup>, E.S. KAGAN<sup>2</sup>, T.V. KUPRIYANOVA<sup>1</sup>,  
O.V. MALEVA<sup>1</sup>, Y.A. ARGUNOVA<sup>1</sup>, I.N. KUKHAREVA<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease",  
Kemerovo, Russia*

<sup>2</sup>*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Kemerovo State  
University", Kemerovo, Russia*

**Цель.** Оценить состояние нейропсихологического статуса пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и определить факторы, на него влияющие.

**Материал и методы.** Обследовано 272 мужчины в возрасте 45-69 лет. Нейропсихологический статус пациента с ИБС комплексным способом был представлен в виде его интегрального показателя.

**Результаты.** Выявлено, что интегральный показатель нейропсихологического статуса почти в 2 раза ниже данного показателя здоровых лиц того же возраста (0,47 [0,35; 0,59] и 0,8 [0,72; 0,87, ( $p < 0,0001$ )). Установлено, что наиболее значимыми факторами, влияющими на нейропсихологический статус пациента с ИБС, являются возраст ( $p = 0,00271$ ), количество лет обучения ( $p = 0,033$ ), фракции выброса левого желудочка ( $p = 0,018$ ), а также концентрация в плазме триглицеридов (ТГ) ( $p = 0,003$ ).

**Выводы.** Комплексный способ оценки нейропсихологического статуса у пациентов с ИБС позволяет оценить и представить его в виде единого показателя, а также определить степень его отклонения от статуса здоровых лиц. Факторами, негативно влияющими на состояние нейропсихологического статуса у пациентов с ИБС, являются возраст, количество лет образования, ФВ ЛЖ и концентрация в плазме крови ТГ.

**Ключевые слова:** нейропсихологический статус, ишемическая болезнь сердца, интегральный показатель.

**The purpose.** To assess neuropsychological status of patients with stable coronary artery disease (CAD) and to determine the factors affecting it.

**Material and methods.** 272 male patients aged 45-69 years were included in the study. Neuropsychological status of patients with coronary artery disease was assessed and presented as an integrated index.

**Results.** The integrated index of neuropsychological status was reported to be 2 times less than those in healthy subjects matched for age (0.47 [0.35; 0.59] vs. 0.8 [0.72; 0.87, ( $p < 0.0001$ )). The most significant factors affecting neuropsychological status of patients with coronary artery disease were as follows: age ( $p = 0.00271$ ), number of

years of education ( $p = 0.033$ ), left ventricular ejection fraction (LVEF) ( $p = 0.018$ ), as well as plasma triglyceride levels (TG) ( $p = 0.003$ ).

**Conclusion.** The integrated approach to the assessment of neuropsychological status in patients with CAD allows not only presenting it as a single index, but also determining the extent to which the index deviate from neuropsychological status of healthy subjects. The factors affecting neuropsychological status in patients with coronary artery disease were as follows: age, number of years of education, LVEF and plasma triglyceride levels.

**Keywords:** neuropsychological status, coronary artery disease, integrated index

## Введение

В последнее время наблюдается неуклонный рост заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, среди которых наибольший процент составляет ИБС [1]. Данные заболевания рассматриваются как фактор риска развития когнитивных нарушений, поскольку существует общность этих патологических состояний [2, 3, 4, 5]. Прогрессирование кардиологической патологии может способствовать развитию и прогрессированию расстройств высших корковых функций [3]. С другой стороны, когнитивные нарушения могут ухудшать течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний [6].

Наиболее тяжелая форма когнитивных нарушений – деменция, которая влечет за собой полную утрату трудоспособности и социальной независимости пациента [3]. С этих позиций особый интерес вызывают когнитивные нарушения, находящиеся еще на ранней стадии своего развития [7]. Тем не менее, начальные проявления когнитивных расстройств на ранних стадиях в клинической практике зачастую не диагностируются. Вместе с тем, своевременная их диагностика и лечение могут профилактировать развитие деменции. В литературе широко представлены данные, касающиеся причин и факторов риска развития когнитивных нарушений. Однако эти данные носят противоречивый характер, и большинство их касается изучения влияния таких факторов, как возраст, пол, уровень образования [8]. До сих пор нет единого представления о механизме их влияния на развитие когнитивных нарушений у пациентов со стабильной формой ИБС. Между тем, важно понимание причин развития когнитивных нарушений, выделение наиболее важных факторов, приводящих к их развитию у данной категории пациентов. В связи с вышесказанным, целью настоящего исследования явился анализ клинико-анамнестических показателей и выделение наиболее значимых в развитии когнитивных нарушений у пациентов со стабильной формой ИБС.

## Материал и методы

Дизайн исследования был одобрен Локальным этическим комитетом института. Все пациенты перед началом исследования подписали информированное добровольное согласие на участие. В исследование были включены пациенты, госпитализированные в кардиологическое отделение института для проведения планового коронарного шунтирования.

### Характеристика пациентов

Были обследованы пациенты, мужчины, средний возраст которых составил 57 [53; 61] лет. Критериями включения были наличие информированного добровольного согласия на участие, возраст пациентов от 45 до 69 лет, мужской пол. Критериями исключения явились наличие по мультисрезовой спиральной компьютерной томографии головного мозга лакунарных кист и хронической ишемии головного мозга более II степени, депрессии по шкале Бека (более 8 баллов), деменции (по шкале Mini-Mental State Examination (MMSE) менее 24 баллов, Frontal Assessment Battery (FAB) менее 11 баллов), злокачественных нарушений ритма и проводимости, хронической сердечной недостаточности II Б стадии и выше, сопутствующих заболеваний (хронические обструктивные болезни легких, онкопатология, сахарный диабет) и заболеваний центральной нервной системы, любые эпизоды нарушения мозгового кровообращения, травмы головного мозга в анамнезе, злоупотребление алкоголем.

Как видно из таблицы 1, все пациенты имели стабильную стенокардию напряжения по Канадской классификации (1976 г.). Большинство пациентов имели умеренное (46,5%) или тяжелое (37,8%) поражение коронарных артерий по шкале SYNTAX, сопутствующую артериальную гипертензию (АГ) и хроническую сердечную недостаточность (ХСН) ФК II и III по классификации Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН, 2002 г.).

Таблица 1

**Клинико-anamnestическая характеристика пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца**

Характеристики		Пациенты, n=272
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]		57,0 [53; 61]
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q25; Q75]		27,5 [25;30]
Курение, n (%)		198 (72,7)
Количество лет обучения, n (%)	8	25 (9,4)
	10	208 (76,6)
	15	39 (15)
Длительность анамнеза ИБС, лет ФК стенокардии, n (%)		4,8 ±1,2
	I-II	150 (55,3)
	III-IV	122 (44,7)
Постинфарктный кардиосклероз в анамнезе, n (%)		68 (25)
Тяжесть поражения коронарного русла по шкале SYNTAX, n (%)	≤22 баллов	126 (46,5)
	23-32 баллов	103 (37,8)
	>32 баллов	43 (15,7)
Наличие АГ в анамнезе, n (%)		236 (86,6)
Длительность анамнеза АГ, лет		4,6[1,0; 6,0]
ХСН (ФК по ОССН), n (%)	I	16 (6)
	II	188 (69)
	III	68 (25)
Стенозы ВСА <50%, n (%)	односторонние	58 (21,5)
	двусторонние	36 (13,4)
ФВ ЛЖ, %, Me [Q25; Q75]		60 [52; 64]
Баллы по шкале MMSE, Me [Q25; Q75]		28 [26; 28]
УКР, n (%)		130 (48)
Баллы по опроснику Бека, Me [Q25; Q75]		3 [2; 5]
Уровень тревожности по шкале Спилбергера-Ханина		40 [35; 47]

У 48,3% пациентов наблюдались одно- и двусторонние стенозы сонных артерий. Большинство пациентов (76,6%) имели количество лет обучения равное 10, что эквивалентно среднему и среднему специальному образованию. Почти половина пациентов имели умеренные когнитивные расстройства (УКР).

Все пациенты получали базисную и симптоматическую терапию, соответствующую общим принципам лечения больных ИБС, ХСН и АГ [Национальные рекомендации, 2009, 2013, 2010 гг., соответственно]. Пациенты придерживались диеты с ограничением приема поваренной соли и жиров животного происхождения. В подавляющем большинстве пациентам назначали бета-адреноблокаторы, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и дезагреганты, антагонисты кальция, нитраты и блокаторы рецепторов ангиотензина II.

### Нейропсихологическое тестирование

Всем пациентам проводилось скрининговое нейропсихологическое исследование с помощью шкалы MMSE с целью исключения деменции.

Для проведения нейропсихологического исследования применялся программный психофизиологический комплекс «Status PF». Тестирование выполнялось в первой половине дня в хорошо проветриваемом помещении. Продолжительность тестирования составляла не более 30 минут, чтобы свести к минимуму воздействие утомления на когнитивные функции. Нейродинамические характеристики оценивали с помощью тестов сложной зрительно-моторной реакции (СЗМР), уровня функциональной подвижности нервных процессов (УФП) и работоспособности головного мозга (РГМ) в режиме «обратная связь». Анализировали время реакции, количе-

ство ошибок и пропущенных сигналов при выполнении заданий. Функцию внимания исследовали при помощи корректурной пробы Бурдона с оценкой количества переработанных знаков на 1-й и 4-й минутах выполнения теста. Оценка кратковременной памяти осуществлялась по тестам «запоминание 10 чисел», «запоминание 10 слов» и «запоминание 10 бессмысленных слогов» в зрительной модальности.

### Оценка показателей липидного обмена

Показатели липидного обмена (общий холестерин, триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой и низкой плотности) определялись ферментативными колориметрическими методами. Оценка показателей липидного спектра проводилась при поступлении пациента в стационар.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью статистических пакетов «Statistica 6.0» (StatSoft, Tulsa, OK, USA), «SPSS 17» (Statistical Package for the Social Sciences). Количественные клинико-анамнестические показатели и показатели нейропсихологического статуса представлены в виде Me [Q25; Q75]. Для межгрупповых сравнений использовали непараметрический критерий Манна - Уитни. Статистически значимыми считались различия, выявленные при уровне значимости  $p \leq 0,05$ . Для выбора группы факторов, влияющих на нейропсихологический статус, применялся регрессионный анализ. Для комплексной оценки нейропсихологического статуса пациента на первоначальном этапе исследования был проведен сравнительный анализ показателей нейропсихологического статуса у пациентов с ИБС в период проведения КШ и здоровых лиц того же возраста. Комплексная оценка нейропсихологического статуса пациентов осуществлялась путем перекодировки значений этих показателей и построения интегрального показателя, основанного на расчете расстояния от данного пациента до эталонного.

### Результаты

При проведении скринингового тестирования по шкале MMSE выявлено, что пациенты с ИБС набрали меньшее количество баллов по

данной шкале – 28 [26; 28] по сравнению со здоровыми лицами того же возраста – 29 [29; 30] ( $p < 0,0001$ ). Однако необходимо отметить, что данная шкала не позволяет проводить диагностику когнитивных нарушений на более ранних стадиях. Второй (развернутый) этап нейропсихологического исследования был проведен с помощью «Status PF».

Выявлено, что у пациентов с ИБС время реакции при выполнении тестов СЗМР, УФП и РГМ было значимо больше по сравнению со здоровыми лицами ( $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$  соответственно). Пациенты с ИБС совершали больше ошибок при выполнении теста СЗМР ( $p = 0,0006$ ). Подобные различия наблюдались и при выполнении более сложных нейродинамических тестов – УФП и РГМ, однако только на уровне тенденций. По показателям внимания также пациенты с ИБС перерабатывали меньше символов как на 1-й, так и на 4-й минутах проведения корректурной пробы Бурдона по сравнению со здоровыми лицами ( $p < 0,0001$  и  $p < 0,0001$  соответственно). Межгрупповые различия наблюдались по показателям кратковременной памяти. Так, пациенты с ИБС запомнили меньше чисел, слов и бессмысленных слогов при выполнении одноименных тестов по сравнению со здоровыми лицами ( $p = 0,0006$ ,  $p < 0,0001$  и  $p < 0,0001$ , соответственно) (табл. 2).

В последующем для целостной оценки нейропсихологического статуса пациента с ИБС был применен метод комплексной оценки. В качестве условных норм нейропсихологических показателей (13 показателей тестовой батареи) были приняты интервалы значений, соответствующие диапазонам между квартилями [Q25; Q75] у здоровых лиц (табл. 3).

Для построения интегрального показателя, характеризующего комплексную оценку нейропсихологического статуса пациента, на основании условных норм здоровых людей были разработаны алгоритмы, по которым осуществлялось преобразование (перекодировка) значений 13 показателей нейропсихического статуса в новые показатели  $N(X_i)$ . Значения преобразованных показателей  $N(X_i)$  находились в диапазоне от 0 до 1. Чем ближе значение не преобразованного показателя к норме, тем ближе значение преобразованного показателя  $N(X_i)$  к 1.

Таблица 2.

**Нейропсихологические показатели пациентов  
со стабильной формой ишемической болезни сердца и здоровых лиц**

Показатели, Me [Q25; Q75]	Контрольная группа, n=40	Пациенты с ИБС, n=272	p
<b>СЗМР</b>			
Время реакции, мс	488 [458; 520]	565 [517; 568]	<0,0001
Количество ошибок	1 [0; 1]	2 [1; 3]	0,0006
<b>УФП</b>			
Время реакции, мс	384 [359; 407]	447 [418; 470]	<0,0001
Количество ошибок	24 [22; 29]	24 [21; 28]	0,73
Количество пропущенных сигналов	15 [8; 19]	16 [12; 21]	0,12
<b>РГМ</b>			
Время реакции, мс	377 [367; 403]	431 [406; 458]	<0,0001
Количество ошибок	114 [95; 134]	116 [99; 136]	0,71
Количество пропущенных сигналов	60 [36; 81]	66 [41; 85]	0,49
<b>Корректирующая проба</b> , кол-во символов, на 1-й минуте теста	129 [86; 151]	93 [76; 117]	<0,0001
на 4-й минуте теста	154 [117; 175]	42 [31; 55]	<0,0001
<b>Тесты</b> , баллы			
«запоминание 10 чисел»	5 [5; 6]	4 [3; 5]	0,0006
«запоминание 10 слов»	6 [5; 7]	4 [3; 5]	<0,0001
«запоминание 10 бессмысленных слогов»	4 [3; 5]	[2; 4]	<0,0001

Таблица 3.

**Интервалы значений условных норм  
нейропсихологических показателей (здоровые лица)**

Показатели	Обозначения показателя	Интервалы
<b>Тест «запоминание 10 слов»</b> , баллы	X1	5-7
<b>Тест «запоминание 10 бессмысленных слогов»</b> , баллы	X2	3-5
<b>Тест «запоминание 10 чисел»</b> , баллы	X3	5-6
<b>СЗМР</b>		
Время реакции, мс	X4	458-520
Количество ошибок	X5	0-1
<b>УФП</b>		
Время реакции, мс	X6	359-407
Количество ошибок	X7	22-29
Количество пропущенных сигналов	X8	8-19
<b>РГМ</b>		
Время реакции, мс	X9	367-403
Количество ошибок	X10	95-134
Количество пропущенных сигналов	X11	36-81
<b>Корректирующая проба</b> , кол-во переработанных символов, на 1-й минуте теста	X12	86-151
на 4-й минуте теста	X13	117-175



Алгоритм перекодировки основывался на экспертном анализе распределения значений каждого из 13 показателей тестовой батареи

контрольной группы. Так, например, перекодировка показателей памяти (X1-X3) представлена в таблице 4.

Таблица 4.

**Перекодировка значений показателей кратковременной памяти в новые (N) у пациентов с ишемической болезнью сердца**

X1		X2		X3	
значение	N	значение	N	значение	N
≤1	0	0	0	≤1	0
2	0,05	1	0,05	2	0,05
3	0,1	2	0,5	3	0,1
4	0,5	3-10	1	4	0,5
5-10	1	-	-	5-10	1
-	-	-	-	-	-

На основании данных, представленных в таблице 4, был проведен расчет показателя, характеризующего комплексную оценку памяти пациента  $Y4 = (X1 + X2 + X3) / 3$ .

Таким образом, после перекодировки всех показателей нейропсихологического статуса проводились их объединение и расчет значений пяти показателей:

$Y1$  – характеризующего среднее значение времени реакции в нейродинамических тестах:  $Y1 = (X4 + X6 + X9) / 3$ ;

$Y2$  – характеризующего среднее значение количества ошибок при выполнении нейродинамических тестов:  $Y2 = (X5 + X7 + X10) / 3$ ;

$Y3$  – характеризующего среднее значение числа пропущенных сигналов при выполнении в нейродинамических тестах:  $Y3 = (X8 + X10) / 2$ ;

$Y4$  – характеризующего среднее значение памяти:  $Y4 = (X1 + X2 + X3) / 3$ ;

$Y5$  – характеризующего среднее значение внимания:  $Y5 = (X12 + X13) / 2$ .

В рассмотрение вводился виртуальный пациент, у которого значения показателей  $Y1, Y2, Y3, Y4, Y5$  соответствуют норме, т.е. равны 1.

Интегральный показатель, характеризующий комплексную оценку нейропсихологического статуса (KS) пациента со стабильной формой ИБС, рассчитывался путем определения среднего расстояния от данного пациента до эталонного по формуле:

$$KS = 1 - \sqrt{\frac{(1 - Y_1)^2 + (1 - Y_2)^2 + (1 - Y_3)^2 + (1 - Y_4)^2 + (1 - Y_5)^2}{5}}$$

где KS – когнитивный статус; Y – перекодированное значение показателя.

Интегральный показатель когнитивного статуса здоровых лиц при расчете по вышеуказанной формуле составил 0,8 [0,72; 0,87], тогда как данный показатель у пациентов с ИБС был значительно ниже – 0,47 [0,35; 0,59] ( $p < 0,0001$ ).

На следующем этапе исследования было произведено разделение значений интегрального показателя когнитивного статуса на диапазоны, с их качественной характеристикой. Так, если значения когнитивного статуса пациента находились в диапазоне от 0 до 0,34, то когнитивный статус считался низким, выше 0,34 до 0,51 – ниже среднего, выше 0,51 до 0,7 – средний и выше 0,7 до 1,0 – соответствующим статусу здоровых лиц того же возраста. Выделение диапазонов значений когнитивного статуса у пациентов с ИБС основывалось на результатах анализа частоты встречаемости преддементных когнитивных нарушений, оцененных по шкале MMSE. Однако выявлено, что процент пациентов без преддементных когнитивных нарушений в диапазонах соответствующего ниже среднего и среднего когнитивного статуса был достаточно высоким (21% и 13%), при этом указанные диапазоны значений отличались от диапазона здоровых лиц того же возраста. Можно предположить, что, вероятно, происходит недооценивание состояние когнитивного статуса пациентов с ИБС по шкалы MMSE (табл. 5).

Далее был проведен сравнительный анализ клинично-anamnestических показателей у пациентов в зависимости от состояний нейропсихологического статуса.

Все пациенты с ИБС были разделены на 4 группы в зависимости от уровня когнитивного

Таблица 5.

**Диапазоны значений когнитивного статуса и их качественная характеристика  
у пациентов с ишемической болезнью сердца**

Диапазон значений	Качественная характеристика диапазонов когнитивного статуса	Пациенты с ИБС	
		без преддементных когнитивных нарушений, 141 (51,8%)	с преддементными когнитивными нарушениями, 131 (48,2%)
от 0 до 0,34	низкий	19 (7)	35 (13)
≥0,35 до 0,51	ниже среднего	57 (21)	63 (23)
≥0,52 до 0,7	средний	35 (13)	22 (8)
>0,7 до 1,0	когнитивный статус здоровых лиц	30 (11)	11 (4)

статуса: 1-я группа – пациенты с уровнем когнитивного статуса от 0 до 0,34 (n=54), 2-я – с уровнем когнитивного статуса от 0,35 до 0,51 (n=117), 3-я – с уровнем когнитивного статуса от 0,52 до 0,7 (n=60) и 4-я – с уровнем когнитивного статуса >0,7 до 1,0 (n=41). Для выбора наиболее значимых факторов, предположительно влияющих на нейропсихологический статус пациента, был применен регрессионный анализ (метод пошагового включения). Регрес-

сионный анализ оставил в качестве наиболее значимых факторов, влияющих на когнитивный статус пациента с ИБС: возраст (X1), количество лет обучения (X2), значение ФВ ЛЖ (X3) и концентрацию ТГ в плазме (X4). Чем старше был пациент, имел малое количество лет обучения, меньшую фракцию выброса левого желудочка и гипертриглицеридемию, тем ниже был его уровень когнитивного статуса (табл. 6).

Таблица 6.

**Результаты регрессионного анализа для выбора факторов, влияющих на когнитивный статус пациентов с ишемической болезнью сердца**

Фактор	БЕТА	Стандартная ошибка	B	Стандартная ошибка	t (100)	p
Возраст (X1)	-0,281651	0,091594	-0,008382	0,002726	-3,07499	0,00271
Образование, лет (X2)	0,196236	0,090797	0,015487	0,007166	2,16125	0,03306
ФВ ЛЖ (X3)	0,220761	0,092104	0,003799	0,001585	2,39685	0,01839
ТГ(X4)	-0,272154	0,089999	-0,045564	0,015068	-3,02396	0,00317

Используя значения факторов, прогнозный уровень когнитивного статуса (KS) каждого пациента с ИБС может быть рассчитан по формуле:  $KS=0,685-0,008*X1+0,015*X2+0,004*X3-0,046*X4$ , где KS – когнитивный статус пациента; X1, X2, X3, X4 – значения факторов.

Таким образом, факторами, негативно влияющими на нейропсихологический статус пациентов со стабильной формой ИБС, являются возраст, количество лет образования, ФВ ЛЖ и концентрация в плазме крови ТГ.

**Обсуждение**

Как показало настоящее исследование, не во всех случаях наблюдалось соответствие данных шкалы MMSE и результатов комплексной оценки нейропсихологического статуса на основе компьютеризированных тестов; это дает основание думать о том, что данная шкала несовершенна и не позволяет диагностировать когнитивное снижение на более ранних стадиях. Предложенный в настоящем исследовании комплексный способ оценки состояния нейропсихологического статуса позволяет не только проводить раннюю диагностику когни-

тивных нарушений, но и оценку степени отклонения его от возрастной нормы.

Как известно, когнитивные функции носят интегральный характер, поскольку формируются в результате организованной деятельности различных отделов мозга. Настоящее исследование продемонстрировало, что пациенты с ИБС имеют худшие показатели по сравнению со здоровыми лицами того же возраста, причем как по показателям памяти, внимания, так и нейродинамики. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей, которые свидетельствуют о том, что после 50 лет когнитивные расстройства в первую очередь затрагивают память, внимание, уменьшается скорость реакции, затрудняется переключение с одного вида деятельности на другой [9, 10].

В настоящее время активно обсуждаются механизмы, лежащие в основе когнитивных нарушений. Большинство исследователей говорят о том, что в основе патогенеза когнитивных нарушений лежит как хроническая недостаточность мозгового кровообращения, так и нейродегенеративный процесс и провести четкую грань между двумя этих механизмами невозможно, особенно с увеличением возраста пациента [11]. Ряд исследователей утверждают, что хроническая гипоперфузия мозговой ткани является этиологическим фактором развития нейродегенеративных процессов [12, 13]. Однако механизмы развития нейродегенерации во многом не ясны и активно изучаются в настоящее время. Как известно, в норме при активации заинтересованных зон мозга происходит и повышение в них перфузии, так как растет в них энергопотребление, тогда как в зонах, в которых нет активации, перфузия менее интенсивная [14]. Однако при прогрессировании атеросклероза церебральных артерий наблюдается снижение перфузии, что влечет за собой снижение оксигенации мозговой ткани и, как следствие, снижение ее метаболизма. Структуры мозга, которые обеспечивают когнитивные функции, являются высокочувствительными к гипоксии. В условиях гипоксии в мозговой ткани происходит запуск «ишемического каскада», развитие глутаматной эксайтотоксичности, оксидативного стресса и апоптоза [15].

Одним из важных факторов, определяющих развитие когнитивных нарушений у пациентов со стабильной формой ИБС, в настоящем исследовании явилось количество лет обучения. Как

известно, в развитии когнитивных нарушений важную роль играет так называемый когнитивный резерв, как за счет анатомической (количество и соединения нейронов), так и функциональной (возможность занимать альтернативные сети мозга) организации головного мозга [16]. Лица, которые имеют высокий когнитивный статус, могут переносить существенную патологию, прежде чем клинически проявится когнитивный дефицит, и, наоборот, у лиц с низким когнитивным статусом клинические проявления могут наступить существенно раньше. Однако существуют данные о том, что получение высшего образования, например медицинского является стрессовым фактором, что приводит к формированию хронического стресса [17], который может негативно сказываться на формировании когнитивного резерва.

В развитии когнитивных нарушений был идентифицирован такой важный фактор, как концентрация в плазме ТГ. Известно, что дислипидемия является неотъемлемой составляющей заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом. Частота распространения дислипидемии среди различных категорий населения, по данным различных авторов, высокая [18]. В литературе указывается о связи дислипидемии с развитием когнитивных нарушений [19]. Высокая концентрация ТГ в плазме повышает развитие когнитивных нарушений у пациентов с ИБС. Экспериментальные исследования показали, что уровень ТГ имеет непосредственное и прямое влияние на познавательные функции. Так, высказывается предположение, что ТГ могут влиять на кальциевый канал NMDA [20], а также, что гипертриглицеридемия повышает резистентность гематоэнцефалического барьера к лептину [21]. Однако нельзя полностью исключить и другие механизмы влияния ТГ на процессы, обеспечивающие когнитивную активность.

Помимо вышеуказанных факторов показано, что низкая сократительная способность миокарда является неблагоприятным фактором развития когнитивных нарушений. Ранее установлено, что одной из главных причин формирования когнитивных нарушений у пациентов со сниженной сократительной способностью миокарда является гипоперфузия [22]. Снижение сердечного выброса ЛЖ приводит и к снижению кровотока в брахиоцефальных артериях, что и является причиной церебральной гипоперфузии [23]. Halling A.

указывает на то, что когнитивные нарушения начинаются при снижении сократительной способности ЛЖ от 30% и менее [24]. Вероятно, в настоящем исследовании сниженная ФВ ЛЖ показала свою прогностическую значимость в развитии когнитивных нарушений в совокупности с другими описанными факторами.

Таким образом, оценка состояния когнитивного статуса пациентов с ИБС является важной задачей. Раннее выявление отклонений в когнитивном статусе пациентов с ИБС от возрастных норм позволит проводить своевременную их коррекцию, а оптимизация лечения ИБС может профилактировать развитие и прогрессирование когнитивных нарушений.

### Заключение

Использование комплексного подхода к оценке нейропсихологического статуса позволяет оценить и представить его в виде единого показателя, а также оценить степень отклонения данного статуса у пациентов с ИБС от статуса здоровых лиц этой же возрастной группы. Это позволит улучшить не только состояние когнитивного статуса пациентов с ИБС, но и оптимизировать у них сердечно-сосудистую терапию, а также улучшить качество жизни и прогноз заболевания.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Ощепкова Е.В., Ефремова Ю.Е., Карпов Ю.А. Заболеваемость и смертность от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2000-2011 гг. Терапевтический архив. 2013; 4: 4-10.

Oshchepkova E.V., Efremova Ju. E., Karpov Ju. A. Myocardial infarction morbidity and mortality in the Russian Federation in 2000-2011. Ter Arkh. 2013; 85(4): 4-10 [In Russ];

2. Kovacic J.C., Castellano J.M., Fuster V. The links between complex coronary disease, cerebrovascular disease, and degenerative brain disease. Ann N Y Acad Sci. 2012; 1254: 99-105. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06482.x.

3. Левин О.С. Диагностика и лечение умеренных когнитивных нарушений в пожилом возрасте. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006. 8: 42-49.

Levin OS. Diagnosis and treatment of moderate cognitive disorders in the elderly. Zh Nevrol Psikhiatr

Im S S Korsakova. 2006; 106(8): 42-9. [In Russ];

4. Боголепова А.Н., Семушкина Е.Г. Роль сердечно-сосудистой патологии в формировании и прогрессировании когнитивных нарушений. Неврологический журнал. 2011; 16 (4): 27-31.

Bogolepova A.N., Semushkina E.G. Rol' serdechno-sosudistoj patologii v formirovanii i progressirovanii kognitivnyh narushenij. Nevrologicheskij zhurnal. 2011; 16 (4): 27-31

5. Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Каретникова В.Н., Воронцова Н.Л., Девятова В.А., Гончаренко М.В. и др. Клиническая значимость показателей эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и гемостаза у больных инфарктом миокарда. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2007; 2: 28-33.

Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Karetnikova V.N., Voroncova N.L., Devjatova V.A., Goncharenko M.V. i dr. Klinicheskaja znachimost' pokazatelej jendotelial'noj disfunkcii, oksidativnogo stressa i gemostaza u bol'nyh infarktomiokarda. Patologija krovoobrashhenija i kardiohirurgija. 2007; 2: 28-33.

6. O'Donnell M., Teo K., Gao P., Anderson C., Sleight P., Dans A., Marzona I., Bosch J., Probstfield J., Yusuf S. Cognitive impairment and risk of cardiovascular events and mortality. Eur Heart J. 2012;33:1777-1786. doi: 10.1093/eurheartj/ehs053.

7. Petersen R.C., Stevens J.C., Ganguli M. et al. Mild cognitive impairment (an evidence-based review). Neurology 2001; 56: 1131-42.

8. Backman L., Ginovart N., Dixon R., et al. Age-related cognitive deficits mediated by changes in the striatal dopamine system. Am J Psychiatry 2000; 57: 635-37.

9. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром умеренных когнитивных нарушений в пожилом возрасте – диагностика и лечение. Российский медицинский журнал. 2004; 10: 573-76.

Zaharov V.V., Jahno N.N. Sindrom umerennyh kognitivnyh narushenij v pozhilom vozraste – diagnostika i lechenie. Rossijskij medicinskij zhurnal. 2004; 10: 573-76.

10. Дамулин И.В. Легкие когнитивные нарушения. Consilium Medicum. 2004; 6 (2): 149-154.

Damulin I.V. Legkie kognitivnye narushenija. Consilium Medicum. 2004; 6 (2): 149-154.

11. Heinzl S., Metzger F.G., Ehli A.C., Korell R., Alboji A., Haussinger F.B. et al. Age and vascular burden determinants of cortical hemodynamics underlying verbal fluency. PLoS One. 2015; 10(9): e0138863. doi: 10.1371/journal.pone.0138863.

12. de la Torre J. C. Cerebral hemodynamics and vascular risk factors: setting the stage for Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimers Disease*. 2012; 32(3): 553–67. doi: 10.3233/Jad-2012-120793ISI:000310576800005.
13. Okamoto Y., Yamamoto T., Kalaria R.N., Senzaki H., Maki T., Hase Y. et al. Cerebral hypoperfusion accelerates cerebral amyloid angiopathy and promotes cortical microinfarcts. *Acta Neuropathol*. 2012; 123 (3): 381–394. doi: 10.1007/s00401-011-0925-9.
14. Камчатнов П. Р., Зайцев К. А. Церебральная гипоперфузия и когнитивные нарушения. *Фарматека*. 2010; 13: 48-53.  
Kamchatnov P. R., Zajcev K. A. Cerebral'naja gipoperfuzija i kognitivnye narusheniya. *Farmateka*. 2010; 13: 48-53
15. Гусев, Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. М; 2001.  
Gusev, E. I., Skvorcova V. I. Ishemija golovnog mozga. Moscow; 2001.
16. Seifan A., Schelke M., Obeng-Aduasare Y., Isaacson R. Early Life Epidemiology of Alzheimer's Disease - A Critical Review. *Neuroepidemiology*. 2015; 45(4): 237-254.
17. Барбараш Н. А., Кувшинов Д. Ю., Чичиленко М. В., Барбараш О. Л. Конституционные аспекты психоэмоциональных стрессов юношеского возраста. *Физиология человека*. 2000; 26 (4): 140-142.  
Barbarash N. A., Kuvshinov D. Ju., Tul'chinskij M. Ia., Chichilinko M. V., Barbarash O.L. Constitutional aspects of psychoemotional stresses in adolescents. *Fiziol Cheloveka*. 2000; 26(4): 140-2.
18. Огарков М. Ю., Барбараш О. Л., Казачек Я. В., Квиткова Л.В., Поликутина О. М., Барбараш Л. С. Распространенность компонентов метаболического синдрома у коренного и некоренного населения Горной Шории. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2004; 24 (1): 108-111.  
Ogarkov M.Yu., O.L. Barbarash, Ya.V. Kazachek, L.V. Kvitkova, O.M. Policutina, L.S. Barbarash The metabolic syndrome main components prevalence of aboriginal and non-aboriginal population of Gornaya Shoria. *The Siberian Scientific Medical Journal*. 2004; 24 (1): 108-111.
19. Одинак М.М., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю. Нарушение когнитивных функций при цереброваскулярной патологии. Санкт-Петербург: ВМедА; 2006. 158 с.  
Odinak M.M., Emelin A.Yu., Lobzin V.Yu. Narushenie kognitivnykh funktsii pri tserebrovaskulyarnoi patologii. The impairment in cognitive functions in cerebrovascular disease. Saint-Petersburg: VMedA; 2006. 158 p.
20. Farr S.A., Yamada K.A., Butterfield D.A., Abdul H.M., Xu L., Miller N.E., Banks W.A., Morley J.E. Obesity and Hypertriglyceridemia Produce Cognitive Impairment *Endocrinology*. 2008 May; 149(5): 2628–2636. doi: 10.1210/en.2007-1722
21. Banks W.A., Coon A.B., Robinson S.M., Moinuddin A., Shultz J.M., Nakaoko R., Morley J.E. Triglycerides induce leptin resistance at the blood-brain barrier. *Diabetes*. 2004.-53:1253–1260.
22. Stanek K.M., Gunstad J., Paul R.H., Poppas A., Jefferson A.L., Sweet L.H., Hoth K.F., Haley A.P., Forman D.E., Cohen R.A. Longitudinal cognitive performance in older adults with cardiovascular disease: evidence for improvement in heart failure. 2009 May-Jun; 24(3):192-7. doi: 10.1097/JCN.0b013e31819b54de.
23. Keary T., Gunstad J., Poppas A., et al. Blood pressure variability and dementia rating scale performance in older adults with cardiovascular disease. *Cogn Behav Neurol* 2007; 20(1):73–77
24. Halling A., Berglund J. Association of diagnosis of ischaemic heart disease, diabetes mellitus and heart failure with cognitive function in the elderly population. *Eur J Gen Pract*. 2006; 12 (3): 114–119.

*Статья поступила 26.04.2016.*

*Для корреспонденции:*

**Трубникова Ольга Александровна**  
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6  
Тел. +7(3842)643153  
E-mail: truboa@kemcardio.ru

*For correspondence:*

**Trubnikova Olga**  
6, Sosnoviy blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation  
Tel. +7(3842)643153  
E-mail: truboa@kemcardio.ru

УДК: 616-77:615.46

**ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ МОДИФИКАЦИИ ПОВЕРХНОСТИ  
МЕТАЛЛИЧЕСКИХ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ СТЕНТОВ  
В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМЫ РЕСТЕНОЗОВ  
(ОБЗОР 1 ЧАСТЬ)**

**<sup>1,3</sup>А.И. ЛОТКОВ, <sup>2</sup>В.Г. МАТВЕЕВА, <sup>2</sup>Л.В. АНТОНОВА, <sup>1</sup>О.А. КАШИН,  
<sup>4</sup>А.Н. КУДРЯШОВ**

*<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физики прочности  
и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук, Томск, Россия*

*<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский  
институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия*

*<sup>3</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования  
«Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск, Россия*

*<sup>4</sup>ООО «Ангиолайн», Новосибирск, Россия*

**SURFACE MODIFICATION OF BARE-METAL STENTS FOR PREVENTING RESTENOSIS  
(PART 1)**

**<sup>1,3</sup>A.I. LOTKOV, <sup>2</sup>L.V. ANTONOVA, <sup>1</sup>O.A. KASHIN, <sup>2</sup>V.G. MATVEEVA**

*<sup>1</sup>Institute of Strength Physics and Materials Science of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences,  
Tomsk, Russia*

*<sup>2</sup>Federal State Budgetary Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,  
Kemerovo, Russia*

*<sup>3</sup>Tomsk State University, Tomsk, Russia*

*<sup>4</sup>LLC «Angiolayn», Novosibirsk, Russia*

Рестенозы металлических стентов, возникающие после имплантации, остаются нерешенной проблемой и существенно ограничивают их терапевтическую эффективность. В обзоре освещены наиболее перспективные с точки зрения физиологии и клеточной биологии варианты модификации металлических поверхностей, представлены преимущества и недостатки каждого из методов. В первую часть обзора включены направления, касающиеся разработки стентов с антитромботическим и антипролиферативным покрытием, так же представлены наиболее значимые и интересные исследования, направленные на формирование на поверхности стентов эндотелиального слоя *in vitro*.

**Ключевые слова:** металлические стенты, рестеноз, модификация поверхности, эндотелизация

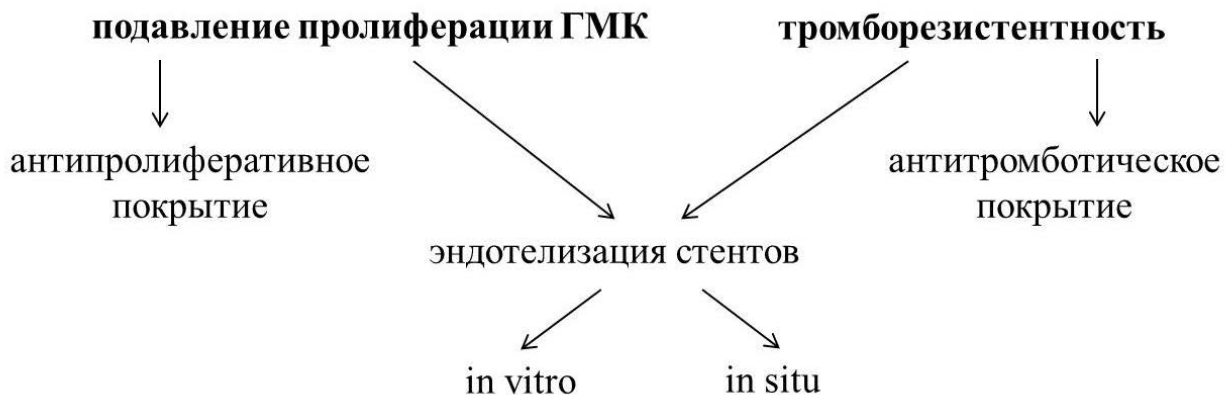
The therapeutic efficacy of bare-metal stents is significantly limited due to frequent restenosis. Here we review the approaches for surface modification to prevent restenosis, presented the advantages and disadvantages of each method. In the first part of the review, we consider antithrombotic and antiproliferative stents coating. The review presents the most significant and interesting research aimed forming endothelial layer on the stents surface *in vitro*.

**Keywords:** bare-metal stents, restenosis, surface modification, endothelialization



Сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания являются ведущей причиной смертности и инвалидизации населения во все мире, при этом значительная доля смертей приходится на ишемическую болезнь сердца [1]. Для пациентов, не поддающихся консервативной терапии, предлагаются различные виды хирургических вмешательств. В настоящее время наибольшую популярность и развитие получили малоинвазивные эндоваскулярные методы лечения. Баллонная ангиопластика способствовала значительному прогрессу в лечении стенотических поражений сосудов, однако при плотных (кальцинированных) стенозах этот метод оказался малоэффективным. Использование специальных металлических конструкций – стентов, позволяет сформировать жесткий каркас и длительно сохранять достаточный просвет внутри сосуда. Имплантированные внутриартериальные металлические стенты значительно улучшают объективные показатели гемодинамики и состояние пациентов. Однако возникающие в 25–50% случаев повторные рестенозы металлических стентов приводят к необходимости проведения повторной ангиопластики и длительному антитромботическому лечению [2], что ограничивает их терапевтическую эффективность.

В настоящее время продолжается поиск новых материалов для изготовления сосудистых стентов и способов улучшения их биосовместимости. Идеальный материал должен обладать хорошей биосовместимостью с окружающими тканями, тромборезистентностью, но при этом не препятствовать адгезии и пролиферации эндотелиальных клеток, иметь достаточную механическую прочность, обеспечивать химическую стабильность или деградацию. На сегодняшний день существует целый спектр различных типов эндоваскулярных стентов: голые металлические стенты, металлические стенты с покрытием, биодеградируемые и стенты, выделяющие лекарственные вещества [2, 3]. У каждого из них имеется собственная уникальная область применения в зависимости от вида и зоны протезирования [2]. Однако до сих пор не найден идеальный способ модификации внутренней поверхности стентов, позволяющий избежать их несостоятельности вследствие рестенозов. Данный обзор посвящен наиболее перспективным с точки зрения физиологии и клеточной биологии вариантам модификаций металлических поверхностей, разрабатываемых современным научным сообществом (рис. 1)



**Рисунок 1. Основные направления и пути решения проблемы рестенозов имплантированных металлических стентов**

#### **Разработка стентов с антитромботическим и антипролиферативным покрытием**

Масштабным и перспективным направлением в создании изделий для сердечно-сосудистой хирургии является разработка стентов с лекарственным покрытием или стентов, выделяющих

лекарственные препараты (drug-eluting stents (DES)). Существует большое количество методов нанесения лекарственных препаратов на сосудистые стенты, которые могут быть разделены на три основных типа: нанесение препарата непосредственно на поверхность металла; адсорбция препарата в чистом виде или в составе био-

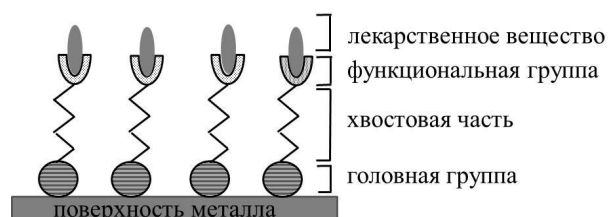
совместимого полимера в порах на поверхности металлических стентов; инкорпорирование препарата в биodeградируемый полимер, которым покрывают стент [4].

Особенности высвобождения лекарственного вещества напрямую зависят от метода его нанесения на металлическую поверхность. В случае физической адсорбции препарата на поверхности металла или в порах стента выход в окружающую среду может происходить способом простой диффузии. Различие состоит в том, что на пористую поверхность, обладающую большей площадью по сравнению с ровной поверхностью, можно загрузить больше препарата. Изменяя размер и плотность пор, можно регулировать количество высвобождаемого лекарства. Скорость высвобождения лекарственного препарата, заключенного внутри полимеров, зависит от толщины слоя полимера и скорости его биodeградации, а в случае химического приклепления препарата к поверхности – лимитируется скоростью расщепления химических связей. При инкорпорировании препаратов в матрицу, покрывающую поверхность металла, скорость элиминации препарата будет зависеть от интенсивности деградации матрицы [4].

В целях предупреждения развития гиперплазии неоинтимы и последующего рестеноза применяются препараты с антимитотической и антипролиферативной активностью, такие как сиролimus, биолimus и паклитаксел. Эти препараты ингибируют FKB12 (FK506 binding protein-12), который, в свою очередь, блокирует клеточный цикл в переходе из G1 в S фазу [5], подавляя пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) и гиперплазию неоинтимы. Однако рандомизированные клинические исследования показали, что стенты с нанесенным антипролиферативными препаратами в поздних сроках имплантации способны вызывать развитие поздних рестенозов [6]. Одна из причин связана с формированием хронического воспаления и локализованных аллергических реакций в стенке сосуда в ответ на имплантированное полимерное покрытие, поэтому использование биосовместимых биodeградируемых полимеров для загрузки лекарственных препаратов позволяет снизить негативное воздействие [6].

Другая причина кроется в неконтролируемом и быстром выходе лекарственного вещества из депо. Формирование на поверхности металли-

ческих стентов самоорганизующегося монослоя (self-assembled monolayers (SAMs)) помогает сделать скорость элиминации препаратов более предсказуемой. SAMs представляет собой однослойные органические молекулы, химически связанные с материалом (металлом и металлическими оксидами) и включают 3 основных компонента: головную группу, которая имеет сильное сродство к субстрату и фиксирует к нему молекулу; хвостовую часть, представляющую собой углеводородную цепь; концевую функциональную группу, в данном случае использующуюся для связывания лекарственных веществ (рис. 2).



**Рисунок 2. Схема устройства SAMs на поверхности металла для связывания с лекарственным веществом**

На металле, покрытом SAMs, посредством ковалентных и нековалентных связей возможно депонирование большое количество биоактивных молекул. В экспериментах на животных доказана хорошая биосовместимость коронарных стентов, покрытых SAMs [7, 8]. SAMs используют на золотых и титановых поверхностях, кроме того, продемонстрирован эффективный антипролиферативный ответ на химиопрепарат, иммобилизованный в SAMs на стенках из сплава кобальта и хрома [9, 10].

Серьезный недостаток антипролиферативных препаратов связан с одновременным воздействием на митотическую активность всех типов клеток, включая эндотелиальные. Сиролimus и паклитаксел оказывают мощный антипролиферативный эффект как в отношении ГМК, так и всех видов эндотелиальных клеток (эндотелиальные прогениторные, эндотелиоциты разной степени зрелости), препараты действуют как цитостатики и вызывают апоптоз клеток [11, 12]. Подавление пролиферации эндотелия приводит к замедлению эндотелизации внутренней поверхности стента и способствует повторным тромбозам в поздние (6–12 мес.) и отдаленные периоды (1 год и более) после имплантации [3], что является серьезным поводом для беспокой-

ства, поскольку летальный исход от тромбоза DES наступает более чем в 45% случаев [13].

Ведется поиск других видов лекарственных препаратов для подавления клеточной пролиферации и тромбообразования, не связанных с воздействием на клеточный цикл. В экспериментах *in vitro* покрытие с нанесенными антителами к аполиipoproteinу А-I (АpoA-I) улучшило эндотелиальную адгезию и пролиферацию, однако имплантация таких стентов животным не выявила положительного эффекта [14]. Применение комбинации поли-L-лизина и полиэтиленгликоля (ПЭГ) для покрытия стентов из нержавеющей стали повысило биосовместимость материала, уменьшило гиперплазию неоинтимы по сравнению с необработанными стентами, при этом не отмечалось воспалительных или тромботических проявлений [15]. Хороший антипролиферативный эффект зарегистрирован у алмазоподобного углеродного (АПУ) покрытия нитиноловых стентов, которое позволило почти в 2 раза снизить процент рестенозов, обусловленных гиперплазией неоинтимы [16]. Однако дополнительная фиксация ПЭГ на поверхность АПУ покрытия вызывала обратный эффект и индуцировала гиперплазию неоинтимы сильнее, чем поверхность стентов без покрытия. Формирование стеноза при введении в состав покрытия ПЭГ связывают со стимуляцией пролиферации и гиперпродукции коллагена фибробластами, приводящей к сужению просвета, а также с усилением шероховатости поверхности, способствующей активации тромбоцитов и их агрегации [16]. В целях снижения тромбогенности металлических стентов изучали покрытия золотом [17], пиролитическим углеродом [18], фосфорилхолином [19]. Однако в большинстве случаев положительный эффект низкой тромбогенности *in vitro* не подкреплялся в экспериментах *in vivo*, поскольку данные покрытия одновременно снижали адгезию эндотелиальных клеток и скорость эндотелизации поверхности, что приводило к усилению тромбообразования [20].

Гепарин – широко используемый в медицинской практике антикоагулянт, механизм действия которого связан с активацией циркулирующего антитромбина III, способного ингибировать тромбин путем формирования неактивного антиантитромбин/тромбинового комплекса [21]. Гепарин был первым лекарственным препаратом, нанесенным методом физической адсорб-

ции [22] и ионного связывания непосредственно на поверхность стента [23, 24]. Стабильность этих видов адсорбции низка в силу того, что гепарин легко удалялся с поверхности под воздействием плазмы [25]. Для повышения прочности связывания гепарина с поверхностью предложено использовать сополимеризацию гепарина с различными полимерами [26, 27], при этом происходило изменение химической последовательности углеводов в молекуле гепарина и снижение его терапевтического эффекта. Кроме того, показано, что покрытие гепарином снижает тромбообразование, но не подавляет гиперплазию неоинтимы [28].

Поверхность имплантированного в сосудистое русло стента активирует тромбоциты, способствуя их агрегации, высвобождению из гранул биоактивных веществ и формированию тромбов. Поэтому после стентирования применяют дезагреганты, тем самым снижая риск тромбообразования, но повышая риск геморрагических осложнений [29]. Антитромбоцитарная обработка стентов поможет предотвратить или сильно уменьшить активацию тромбоцитов, не оказывая влияния на адгезию эндотелиальных клеток и скорость эндотелизации. Использование для покрытия стентов наиболее распространенного белка крови альбумина улучшает биосовместимость материалов, снижает агрегацию тромбоцитов и способствует адгезии эндотелиальных клеток [30].

Многообещающим является метод нанесения на металлические стенты оксида азота (NO). NO способен предотвращать агрегацию тромбоцитов и редуцировать пролиферацию ГМК, не оказывая влияния на жизнеспособность эндотелиальных клеток. В экспериментах на свиньях было показано, что титановые стенты с иммобилизованными на поверхности NO-частицами на 50% снижали рестенозы за счет подавления гиперплазии неоинтимы по сравнению со стентами без покрытия [31]. Антипролиферативный эффект в отношении ГМК был сравним со стентами, выделяющими сиролimus [32]. В настоящее время проводятся клинические испытания коммерческого стента из нержавеющей стали с NO-покрытием Titan (Hexacath Company, France). Уже получены предварительные положительные результаты в виде снижения количества рестенозов по сравнению со стентами без покрытия [31, 33].

Современные разработки в области катетерной реваскуляризации миокарда связаны с созданием биорезорбируемых стентов (БС) (стенты третьего поколения) [34, 35]. Первым материалом для создания самораскрывающихся БС стала поли-L-молочная кислота (ПМК) [36], метаболизирующаяся до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ . Первый биорезорбируемый металлический стент был выкроен лазером из трубчатой формы на основе сплава магния WE-43 (Biotronik, Берлин, Германия) и исходно имел радиальную прочность, аналогичную стенту из нержавеющей стали [37]. Клинические испытания показали, что основная проблема, возникающая после имплантации БС, связана с неравномерной эрозией поверхности, что снижает толщину стенки и приводит к потере радиальной опоры уже через 4 месяца, с полным разрушением каркаса через 6-9 месяцев [37, 38]. Новейшее поколение биорезорбируемых стентов способно к длительному сохранению радиальной опоры в сочетании с элюированием лекарственных веществ [37]. Для этого формируют каркас из сплавов металлов в сочетании с различными полимерами, нагруженными антипролиферативными препаратами (биолимус, си-ролимус) [39].

Все предыдущие разработки связаны с созданием биосовместимого сосудистого стента, обладающего антикоагулянтной, антиагрегантной и антипролиферативной активностью. Известно, что все эти функции выполняет зрелый и здоровый эндотелий, кроме того, он синтезирует ряд биоактивных молекул, регулирует воспалительную реакцию и тонус сосудов. Поэтому большим и перспективным направлением в создании стентов с улучшенными свойствами является формирование на поверхности стентов функционально состоятельного эндотелиального слоя *in vitro* и *in situ*.

### **Эндотелизация поверхности материала *in vitro***

В случае проведения эндотелизации *in vitro* эндотелиальные клетки (ЕС) культивируют на внутренней поверхности стента и только потом стент с клетками имплантируют в организм. Для заселения чаще используют зрелые эндотелиальные клетки (ЕСs), эндотелиальные прогениторные клетки (ЕРСs), мезенхимальные стволовые клетки (МССs).

Экспериментальные работы по заселению внутренней поверхности эндоваскулярных стентов зрелыми аллогенными ЕСs и последующей имплантации животным продемонстрировали удовлетворительные результаты [40]. Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), является мощным эндотелий-специфическим ангиогенным фактором, который способствует реэндотелизации поврежденной артериальной стенки и может быть использован для привлечения эндогенных прогениторных эндотелиальных клеток [41]. В работе Wu X. и соавторов использована лентивирус-опосредованная трансфекция эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVЕC) с VEGF для эндотелизации металлических стентов *in vitro* с последующей имплантацией в брюшную аорту кроликов [42]. Результаты показали быструю реэндотелизацию, снижение гиперплазии неоинтимы и формирование рестенозов имплантированных стентов, заселенных эндотелиальными клетками с высокой экспрессией VEGF. После реэндотелизации трансфицированные эндотелиальные клетки в тканях обнаружены не были, что свидетельствовало о полном их замещении. Однако использование зрелых или трансфицированных ЕСs связано со сложной и агрессивной процедурой их получения, с ограниченной пролиферативной активностью зрелых ЕС, накоплением генетической гетерогенности и изменением клеточного фенотипа после множества пассажей *in vitro*, что представляет серьезную опасность при использовании у человека [43].

В циркулирующей крови присутствуют клетки костномозгового происхождения со способностью дифференцироваться в различные типы зрелых клеток, в том числе в эндотелиальные прогениторные клетки (ЕРСs). ЕРСs – прямые участники ремоделирования сосудов после ишемии и реэндотелизации травмированных и поврежденных участков сосудистой стенки. ЕРСs обладают высокой пролиферативной активностью и могут быть получены из периферической крови, что делает их привлекательными для использования при создании тканеинженерных сосудов и эндотелизации стентов. Направленная дифференцировка ЕРСs *in vitro* позволяет получить эндотелиоподобные клетки с фенотипом, функциональными характеристиками и антикоагулянтной активностью, аналогичной ЕС аорты [44].

Мезенхимальные стволовые клетки (MSCs) при определенных условиях как *in vitro*, так и *in vivo* могут дифференцироваться в жировые, костные и эндотелиальные клетки и рассматриваются в качестве основы естественной системы восстановления тканей [45]. Для заселения *in vitro* тканеинженерных конструкций и стентов часто используют MSCs костного мозга благодаря их доступности, способности к стабильной пролиферации [46-49] и сохранению мультипотентности даже после многократных пассажей [50]. Результаты экспериментов по имплантации стентов, предварительно заселенных MSCs костного мозга, демонстрируют ускорение реэндотелизации, ингибирование гиперплазии интимы и снижение риска рестенозов [49].

Тем не менее, имплантация металлических стентов, заселенных *in vitro* эндотелиальными клетками, не принесла стабильных положительных результатов. Раскрытие стента в сосудистом русле приводит к изменению его конфигурации и сопровождается механическим повреждением сформированного *in vitro* эндотелиального слоя с потерей большого количества заселенных клеток [46, 51]. При этом основная часть сохранившихся клеток оказывается неспособной поддерживать адгезию в условиях мощного артериального тока крови ввиду несоответствия условий при

культивировании *in vitro* условиям внутри сосудистого русла [45, 51].

Использование эндотелизированных *in vitro* стентов имеет ряд ограничений. Направленная дифференцировка EPCs и MSCs в ECs требует создания определенных условий культивирования, в том числе комбинации регуляторных дифференцировочных сигналов (факторы роста, гормоны и другие биоактивные молекулы), под влиянием которых повышается риск формирования генных мутаций и изменение фенотипа, что ограничивает их использование у человека. Сложность и трудоемкость процедуры культивирования клеток на поверхности стентов делает данное направление дорогим и доступным только для специализированных центров. Кроме того, длительный процесс эндотелизации стентов *in vitro* исключает его применение в экстренной хирургии.

Таким образом, каждый из представленных вариантов решения проблемы рестенозов металлических стентов имеет свои преимущества, ограничения и недостатки. Продолжается активный поиск новых способов и методов модификации поверхностей, направленных на подавление пролиферации ГМК и поддержание тромборезистентности графтов на протяжении длительного периода после имплантации.

*Работа выполнена при финансовой поддержке*

*Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013-2020 гг. и проекта ФЦП Соглашение о предоставлении субсидии № 14.604.21.0031, уникальный идентификатор проекта RFMEFI № 60414X0031.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Сердечно-сосудистые заболевания. Информационный бюллетень. Январь 2015; 317. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/>.

Serdechno-sosudistye zabolevaniya. Informatsionnyj bjulleten'. Janvar' 2015; 317. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/>.

2. Farhatnia Y., Tan A., Motiwala A., Cousins B.G., Seifalian A.M. Evolution of covered stents in the contemporary era: clinical application, materials and manufacturing strategies using nanotechnology. *Biotechnol Adv.* 2013; 31(5): 524-542.

3. Kabir A.M., Selvarajah A., Seifalian A.M. How safe and how good are drug-eluting stents? *Future Cardiol.* 2011; 7(2): 251-270. doi:10.2217/fca.11.1.

4. Mani G., Feldman M.D., Patel D., Agrawal C.M. Coronary stents: A materials perspective. *Biomaterials* 2007; 28(9):1689-1710.

5. Sehgal S.N. Rapamune (RAPA, rapamycin, sirolimus): Mechanism of action immunosuppressive effect results from blockade of signal transduction and inhibition of cell cycle progression. *Clin. Biochem.* 2006; 39: 484-489.

6. Steffel J., Eberli F.R., Luscher T.F., Tanner F.C. Drug-eluting stents - what should be improved? *Ann Med.* 2008; 40(4): 242-52.

7. Mani G., Chandrasekar B., Feldman M.D., Patel D., Agrawal C.M. Interaction of endothelial cells with self-assembled monolayers for potential use in drug-eluting coronary stents. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2009; 90(2): 789-801. doi:10.1002/jbm.b.31348.

8. Stoeber S. E., Mani G. Effect of

- processing methods on drug release profiles of anti-restenotic self-assembled monolayers. *Appl. Surf. Sci.* 2012; 258(12): 5061–5072. doi:10.1016/j.apsusc.2012.01.106.
9. Mani G., Torres N., Oh S. Paclitaxel delivery from cobaltchromium alloy surfaces using self-assembled monolayers. *Biointerphases*. 2011; 6(2): 33-42. doi: 10.1116/1.3575530.
10. Garg H.G., Mrabat H., Yu L., Freeman C., Li B., Zhang F. et al. Effect of carboxyl-reduced heparin on the growth inhibition of bovine pulmonary artery smooth muscle cells. *Carbohydr Res.* 2010; 345(9): 1084-1087. doi:10.1016/j.carres.2010.03.026.
11. Moreno R., Fernandez C., Sanchez-Recalde A., Calvo L., Galeote G., Sanchez-Aquino R. et al. Risk of stent thrombosis after sirolimus or paclitaxel eluting coronary stent implantation. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 64(1): 110–112. doi:10.1111/j.1365-2125.2006.02840.x
12. Wessely R., Blaich B., Belaiba R.S., Merl S., Görlach A., Kastrati A. et al. Comparative characterization of cellular and molecular anti-restenotic profiles of paclitaxel and sirolimus. Implications for local drug delivery. *Thromb. Haemost.* 2007; 97(6): 1003-1012.
13. Iakovou I., Schmidt T., Bonizzoni E., Ge L., Sangiorgio G.M., Stankovic G. et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293(17): 2126–2130.
14. Strang A.C., Knetsch M.L.W., Koole L.H., de Winter R.J., van der Wal A.C., de Vries C.J.M. et al. Effect of Anti-ApoA-I Antibody-Coating of Stents on Neointima Formation in a Rabbit Balloon-Injury Model. *PLoS ONE* 2015; 10(3): e0122836. doi:10.1371/journal.pone.0122836.
15. Billinger M., Buddeberg F., Hubbell J.A., Elbert D.L., Schaffner T., Mettler D. et al. Polymer stent coating for prevention of neointimal hyperplasia. *J Invasive Cardiol.* 2006; 18(9): 423-427.
16. Kim J.H., Shin J.H., Shin D.H., Moon M.W., Park K., Kim T.H. et al. Comparison of diamond-like carbon-coated nitinol stents with or without polyethylene glycol grafting and uncoated nitinol stents in a canine iliac artery model. *Br J Radiol.* 2011; 84(999): 210-215. doi:10.1259/bjr/21667521.
17. Reifart N., Morice M.C., Silber S., Benit E., Hauptmann K.E., de Sousa E. et al. The NUGGET study: NIR ultra gold-gilded equivalency trial. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2004; 62(1): 18-25. doi:10.1002/ccd.20026.
18. Antonucci D., Valenti R., Migliorini A., Moschi G., Trapani M., Bolognese L. et al. Clinical and angiographic outcomes following elective implantation of the Carbostent in patients at high risk of restenosis and target vessel failure. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2001; 54: 420-426.
19. Lewis A.L. Phosphorylcholine-based polymers and their use in the prevention of biofouling. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2000; 18(3-4): 261-275.
20. Whelan D.M., van der Giessen W.J., Krabbendam S.C., van Vliet E.A., Verdouw P.D., Serruys P.W. et al. Biocompatibility of phosphorylcholine coated stents in normal porcine coronary arteries. *Heart.* 2000; 83(3): 338-345.
21. Hardhammar P., Beusekom H.V., Emanuelsson H., Hofma S., Albertsson P., Verdouw P. et al. Reduction in thrombotic events with heparin-coated Palmaz-Schatz stents in normal porcine coronary arteries. *Circulation* 1996; 93(3): 423-430.
22. Breckwoldt W., Belkin M., Gould K., Allen M., Connolly R., Termin P. Modification of the thrombogenicity of a self-expanding vascularstent. *J Invest Surg.* 1991; 4(3): 269-278.
23. Grode G., Anderson S., Grotta H., Falb R. Nonthrombogenic materials via a simple coating process. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1969; 15: 1-6.
24. Tanzawa H., Mori Y., Harumiya N., Miyama H., Hori M., Ohshima N. et al. Preparation and evaluation of a new athrombogenic heparinized hydrophilic polymer for use in cardiovascular system. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1973; 19: 188-194.
25. Larm O., Larsson R., Olsson P. A new non-thrombogenic surface prepared by selective covalent binding of heparin via a modified reducing terminal residue. *Biomater Med Devices Artif Organs* 1983; 11(2-3): 161-173.
26. Goosen M., Sefton M. Properties of a heparin-poly(vinyl alcohol) hydrogel coating. *J Biomed Mater Res* 1983; 17(2): 359-373.
27. Mazid M.A., Scott E., Li N-H. New biocompatible polyurethane-type copolymer with low molecular weight heparin. *Clin Mater* 1991; 8(1-2): 71-80.
28. Wohrle J., Al-Khayer E., Grotzinger U., Schindler C., Kochs M., Hombach V. et al. Comparison of the heparin coated vs. the uncoated Jostent—No influence on restenosis or clinical



outcome. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 1808-1816.

29. Windecker S., Mayer I., De Pasquale G., Maier W., Dirsch O., De Groot P., et al. Working Group on Novel Surface Coating of Biomedical Devices (SCOL). Stent coating with titanium-nitride-oxide for reduction of neointimal hyperplasia. *Circulation* 2001; 104: 928-933.

30. Ries T., Buhk J.H., Kucinski T., Goebell E., Grzyska U., Zeumer H. et al. Intravenous administration of acetylsalicylic acid during endovascular treatment of cerebral aneurysms reduces the rate of thromboembolic events. *Stroke* 2006; 37 (7): 1816-1821.

31. Krajewska S., Neumann B., Kurza J., Perlea N., Avci-Adalia M., Cattaneob G. et al. Preclinical Evaluation of the Thrombogenicity and Endothelialization of Bare Metal and Surface-Coated Neurovascular Stents. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015 ; 36(1): 133-9. doi:10.3174/ajnr.A4109.

32. Suzuki T., Kopia G., Hayashi S., Bailey L.R., Llanos G., Wilensky R. et al. Stent-based delivery of sirolimus reduces neointimal formation in a porcine coronary model. *Circulation* 2001; 104 (10): 1188-1193.

33. Windecker S., Simon R., Lins M., Klauss V., Eberli F.R., Roffi M. et al. Randomized comparison of a titanium-nitride-oxide-coated stent with a stainless steel stent for coronary revascularization: the TiNOX trial. *Circulation.* 2005; 111(20): 2617-2622.

34. Ormiston J.A., Serruys P.W.S. Bioabsorbable Coronary Stents. *Circ Cardiovasc Intervent.* 2009; 2: 255-260.

35. Mattesini A., Secco G.G., Dall'Ara G., Ghione M., Rama-Merchan J.C., Lupi A. et al. ABSORB Biodegradable Stents Versus Second-Generation Metal Stents. *JACC: Cardiovascular interventions* 2014; 7(7): 741-750.

36. Tamai H., Igaki K., Kyo E., Kosuga K., Kawashima A., Matsui S. et al. Initial and 6-month results of biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents in humans. *Circulation.* 2000; 102(4): 399-404.

37. Erbel R., di Mario C., Bartunek J., Bonnier J., de Bruyne B., Eberli F.R. et al. Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: A prospective, non-randomised multicentre trial. *Lancet.* 2007; 369(9576): 1869-1875. doi:10.1016/S0140-6736(07)60853-8.

38. Serruys P.W., Ong A.T., Piek J.J., Neumann F.J., van der Giessen W.J., Wiemer M. et al. A

randomized comparison of a durable polymer Everolimus-eluting stent with a bare metal coronary stent: The SPIRIT first trial. *EuroIntervention* 2005; 1(1): 58-65.

39. Jeewandara T.M., Wise S.G., Ng M.K.C. Biocompatibility of Coronary Stents. *Review. Materials* 2014, 7, 769-786; doi:10.3390/ma7020769.

40. Zhu W., Tian Y., Zhou L. F., Wang Y., Song D., Mao Y. and Yang G.Y. Development of a novel endothelial cell-seeded endovascular stent for intracranial aneurysm therapy. *J Biomed Mater Res A.* 2008; 85(3): 715-721.

41. Yang Y. G., Tang G., Yan J. L., Park B., Hoffman A., Tie G. et al. Cellular and Molecular Mechanism Regulating Blood Flow Recovery in Acute Versus Gradual Femoral Artery Occlusion Are Distinct in the Mouse. *J. Vasc. Surg.* 2008; 48: 1546-1558.

42. Xia Y., Prawirasatya M., Heng B.C., Boey F. and Venkatraman S.S. Seeding density matters: extensive intercellular contact masks the surface dependence of endothelial cell-biomaterial interactions. *J Mater Sci Mater Med.* 2011; 22(2): 389-96. doi:10.1007/s10856-010-4211-5.

43. Wu X., Zhao Y., Tang C., Yin T., Du R., Tian J., Huang J., Gregersen H., Wang G. Re-Endothelialization Study on Endovascular Stents Seeded by Endothelial Cells through Up- or Downregulation of VEGF. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2016; 8 (11): 7578-7589. doi: 10.1021/acsami.6b00152.

44. Allen J., Khan S., Serrano M. C., Ameer G. Characterization of porcine circulating progenitor cells: toward a functional endothelium. *Tissue Eng Part A.* 2008; 14(1): 183-194. doi:10.1089/ten.a.2007.0265.

45. Consigny P. Endothelial cell seeding on prosthetic surfaces. *J Long Term Eff Med Implants* 2000; 10(1-2): 79-95.

46. Luan Y., Liu X.C., Zhang G.W., Shi R.F., Zhao X.B., Zhao C.H. et al. Mid-term effect of stem cells combined with transmyocardial degradable stent on swine model of acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis.* 2010; 21(4): 233-243. doi:10.1097/MCA.0b013e328338cc94.

47. Lim S.H., Cho S.W., Park J.C., Jeon O., Lim J.M., Kim S.S. et al. Tissue-engineered blood vessels with endothelial nitric oxide synthase activity. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2008; 85(2): 537-546.

48. Gong Z., Niklason L.E. Small-diameter human vessel wall engineered from bone marrow-derived mesenchymal stem cells (hMSCs). *FASEB J.* 2008; 22(6): 1635-1648. doi: 10.1096/fj.07-087924.

49. Wu X., Wang G., Tang C., Zhang D., Li Z., Du D., Zhang Z. Mesenchymal stem cell seeding promotes reendothelialization of the endovascular stent. *J Biomed Mater Res A.* 2011; 98(3): 442-449. doi:10.1002/jbm.a.33133.

50. Keilhoff G., Stang F., Gohl A., Wolf G., Fansa H. Transdifferentiated mesenchymal stem

cells as alternative therapy in supporting nerve regeneration and myelination. *Cell Mol Neurobiol.* 2006; 26(7-8): 1235-1252.

51. Kipshidze N., Dangas G., Tsapenko M., Moses J., Leon M.B., Kutryk M. et al. Role of the endothelium in modulating neointimal formation: vasculoprotective approaches to attenuate restenosis after percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(4): 733-739. doi:10.1016/j.jacc.2004.04.048.

*Статья поступила 28.09.2016.*

*Для корреспонденции:*

**Матвеева Вера Геннадьевна**

650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

Тел. +7(3842)644238,

E-mail: matvvg@kemcardio.ru

*For correspondence:*

**Matveeva Vera**

6, Sosnoviy blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation

Tel. +7(3842)644238

E-mail: matvvg@kemcardio.ru

# ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

## TO HELP A PRACTICING PHYSICIAN

УДК: 616.12-005.4-07

### АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ ИБС В МАТЕРИАЛАХ РОССИЙСКОГО КОНГРЕССА КАРДИОЛОГОВ (Г. ЕКАТЕРИНБУРГ, 20-23 СЕНТЯБРЯ 2016)

**Е.В. КОРОК, А.Н. СУМИН**

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

### CURRENT ISSUES OF CHD DIAGNOSIS IN MATERIALS OF THE RUSSIAN CARDIOLOGY CONGRESS (EKATERINBURG, 20-23 September 2016)

**E.V. KOROK, A.N. SUMIN**

*Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease»,  
Kemerovo, Russia*

В настоящее время одной из проблем диагностики ИБС является существенный процент выявления не-обструктивных поражений коронарных артерий (КА) при инвазивной коронароангиографии (КАГ). В регистровых исследованиях частота интактных КА достигает 42%, в анализе данных нашей клиники – 37,9%. В материалах прошедшего Российского конгресса кардиологов пути решения этой проблемы рассматривались с разных точек зрения – как с помощью улучшения диагностических алгоритмов в первичном звене, так и с использованием высокотехнологических методов диагностики.

Ряд секционных заседаний был посвящен современным возможностям и перспективам развития МСКТ-ангиографии, стресс-эхокардиографии в диагностике коронарного атеросклероза; клиническому значению оценки механики левого желудочка (ЛЖ) при ИБС; современным трендам радионуклидной диагностики ИБС; методам контрастного усиления в лучевой патофизиологической оценке коронарного атеросклероза и жизнеспособности миокарда; а также особенностям неинвазивной диагностики стабильной ИБС в России. Кроме того, на одном из симпозиумов нам напомнили, что при отсутствии стенозов крупных КА не стоит забывать о возможном наличии особой формы ИБС – микрососудистой стенокардии (МСС). В докладах были отражены современные представления о патогенезе и диагностике МСС, особенности болевого синдрома и определение ноцицептивных нарушений у больных с МСС, новые возможности в медикаментозной терапии МСС.

Участие в конгрессе РКО позволило сопоставить наши взгляды на пути снижения частоты выявления интактных КА с позицией ведущих отечественных экспертов по данному вопросу. Представленный обзор поможет практическим врачам лучше ориентироваться в современном состоянии настоящей проблемы.

**Ключевые слова:** диагностика, ишемическая болезнь сердца, интактные коронарные артерии.

Currently, one of the problems of diagnosis of CHD is a significant percentage of detection of non-obstructive lesions of coronary arteries (CA) for invasive coronary angiography (CAG). In register trials intact CA rate reaches 42%, in the analysis of our clinical data - 37.9%. In the materials of the past of the Russian Cardiology Congress, solutions to this problem were considered from different points of view, both by improving the diagnostic algorithms in primary care, and using high-tech methods of diagnosis.

A number of breakout sessions was devoted to the modern possibilities and prospects of development of MSCT-angiography, stress echocardiography in the diagnosis of coronary atherosclerosis; clinical value assessment of left ventricular mechanics (LV) in CHD; modern trends radionuclide diagnosis of CHD; methods of contrast

enhancement in radiation pathophysiological assessment of coronary atherosclerosis and myocardial viability; as well as the characteristics of non-invasive diagnosis of stable coronary artery disease in Russia. In addition, in one of the workshops reminded us that in the absence of stenosis of large CA do not forget about the possible presence of a particular form of ischemic heart disease - microvascular angina (MVA). The reports of the current understanding of the pathogenesis and diagnosis of MVA were recorded, especially pain and determination of nociceptive disorders in patients with MVA, new opportunities in drug therapy MVA.

Participation in the Congress allowed us to compare our views on ways to reduce the frequency of intact CA detection with the position of the leading Russian experts. This review will help clinicians to better navigate the current state of the real problem.

**Keywords:** diagnosis, ischemic heart disease, intact coronary artery.

На протяжении многих лет коронароангиография (КАГ) считается «золотым стандартом» в диагностике ишемической болезни сердца (ИБС) и выявлении больных, требующих реваскуляризации миокарда [1]. Прослеживается прямая зависимость между частотой проведения КАГ и числом вмешательств по реваскуляризации миокарда [2]. Несмотря на то, что в международных рекомендациях предложены диагностические алгоритмы, основанные как на клинической оценке, так и на проведении неинвазивных диагностических тестов [3], зачастую КАГ проводится пациентам без достаточных показаний для данной инвазивной процедуры [4]. Возможно, вследствие этого у большого процента больных не находят изменения при КАГ, в регистровых исследованиях эта цифра достигает 42% [4-6], а в отдельных диагностических центрах процент больных с интактными коронарными артериями (КА) различается очень сильно – от 18,4% до 76,9% [5]. Вероятно, такие существенные различия могут быть обусловлены как неодинаковыми подходами к диагностике ИБС, так и отличиями в контингенте обследованных пациентов.

Не осталась в стороне от данной проблемы и наша клиника, нами проведен анализ частоты и возможных причин выявления интактных коронарных артерий у больных с различными показаниями для плановой КАГ. Полученные результаты были обсуждены на последнем конгрессе Российского кардиологического общества (РКО) в г. Екатеринбурге в рамках постерной сессии. Нами было показано, что наибольшее число интактных КА выявлено при предоперационном обследовании больных с пороками сердца (76,7%) и с нарушениями ритма сердца (67,1%), наименьшее – у больных с постинфарктным кардиосклерозом (11,6%) и стенозами в некоронарных артериальных бассейнах (16,7%). Самой проблемной категорией обследованных больных оказалась группа с подозрением на ИБС – интактные КА были выявлены в 37,9% случа-

ев. При этом предтестовая вероятность наличия ИБС в данной когорте, как и у больных с инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе, была достаточно высока (68% и 77% соответственно). По результатам исследования было заключено, что различия в частоте выявления обструктивного поражения КА могут быть обусловлены как контингентом обследуемых больных, так и организацией отбора больных на КАГ. На наш взгляд, для уменьшения частоты выявления интактных КА следует тщательно оценивать клиническую симптоматику у пациентов, использовать более точные методики расчета предтестовой вероятности (ПТВ) ИБС. В качестве неинвазивных тестов следует применять адекватные протоколы функциональных тестов с визуализацией или оценку состояния КА с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) [7].

Участие в конгрессе РКО позволило сопоставить наши взгляды на пути снижения частоты выявления интактных коронарных артерий с позицией ведущих отечественных экспертов по данному вопросу, поскольку в рамках конгресса проводился ряд секционных заседаний, на которых освещались современные методы диагностики ИБС.

На симпозиуме «Современные технологии диагностики ишемической болезни сердца: от анатомии к функции или наоборот?» доклад **Синицына В.Е. из Москвы** был посвящен современным возможностям и перспективам развития МСКТ-ангиографии (или компьютерной томографической ангиографии [КТА]) в диагностике коронарного атеросклероза. В этом докладе подчеркивается высокая чувствительность и особенно специфичность метода, его высокое негативное предсказательное значение (т.е. при отсутствии изменений при КТА вероятность наличия коронарных стенозов минимальна). Однако ангиографисты и кардиологи критикуют КТА за относительно невысокую положительную предсказательную значимость, также

отмечаются расхождения между КТА и инвазивной КАГ в количественной оценке степени стенозов ( $\pm 20-30\%$ ) [8]. Если в качестве «золотого стандарта» использовать результаты инвазивной КАГ, по своей чувствительности КТА значительно превосходит стресс-эхокардиографию (стресс-ЭхоКГ) и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) [9]. Однако в последнее время в качестве «золотого стандарта» в диагностике стабильной ИБС стали использовать инвазивную оценку фракционного резерва кровотока (ФРК) [9]. В таком случае при сравнении параметров информативности КТА и КАГ в диагностике стенозов КА более 50%, отмечено, что по чувствительности и специфичности трехмерная КТА (93% и 60%) не уступала двумерной КАГ (71% и 62%). В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) уже предлагается рассматривать КТА коронарных артерий как альтернативу стресс-методам визуализации или после получения неубедительного результата электрокардиографии (ЭКГ) с физической нагрузкой, стресс-метода визуализации в плане исключения ИБС у пациентов с низкой и промежуточной ПТВ выявления ИБС, в случае ожидания хорошего качества изображения [1]. Также уже сегодня высказывается мнение, что в ближайшем будущем проведение КТА с одновременной оценкой степени стенозов, морфологических изменений бляшки и ФРК позволит при одном исследовании получить всю необходимую диагностическую информацию у больных стабильной ИБС, а инвазивная КАГ может использоваться только в ограниченных случаях, при неинформативности КТА [10]. Тем не менее, в силу некоторых ограничений – 1-20% неинформативных исследований (артефакты движений КА, артефакты от кальция и металла) – в настоящий момент КТА не может полностью заменить диагностическую КАГ. Для преодоления данного ограничения метода уже существуют двухэнергетические КТА с кардиосинхронизацией, позволяющие при помощи технологии Snap Shot Freese Motion устранить артефакты движения артерий.

Кроме того, докладчик предлагает варианты оценки гемодинамической значимости стенозов, выявленных при КТ: 1) комбинация с нагрузочными пробами, стресс-ЭхоКГ, сцинтиграфией; 2) перфузионная КТ; 3) оценка ФРК с помощью КТ (СТ-FFR); 4) оценка трансартериального

градиента плотности через стеноз (СТ-TAG); 5) гибридные методики (ОФЭКТ-КТ). Также представлены современные показания к КТ-коронарографии: 1) неинвазивная коронарография у пациентов с предполагаемым или сомнительным диагнозом ИБС, когда отсутствуют явные показания к КАГ; 2) выявление неизменных КА при КТ-АГ практически исключает вероятность наличия гемодинамически значимых стенозов, при обнаружении значимых стенозов КА по данным МСКТ больного направляют на КАГ; 3) синдром острой боли в грудной клетке при сомнениях в диагнозе острого коронарного синдрома (ОКС); 4) неинвазивная КТ-АГ у пациентов, которым планируются некоронарные хирургические вмешательства; 5) оценка венозных и артериальных коронарных шунтов, стентов; 6) планирование имплантации стент-графтов, TAVI, аблаций устьев легочных вен; 7) уточнение данных ЭхоКГ при необходимости (диагностика тромбов, рубцовых зон, аневризм, ремоделирования левого желудочка, пороков сердца). Для практического применения КТ сердца и КА необходимо техническое совершенствование КТ; выполнение КТ с минимальными артефактами; внедрение функциональных методик изучения кровотока (перфузионная КТ, FFR-СТ; TAG и т.д.); внедрение гибридных технологий (ОФЭКТ-КТ, ПЭТ-КТ) в клиническую практику; включение КТА в МЭСы (согласно Европейским и Североамериканским рекомендациям); создание новых отечественных рекомендаций и стандартов; обучение рентгенологов и кардиологов, врачей других специальностей – и сотрудничество между ними. В настоящее время использование МСКТ сердца и коронарных артерий в Российской Федерации явно недостаточно и составляет только 0,8% от всех МСКТ-исследований.

Доклад о стресс-ЭхоКГ в диагностике ИБС был представлен **Бощенко А.А. из Томска**. В этом сообщении подчеркивалось, что одной оценки анатомической выраженности и распространенности атеросклеротических бляшек в КА недостаточно для определения тактики лечения больного, стратификации риска и прогноза. Оценка функционального состояния стенозов и определение прогноза для конкретного больного может быть выполнена с помощью нагрузочных визуализационных стресс-тестов: стресс-ЭхоКГ, стресс-ОФЭКТ (или сцинтиграфии миокарда), стресс-магнитно-резонансной томографии

(стресс-МРТ), стресс-позитронно-эмиссионной томографии (стресс-ПЭТ). Недостатком стресс-ЭхоКГ является её низкая чувствительность (77-78%) по отношению к ОФЭКТ (86-88%), МТР (89%), ПЭТ (91%), при том, что специфичность является наибольшей (84-85%) и диагностическая точность практически сопо-

ставима с остальными методами визуализации (80%), уступая только ПЭТ (85%).

Несмотря на недостатки стресс-ЭхоКГ, на сегодняшний день данный метод наиболее оправдан для рутинного использования и по доступности и по соотношению эффективность/стоимость (таблица 1).

Таблица 1.

## Сравнение возможностей методов визуализации при диагностике ишемии

Метод	Стресс-ЭхоКГ	ОФЭКТ	МРТ	ПЭТ
Техническая успешность	++	+++	+++	+++
Специфичность	+++	+(+)	++	++(+)
Диагностическая точность	++	+(+)	++(+)	++(+)
• в т.ч. при однососудистом поражении	+	+(+)	++	++
• в т.ч. при поражении ОА	+	+(+)	++(+)	++
• в т.ч. стенозах 50-70%	+	+(+)	++	++
Количественная оценка	+(-)	++	+++	+++
Прогноз	+++	+++	+++	+++
Контраст	-	+	+	-
Лучевая нагрузка	-	+	-	+
Доступность	+++	+(+)	+	+(-)
Стоимость	+++	++(+)	+	+

Примечания: ЭхоКГ – эхокардиография, ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, ПЭТ – позитронная эмиссионная томография, ОА – огибающая артерия.

В докладе рассматриваются следующие пути повышения возможностей стресс-ЭхоКГ.

1. Устранение технических недостатков метода (улучшение качества В-режима – soft, датчики); повышение тренированности оператора, улучшение детекции контура эндокарда – использование эхоконтрастных препаратов).

2. Выбор конкретного стресс-агента, от типа которого зависит техническая успешность теста (физическая нагрузка – 81%, чреспищеводная электростимуляция – 94,5%, добутамин – 94%, дипиридабол 96%) и его чувствительность.

3. Совмещение оценки движения стенок и кровотока.

Дополнение стресс-ЭхоКГ оценкой коронарного резерва (КР) в передней нисходящей артерии (ПНА) и правой коронарной артерии (ПКА) приводит к повышению чувствительности за счет обнаружения регионального дефицита кровотока у лиц с отрицательными результатами по ЭКГ-критериям и критериям нарушения локальной сократимости. Дополнительная оценка КР в

ПНА и ПКА повышает чувствительность стандартного теста за счет улучшения диагностики умеренного однососудистого поражения. Коронарный резерв более 2 у больного с отрицательными результатами стресс-ЭхоКГ расценивается как отсутствие гемодинамически значимого стенозирования магистральных артерий и имеет высокое негативное предсказательное значение.

В докладе **Павлюковой Е.Н. (Томск)**, посвященном клиническому значению оценки механики левого желудочка (ЛЖ) при ИБС, отмечено, что глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении является чувствительным показателем оценки функции ЛЖ после стентирования КА. Глобальная деформация менее -12,6% и снижение скручивания ЛЖ – прогностические критерии постинфарктного ремоделирования ЛЖ, а оценка деформации позволяет дифференцировать активное сокращение сегмента от его пассивного движения (trending).

Еще один доклад этой секции освещал современные тренды радионуклидной диагностики



ИБС (**Завадовский К.В., Томск**). В нем отмечено, что перфузионная сцинтиграфия миокарда (ПСМ) с вазодилататорами обладает чувствительностью 90-91% и специфичностью 75-84% и имеет уровень доказательности 1А в идентификации ишемии миокарда у лиц со средней клинической вероятностью ИБС (ESC 2013). Размер дефекта перфузии наряду с определением ФРК являются показанием для реваскуляризации миокарда. При этом данные ПСМ в большей степени, по сравнению с данными инвазивной КАГ, согласуются с результатами ФРК. Новые тренды сцинтиграфической диагностики ИБС на сегодняшний день заключаются в снижении лучевой нагрузки, улучшении логистики (ускорении обследования пациентов), неинвазивной оценке КР, гибридных технологиях визуализации. Пути снижения лучевой нагрузки видятся в использовании протокола ПСМ с  $^{99m}\text{Tc}$  только на нагрузке (у пациентов с низкой и средней вероятностью ИБС), увеличении времени сбора данных (времени записи) вместо увеличения вводимой активности у пациентов с повышенной массой тела, отказе от двуизотопных протоколов ( $^{201}\text{Tl}/^{99m}\text{Tc}$ ), использовании новых аппаратных и программных средств. Современные гамма-камеры на основе полупроводниковых кадмий-цинк-теллуридных (CZT) детекторов позволяют сократить время исследования (до 3-10 мин), улучшить логистику внутри отделения/учреждения, снизить лучевую нагрузку (до 2,6 МЗв), провести динамическое исследование в томографическом режиме. С точки зрения оценки гемодинамической значимости стенозов КА, позитронно-эмиссионная томография с  $\text{N}2150$  – «золотой стандарт» неинвазивной оценки коронарного кровотока и миокардиального резерва. При этом использование совмещенного перфузионного ОФЭКТ/МСКТ-АГ КА – исследования дает дополнительную информацию о взаимоотношении между пораженными сегментами КА и нарушением миокардиальной перфузии в обеих областях, увеличивая специфичность до 95%, а положительную предсказательную значимость до 77% по сравнению с проведением только МСКТ-АГ (63% и 31%, соответственно,  $p < 0,01$ ).

Также на заседании рассматривались методы контрастного усиления в лучевой патофизиологической оценке коронарного атеросклероза и жизнеспособности миокарда (**Усов В.Ю., Томск**). Аудитории были предоставлены прин-

ципальные критерии визуальной оценки жизнеспособного и нежизнеспособного миокарда по данным ОФЭКТ и МРТ, картина контрастирования в зависимости от остроты и глубины процесса, распространенности и локализации повреждения, бассейна заинтересованной КА. Также показаны особенности контрастирования при атеросклеротическом поражении аорты, накопление парамагнетика в стенке аорты при ее расслоении и при риске формирования диссекции. Современные методы МРТ с контрастированием парамагнетиками позволяют точно, неинвазивно и безопасно оценить тяжесть поражения сердечной мышцы, объем поврежденного и интактного миокарда, сопутствующее поражение аорты и артерий. Рекомендуется максимально широкое внедрение методов контрастной МР-томографии в рутинную кардиологическую практику.

Отдельный симпозиум был посвящен неинвазивной диагностике ИБС.

В докладе **Дуплякова Д.В. (Самара)** рассматривались особенности диагностики стабильной ИБС в России. Основные «болевы́е точки» диагностики ИБС заключаются в низкой доступности визуализирующих методов, низкой распространенности стресс-систем, выполнении исследования врачом функциональной диагностики, недостижении возрастной частоты сердечных сокращений (ЧСС), использовании менее 12-ти отведений ЭКГ, «размытых» критериях положительной пробы, использовании неадекватных ЭКГ – критериев, подмене нагрузочного тестирования холтеровским мониторингом. Довольно часто наблюдается хронотропная некомпетентность – на чистом фоне достижение менее 80% резерва ЧСС; на фоне приема  $\beta$ -блокаторов невозможно достичь 62% резерва ЧСС. Докладчик подчеркивает, что при проведении нагрузочных тестов необходимо учитывать параметры, ассоциируемые с неблагоприятным прогнозом: продолжительность нагрузки - невозможность завершения 2-й ступени по немодифицированному протоколу Bruce ( $< 6,5$  MET) или эквивалентной при велоэргометрии ( $< 100$  Вт); низкая пороговая ЧСС при появлении симптомов – ЧСС менее 120 уд/мин (до 45 лет), ЧСС меньше 100 уд/мин (старше 45 лет) при отмене  $\beta$ -блокаторов; депрессия сегмента ST при ЧСС менее 120 уд/мин, MET менее 6,5 (менее 100 Вт), смещение  $> 2$  мм, продолжительность восстановления ST более 6 мин., депрессия во множе-

ственных отведениях. В заключении докладчик предлагает переходить на оценку ПТВ, что позволит избежать выполнения «лишних» исследований, чаще использовать визуализирующие методики, участие врачей-кардиологов в проведении стресс-тестов, при проведении нагрузочных тестов использовать все параметры, а не только ориентироваться на клинику стенокардии и динамику сегмента ST.

В докладе **Мацкеплишвилли С.Т. (Москва)** рассматривались возможности стресс-ЭхоКГ для диагностики ИБС. Не случайно докладчик назвал стресс-ЭхоКГ диагностическим «гипермаркетом». Ведь данный метод позволяет оценить многие параметры, включая анатомию сердца, состояние миокарда и его функцию, гемодинамику, перфузию миокарда, резерв коронарного кровотока. Стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой или фармакологическими препаратами является высокочувствительным и высокоспецифичным методом выявления индуцируемой ишемии миокарда у пациентов со средней и высокой вероятностью наличия ИБС. Показания для выполнения стресс-ЭхоКГ, включают выявление ишемии миокарда, диагностику жизнеспособности миокарда, определение показаний и оценку результатов лечения, неинвазивную оценку коронарного кровотока и коронарного резерва, стратификацию риска коронарных осложнений перед сосудистыми вмешательствами, выявление остаточной ишемии в ранние сроки после острого ИМ, оценку состояния миокарда у больных с нарушениями ритма, приобретенными пороками сердца, кардиомиопатиями. Основные показатели стресс-ЭхоКГ на которые в первую очередь необходимо обращать внимание: 1) степень диссинергии, указывающая на тяжесть поражения коронарного русла; 2) локализация диссинергии, указывающая на бассейны поражения; 3) время до наступления ишемии как интегральный показатель состояния миокарда и коронарного кровотока; 4) время восстановления; 5) наличие нарушения ритма и гипокинезии при проведении исследования. Также в докладе приведены причины ложно-положительных результатов стресс-ЭхоКГ: 1) при наличии ишемии: спазм в области гемодинамически незначимого стеноза, неадекватная визуализация выраженного стеноза, выраженное снижение КР при наличии небольшого стеноза, кардиомиопатия, гипертрофия миокарда; 2) при отсутствии ишемии:

нарушения ритма и проводимости; изменения гемодинамики, (увеличение ЧСС, гипертензия), гетерогенность сокращения, субъективная ошибка. В одном из исследований у больных с артериальной гипертензией и положительной нагрузочной пробой было показано, что стресс-ЭхоКГ не уступает скинтиграфии миокарда ни по чувствительности (88% и 100%,  $p > 0,05$ ), ни по специфичности (100% и 47%,  $p < 0,01$ ), ни по своей диагностической точности (94% и 70%,  $p < 0,01$ ) [11]. Представлены возможности контрастной стресс-ЭхоКГ: улучшение границ эндокарда позволяет изучить сократительную функцию, визуализировать аневризму ЛЖ, псевдоаневризму ЛЖ; усиление доплеровского сигнала позволяет изучить клапанную патологию, коронарный кровоток и резерв, интракраниальный кровоток; визуализация патологических сбросов (внутрисердечные, внесердечные), оценка перфузии миокарда (ОКС, жизнеспособность миокарда, диагностика и тяжесть ИБС, терапия – гипертрофической кардиомиопатии, доставка генов и лекарств), диагностика внутрисердечных образований (тромбы, опухоли, трабекулы).

Следует отметить, что отсутствие obstructивных поражений КА при КАГ не исключает наличие у больных ИБС, поскольку существует такая форма ИБС, как микрососудистая стенокардия (МСС), которой был посвящен один из симпозиумов конгресса.

В докладе **Соболевой Г.Н. (Москва)** были отражены современные представления о патогенезе и диагностике МСС. По некоторым данным, стенокардия при неизмененных КА встречается у 10-30% больных, подвергнутых КАГ, МСС присутствует у 50-65% этих пациентов [12]. На данный момент МСС является проблемой современного здравоохранения в связи с несовершенной диагностикой, неэффективностью лечения (в 40% случаев), низким качеством жизни пациентов, неясным прогнозом заболевания. Согласно рекомендациям по лечению стабильной ИБС, объективные доказательства микрососудистого заболевания могут быть альтернативно получены при выявлении сниженного резерва коронарного кровотока (ПЭТ, трансторакальная доплер-ЭхоКГ, инвазивные методы) [3]. Критериями диагностики ишемии миокарда и микрососудистой дисфункции (МСД) являются: депрессия сегмента ST на ЭКГ при болях, проведении нагрузочных тестов; преходящие дефекты

перфузии по данным нагрузочной сцинтиграфии миокарда; снижение резерва коронарного кровотока по данным ПЭТ, МРТ, доплер-ЭхоКГ; нарушения метаболизма миокарда, подтвержденные различными методами (ПЭТ, инвазивные, МР-спектроскопия). Фармакологические пробы в диагностике ИБС и МСС проводят с аденозинтрифосфатом (АТФ), который вызывает выраженную вазодилатацию эпикардиальных КА и коронарных микрососудах, провоцируя синдром «обкрадывания». Использование АТФ входит в протокол проведения ОФЭКТ миокарда. Также докладчиком приводятся клинические эффекты никорандила, обладающего кардиопротективным действием за счет открытия АДФ-зависимых калиевых каналов, который полностью воспроизводит защитный эффект ишемического preconditionирования, подготавливая сердце к ишемии. Никорандил улучшает качество жизни пациентов со стабильной ИБС (снижает количество и длительность приступов стенокардии, количество госпитализаций); повышает толерантность к физической нагрузке, с длительным сохранением полученного результата; может заменить нитраты при развитии толерантности к ним; подготавливает сердце к ишемии и улучшает прогноз течения ИБС; купирует приступ стенокардии (в среднем за 5 мин, сублингвально); не влияет на ЧСС и силу сердечных сокращений; положительно влияет на мозговое кровообращение при нарушении мозгового кровообращения; улучшает эндотелиальную функцию у больных с ИБС; улучшает эректильную функцию у больных ИБС; снижает АД на 5-15% (в суточной дозе 20-40 мг); отсутствует синдром отмены (безопасен пропуск приема); не влияет на показатели липидного и углеводного обменов; может назначаться больным ИБС, планирующим операцию. Согласно отечественным рекомендациям никорандил положительно влияет на исходы больных ИБС (класс показаний I, уровень доказательности B), в частности снижает частоту коронарных событий (исследование IONA).

Одним из докладов (**Петрова В.Б., Санкт-Петербург**) был посвящен особенностям болевого синдрома и определению ноцицептивных нарушений у больных с микрососудистой стенокардией. На данный момент рассматривают две основных теории патогенеза МСС: 1) ишемическая – ишемия миокарда вследствие эндотелиальной дисфункции (воспаление, инсулинорезистент-

ность, серотонин, эстрогены, симпатическая активность, генетические нарушения) и сниженного вазодилататорного резерва микроваскулярного русла; 2) неишемическая – нарушения болевой (ноцицептивной) чувствительности («симпатическая денервация миокарда», кортикальные нарушения, подкорковые нарушения, периферические нарушения чувствительности). По результатам оценки особенностей болевого синдрома и возможных патогенетических механизмов его возникновения при МСС автор пришла к выводам: 1) характер болей в грудной клетке при МСС может варьировать от типичных для стенокардии напряжения до атипичного болевого синдрома; 2) при МСС болевой синдром имел существенные взаимосвязи с аффективными (эмоциональными) расстройствами, важную роль играли чувствительные (сенсорные) расстройства; 3) у большинства больных с МСС выявляются высокие уровни личностной и реактивной тревожности и нейротизма, которые связаны с особенностями болевого синдрома и микроваскулярными нарушениями; 4) у пациентов с МСС наблюдаются выраженные клинические проявления вегетативной дисфункции и снижение variability сердечного ритма вследствие повышенной адренэргической активности, которые взаимосвязаны с особенностями болевого синдрома, психологическими характеристиками и МСД; 5) у больных с МСС имеются нарушения ноцицептивной чувствительности в виде снижения болевого порога, имеющего взаимосвязь, с одной стороны, с психологическими факторами и симпатической активностью, с другой стороны – тесные корреляции с повышенным уровнем эндотелина-1.

В докладе **Болдуевой С.А. (Санкт-Петербург)** были представлены новые возможности медикаментозной терапии микрососудистой стенокардии. На сегодняшний день лечение МСС представлено тремя основными блоками (таблица 2): традиционные антиангинальные препараты (статины, аспирин, В-блокаторы, антагонисты Са, нитраты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента), другие препараты (ксантины, никорандил, ранолозин, ивабрадин, имипрамин, заместительная гормональная терапия), альтернативные методы (программа психотерапии, чрескожная нейростимуляция, стимуляция спинного мозга, наружная контрпульсация). Относительно В-блокаторов сделан акцент – это препарат 1-й

Таблица 2.

*Лечение микрососудистой стенокардии (рекомендации ЕОК, 2013 г.)*

Рекомендации	Класс	Уровень
Всем пациентам с целью вторичной профилактики назначение аспирина и статинов	I	B
В-блокаторы как препараты первой линии	I	B
Антагонисты кальция назначают в случае неэффективности В-блокаторов или их полной непереносимости	I	B
И-АПФ или НИКОРАНДИЛ назначать при рефрактерности симптомов	IIb	B
Производные ксантинов или нейростимуляция назначаются при сохранении симптомов на фоне терапии вышеперечисленными препаратами	IIb	B

линии, его эффект связан не только с влиянием на гемодинамику, но и с уменьшением болевой чувствительности, что объясняется подавлением механической и химической стимуляции болевых окончаний в миокарде. Поэтому предпочтение следует отдать препаратам последнего поколения (карведилол, небиволол), обладающим вазодилатирующими свойствами. Эффективность антагонистов Са признаются не всеми исследователями, т.к., несмотря на уменьшение вазоконстрикции микрососудов, перфузия миокарда может ухудшиться из-за развития гипотензии и рефлекторной адренэргической стимуляции. В отношении нитратов данные оказались противоречивыми. В первых исследованиях была показана эффективность нитратов, в последующих многие авторы отметили снижение толерантности к физической нагрузке на фоне терапии нитратами [13]. В других группах препаратов производные ксантинов (аминофиллин) не имели убедительных данных о повышении коронарного резерва; L-аргинин повышает эндотелиальную функцию путем увеличения содержания оксида азота [14]; ранолазин – описаны положительные клинические эффекты и улучшение коронарного резерва [15]; заместительная гормональная терапия приводила к снижению ЧСС и выраженности болевого синдрома, степени ишемии миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ, а также к повышению КР [16]; метформин положительно влияет на функцию микрососудов при выполнении доплеровской флоуметрии сосудов кожи [17]; психотропные препараты показали свое влияние на выраженность болевого синдрома [18]; силденафил – улучшение КР, однако его эффективность еще изучается [12]; ивабрадин – имеются положительные результаты

[19], сохраняет дилатацию КА при физической нагрузке. Также в исследованиях уже имеются данные, что предуктал МВ повышает образование энергии в ишемизированном миокарде, влияет на уровень С-реактивного белка у больных с ишемической кардиомиопатией, влияет на эндотелий-зависимую релаксацию лучевой артерии. Учитывая многофакторное влияние триметазидина на МСС, данный препарат предлагают включить в состав базисной терапии. Несмотря на имеющиеся данные о патогенетических механизмах формирования МСС и подходах к ее лечению, все еще остаются нерешенные проблемы: отсутствуют крупные рандомизированные исследования; отсутствуют унифицированные подходы к диагностике заболевания; отсутствует алгоритм лечения больных МСС; трудности терапии, связанные с тем, что, как правило, нет единственного механизма МСС, их несколько и нужно выделить доминирующий в каждом конкретном случае.

### Заключение

Одной из проблем диагностики ИБС в настоящее время является существенный процент выявления необструктивных поражений коронарных артерий при инвазивной КАГ. В материалах прошедшего Российского конгресса кардиологов пути решения данной проблемы, рассматривались с разных точек зрения – как с помощью улучшения диагностических алгоритмов в первичном звене, так и с использованием высокотехнологических методов диагностики. Кроме того, при отсутствии стенозов крупных КА необходимо помнить о наличии такой особой формы ИБС, как микрососудистая стенокардия.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014;35(37):2541-619.
2. Lucas F.L., Siewers A.E., Malenka D.J., Wennberg D.E. Diagnostic-therapeutic cascade revisited: coronary angiography, coronary artery bypass graft surgery, and percutaneous coronary intervention in the modern era. *Circulation.* 2008;118(25):2797-802.
3. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949-3003.
4. Гайсёнок О.В., Марцевич С.Ю. Определение показаний к проведению коронарографии у пациентов без клинических проявлений заболевания и больных со стабильной стенокардией. *Кардиология.* 2014;10:57-62.  
Gaisenok O.V., Martsevich S.Yu. Determination of Indications for Coronary Angiography in Asymptomatic Patients and Patients With Stable Angina. *Kardiologija.* 2014;10:57-62.
5. Levitt K., Guo H., Wijeyesundera H.C., Ko D.T., Natarajan M.K., Feindel C.M. et al. Predictors of normal coronary arteries at coronary angiography. *Am Heart J.* 2013;166(4):694-700.
6. Ko D.T., Tu J.V., Austin P.C., Wijeyesundera H.C., Samadashvili Z., Guo H. et al. Prevalence and extent of obstructive coronary artery disease among patients undergoing elective coronary catheterization in New York State and Ontario. *JAMA.* 2013;310(2):163-9.
7. Корок Е.В., Сумин А.Н., Синьков М.А., Нагирняк О.А., Чичкова Т.Ю., Барбараш Л.С. Частота выявления интактных коронарных артерий в зависимости от показаний для плановой коронарной ангиографии. *Российский кардиологический журнал* 2016;2(130):52-59.  
Korok E.V., Sumin A.N., Sinkov M.A., Nagirnyak O.A., Chichkova T. Yu., Barbarash L.S. The prevalence of intact coronary arteries in relation with indications for scheduled coronary arteriography. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal* 2016;2(130):52-59.
8. Min J.K., Shaw L.J., Berman D.S. The present state of coronary computed tomography angiography a process in evolution. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55(10):957-65. doi: 10.1016/j.jacc.2009.08.087.
9. Nørgaard B.L., Jensen J.M., Leipsic J. Fractional flow reserve derived from coronary CT angiography in stable coronary disease: a new standard in non-invasive testing? *Eur Radiol.* 2015;25(8):2282-90. DOI: 10.1007/s00330-015-3619-1.
10. Colombo A., Panoulas V.F. Diagnostic coronary angiography is getting old! *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8(1):11-3. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.11.003.
11. Astarita C., Pálincás A., Nicolai E., Maresca F.S., Varga A., Picano E. Dipyridamole-atropine stress echocardiography versus exercise SPECT scintigraphy for detection of coronary artery disease in hypertensives with positive exercise test. *J Hypertens.* 2001;19(3):495-502.
12. Marinescu M.A., Löffler A.I., Ouellette M., Smith L., Kramer C.M., Bourque J.M. Coronary microvascular dysfunction, microvascular angina, and treatment strategies. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8(2):210-20. DOI: 10.1016/j.jcmg.2014.12.008.
13. Russo G., Di Franco A., Lamendola P., Tarzia P., Nerla R., Stazi A. et al. Lack of effect of nitrates on exercise stress test results in patients with microvascular angina. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2013;27(3):229-34. DOI: 10.1007/s10557-013-6439-z.
14. Piatti P., Fragasso G., Monti L.D., Setola E., Lucotti P., Fermo I. et al. Acute intravenous L-arginine infusion decreases endothelin-1 levels and improves endothelial function in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms: correlation with asymmetric dimethylarginine levels. *Circulation.* 2003;107(3):429-36.
15. Tagliamonte E., Rigo F., Cirillo T., Astarita C., Quaranta G., Marinelli U. et al. Effects of ranolazine on noninvasive coronary flow reserve in patients with myocardial ischemia but without obstructive coronary artery disease. *Echocardiography.* 2015;32(3):516-21. DOI: 10.1111/echo.12674.
16. Knuuti J., Kalliokoski R., Janatuinen T., Hannukainen J., Kalliokoski K.K., Koskenvuo J. et al. Effect of estradiol-drospirenone hormone treatment on myocardial perfusion reserve in postmenopausal women with angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2007;99(12):1648-52.
17. Jadhav S., Ferrell W., Greer I.A., Petrie J.R., Cobbe S.M., Sattar N. Effects of metformin on microvascular function and exercise tolerance in women with angina and normal coronary arteries: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(5):956-63.
18. Соболева Г.Н. Эффективность и безопасность применения тиапептина в кардиологической

и общемедицинской практике. Consilium Medicum. 2009;11(10):137-140.

Soboleva G.N. Efficacy and safety of tianeptine in cardiology and general practice. Consilium Medicum. 2009;11(10):137-140.

19. Villano A., Di Franco A., Nerla R., Sestito A.,

Tarzia P., Lamendola P. et al. Effects of ivabradine and ranolazine in patients with microvascular angina pectoris. Am J Cardiol. 2013;112(1):8-13. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.02.045.

*Статья поступила 10.10.2016.*

*Для корреспонденции:*

**Сумин Алексей Николаевич**

650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

Тел. 8(3842) 64-44-61

E-mail: [sumin@kemcardio.ru](mailto:sumin@kemcardio.ru)

*For correspondence:*

**Sumin Alexey**

6, Sosnoviy blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation

Tel. +7 (3842) 64-44-61

E-mail: [sumin@kemcardio.ru](mailto:sumin@kemcardio.ru)



**СЕЛЕКТИВНАЯ ХИМИЧЕСКАЯ АНГИОПЛАСТИКА  
В ЛЕЧЕНИИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ВАЗОСПАЗМА  
ПРИ РАЗРЫВЕ МЕШОТЧАТОЙ АНЕВРИЗМЫ РАЗВИЛКИ  
ПЕРЕДНЕЙ МОЗГОВОЙ АРТЕРИИ**

**А.В. МИРОНОВ<sup>1</sup>, А.Н. КАЗАНЦЕВ<sup>2</sup>, Р.С. ТАРАСОВ<sup>2</sup>, Е.В. РУБАН<sup>1</sup>,  
В.Ю. ХЕРАСКОВ<sup>1</sup>, А.Р. ШАБАЕВ<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения  
«Кемеровский кардиологический диспансер», Кемерово, Россия*

<sup>2</sup>*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,  
Кемерово, Россия*

Представлено клиническое наблюдение успешной химической ангиопластики у пациента 53 лет с субарахноидальным кровоизлиянием на фоне разрыва мешотчатой артериальной аневризмы передней соединительной артерии, осложненного стойким церебральным вазоспазмом. Применение данного метода лечения позволило эффективно стабилизировать церебральную перфузию и предотвратить тяжелое повреждение головного мозга. В результате было достигнуто улучшение клинического состояния пациента с восстановлением уровня сознания и регрессом очаговой неврологической симптоматики.

**Ключевые слова:** церебральный вазоспазм, химическая ангиопластика, нимодипин.

**SELECTIVE CHEMICAL ANGIOPLASTY FOR TREATING CEREBRAL VASOSPASM WITH  
RUPTURED SACCULAR ANEURISM AT BIFURCATION OF THE ANTERIOR CEREBRAL ARTERY**

**A.V. MIRONOV<sup>1</sup>, A.N. KAZANTSEV<sup>2</sup>, R.S. TARASOV<sup>2</sup>,  
E.V. RUBAN<sup>1</sup>, V.YU. HERASKOV<sup>1</sup>, A.R. SHABAEV<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Municipal budgetary healthcare institution «Kemerovo Cardiology Dispensary», Kemerovo, Russia*

<sup>2</sup>*Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases»,  
Kemerovo, Russia*

The present article describes the case of a 53-year-old patient with subarachnoid hemorrhage caused by the rupture of the saccular aneurysms of the anterior communicating artery, complicated by persistent cerebral vasospasm, who has undergone successful chemical angioplasty. This treatment strategy allowed to maintain effective cerebral perfusion and prevent severe brain injury. The improvement of the patient's clinical state resulted in restored consciousness and regressed focal neurological symptoms.

**Keywords:** cerebral vasospasm, chemical angioplasty, nimodipine

**Ведение**

Субарахноидальное кровоизлияние (САК) составляет около 4% всех форм нарушения мозгового кровообращения и встречается от 6 до 19,4 случаев на 100000 населения. Одной из частых причин нетравматического САК является разрыв

артериальной аневризмы (АА) сосудов головного мозга (от 50 до 70%) [1,2,3]. Летальность в первые 2-3 недели при САК на фоне разрыва АА колеблется от 20 до 30%, в течение одного месяца – 46%, инвалидами становятся около 20-30% пациентов [4]. В России САК ежегодно регистрируют не менее чем у 18 тысяч человек. Наиболее часто САК развивается у лиц среднего

и пожилого возраста, на долю больных в возрасте от 40 до 59 лет приходится 42 %, а в возрасте старше 60 лет – 31 % [5].

Сосудистый спазм развивается у всех пациентов при разрыве АА, однако клинические проявления ишемии головного мозга и ствола возникают в 20-30% случаев и в 17% являются причиной смерти пациента [6]. Считается, что вазоспазм обусловлен миогенной реакцией на разрыв сосуда или раздражающим действием крови, излившейся в субарахноидальное пространство. Развившийся вазоспазм лимитирует церебральную перфузию вследствие гиповолемии и расстройства церебральной ауторегуляции, что особенно значимо проявляется в первые 6 дней после кровоизлияния [7]. Отмечаются отёк и десквамация эндотелия, сокращение гладкомышечных клеток с последующим их некрозом и склерозом, разрушение эластических волокон наружной и внутренней эластических мембран, разрушение коллагеновых волокон адвентиции. Подобные морфологические изменения приводят к сужению просвета артерий, изменению эластичных свойств артерии, пристеночному тромбообразованию и в 20 % случаев – полному тромбозу артерий мозга [5].

Внутрипросветная баллонная ангиопластика, несмотря на показанную эффективность, ограничена лишь проксимальным артериальным руслом [22,23,24,25]. Актуальным является изучение эффективности сочетанного применения эндоваскулярных технологий при селективной доставке лекарственных препаратов. По данным зарубежных источников, наиболее эффективным препаратом для профилактики и купирования церебрального вазоспазма остается нимодипин в сочетании с 3Н терапией (triple-h (3-Н) терапия, включающая управляемую гипертензию, гипervолемию и гемодилюцию), что является альтернативой механической ангиопластике [16,17,22,33]. В литературе имеются лишь единичные сообщения об использовании других фармакологических агентов для лечения ангиоспазма (милринон, верапамил, интратекальное введение доноров оксида азота, антагонистов рецепторов эндотелина, ингибиторов фосфодиэстеразы), но их клиническая эффективность до настоящего времени убедительно не продемонстрирована [25,28,29,31]. Применение таких препаратов, как папаверина гидрохлорид внутриартериально уменьшает выраженность спазма в

дистальном русле церебральных артерий, однако возникает риск развития синдрома «обкрадывания», усугубляющего ишемию головного мозга [14,16].

Достижения эндоваскулярной хирургии предоставляют дополнительные возможности в лечении вазоспазма при САК. Так, применение баллонной ангиопластики и внутриартериального селективного введения вазодилататоров вошло в рекомендации по лечению вазоспазма [36]. Одним из способов селективной химической ангиопластики является непрерывное внутриартериальное введение нимодипина при выраженном неврологическом дефиците в результате субарахноидального кровоизлияния (CLINA – Continuous local intra-arterial nimodipine administration) [29]. Баллонная ангиопластика используется только для коррекции проксимального спазма, так как раздувание баллонного катетера в дистальных сегментах церебральных артерий сопряжено с высоким риском разрыва артерии [11].

Целью настоящей публикации стало представление клинического случая успешной химической ангиопластики у пациента 53 лет с САК на фоне разрыва мешотчатой АА передней соединительной артерии.

### Описание клинического случая

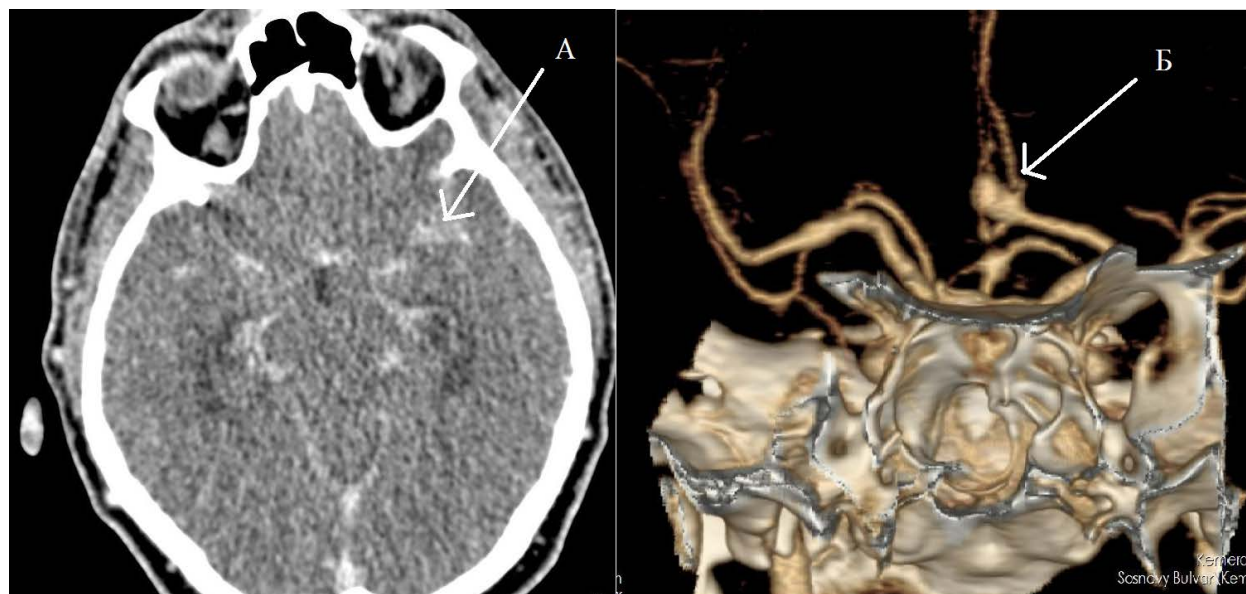
Больной 3., 1963 г. рождения, доставлен бригадой скорой медицинской помощи в приемное отделение Кемеровского кардиологического диспансера с жалобами на выраженную головную боль и головокружение. Заболел остро, за три дня до поступления.

Из анамнеза: пациент много лет страдал артериальной гипертензией без адекватной коррекции, инсультов не было. На момент поступления дыхание спонтанное, гемодинамика стабильная, с тенденцией к гипертензии: сердцебиение ритмичное, 78 уд. в мин., артериальное давление 140/90 мм.рт.ст. Сознание ясное (14 баллов по шкале ком Глазго). Не критичен, ориентирован, команды выполняет. Зрачки D=S. Фотореакция сохранена. Лицо симметричное. Язык по средней линии. Глотание и фонация не нарушены. Сухожильные рефлексы с D=S, коленные D=S. Ригидность затылочных мышц – 6 см. Сила в конечностях D=S.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) головного мозга выявлено

САК с прорывом крови в боковой желудочек (рис. 1). На МСКТ-ангиографии церебральных артерий визуализируется мешотчатая аневризма

развилки левой А1 сегмента передней мозговой артерии (ПМА) и аплазия А1 сегмента правой ПМА (рис. 1).



*А – субарахноидальное кровоизлияние;*

*Б – аневризма развилки А1 сегмента передней мозговой артерии слева.*

**Рисунок 1. МСКТ – ангиография до оперативного вмешательства**

По данным транскраниальной доплерографии (ТКДГ) при поступлении – систолическая скорость кровотока по средней мозговой артерии (СМА) справа – 118 см/с, слева – 105 см/с. Признаков вазоспазма не выявлено. Больной консультирован нейрохирургом – решено выполнить экстренное оперативное лечение в объёме декомпрессивной краниотомии в птериональной области слева, клипирования аневризмы развилки А1 сегмента левой ПМА и установки наружного вентрикулярного дренажа с датчиком внутричерепного давления (ВЧД) в правый боковой желудочек.

На следующие после хирургического лечения сутки больной восстановился до ясного уровня сознания. В динамике по ТКДГ признаков вазоспазма не выявлено (систолическая скорость кровотока по СМА справа – 91 см/с, слева – 95 см/с). Для профилактики развития церебрального вазоспазма больному назначен прием нимодина 60 мг шесть раз в сутки под контролем артериального давления.

Через 3 дня после оперативного вмешательства больной был переведен в отделение нейрохирургии.

На следующий день после перевода отмечено

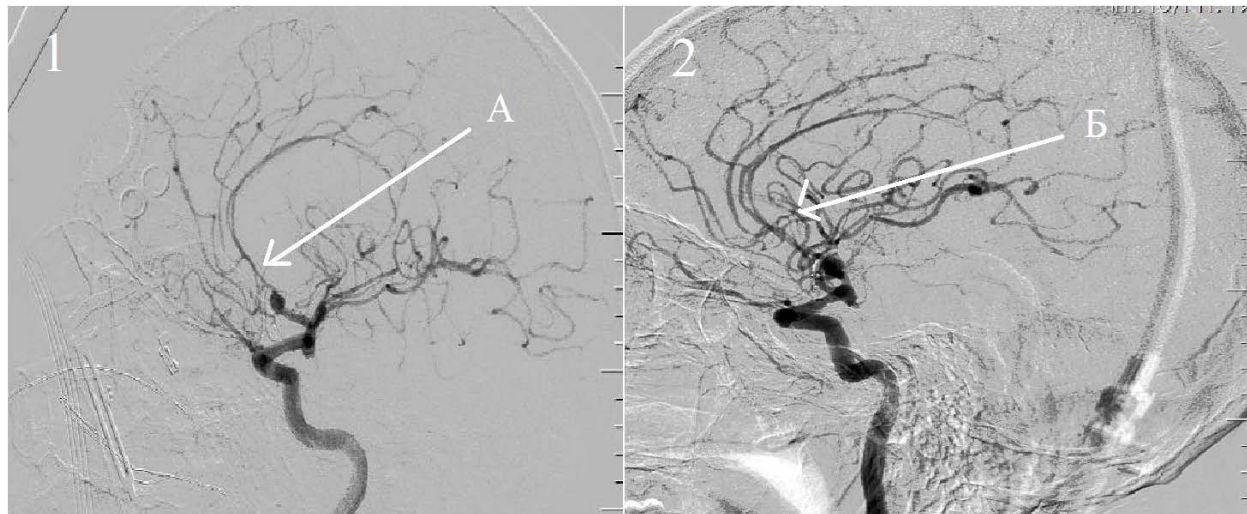
появление беспокойства, возбуждения, сменяющееся сонливостью с последующим угнетением уровня сознания до оглушения. Выполнено ТКДГ, по результатам которого отмечены признаки умеренного церебрального вазоспазма с клиническими проявлениями ишемии по бассейну передних мозговых артерий (систолическая скорость кровотока по СМА справа 181 см/с, слева – 157 см/с, индекс Линдегарда 2,3). Пациент был экстренно переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии. Больной был погружен в барбитуровую кому и переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Было отмечено появление гипертермии до гектических цифр, принято решение о проведении нейропротекции посредством искусственной нормотермии. По данным МСКТ головного мозга очагов вторичной ишемии не выявлено. Продолжена консервативная терапия церебрального вазоспазма.

В динамике развился выраженный вазоспазм (по данным ТКДГ, систолическая скорость кровотока по СМА справа – 176 см/с, слева – 219 см/с, индекс Линдегарда 3,7). С учётом нарастания линейной скорости кровотока на 50 см/с за 24 часа принято решение о проведении церебральной селективной ангиографии, по результатам которой

был выявлен церебральный вазоспазм в бассейне ПМА А2 и СМА в М1, М2 сегментах (рис.2).

Выполнена эндоваскулярная химическая ангиопластика с внутриаартериальным болюсным введением нимодипина в дозировке 5 мг в течении

25 мин. интракраниально во внутреннюю сонную артерию. Учитывая аномалию развития Вилизиева круга – гипоплазия А1 сегмента передней мозговой артерии справа, химическая ангиопластика проводилась фракционно, с учётом ТКДГ.



*А* - наличие вазоспазма в бассейне передних мозговых артерий;  
*Б* – разрешение вазоспазма.

**Рисунок 2. Субтракционная селективная церебральная ангиография до оперативного вмешательства (1) и после (2)**

Выполнена ТКДГ, по результатам которой отмечено появление положительной динамики в виде уменьшения скоростей кровотока (систолическая скорость кровотока по СМА справа – 164 см\с, слева – 167 см\с, индекс Линдегарда 2,7).

В динамике проведена ТКДГ - систолическая скорость кровотока по СМА справа – 234 см\с, слева – 210 см\с, индекс Линдегарда 3,9. Решено повторить селективное введение нимодипина. Процедура проведена по той же методике в двух бассейнах внутренних сонных артерий с положительной рентгенографической картиной и снижением скорости кровотока по данным ТКДГ (систолическая скорость кровотока по СМА справа – 172 см\с, слева – 167 см\с, индекс Линдегарда 3,1). Данная процедура повторялась шестикратно с положительной рентгенографической и доплерографической картиной.

На седьмые сутки после пробуждения больного уровень сознания восстановлен до ясного без очаговой симптоматики. Систолическая скорость кровотока по СМА справа составила 205 см\с, слева – 192 см\с, индекс Линдегарда 3,4, что свидетельствовало о наличии умеренного вазоспазма. Учитывая ясное сознание пациен-

та без очаговой неврологической симптоматики данное исследование интерпретировано как умеренный вазоспазм с компенсированной формой ишемии головного мозга. В последующем отмечено уменьшение скорости кровотока, и через 10 суток с момента проведенной последней химической ангиопластики – систолическая скорость кровотока по СМА справа – 112 см\с, слева – 109 см\с. Признаков вазоспазма не выявлено. Больной переведен в отделение нейрохирургии для дальнейшего консервативного лечения. Выписан в удовлетворительном состоянии на 33 сутки после поступления. В неврологическом статусе: шкала National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) – 1 балл, индекс мобильности Ривердена – 14, модифицированная шкала Ренкина – 1, шкала Бартел – 95, шкала Mini-Mental State Examination (MMSE) – 28 баллов. Нарушения в двигательной сфере отсутствовали.

### Обсуждение

Ангиоспазм, полученный после оперативного вмешательства – клипирования АА, был предсказуемым и влек за собой риск тяжелой ише-



мии головного мозга и выраженного неврологического дефицита [12,13,14,15]. До настоящего времени не разработано эффективных схем для коррекции этого состояния [16].

Эффективность ЗН – терапии не является абсолютной. В данном клиническом случае она применялась в послеоперационном периоде и не профилактировала развитие вазоспазма. Эта тактика отражает необходимость активного поиска альтернативных высокотехнологичных методов лечения церебрального вазоспазма.

Нимодипин является блокатором кальциевых каналов, обладающим прямыми нейропротекторными свойствами (в результате блокировки активности свободных радикалов в митохондриях) и влияющим на вазоконстрикцию, уменьшение высвобождения вазоактивных веществ из эндотелия и тромбоцитов [17,18,19]. В данном клиническом случае его внутриаартериальное, а не пероральное введение показало свою эффективность, что согласуется с результатами зарубежных исследований [20,21,22]. Однако для закрепления положительного результата была необходима многократная инфузия нимодипина, что также нашло отражение в мировой литературе [17,19,20,21,22]. Таким образом, описанное наблюдение указывает на целесообразность применения многократного внутриаартериального болюсного введения нимодипина при выраженном ангиоспазме.

Несмотря на все плюсы, данный вид лечения имеет и ряд ограничений. Нет стандартизированных руководящих принципов для отбора пациентов, начала и продолжительности процедуры, а также для выбора оптимальной дозировки нимодипина, высокая доза которого может вызвать гипотонию и усугубить ишемию головного мозга [20,23,24,25,26]. Кроме того, отсутствуют убедительные доказательства безопасности фармакопластики ангиоспазма нимодипином, т.к. все имеющиеся сообщения основаны на анализе небольших серий случаев в отсутствии рандомизированных исследований по данной проблеме [20,23,24,25,26].

Важно отметить, что данный способ лечения ангиоспазма представляется перспективным, тем не менее, он является дорогостоящим и ресурсоемким, требует специализированных высокотехнологических методов лечения с привлечением мультидисциплинарной команды: нейрохирургов, неврологов, нейрореаниматологов, нейрорадиологов.

## Заключение

Раннее выключение АА из кровотока и своевременная профилактика церебрального вазоспазма является единственным эффективным методом профилактики повторного САК, снижающим вероятность возникновения вторичных ишемических повреждений головного мозга. Представленный метод лечения пациента с тяжелым церебральным вазоспазмом при САК на фоне разрыва АА посредством химической ангиопластики позволил эффективно стабилизировать церебральную перфузию и предотвратить тяжелое повреждение головного мозга. В результате было достигнуто улучшение клинического состояния пациента с восстановлением уровня сознания и регрессом очаговой неврологической симптоматики. Тем не менее, несмотря на показанную в данном клиническом наблюдении и источниках литературы эффективность данного способа лечения, необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований для определения места химической ангиопластики в лечении церебрального вазоспазма при САК, а также оптимальных режимов введения и дозировок лекарственных препаратов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Крылов В.В., Годков И.М., Мятчин М.Ю., Кускова Н.С., Хамидова Л.Т. Клиническая картина и принципы диагностики нетравматических субарахноидальных кровоизлияний вследствие разрыва аневризм головного мозга. В книге: под ред. Крылова В.В. Хирургия аневризм сосудов головного мозга. Т.1. Москва; 2011. с. 42-57.

Krylov V.V., Godkov I.M., Mjatchin M.Ju., Kuskova N.S., Hamidova L.T. Klinicheskaia kartina i principy diagnostiki netravmaticheskikh subarahnoidal'nyh krovoizlijanij vsledstvie razryva anevrizm golovnogo mozga. V knige: pod red. Krylova V.V. Hirurgija anevrizm sosudov golovnogo mozga. T.1. Moskva; 2011. p. 42-57.

2. Лебедев В.В., Крылов В.В., Тиссен Т.П., Халчевский В.М. Компьютерная томография в неотложной нейрохирургии: учебное пособие. М: Медицина; 2005.

Lebedev V.V., Krylov V.V., Tissen T.P., Halchevskij V.M. Komp'juternaja tomografija v neotlozhnoj nejrohirurgii: uchebnoe posobie. M: Medicina; 2005.

3. Li M. H. et al. Large-cohort comparison between three-dimensional time-of-flight magnetic resonance and rotational digital subtraction angiographies in intracranial aneurysm detection // *Stroke*. – 2009. – Т. 40. – №. 9. – С. 3127-3129.
4. Хирургия аневризм сосудов головного мозга. Под ред. Крылова В.В. Том I. Москва; 2011.  
Hirurgija anevrizm sodov glavnogo mozga. Pod red. Krylova V.V. Tom I. Moskva; 2011.
5. Крылов В.В., Природов А.В., Петриков С.С. Нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние: диагностика и лечение. *Болезни сердца и сосудов*. 2008; 1: 52-58.  
Krylov V.V., Prirodov A.V., Petrikov S.S. Netravmaticheskoe subarahnoidal'noe krovoizlijanie: diagnostika i lechenie. *Bolezni serdca i sodov*. 2008; 1: 52-58.
6. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Крылов В. В. Снижение смертности и инвалидности от сосудистых заболеваний мозга в Российской Федерации. *Неврологический вестник. Журнал им. ВМ Бехтерева*. 2007; 39(1): 128-133.  
Gusev E. I., Skvorcova V. I., Krylov V. V. Snizhenie smernosti i invalidnosti ot sodudistyh zabelevanij mozga v Rossijskoj Federacii. *Nevrologicheskij vestnik. Zhurnal im. VM Behtereva*. 2007; 39(1): 128-133.
7. Keyrouz S.G., Diring M.N. Clinical review: Prevention and therapy of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Crit Care*. 2007; 11(4): 220.
8. Tanaka K., Minami H., Kota M., Kuwamura K., Kohmura E. Treatment of cerebral vasospasm with intra-arterial fasudil hydrochloride. *Neurosurgery*. 2005; 56 (2): 214-223.
9. Белоконь О.С., Можейко Р.А., Слетов А.А. Результаты рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения больных с геморрагическим инсультом аневризматической этиологии в условиях стационара. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016; 11 (1): 90-92.  
Belokon' O.S., Mozhejko R.A., Sletov A.A. Rezul'taty rentgenendovaskuljarnyh metodov diagnostiki i lechenija bol'nyh s gemorragicheskim insul'tom anevrizmaticheskoj jetilogii v uslovija stacionara. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. 2016; 11 (1): 90-92.
10. Komotar R. J., Zacharia B.E., Otten M.L., Mocco J., Lavine S.D. Controversies in the endovascular management of cerebral vasospasm after intracranial aneurysm rupture and future directions for therapeutic approaches. *Neurosurgery*. 2008; 62 (4): 897-907.
11. Крылов В.В., Природов А. В., Кузнецова Т. К. Хирургические методы профилактики и лечения сосудистого спазма у больных после разрыва аневризмы сосудов головного мозга. *Нейрохирургия*. 2014; 1: 104-115. Krylov V.V., Prirodov A. V., Kuznecova T. K. Hirurgicheskie metody profilaktiki i lechenija sodudistogo spazma u bol'nyh после razryva anevrizmy sodov glavnogo mozga. *Nejrohirurgija*. 2014; 1: 104-115. [In Russ].
12. Петриков В.А., Котляревский Ю.А. Наш опыт эндоваскулярного лечения «проблемных» аневризм. *Эндоваскулярная нейроинтервенционная хирургия*. 2013; 3 (5): 29 – 33.  
Petrikov V.A., Kotljarevskij Ju.A. Nash opyt jendovaskuljarnogo lechenija «problemnyh» anevrizm. *Jendovaskuljarnaja nejrointenzionnaja kirurgija*. 2013; 3 (5): 29 – 33.
13. Kassell N F, Sasaki T, Colohan A R, Nazar G. Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1985;16(4): 562–572.
14. Yong-fei L., Han-Cheng Q., Juan S., Wei-Jian J. Drug treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage following aneurysms. *Chinese Neurosurgical Journal*. 2016; 2: 4.
15. Володюхин М.Ю., Шпанер Р.Я., Опыт лечения сосудистого спазма у пациентов в остром периоде субарахноидального кровоизлияния. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2014; 8 (3-3): 62-65.  
Volodjuhin M.Ju., Shpaner R.Ja., Opyt lechenija sodudistogo spazma u pacientov v ostrom periode subarahnoidal'nogo krovoizlijanija. *Diagnosticheskaja i intervencionnaja radiologija*. 2014; 8 (3-3): 62-65.
16. Amanda Tarabini Fraticelli, Bernard P. Cholley Milrinone for the Treatment of Cerebral Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2008; 39: 893-898.
17. Alessandra Biondia, Giuseppe K. Ricciardi Intra-Arterial Nimodipine for the Treatment of Symptomatic Cerebral Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Preliminary Results. *AJNR*. 2004; 25: 1067-1076.
18. Rasmussen G, Bergholdt B, Dalh B, Sunde N, Cold G, Voldby B. Effect of nimodipine on cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurologica*



Scandinavica. 1999; 99:182–186.

19. Feigin VL, Rinkel GJ, Algra A, Vermeulen M, van Gijn J Calcium antagonists in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurology*. 1998; 50: 876–883.

20. Logallo N., Lundervik M., Bøthun Continuous Local Intra-Arterial Nimodipine for the Treatment of Cerebral Vasospasm. *J Neurol Surg Rep*. 2015 Jul; 76(1): e75–e78.

21. Kunze E., Pham M., Value of Perfusion CT, Transcranial Doppler Sonography, and Neurological Examination to Detect Delayed Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Radiol Res Pract*. Jan 2012; 2012: 231206.

22. V. Gupta, G. Goel. E-025 continuous intra arterial dilatation with combination of nimodipine and milrinone in severe and refractory vasospasm.

JNIS. Jul 2015; 7: A53.

23. Ott S., Jedlicka S., Wolf S.. et al. Continuous selective intra-arterial application of nimodipine in refractory cerebral vasospasm due to aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 970741.

24. Mayer T. E., Dichgans M., Straube A., et al. Continuous intra-arterial nimodipine for the treatment of cerebral vasospasm. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008; 31(6):1200–1204.

25. Musahl C., Henkes H., Vajda Z, Coburger J., Hopf N. Continuous local intra-arterial nimodipine administration in severe symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2011; 68(6):1541–1547.

26. Wolf S., Martin H., Landscheidt J.F., Rodiek S.O., Schürer L., Lumenta C.B. Continuous selective intraarterial infusion of nimodipine for therapy of refractory cerebral vasospasm. *Neurocrit Care*. 2010; 12(3):346–351.

27. Durrant J. C., Hinson H. E. Rescue Therapy for Refractory Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage. *Current neurology and neuroscience reports*. 2015; 15 (2): 1-8.

28. Dorhout Mees S M., Rinkel G. J., Feigin

V. L. et al. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 18(3): CD000277.

29. Musahl C. et al. Continuous local intra-arterial nimodipine administration in severe symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2011; 68(6): 1541-1547.

30. Eskridge J.M., McAuliffe W., Song J.K., Deliganis A.V., Newell D.W., Lewis D.H., Mayberg M.R., Winn H.R. Balloon angioplasty for the treatment of vasospasm: Results of first 50 cases. *Neurosurgery*. 1998; 42: 510–516.

31. Muizelaar J.P., Zwienerberg M., Rudisill N.A., Hecht S.T. The prophylactic use of transluminal balloon angioplasty in patients with fisher grade 3 subarachnoid hemorrhage: A pilot study. *J Neurosurg*. 1999; 91: 51–58.

32. Feng L., Fitzsimmons B.F., Young W.L., et al. Intraarterially administered verapamil as adjunct therapy for cerebral vasospasm: safety and 2-year experience. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002; 23:1284–1290

33. Arakawa Y., Kikuta K., Hojo M., Goto Y., Ishii A., Yamagata S. Milrinone for the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: report of seven cases. *Neurosurgery*. 2001; 48: 723–728.

34. Chow M., Dumont A.S., Kassell N.F., Endothelin receptor antagonists and cerebral vasospasm: an update. *Neurosurgery*. 2002; 51: 1333–1342

35. Pandey A., Bunney A., Mechanical and chemical angioplasty for sah induced cerebral vasospasm: experience at the university of Michigan 1997–2005. *JNIS*. Jul 2011; 3: A36.

36. Connolly E. S. et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*. 2012; 43 (6): 1711-1737.

*Статья поступила 12.09.2016.*

*Для корреспонденции:*

**Тарасов Роман Сергеевич**

650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

Тел. 8 (3842) 64-18-06

E-mail: tarars@kemcardio.ru

*For correspondence:*

**Tarasov Roman**

6, Sosnoviy blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation

Tel. +7 (3842) 64-18-06,

E-mail: tarars@kemcardio.ru

## ВЕРИФИКАЦИЯ БЛОКА МИТРАЛЬНОГО ИСТМУСА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЕДИНСТВЕННОГО КАТЕТЕРА

С.Е. МАМЧУР, Е.А. ХОМЕНКО, Н.С. БОХАН, М.П. РОМАНОВА, Т.Ю. ЧИЧКОВА

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

## MITRAL ISTHMUS BLOCK VERIFICATION USING A SINGLE CATHETER

S.E. MAMCHUR, E.A. KHOMENKO, N.S. BOKHAN, M.P. ROMANOVA,  
T.YU. CHICHKOVA

*Federal state budgetary scientific institution  
'Research institute for complex issues of cardiovascular diseases', Kemerovo, Russia*

Представлен клинический случай электрофизиологического исследования и катетерной абляции правопредсердного трепетания у пациентки, ранее перенесшей радиочастотную абляцию левостороннего бокового дополнительного пути проведения. Описана техника верификации блока проведения через митральный истмус с использованием единственного электрода, позволяющая отказаться от ненужной транссептальной пункции, катетеризации дополнительной центральной вены и использования лишнего катетера.

**Ключевые слова:** трепетание предсердий, митральный истмус.

The report describes the case of electrophysiological study and catheter ablation of right atrial flutter in patient undergone left lateral accessory pathway ablation. The technique of mitral isthmus block verification using a single catheter is described. This technique allows refusing unnecessary transseptal puncture, additional central vein catheterization and use of extra catheter.

**Keywords:** atrial flutter, mitral isthmus.

«Левопредсердный» истмус был впервые описан Luria et al. [9]. Авторы указали на феномен возникновения внутрипредсердного блока проведения у пациентов, подвергающихся радиочастотной абляции (РЧА) левосторонних парietальных дополнительных путей проведения. Он проявлялся увеличением локального венатрикулоатриального времени проведения на коронарном синусе (КС) и изменением последовательности предсердной активации. На этом основании они предположили, что механизмом такого блока является повреждение перешейка между фиброзным кольцом митрального клапана и устьем левой нижней легочной вены, аналогичного кавотрикуспидальному истмусу в правом предсердии.

В течение последних лет катетерная РЧА митрального истмуса (МИ) стала распространенной процедурой в связи с ростом числа случаев постабляционного трепетания предсердий с перимитральным риентри [2, 13]. При этом многие исследователи подчеркивают, что успех процедуры в первую очередь зависит от того, создан ли полный двунаправленный блок через линию МИ, а неполный блок, напротив, может обладать проаритмогенными свойствами [10, 11, 12, 14]. Поэтому в экспертном консенсусе HRS/EHRA/ECAS в качестве конечной точки абляции рекомендовано добиваться трансмурального повреждения, обеспечивающего двунаправленный блок проведения через линию абляции [8].

В качестве метода верификации двунаправленного блока проведения через МИ чаще всего применяется дифференциальная стимуляция с использованием двух катетеров, один из которых устанавливается в коронарный синус проксимальнее линии блока, другой – в левое предсердие дистальнее линии блока, обычно в ушко [5, 8]. В одной из работ указывается на то, что специфичность дифференциальной стимуляции при оценке блока кавотрикуспидального истмуса составляет всего 75% [5]. При этом авторы в обсуждении считают «золотым стандартом» верификации блока кавотрикуспидального истмуса (КТИ) использование многоэлектродных катетеров, повторяющих своей формой контур трехстворчатого клапана, например, Halo. В этом случае о наличии или отсутствии истмус-блока судят по последовательности активации катетера Halo на фоне стимуляции с противоположной стороны от линии истмуса. Как и при прочих процедурах аблации, при РЧА МИ электрограммы КС используются как суррогат эндокардиальных электрограмм ЛП, хотя активация КС может неполностью соответствовать активации рядом расположенного предсердного миокарда, отличаясь как амплитудой, так и продолжительностью. Иногда сигналы могут быть многокомпонентными или фракционированными, поэтому необходим их подробный визуальный анализ и дискриминация локальной активации КС от предсердного farfield [6]. В настоящей статье представлен случай использования единственного катетера, устанавливаемого в КС для верификации блока проведения через МИ. При этом использовалась методология анализа электрограмм, аналогичная таковой при применении катетера Halo в правом предсердии.

Пациентка В., 48 лет, обратилась в поликлинику кардиологического диспансера с жалобами на внезапно возникающие эпизоды учащенного ритмичного сердцебиения, не купирующиеся вагусными пробами. В анамнезе – катетерная РЧА левостороннего бокового пучка Кента по поводу скрытого синдрома WPW, пароксизмальной ортодромной тахикардии. В наличии имеются пленки ЭКГ, записанные бригадами скорой помощи, на которых регистрируется как типичное, так и атипичное трепетание предсердий. Определены показания к проведению внутрисердечного электрофизиологического исследования (ЭФИ) и РЧА.

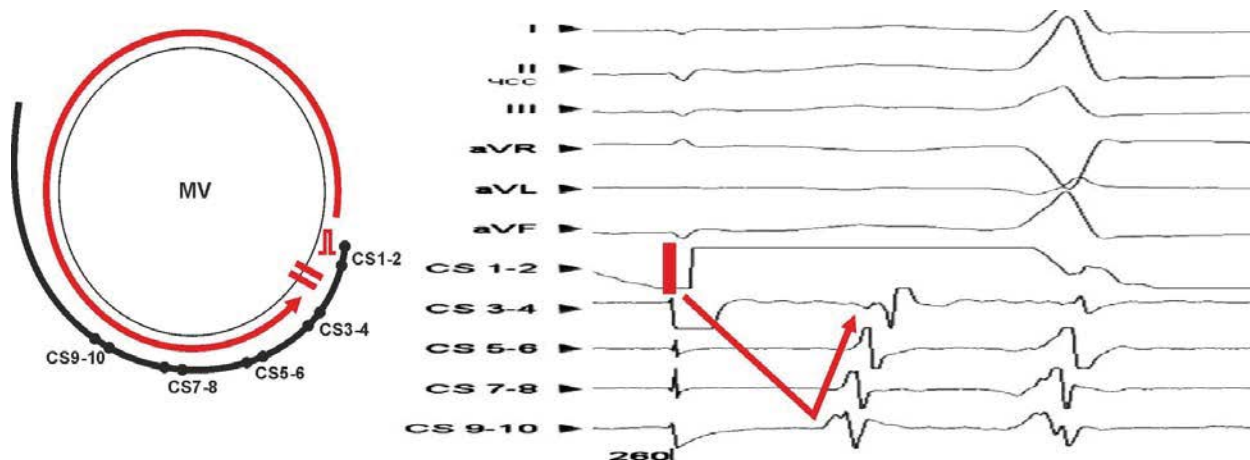
Пациентка поступила на ЭФИ на фоне синусового ритма. Учитывая наличие двух видов трепетания, нельзя было исключить, что механизмом

одного из них может быть перимитральный риентри, поскольку случаи радиочастотного повреждения МИ при РЧА левосторонних пучков Кента, в том числе сопровождающегося замедлением проведения без полного блока истмуса – явление, описанное в литературе [1, 3, 4, 7]. Поэтому первым этапом ЭФИ была установка десятиполюсного катетера в коронарный синус таким образом, чтобы его дистальная пара электродов находилась дистальнее предполагаемой локализации линии блока МИ. Далее была выполнена асинхронная стимуляция различных пар электродов данного катетера. Анализ последовательности активации КС на фоне такого стимуляционного маневра позволил верифицировать блок проведения через МИ и исключить вероятность перимитрального риентри в качестве механизма трепетания (рисунки 1-3).

После этого было измерено время проведения через КТИ, составившее 85 мс, и спровоцировано трепетание предсердий, которое на поверхностной ЭКГ выглядело как типичное. В правое предсердие установлен катетер Halo, по характеру активации которого сделан вывод о наличии типичного (против часовой стрелки) правопредсердного трепетания. Спровоцировать второй вид трепетания, зарегистрированного на ранее записанных пленках ЭКГ, не удалось. Выполнена РЧА КТИ, на фоне которой трепетание купировано. При контрольном ЭФИ время проведения по КТИ составило 180 мс, а последовательность активации на катетере Halo при стимуляционных маневрах свидетельствовала о наличии двунаправленного блока проведения по КТИ.

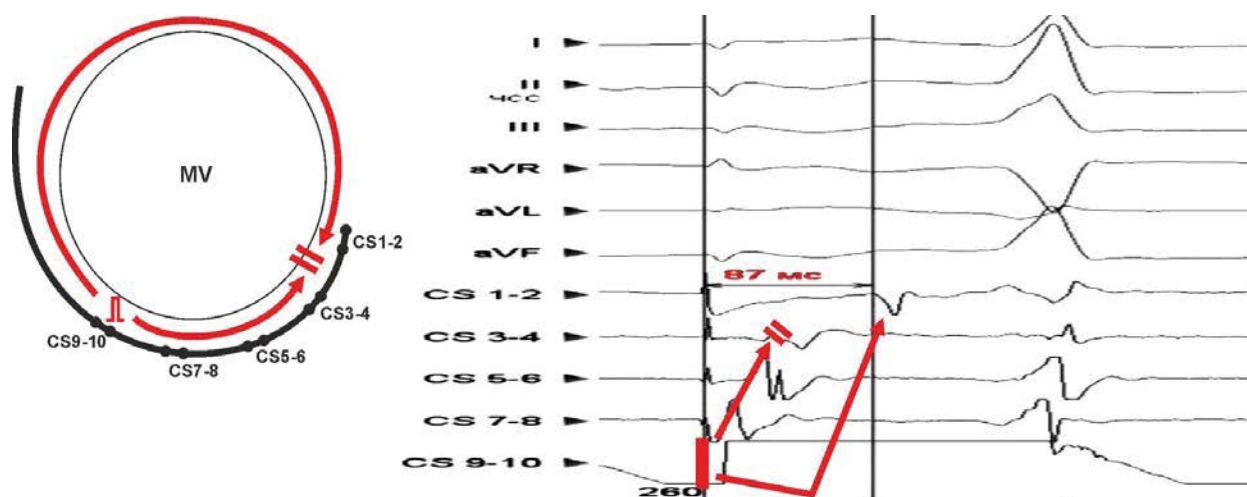
На третьи сутки после процедуры пациентка выписана, и в течение последующего года наблюдения субъективно и клинически пароксизмы тахикардии не повторялись.

В описанном случае удалось верифицировать блок проведения через МИ с использованием единственного катетера, установленного в коронарный синус. Хороший клинический эффект от выполненной в дальнейшем процедуры подтвердил правильность выбранной тактики. Ее польза может быть сомнительна при выполнении первичной процедуры РЧА МИ, особенно в случае, когда катетер не может быть введен в КС достаточно дистально. Однако в тех случаях, когда возникает необходимость в верификации истмус-блока при повторных процедурах ЭФИ и РЧА, ее применение позволяет отказаться от ненужной транссептальной пункции, катетеризации дополнительной вены и использования лишнего катетера.



**Рисунок 1.** Схема установки диагностического катетера в коронарный синус в левой косо́й проекции (слева) и фрагмент ЭФИ при стимуляции дистальной пары электродов (справа).

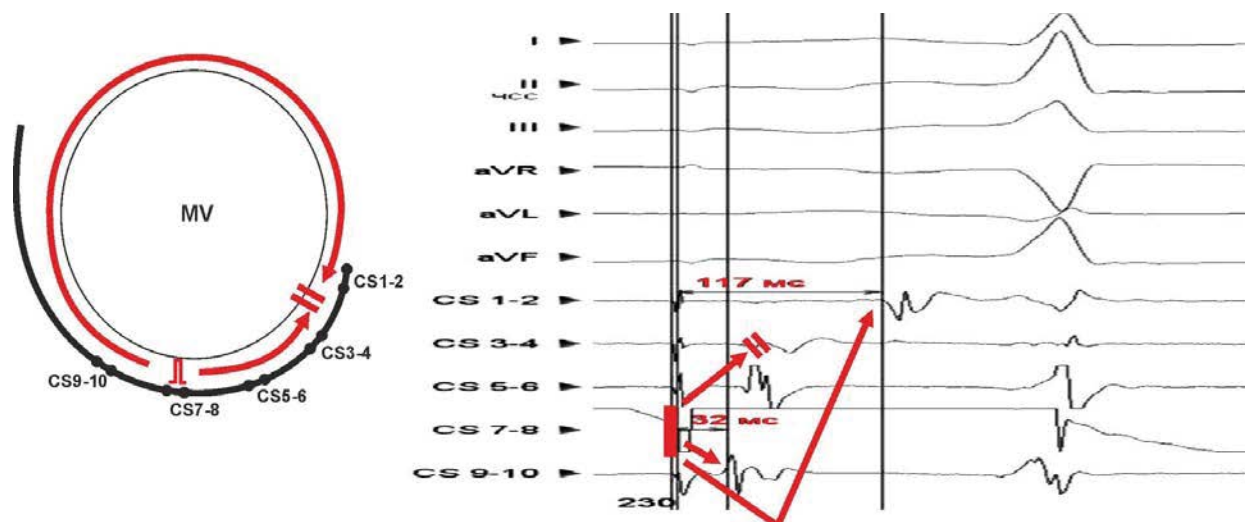
Пара электродов CS 1-2 заведена дистальнее линии предполагаемого блока. Ее стимуляция приводит к ортодромной активации проксимальных четырех пар электродов с большой задержкой по отношению к стимулу, поскольку ЛП активируется против часовой стрелки из-за блока проведения между дистальной парой электродов и остальными. I, II, III, aVR, aVL, aVF – отведения поверхностной ЭКГ; CS 1-2 – CS 9-10 – биполярные электрограммы с катетера, установленного в коронарный синус; MV – митральный клапан.



**Рисунок 2.** Схема установки диагностического катетера в коронарный синус в левой косо́й проекции (слева) и фрагмент ЭФИ при стимуляции проксимальной пары электродов (справа).

Пара электродов CS 9-10 находится гораздо проксимальнее линии предполагаемого блока. Ее стимуляция приводит к возникновению двух фронтов активации ЛП, распространяющихся в обе стороны от места стимуляции. При этом ортодромный фронт (против часовой стрелки) блокируется между парами электродов CS 3-4 и CS 1-2. Дистальная пара электродов активируется антидромно с большой задержкой (87 мс) после того, как произошла активация всего ЛП по часовой стрелке. Обозначения те же, что на рисунке 1.





**Рисунок 3. Схема установки диагностического катетера в коронарный синус в левой косой проекции (слева) и фрагмент ЭФИ при стимуляции одной из средних пар электродов (справа).**

Имеется два фронта (по часовой стрелке и против нее) с быстрой активацией в обе стороны соседних пар электродов и отсроченной антидромной активацией дистальной пары. При этом интервал St-A на дистальной паре (117 мс) длиннее, чем при стимуляции проксимальной пары электродов, из-за того, что фронту активации приходится преодолевать большее расстояние до дистального полюса от средних электродов, чем от проксимального, как представлено на рисунке 2. Обозначения те же, что на рисунке 1.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Adenosine can improve the intra-atrial conduction block along the mitral an-nulus during accessory pathway ablation T. Yamada [et al.] *Europace* 2008. Vol. 10(3). P. 303-305.
2. Atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation of atrial fi-brillation: mechanistic insights, results of catheter ablation, and risk factors for recurrence S. Chae [et al.] *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 50. P. 1781-1787.
3. Block of the mitral-pulmonary isthmus during ablation of a single left-sided accessory pathway causing different patterns of retrograde atrial activation J.T. de Vasconcelos [et al.] *Arq. Bras. Cardiol.* 2002. Vol. 78(5). P. 497-509.
4. Bulava A., Hanis J., Sitek D. Mitral isthmus conduction block: intriguing result of radiofrequency catheter ablation for a left concealed accessory pathway *Eu-ropace* 2010. Vol. 12(4). P. 579-581.
5. Differential pacing for distinguishing block from persistent conduction through an ablation line D. Shah [et al.] *Circulation* 2000. Vol. 102. P. 1517-1522.
6. Electrical conduction between the right atrium and the left atrium via the mus-culature of the coronary sinus M. Antz [et al.] *Circulation* 1998. Vol. 98. P. 1790-1795.
7. Evidence for an incomplete mitral isthmus block after failed ablation of a left postero-inferior concealed accessory pathway A. Bortone [et al.] *Europace* 2006. Vol. 8(6). P. 434-437.
8. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical abla-tion of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American Col-lege of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Socie-ty of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bod-ies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm As-sociation, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society H. Calkins [et al.] *Europace* 2007. Vol. 9. P. 335-379.
9. Intra-atrial conduction block along the mitral valve annulus during accessory pathway ablation: evidence for a left atrial «isthmus» D.M. Luria [et al.] *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2001. Vol. 12(7). P. 744-749.
10. Left atrial linear lesions are required for

successful treatment of persistent atrial fibrillation S. Knecht [et al.] Eur. Heart J. 2008. Vol. 29(19). P. 2359-2366.

11. Left mitral isthmus ablation associated with PV Isolation: long-term results of a prospective randomized study G. Fassini [et al.] J. Cardiovasc. Electro-physiol. 2005. Vol. 16(11). P. 1150-1156.

12. Linear cryoablation of the left atrium versus pulmonary vein cryoisolation in patients with permanent atrial fibrillation and valvular heart disease: correlation of electroanatomic mapping and long-term clinical results F. Gaita [et al.] Circulation 2005. Vol. 111(2). P. 136-142.

13. Prevalence, mechanisms, and clinical significance of macroreentrant atrial tachycardia during and following left atrial ablation for atrial fibrillation A. Chugh [et al.] Heart Rhythm 2005. Vol. 2. P. 464-471.

14. Substrate modification combined with pulmonary vein isolation improves outcome of catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation: a prospective randomized comparison S. Willems [et al.] Eur. Heart J. 2006. Vol. 27(23). P. 2871-2878.

*Статья поступила 17.08.2016.*

*Для корреспонденции:*

**Мамчур Сергей Евгеньевич**

650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

Тел. 8 (3842) 64-35-38

E-mail: mamchse@kemcardio.ru

*For correspondence:*

**Mamchur Sergey**

6, Sosnoviy blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation

Tel. +7 (3842) 64-35-38

E-mail: mamchse@kemcardio.ru



## ПАРАГИСИАЛЬНЫЙ ТРАКТ МАХАЙМА

**С.Е. МАМЧУР, Е.А. ХОМЕНКО, Н.С. БОХАН, М.П. РОМАНОВА, Т.Ю. ЧИЧКОВА**

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

## PARAHISIAN MAHAIM FIBER

**S.E. MAMCHUR, E.A. KHOMENKO, N.S. BOKHAN, M.P. ROMANOVA,  
T.YU. CHICHKOVA**

*Federal state budgetary scientific institution 'Research institute for complex  
issues of cardiovascular diseases', Kemerovo, Russia*

Представлен клинический случай электрофизиологического исследования редкого феномена – «короткого» атриовентрикулярного тракта Махайма парагисимальной локализации.

**Ключевые слова:** тракты Махайма, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта

The report describes the case of electrophysiological study of rare 'short' atrioventricular parahisian Mahaim fibre.

**Keywords:** Mahaim fibers, Wolff-Parkinson-White syndrome.

В 1938 г. I. Mahaim впервые описал проводящие тракты, соединявшие, по его мнению, атриовентрикулярный узел с желудочковым миокардом [5]. Пациенты с такими трактами имеют редкую разновидность синдрома предвозбуждения желудочков, характеризующегося медленным декрементным антеградным проведением по тракту с минимальными признаками преэкситации, и чаще всего, отсутствие по ним ретроградного проведения. На фоне антидромной тахикардии, напротив, наблюдается полная преэкситация с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса.

При последующих интраоперационных исследованиях было установлено, что тракты Махайма являются либо атриофасцикулярными, либо, реже, атриовентрикулярными соединениями [6, 7].

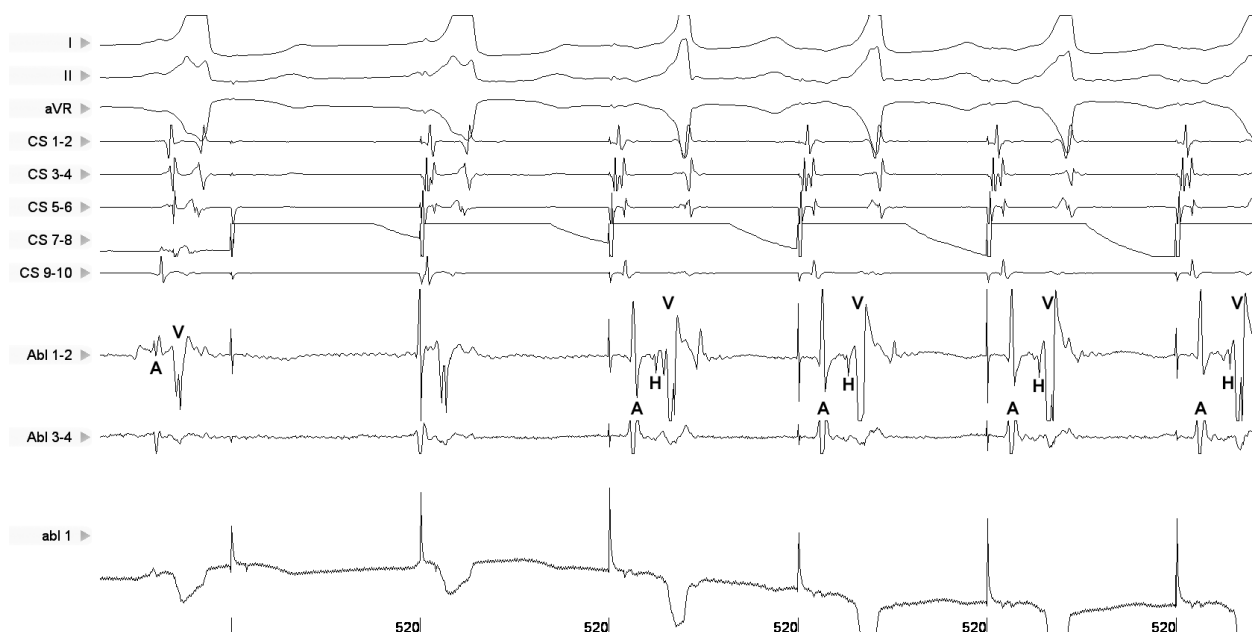
Главным электрофизиологическим отличием трактов Махайма от пучков Кента является

декрементный характер проведения по ним, подобно нормальному атриовентрикулярному соединению [8]. В статье представлен клинический случай электрофизиологического исследования у бессимптомного пациента, имеющего атриовентрикулярный (АВ) тракт Махайма редкой локализации.

Пациент Р., 17 лет, обратился в поликлинику кардиологического диспансера в связи с обнаруженными на ЭКГ признаками «феномена» Вольфа-Паркинсона-Уайта –  $\delta$ -волной. Данные изменения были обнаружены во время прохождения медицинского осмотра при поступлении в военное авиационное училище. Поэтому, несмотря на отсутствие симптоматики пароксизмальной тахикардии, определены показания IIА класса к выполнению внутрисердечного электрофизиологического исследования и катетерной радиочастотной абляции [3].

При выполнении ЭФИ выявлено, что дополнительное предсердно-желудочковое соединение (ДПЖС) демонстрирует характерное для трактов Махайма декрементное антеградное проведение (рисунок 1). При этом оказалось, что непрерывная электрическая активность локализуется в области пучка Гиса, хотя типичным метом локализации трактов Махайма является

париетальный сегмент АВ борозды. При асинхронной стимуляции правого желудочка (ПЖ) над сухожилием Тодаро, то есть в области быстрого пути АВ проведения, регистрировался «гисоподобный» потенциал, который расценен как спайк Махайма, из-за длинного интервала М-А (рисунок 2).

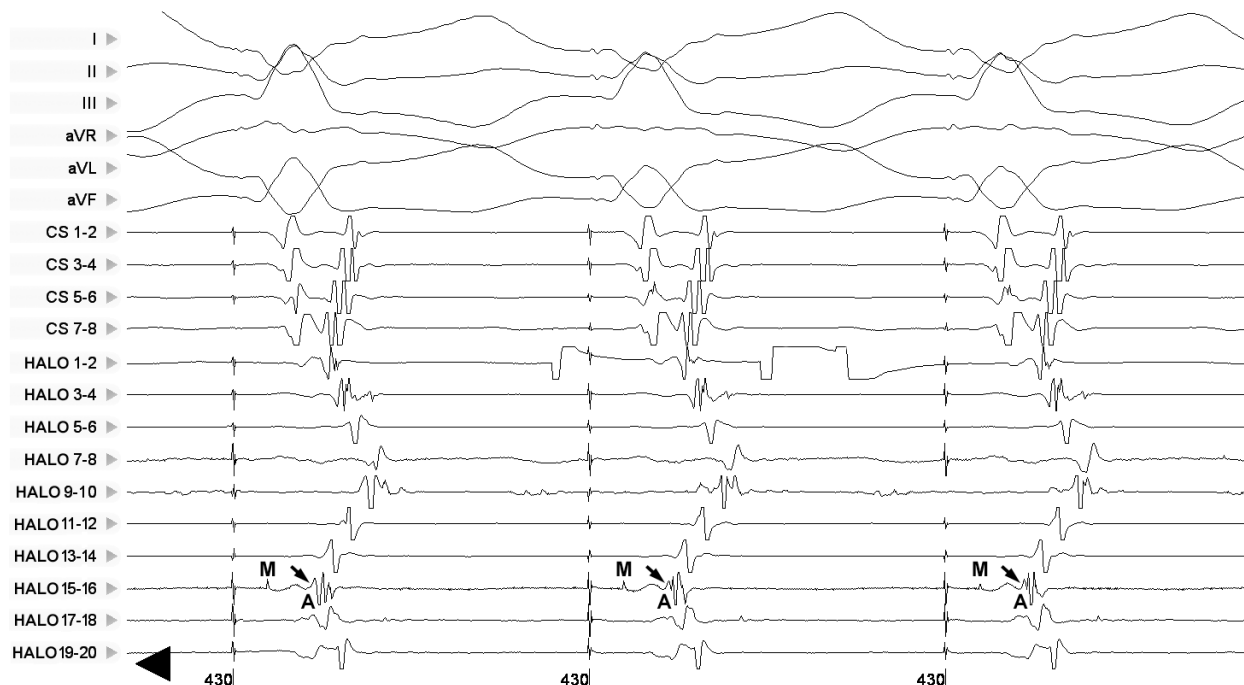


**Рисунок 1.** Декрементное антеградное проведение по тракту Махайма.

На первом комплексе отмечается выраженная преэкситация (интервал А-δ – 57 мс), короткий интервал А-V (74 мс), феномен обнуления интервала Н-V, на монополярной электрограмме – комплекс типа PQS. Далее следует асинхронная стимуляция из проксимального сегмента коронарного синуса с циклом 520 мс, и второй комплекс является сливным, поэтому он не анализируется. Начиная с третьего комплекса наблюдается прирост интервала А-Н, что свидетельствует о декрементном проведении по АВ узлу. При этом преэкситация несколько уменьшается, но сохраняется интервал А-δ – 120 мс, А-V – 140 мс, появляется спайк пучка Гиса (Н-V – 25 мс). Это свидетельствует о том, что ДПЖС также обладает декрементными свойствами. I, II, aVR – отведения поверхностной ЭКГ; CS 1-2 – CS 9-10 – биполярные электрограммы с катетера, установленного в коронарном синусе; Abl 1-2 – Abl 3-4 – биполярные электрограммы с аблационного катетера, установленного в области пучка Гиса; abl 1 – монополярная электрограмма с аблационного катетера.

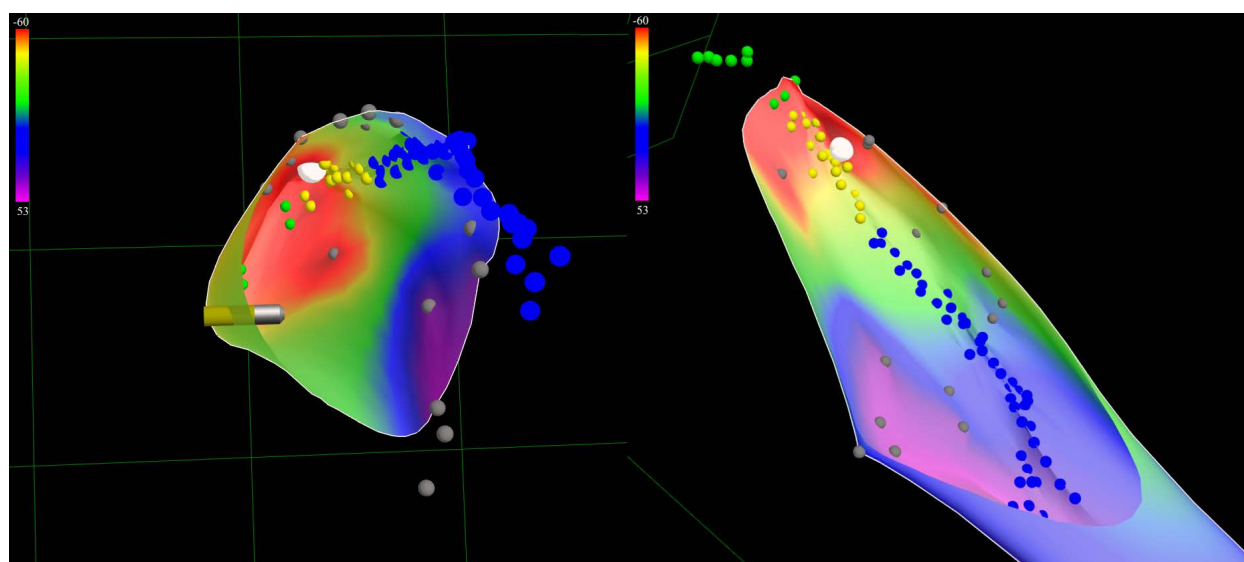
Поскольку чаще всего тракты Махайма являются атриофасцикулярными и внедряются своим желудочковым концом в дистальные разветвления правой ножки пучка Гиса, выполнено картирование ПЖ на фоне синусового ритма с преэкситацией в надежде выполнить абляцию желудочкового конца ДПЖС на безопасном расстоянии от пучка Гиса. Однако наиболее ранняя активация ПЖ регистрировалась в непосредственной близости от ветвящегося сегмента пучка Гиса (рисунок 3). Таким образом, тракт Махайма оказался коротким атриоventрикулярным, а не атриофасцикулярным. Поэтому решено выполнить РЧА предсердного конца тракта Махайма на синусовом ритме, тем

более что на уровне атриоventрикулярной борозды был локализован участок, где при компрессии катетером исчезала преэкситация без нарушений проведения по нормальному атриоventрикулярному соединению (рисунок 4). После воздействия отмечено возникновение вентрикулоатриальной диссоциации (рисунок 5). Это свидетельствовало о том, что исходно тракт Махайма являлся единственным путем вентрикулоатриального проведения, хотя ретроградное проведение нетипично для трактов Махайма. Регистрировавшийся до абляции потенциал, имитирующий спайк пучка Гиса, таким образом, действительно был потенциалом Махайма.



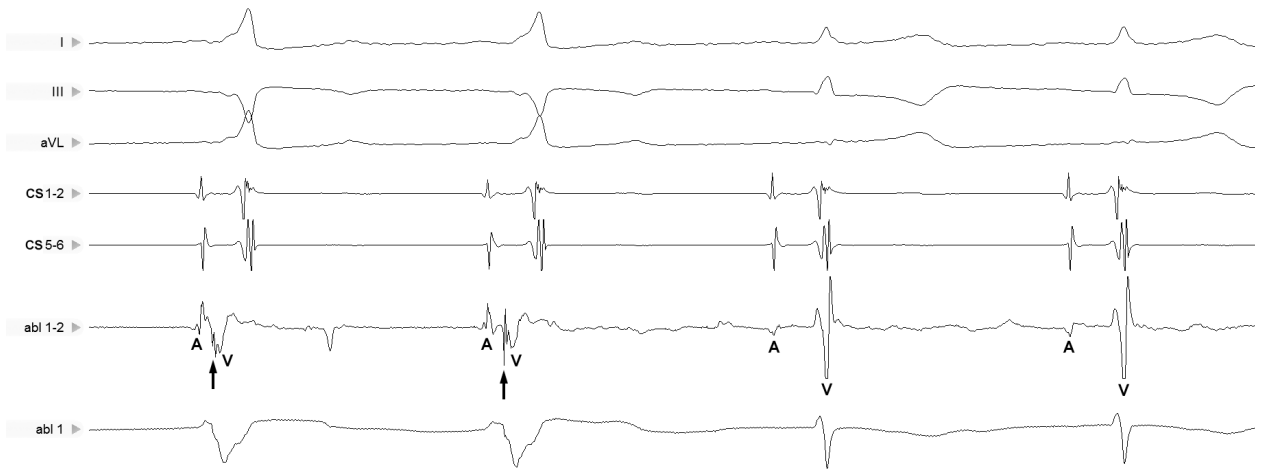
**Рисунок 2. Асинхронная желудочковая стимуляция с циклом 430 мс.**

Самый короткий интервал St-A регистрируется на 15-16-й паре электродов (тогда выше сухожилия Тодаро) катетера Halo XP, установленного в ПП параллельно фиброзному кольцу трехстворчатого клапана. Здесь же – «гисоподобный» спайк Махайма, демонстрирующий медленное проведение по ДПЖС (интервал M-A 53 мс). III, aVL, aVF – отведения поверхностной ЭКГ; HALO 1-2 – 19-20 – биполярные электрограммы с электрода Halo XP, установленного в ПП параллельно фиброзному кольцу трехстворчатого клапана. Остальные обозначения те же, что на рисунке 1.



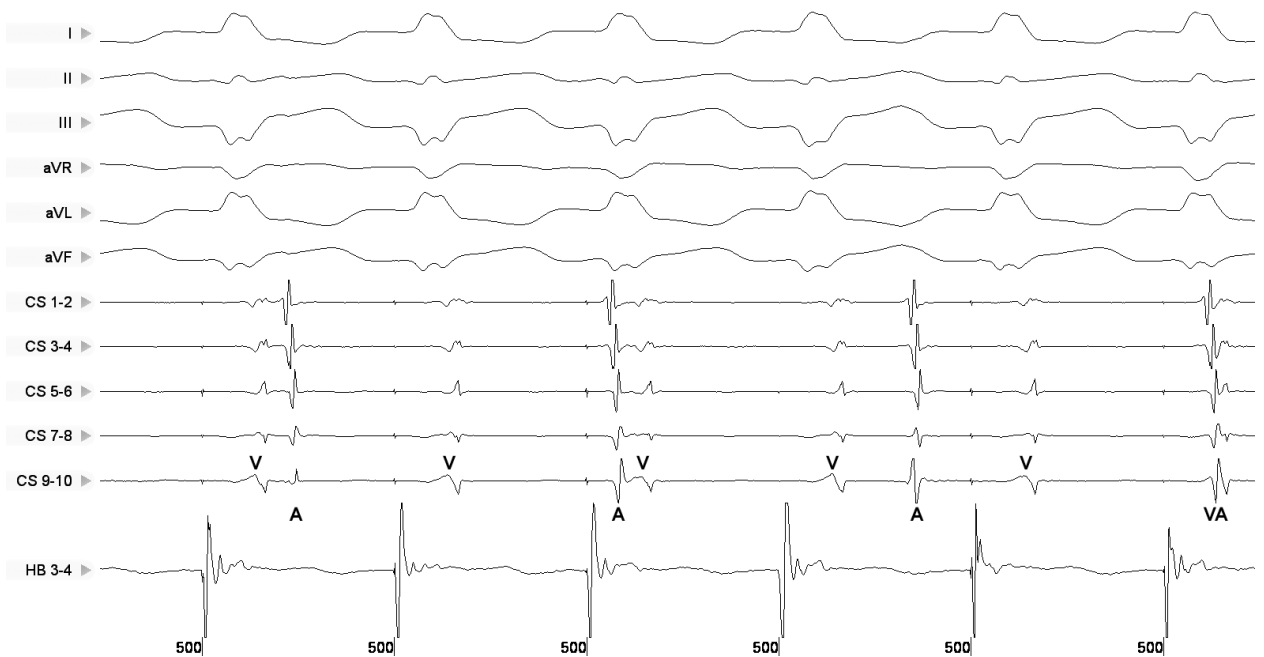
**Рисунок 3. Активационная карта фрагмента приточного и трабекулярного трактов ПЖ в левой (слева) и правой (справа) косых проекциях.**

Ближняя по отношению к оператору стенка удалена. Зелеными точками обозначен пенетрирующий сегмент пучка Гиса, желтыми – ветвящийся сегмент пучка Гиса, синими – правая ножка пучка Гиса. Наиболее ранняя активация (красные оттенки) желудочкового миокарда располагается в переднесептальной области приточного тракта. Крупной белой точкой обозначено место наибольшего интервала V-δ (35 мс)



**Рисунок 4. Феномен исчезновения презжизитации при механической компрессии катетером тракта Махайма.**

На биполярной электрограмме с абляционного катетера на первых двух комплексах регистрируется непрерывная электрическая активность, потенциал Махайма (обозначен стрелками), на ЭКГ –  $\delta$ -волна, на монополярной электрограмме с абляционного катетера следовательность активации типа PQS. На третьем и четвертом комплексе наблюдается исчезновение всех вышеперечисленных признаков. Обозначения те же, что на рисунках 1 и 2.



**Рисунок 5. Вентрикулоатриальная диссоциация на фоне асинхронной стимуляции ПЖ с циклом 500 мс. HB 3-4 – биполярная электрограмма из области ветвящегося сегмента пучка Гиса. Остальные обозначения те же, что на рисунках 1 и 2.**

Таким образом, данный случай интересен с нескольких точек зрения. Во-первых, тракты Махайма – вообще редкое явление, наблюдаемое менее чем у 3% всех больных синдромом WPW [2]. Во-вторых, в описанном случае имела место парагиссальная локализация тракта Махайма,

хотя в подавляющем большинстве случаев тракты Махайма – правосторонние париетальные [2]. Тракты Махайма практически никогда не демонстрируют ретроградного проведения [4], а в описанном случае было очевидно, что только тракт Махайма и являлся единственным путем вентри-

кулоатриального проведения. Это стало причиной того, что у описанного пациента не могло быть антидромной тахикардии, типичной для данного вида дополнительных предсердно-желудочковых соединений. Наконец, редкостью (менее 19% всех трактов Махайма) являются «короткие» атриовентрикулярные тракты Махайма по классификации А.Ш. Ревишвили с соавт. [1]. По их же мнению, именно для коротких атриовентрикулярных трактов характерно наличие выраженной презкитации, что мы и отметили у описанного пациента.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Ревишвили А.Ш., Давтян К.В., Лабарткава Е.З. Современное представление о трактах Махайма, электрофизиологические свойства и результаты интервенционного метода лечения. Вестник аритмологии. 2007; 47: 15-22.  
Revishvili A.Sh., Davtjan K.V., Labartkava E.Z. Sovremennoe predstavlenie o traktah Mahajma, jelektrofiziologicheskie svojstva i rezul'taty intervencion-nogo metoda lechenija. Vestnik aritmologii. 2007; 47: 15-22. [In Russ.]
2. Ablation of right free wall and atriofascicular accessory pathways G. To-massoni [et al.] Interventional electrophysiology. 2nd ed. ed. I. Singer. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001; 193-219.
3. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias) C. Blomstrom-Lundqvist [et al.]. Circulation. 2003; 108: 1871–1909.
4. Kalbfleisch S., Bowman K., Augostini R. A single Mahaim fiber causing both antidromic and orthodromic reciprocating tachycardia J. Cardiovasc. Electro-physiol. 2008; 19(7): 740-742.
5. Mahaim I., Bennett A. Nouvelle recherches sur les connexions superieures de la branche gauche du faiscesu de His-Tawara avec cloison interventriculaire Cardiologia. 1938; 1: 61-76.
6. Klein G. J., Guiraudon G.M., Kerr C.R., Sharma A.D., Yee R., Szabo T. et al. «Nodoventricular» accessory pathway: evidence for a distinct accessory atrio-ventricular pathway with AV node-like properties. J.A.C.C. 1988; 11: 1035-1040.
7. Leitch J., Klein G.J., Yee R., Murdock C. New concepts of nodoventricular accessory pathways. J. Clin. Electrophysiol. 1990; 1: 220-230.
8. Hoffmayer K.S., Lee B.K., Vedantham V., Bhimani A.A., Cakulev I.T., Mackall J.A. et al. Variable clinical features and ablation of manifest nodofascicular/ventricular pathways. Circ. Arrhythm. Electrophysiol. 2015 ; 8(1): 117-127. doi:10.1161/CIRCEP.114.001924.

*Статья поступила 17.08.2016.*

*Для корреспонденции:*

**Мамчур Сергей Евгеньевич**

650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

Тел. 8 (3842) 64-35-38

E-mail: mamchse@kemcardio.ru

*For correspondence:*

**Mamchur Sergey**

6, Sosnoviy blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation

Tel. +7 (3842) 64-35-38

E-mail: mamchse@kemcardio.ru

**ТРЕБОВАНИЯ ДЛЯ АВТОРОВ**

*Приняты на заседании Ученого совета  
10 февраля 2012 г.*

Редакция научно-практического рецензируемого журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» просит внимательно ознакомиться с нижеследующими инструкциями по подготовке рукописей для публикации.

Настоящие Правила разработаны на основании требований Гражданского кодекса РФ, Закона РФ «Об авторском праве и смежных правах» от 09.07.1993 г. № 5351-1 с изменениями от 19 июля 1995 г. и 20 июля 2004 г., Закона РФ «О средствах массовой информации» от 27.12.1991 г. № 2124-1 с последующими изменениями и регулируют взаимоотношения между издательством в лице редакции научно-практического рецензируемого журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний», в дальнейшем именуемой «Редакция», и автором, передавшим свою статью для публикации в журнал, в дальнейшем именуемым «Автор».

Научно-практический рецензируемый журнал «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» публикует статьи по широкому спектру проблем медицинской науки и практического здравоохранения, а также по вопросам сердечно-сосудистой патологии. В журнале публикуются обзоры, оригинальные статьи, сообщения из практики, лекции, информационные сообщения. Все представленные материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

**Авторские права и ответственность**

Автор(ы), направляя статью в Редакцию, поручает Редакции обнародовать произведение посредством его опубликования в печати. Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой Автором(ами).

Автор(ы), направляя статью в Редакцию, соглашается с тем, что к Редакции журнала переходят неисключительные имущественные права на использование статьи (переданного в Редакцию журнала материала, в т. ч. такие охраняемые объекты авторского права, как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т. п.), в том числе на воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод на любые языки народов мира; экспорт и импорт экземпляров журнала со статьей Автор(ов) в целях распространения, на доведение до всеобщего сведения. Указанные выше права Автор(ы) передает Редакции без ограничения срока их действия на территории всех стран мира, в том числе на территории Российской Федерации.

Редакция при использовании статьи вправе снабжать ее любым иллюстрированным материалом, рекламой и разрешать это делать третьим лицам. Редакция и Издательство вправе переуступить полученные

от Автор(ов) права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов в коммерческих целях.

Автор(ы) гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции Автор(ы) самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий.

За Автором(ами) сохраняется право использования его опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в том числе научных и преподавательских целях. Права на рукопись считаются переданными Автором(ами) Редакции с момента принятия в печать.

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного разрешения Издательства, с обязательным указанием названия журнала, номера и года публикации.

**Правила рецензирования рукописей**

Статьи, поступающие в Редакцию, направляются на рецензирование высококвалифицированному специалисту, имеющему ученую степень доктора наук и научную специализацию, наиболее близкую к теме статьи.

Рецензенты уведомляются о том, что направленные им рукописи являются интеллектуальной собственностью авторов и относятся к сведениям, не подлежащим разглашению. Рецензентам не разрешается делать копии для своих нужд. Нарушение конфиденциальности возможно только в случае заявления о недостоверности или фальсификации материалов.

Сроки рецензирования в каждом отдельном случае определяются Редакцией с учетом создания условий для максимально оперативной публикации статей. При получении отрицательной рецензии Редакция направляет Автору(ам) замечания, вопросы рецензентов с предложением доработать статью или аргументированно (частично или полностью) опровергнуть мнение Редакции. После исправления работы рецензируются повторно, при повторном несогласии Автор(ов) с мнением рецензента статья направляется на рецензию независимому специалисту. Результаты рецензирования обсуждаются на заседаниях редакционной коллегии, где принимается окончательное решение о публикации работы.

Не допускаются к публикации:

а) статья, оформленная не по требованиям, Автор(ы) которой отказываются от технической доработки статей;

б) статья, Автор(ы) которой не выполняет конструктивные замечания рецензента или аргументированно не опровергает их.



### Требования к оформлению статьи

1. Для издания принимаются ранее не опубликованные статьи и другие материалы (обзоры, рецензии и т. д.), соответствующие тематике журнала.

2. Статья должна иметь визу научного руководителя на первой странице и сопроводительное письмо от учреждения, в котором выполнена работа, на имя главного редактора журнала. В редакцию направляется два экземпляра статьи в машинописном виде и один экземпляр в электронном виде на электронный адрес [avtor@kemcardio.ru](mailto:avtor@kemcardio.ru). электронный вариант рукописи представляется в текстовом редакторе MS Word.

3. Последняя страница второго печатного экземпляра статьи собственноручно подписывается Автором(ами). Указываются фамилия, имя, отчество, почтовый адрес и телефон, при наличии — адрес электронной почты Автора, с которым редакция будет вести переписку.

4. На отдельном листе необходимо представить (для публикации в журнале) сведения о каждом Авторе: 1) имя, отчество, фамилия; 2) ученая степень, ученое звание, должность; 3) место работы – учреждение и отдел (кафедра, клиника, лаборатория, группа и др.); 4) полный почтовый служебный адрес и e-mail; 5) номер служебного телефона и факса (см. таблицу ниже).

№	Ф.И.О.	Ученая степень, ученое звание	Должность	Место работы (учреждение, отдел, кафедра, клиника)	Почтовый служебный адрес, e-mail	Служебный телефон, факс

5. Общие требования к оформлению статей:  
**текстовый редактор** – Microsoft Word,  
**формат бумаги** – А4,  
**поля** – 2 см со всех сторон,  
**шрифт** – Times New Roman,  
**размер шрифта** – 14-й кегель,  
**межстрочный интервал** – 1,5,  
**абзацный отступ** – 1,25,  
**ориентация** – книжная,  
**редактор формул** – пакет Microsoft Office,  
**графики, таблицы и рисунки** – черно-белые, без цветной заливки, допускается штриховка,

**УДК** (см., например, [teacode.com/online/udc](http://teacode.com/online/udc) или [udk-codes.net](http://udk-codes.net)),

**инициалы, фамилия Автора(ов), полное название представляемой организации (вуза), город, страна** – форматирование по левому краю, курсивом, строчными буквами,

**название статьи** – форматирование по центру, без отступа, прописными буквами,

**текст статьи** – выравнивание по ширине.

6. Титульный лист в обязательном порядке включает: 1) УДК; 2) название (*полностью набирается заглавными буквами*); 3) инициалы и фамилию Автора(ов); 4) место работы Автора(ов) с указанием города, страны. Все на русском языке. **Эта же информация, исключая УДК, представляется на английском языке.**

7. На отдельном листе излагается краткое резюме статьи (не более 250 слов) на русском языке. Текст резюме структурируется с указанием: *цели, материалов и методов, основных результатов, заключения*. В резюме обзора достаточно отразить основное его содержание. В конце резюме должны быть представлены ключевые слова – не более 6 слов или словосочетаний, определяющих основное понятие. Ниже (*через 2 межстрочных интервала*) приводится резюме и ключевые слова на английском языке.

8. Объем оригинальной статьи не должен превышать 12 страниц, заметок из практики – 5 страниц, обзоров и лекций – до 20 страниц машинописного текста.

9. Текст. Структура текста статьи выбирается Авторами. Желательно, чтобы она отвечала общепринятой структуре для статей данного направления. Например, для статей, содержащих результаты оригинальных исследований, рекомендуются следующие разделы: «Введение», «Материалы и методы», «Результаты» и «Обсуждение». Каждый элемент статьи должен быть отделен от соседних элементов дополнительным межстрочным интервалом. Обзоры и лекции, статьи по истории медицины, общественному здоровью и здравоохранению могут оформляться иначе. Название статьи и других материалов должно быть адекватным содержанию и по возможности кратким.

**Введение** статьи, содержащей оригинальные данные, знакомит читателя с изучаемой проблемой, содержит аргументы о необходимости исследования, цели исследования, решаемые задачи.

Раздел **«Материалы и методы»** характеризует оригинальность и тип исследования, его планирование, контроль систематических ошибок, масштаб и продолжительность исследования, подход к набору участников исследования, критерии их включения и исключения, какие вмешательства оценивались и с чем их сравнивали, какие измерялись исходы и каким образом и т. д. Описываются методы, аппараты и все процедуры так, чтобы другие исследователи могли адекватно воспроизвести подобное исследование. Даются ссылки на общепринятые методы, кратко описываются оригинальные методы. Указываются все использованные лекарства и химические вещества, включая их коммерческие названия, дозы и способы применения. Приводится полный перечень использованных статистических методов анализа и критериев проверки гипотез. Представляют принятый в исследовании критический уровень значимости «р», а также фактическую величину до-

стигнутого для статистического критерия уровня значимости «р» (например,  $p=0,237$ ,  $p=0,0016$  или  $p<0,001$ ). Нежелательно использование обобщенных выражений типа « $p<0,05$ » или « $p>0,05$ ». Если статистические критерии имеют ограничения по их применению, указывают, как они проверялись и каковы результаты этих проверок. Для параметрических критериев описывается процедура проверки закона распределения и результаты этой проверки. Рекомендуется дать характеристику массива экспериментальных наблюдений (число наблюдений и число переменных) и определение всем статистическим терминам, пояснить сокращения и обозначения.

**Результаты** представляются в тексте, таблицах и иллюстрациях в логической последовательности. Недопустимо повторять в тексте содержание таблиц и рисунков. Если средние значения параметров по группам наблюдения представлены столбиковыми диаграммами, рекомендуется указывать 95 %-ный доверительный интервал для каждой средней. В таблице обязательно должно быть показано число наблюдений по каждому признаку, поскольку не у всех объектов исследования зачастую возможно измерение всех исследуемых признаков. Результаты, полученные при расчетах, рекомендуется округлять, средние величины – до десятичных значений, величину среднеквадратичного отклонения (STD) и ошибку средней (SEM) – до сотых значений.

**Обсуждение.** Выделяются, акцентируются новые и наиболее важные аспекты исследования, формулируются выводы, которые из них следуют. Обсуждаются области возможного применения полученных результатов и их ограничения. Соотносятся оригинальные результаты с другими исследованиями в этой же области. Важно проследить полученные результаты с целью и задачами исследования, необходимо избегать необоснованных заявлений и выводов, не полностью вытекающих из полученных результатов. В обсуждение могут быть включены обоснованные рекомендации и краткое заключение. При необходимости формулируются новые гипотезы, когда это оправдано, но четко обозначается, что это именно только гипотезы и предположения.

10. Таблиц должно быть не более 4. Таблицы даются отдельной страницей. При построении таблиц необходимо все пункты представлять отдельными строками. Таблицы должны располагаться в пределах рабочего поля. При переносе таблицы на другую страницу следует переносить и шапку таблицы. Таблицы должны содержать сжатые, необходимые данные. Каждая таблица печатается с номером, ее названием и пояснением, все цифры, итоги и проценты должны соответствовать приводимым в тексте. Название таблицы выравнивается по центру страницы, номер таблицы выравнивается по левому краю страницы. При необходимости предоставления данных в большем количестве таблиц и рисунков редакция

вправе размещать иллюстрации в виде электронных приложений на сайте журнала с указанием ссылок.

11. Каждый рисунок представляется отдельным файлом на электронном носителе и распечатывается на отдельной странице. Допускается использование рисунков в форматах JPEG, TIFF. Используемое в тексте сканированное изображение должно иметь разрешение не менее 300 точек на дюйм. Рисунки не должны повторять материалы таблиц. Каждый рисунок должен иметь подпись, содержащую номер рисунка. Рисунки должны быть пронумерованы последовательно, в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте.

12. Место размещения иллюстративного материала указывается на полях текста статьи с указанием номера рисунка, таблицы.

13. При обработке материала используется система единиц СИ. Статья должна быть тщательно выверена: цитаты, химические формулы, таблицы, дозы визируются авторами на полях. В сноске к цитатам указывается источник (автор, название, издание, год, том, номер, страница). Сокращения допускаются только после того, как указано полное название. В заголовке работы и резюме необходимо указать оригинальное название препарата, в тексте можно использовать торговое название. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова.

#### 14. Список литературы / References

Авторы несут полную ответственность за точность данных, приведенных в приставленном списке литературы. В списке литературы ссылки на неопубликованные или находящиеся в печати работы не допускаются.

Список литературы представляется на отдельной странице. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования, а не в алфавитном порядке.

Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях и лекциях допускается до 20, в обзорах – до 60 источников.

В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами, например, [1, 3].

Ссылки на русскоязычные статьи, имеющие название на английском языке, приводятся также на английском языке, при этом в конце ссылки указывается [In Russ.].

Если статья не имеет английского названия, вся ссылка транслитерируется на сайте: <http://ru.translit.ru/?account=bgn>. в формате BGN.

Названия журналов на русском языке в списке литературы не сокращаются. Названия иностранных журналов могут сокращаться в соответствии с вариантом сокращения, принятым конкретным журналом.

Если цитируемая статья имеет DOI (digital object identifier, цифровой идентификатор объекта), его необходимо указать после описания статьи.

Для составления описаний в списке литературы используется стандарт на библиографическую ссылку NLM – National Library of Medicine ([http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)).

Если количество авторов не превышает 6, в библиографическом описании указываются все авторы. Если количество авторов более 6, следует указать шесть первых авторов и добавить *и др.* или *et al.*

#### Примеры библиографических описаний

1. *Статья из русскоязычного журнала, имеющая англоязычное название*

Кухарчук А. Л. Стволовые клетки и регенеративно-пластическая медицина. Трансплантология. 2004; 7 (3): 76–90.

Kuharchuk A. L. Stem cells and regenerative-plastic medicine. Transplantologiya. 2004; 7 (3): 76–90. [In Russ.].

2. *Статья из русскоязычного журнала, не имеющая англоязычного названия*

Трапезникова М. Ф., Филиппов П. Я., Перлин Д. В., Кулачков С. М. Лечение структур мочеоточника после трансплантации почки. Урология и нефрология. 1994; 3: 42–45.

Trapeznikova M. F., Filiptsev P. Ya., Perlin D. V., Kulachkov S. M. Lechenie striktur mochetochnika posle transplantatsii pochki. Urologia I nefrologia. 1994; 3: 42–45.

3. *Статья из англоязычного журнала*

Goldstein D. J., Oz M. C., Rose E. A. Implantable left ventricular assist devices. N. Engl. J. Med. 1998; 339: 1522–1533.

4. *Статья из журнала, имеющего DOI*

Kaplan B., Meier-Kriesche H-U. Death after graft loss: An important late study endpoint in kidney transplantation. American Journal of Transplantation. 2002; 2 (10): 970–974. DOI:10.1034/j.1600-6143.2002.21015.x.

5. *Англоязычная монография*

Murray P. R., Rosenthal K. S., Kobayashi G. S., Pfaller M. A. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

6. *Русскоязычная монография*

Ивашкин В. Т., Шептулин А. А. Методические рекомендации по обследованию и лечению больных с нарушениями двигательной функции желудка. М.; 2008.

Ivashkin V. T., Sheptulin A. A. Metodicheskie rekomendatsii po obsledovaniyu i lecheniyu bol'nykh s narusheniyami dvigatel'noy funktsii zheludka. Moscow; 2008.

7. *Диссертация (автореферат диссертации)*

Максимова Н. В. Клинико-экономический анализ консервативной тактики лечения пациентов с синдромом диабетической стопы в городе Москве. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2011.

Maksimova N. V. Kliniko-ekonomicheskiy analiz konservativnoy taktiki lecheniya patsientov s sindromom diabeticheskoy stopy v gorode Moskve [dissertation]. Moscow; 2011.

8. *Ресурс в сети Internet*

Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

15. Статья должна быть написана грамотно, текст, таблицы и другие материалы тщательно выверены. Рукопись, оформленная не по требованиям, к рассмотрению не принимается и возвращается Автору(ам) на доработку.

16. Редакция оставляет за собой право на редактирование и сокращение текста, не меняющие научно-го смысла статьи.

17. В случае отклонения статьи Редакция высылает Автору(ам) соответствующее аргументированное и обоснованное уведомление.

**Статьи следует направлять в Редакцию по адресу: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6; Редакция научно-практического рецензируемого журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».**

Технический редактор

**Темерханова Ксения Флоридовна.**

Тел/факс **8 (3842) 64-16-25.** E-mail: [avtor@kemcardio.ru](mailto:avtor@kemcardio.ru)

Условие публикации статей в научно-практическом рецензируемом журнале «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» – **бесплатно.**

#### УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем вас к сотрудничеству. Вы можете разместить информацию о деятельности вашей компании на страницах журнала в виде научной статьи, доклада или в форме рекламы. По вопросам размещения рекламы обращаться к **Темерхановой Ксении Флоридовне** по телефону (8-3842) 64-16-25 или e-mail: [temekf@kemcardio.ru](mailto:temekf@kemcardio.ru)

#### Тарифы на размещение рекламных материалов

Площадь на полосе	Черно-белая печать, руб.	Полноцветная печать, руб.
1/1 165 × 260 мм (A4)	12 000	24 000
1/2	6 000	12 000
1/4	3 000	6 000
1/8	1 500	3 000
1/16	800	1 500
Текстовая реклама	120 руб. за 1 см <sup>2</sup>	
Научная статья – 1 стр.	6 000	8 500

Скидки: 2 публикации – 5 %, 4 публикации – 10 %, 6 публикаций – 15 %.

#### Денежные средства перечислять на расчетный счет:

КООО «Кузбасское научное общество кардиологов»

ИНН 4205069956 КПП 420501001

р/с 40703810032350000033

Филиал ОАО «УРАЛСИБ» в г. Новосибирск

к/с 30101810400000000725

БИК 045004725

650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, дом 6

Подписано в печать 22.03.2017 г. Формат 60x84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Бумага офсетная. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 20,86. Тираж 1000 экз. Заказ № 105. Цена договорная

Адрес редакции: 650002, Кемеровская обл., г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. Тел. 64-16-25. E-mail: [avtor@kemcardio.ru](mailto:avtor@kemcardio.ru)

Адрес типографии ООО «Флекс-Арт ПО»: 650004, Кемеровская область, г. Кемерово, ул. Спасательная, 61, оф. 1, тел. (3842) 35-21-19

**ДЛЯ ЗАМЕТОК**

A series of horizontal dotted lines for writing notes.