

СИБИРСКИЙ ЖУРНАЛ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

ISSN print 2713-2927
ISSN online 2713-265X



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine

SCIENCE AND PRACTICE PEER-REVIEWED JOURNAL

ТЕМА ВЫПУСКА

Проблемы рентгенэндоваскулярного лечения заболеваний сердца и сосудов

- Обзоры и лекции
- Клинические исследования
- Экспериментальные исследования
- Клинические случаи



ТОМСКИЙ НИМЦ
НИИ КАРДИОЛОГИИ



2'2022
Том 37

ISSN print 2713-2927
ISSN online 2713-265X

Научно-исследовательский институт кардиологии
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»

СИБИРСКИЙ ЖУРНАЛ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Журнал выходит ежеквартально с 1996 г.

Том 37, № 2, 2022

Cardiology Research Institute,
Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences

THE SIBERIAN JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

The journal is published from 1996 quarterly

Volume 37, No. 2, 2022

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

От научных редакторов выпуска 12 From the editors of the issue

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

REVIEWS AND LECTURES

Васильев А.П., Стрельцова Н.Н.
Холестерин, его биологическое значение. Атеросклероз.
Статинотерапия (часть 2)

13 Vasiliev A.P., Streltsova N.N.
Cholesterol and its biological significance. Atherosclerosis.
Statin therapy (Part 2)

Пантелеев О.О., Вышлов Е.В., Керчева М.А., Рябов В.В.
Анализ результатов внутриаортальной баллонной
контрпульсации при кардиогенном шоке у больных инфарктом
миокарда

21 Panteleev O.O., Vyshlov E.V., Kercheva M.A., Ryabov V.V.
Analysis of results from intra-aortic balloon pump counterpulsation
in patients with myocardial infarction and cardiogenic shock

**Обединский А.А., Обединская Н.Р., Никитин Н.А.,
Сирота Д.А., Крестьянинов О.В.**
Многососудистое поражение коронарного русла у больных
со стабильной ишемической болезнью сердца: актуальное состо-
яние проблемы и пробелы в доказательности

**28 Obedinskiy A.A., Obedinskaya N.R., Nikitin N.A.,
Sirota D.A., Krestyaninov O.V.**
Multivessel coronary bed lesion in patients with stable coronary
artery disease: Current state of the problem and gap in evidence

Захарьян Е.А., Салиева Г.М., Терзезман И.Е.
Гипертрофическая кардиомиопатия: современный взгляд на
вопросы диагностики и ведения пациентов (обзор)

35 Zakharyan E.A., Salieva G.M., Terzeman I.E.
Hypertrophic cardiomyopathy: A modern view on the diagnosis and
management of patients (review)

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

CLINICAL INVESTIGATIONS

Данилович А.И., Тарасов Р.С.
Факторы неблагоприятного прогноза для реваскуляризации
миокарда и мозга при помощи чрескожных вмешательств и
каротидной эндартерэктомии в гибридными поэтапном режимах

41 Danilovich A.I., Tarasov R.S.
Factors of unfavorable prognosis for myocardial and coronary
revascularization using hybrid and step-by-step percutaneous
interventions and carotid endarterectomy

**Крестьянинов О.В., Баранов А.А., Ибрагимов Р.У.,
Хелимский Д.А., Бадоян А.Г., Горгулько А.П., Утегенов Р.Б.**
Непосредственные результаты транскатетерного протези-
рования аортального клапана: данные одноцентрового регистра

**49 Krestyaninov O.V., Baranov A.A., Ibragimov R.U.,
Khelimskii D.A., Badoyan A.G., Gorgulko A.P., Utegenov R.B.**
In-hospital outcomes of transcatheter aortic valve implantation
procedure: data of single-center registry

Бессонов И.С., Криночкин Д.В., Шадрин А.А., Зырянов И.П.
Шкала оценки риска развития феномена «no-reflow»
в прогнозировании нарушений миокардиальной перфузии
по данным контрастной эхокардиографии у пациентов с острым
инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после
эндоваскулярной реваскуляризации

57 Bessonov I.S., Krinochkin D.V., Shadrin A.A., Zyrianov I.P.
Risk assessment score of no-reflow phenomenon in predicting
myocardial perfusion disorders by contrast echocardiography
in ST-segment elevation myocardial infarction patients after
endovascular revascularization

Козлов Б.Н., Панфилов Д.С., Сондуев Э.Л., Лукинов В.Л.
Предикторы ранних осложнений после протезирования
восходящей аорты

65 Kozlov B.N., Panfilov D.S., Sonduev E.L., Lukinov V.L.
Predictors of early adverse events after ascending aortic
replacement

**Фальковская А.Ю., Сухарева А.Е., Пекарский С.Е.,
Зюбанова И.В., Манукян М.А., Цой Е.И., Хунхинова С.А.,
Вторушина А.А., Мордовин В.Ф.**
Исследование церебропротективных эффектов ренальной
денервации по данным магнитно-резонансной томографии у
больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании
с сахарным диабетом 2-го типа

**74 Falkovskaya A.Yu., Sukhareva A.E., Pekarskiy S.E.,
Zyubanova I.V., Manukyan M.A., Tsoi E.I., Khunkhinova S.A.,
Vtorushina A.A., Mordovin V.F.**
MRI study of cerebroprotective effects of renal denervation
in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus

Сомова Д.Э., Галян Т.Н., Куличкин А.С., Филин А.В., Ховрин В.В.
Система оценки функции печени по данным магнитно-резонансной томографии с гадооксевой кислотой

Сметанин М.Ю., Ополонский Д.В., Мельников А.В., Пименов Л.Т., Чернышова Т.Е.
Особенности деформации миокарда левого желудочка у пациенток репродуктивного возраста с дисплазией соединительной ткани

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Синицкая А.В., Синицкий М.Ю., Хугорная М.В., Казачек Я.В., Евтушенко А.В., Понасенко А.В.
Изменение экспрессии генов в створках нативных клапанов сердца, пораженных инфекционным эндокардитом

Авагимян А.А., Кактурский Л.В.
Триметазидин как модификатор доxorубицин-циклофосамидной гипердислипидемии

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Алебяк Б.Г., Карапетян Н.Г., Саидова М.А., Кадырова М.В., Григорян М.В., Мелешенко Н.Н., Гелецян Л.Г., Титов Н.С.
Клинический случай успешного одномоментного чрескожного коронарного вмешательства и эндоваскулярной пластики митрального клапана «край-в-край» устройством MitraClip G4

Нишонов А.Б., Гусев С.М., Тарасов Р.С.
Баллонная ангиопластика рестенозов коронарных стентов в качестве «моста» к экстренному коронарному шунтированию при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST высокого риска

Обединская Н.Р., Берестов В.В., Орлов К.Ю., Горностаева А.М., Коростышевская А.М.
Перинатальное томографическое наблюдение случая крупной врожденной пилальной артерио-венозной фистулы до и после оперативного лечения

Тарасов М.Г., Пекарский С.Е., Баев А.Е., Гергерт Е.С.
Применение CO₂ для создания оптического окна при проведении внутрисосудистой оптической когерентной томографии у пациента с аллергической реакцией на йодсодержащий контраст

Сокольская Н.О., Иванов А.В., Копылова Н.С., Асатрян Т.В., Скопин И.И.
Метод интраоперационной чреспищеводной эхокардиографии при выполнении операции Озаки (клинический случай)

84 **Somova D.E., Galyan T.N., Kulichkin A.S., Filin A.V., Khovrin V.V.**
The system for assessing liver function according to magnetic resonance imaging with gadoxetic acid

92 **Smetanin M.Yu., Opolonskiy D.V., Melnikov A.V., Pimenov L.T., Chernyshova T.E.**
Features of left ventricular myocardial deformation in female patients of reproductive age with connective tissue dysplasia

EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS

98 **Sinitskaya A.V., Sinitsky M.Yu., Khutornaya M.V., Kazachek Y.V., Evtushenko A.V., Ponasenko A.V.**
Expression of oxidative stress markers in native heart valves obtained from patients with infective endocarditis

105 **Avagimyan A.A., Kakturskiy L.V.**
Trimetazidine as a modifier of doxorubicin+cyclophosphamide-induced hyperdyslipidemia

CLINICAL CASES

112 **Alekyan B.G., Karapetyan N.G., Saidova M.A., Kadyrova M.V., Grigoryan M.V., Meleshchenko N.N., Gyoletsyan L.G., Titov N.S.**
A clinical case of successful simultaneous percutaneous coronary intervention and endovascular mitral valve repair “edge-to-edge” with the MitraClip G4 device

118 **Nishonov A.B., Gusev S.M., Tarasov R.S.**
Balloon angioplasty for restenosis of coronary stents as a “bridge” to emergency coronary bypass grafting in non-ST segment elevation acute coronary syndrome

124 **Obedinskaya N.R., Berestov V.V., Orlov K.Yu., Gornostaeva A.M., Korostyshevskaya A.M.**
Perinatal observation of large congenital pial arteriovenous fistula before and after surgery: A case report

129 **Tarasov M.G., Pekarskiy S.E., Baev A.E., Gergert E.S.**
The use of CO₂ to create an optical window during intravascular optical coherence tomography in a patient with an allergic reaction to iodine contrast

134 **Sokolskaya N.O., Ivanov A.V., Kopylova N.S., Asatryan T.V., Skopin I.I.**
Method of intraoperative transesophageal echocardiography during the Ozaki procedure (Clinical case)

Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины

Основная цель журнала — информирование читательской аудитории о новейших достижениях и перспективах развития отечественной и зарубежной медицинской науки, формирование научного мировоззрения, передача научной эстафеты от авторитетных исследователей молодым ученым, активная пропаганда принципов научно обоснованной клинической практики. Приоритетно публикуются работы, посвященные проблемам фундаментальной и прикладной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, а также смежным научным дисциплинам. Наряду с обсуждением общемировых трендов большое внимание уделяется результатам исследования популяционных закономерностей, особенностям клинического течения и исходов, а также специфике оказания специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях и коморбидной патологии в экстремальных условиях сибирских территорий.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Р.С. Карпов

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/284>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

karпов@cardio-tomsk.ru

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-7011-4316>

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

С.В. Попов

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/352>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

psv@cardio-tomsk.ru

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<https://orcid.org/0000-0002-9050-4493>

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Ottavio R. Alfieri

<https://www.radcliffecardiology.com/authors/ottavio-alfieri>

M.D., Ph.D., Professor

alfieri.ottavio@hsr.it; ottavio.alfieri@hsr.it

San Raffaele Scientific Institute, University Hospital (Milan, Italy)

<https://orcid.org/0000-0003-1065-8052>

Н.Д. Анфиногорова

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/213>

д-р мед. наук

cardio.intl@gmail.com

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0003-1106-0730>

Г.В. Артамонова

<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpssz/apparat-upravleniya/artamonova-galina-vladimirovna.html>

д-р мед. наук, профессор

artamonova@kemcardio.ru

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)

<http://orcid.org/0000-0003-2279-3307>

Dmitriy N. Atochin

<http://cvrc.massgeneral.org/faculty/dmitriy-atochin-phd/>

M.D., Ph.D., Assoc. Professor

datochin@mgh.harvard.edu; Atochin@tpu.ru

Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School (Boston, USA)

<https://orcid.org/0000-0002-2405-2070>

И.А. Трубачева

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/397>

д-р мед. наук

tia@cardio-tomsk.ru

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0003-1063-7382>

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

С.Е. Пекарский

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/340>

д-р мед. наук

pekarски@cardio-tomsk.ru

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<https://orcid.org/0000-0002-4008-4021>

С.А. Афанасьев

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/216>

д-р мед. наук, профессор

tursky@cardio-tomsk.ru

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

Л.И. Афтанас

<http://physiol.ru/structure/direktsiya/aftanas>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

liaftanas@gmail.com

Сибирское отделение Российской академии наук; Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины (Новосибирск, Россия)

<https://orcid.org/0000-0003-3605-5452>

Л.С. Барбараш

<https://kemcardio.ru/nauka/fond-molodyix-uchyonix/barbarash-leonid-semenovich.html>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)

<http://orcid.org/0000-0001-6981-9661>

О.Л. Барбараш

<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpssz/apparat-upravleniya/barbarash-olga-leonidovna.html>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

liaftanas@gmail.com

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

А.А. Бощенко<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/227>

д-р мед. наук

bosh@cardio-tomsk.ru

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0001-6009-0253>**А.В. Врублевский**<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/241>

д-р мед. наук

avr@cardio-tomsk.ru

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-7981-8547>**А.А. Гарганеева**<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/244>

д-р мед. наук, профессор

aag@cardio-tomsk.ru

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-9488-6900>**В.В. Гафаров**<http://assa.bionet.nsc.ru/open/department/0d29208c-217b-11e2-ae25-0025226b781e/>

д-р мед. наук, профессор

gafarovvv@bionet.nsc.ru; gafarov@gmail.com

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук (Новосибирск, Россия)

<https://orcid.org/0000-0001-5701-7856>**Ю.И. Гринштейн**[https://krasgmu.ru/index.php?page\[common\]=user&id=1229](https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=user&id=1229)

д-р мед. наук, профессор

grinstein.yi@mail.ru

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации (Красноярск, Россия)

<https://orcid.org/0000-0002-4621-161>**Haim Danenberg**<http://www.hadassah-med.com/doctors/prof-danenberg-haim>

M.D., Ph.D., Professor

danen@hadassah.org.il; haimd@ekmd.huji.ac.il

Head of Interventional Cardiology Unit, Dept. of Cardiology, Heart Institute (Jerusalem, Israel)

<https://orcid.org/0000-0002-1349-9627>**А.П. Дергилев**<http://ngmu.ru/users/40578>

д-р мед. наук, профессор

danen@hadassah.org.il; haimd@ekmd.huji.ac.il

Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Новосибирск, Россия)

<https://orcid.org/0000-0002-8637-4083>**James M. Downey**<https://www.southalabama.edu/ishr/cvsimulation/JMDCVtable.htm>

Ph.D.

jdowney@southal.edu; Fred.downey@unthsc.edu

College of Medicine, University of South Alabama (Mobile, USA)

<https://orcid.org/0000-0002-3430-530X>**А.В. Евтушенко**http://wiki.ssmu.ru/index.php/Евтушенко_Алексей_Валерьевич

д-р мед. наук

ave@cardio-tomsk.ru

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)

<http://orcid.org/0000-0001-8475-4667>**Yi Zhang**https://www.researchgate.net/profile/Yi_Zhang240

Ph.D., Professor

zhyhenryphy@163.com

Hebei Medical University (Hebei, China)

<https://orcid.org/0000-0003-0869-3940>**В.В. Калюжин**<http://www.ssmu.ru/ru/obrazovanie/departments/goster/kalyujin/>

д-р мед. наук, профессор

kalyuzhinvv@mail.ru

Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>**Jaroslaw D. Kasprzak**https://www.researchgate.net/profile/Jaroslaw_Kasprzak

M.D., Ph.D., Professor

kebtkebt@gmail.com

Medical University of Lodz, Bieganski Hospital (Lodz, Poland)

<https://orcid.org/0000-0002-5850-8187>**Julia Kzhyshkowska**<https://persona.tsu.ru/home/UserProfile/7837>

д-р биол. наук, профессор

julia.kzhyshkowska@googlemail.com

Гейдельбергский университет (Гейдельберг, Германия); Томский государственный университет (Томск, Россия)

<https://orcid.org/0000-0003-0898-3075>**И.А. Ковалев**<http://pedklin.ru/staff/kovalyov-igor-aleksandrovich>

д-р мед. наук, профессор

kovalev@pedklin.ru; kovalev64@mail.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-9269-0170>**Frantisek Kolar**<http://www.heartacademy.org/phpwcm/index.php?09>

M.D., Ph.D., Professor

kolar@biomed.cas.cz

Institute of Physiology of the Czech Academy of Sciences (Prague, Czech Republic)

<https://orcid.org/0000-0002-8723-1826>

С.М. Комиссарова

<https://belmedtourism.com/vrachi/kardiologiya/konsultant-kardiolog/komissarova-s-m/>

д-р мед. наук
kom_svet@mail.ru

Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (Минск, Республика Беларусь)
<http://orcid.org/0000-0001-9917-5932>

Р.Д. Курбанов

д-р мед. наук, академик АН Узбекистана, профессор
ravshanbek.kurbanov@minzdrav.uz

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии (Республика Узбекистан)
<https://orcid.org/0000-0001-7309-2071>

Н.П. Митьковская

<https://www.bsmu.by/page/11/350/>

д-р мед. наук, профессор
mitkovskaya1@mail.ru

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Республика Беларусь)
<https://orcid.org/0000-0002-9088-721X>

Navin C. Nanda

https://www.researchgate.net/profile/Navin_Nanda

M.D., Ph.D., Professor
wchapman@uabmc.edu

Echocardiography Laboratories at the University of Alabama (Birmingham, USA)
<https://orcid.org/0000-0002-9657-5620>

С.А. Некрылов

<http://www.if.tsu.ru/chair2/nekrylov.htm>

д-р ист. наук, профессор
Национальный исследовательский Томский государственный университет (Томск, Россия)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6504398728>

Eli Ovsyshcher

<https://www.semanticscholar.org/author/Eli-I-Ovsyshcher/14433397>

M.D., Ph.D., Professor
eliovtsy@bgu.ac.il

Soroka University Medical Center for Cardiology (Beer-Sheva, Israel)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6505953753>

И.В. Осипова

<http://www.agmu.ru/about/fakultet/lechebnyy-fakultet/kafedra-fakultetskoy-terapii/>

д-р мед. наук, профессор
i.v.osipova@gmail.com

Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Барнаул, Россия)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7005749604>

Natesa G. Pandian

https://www.researchgate.net/profile/Natesa_Pandian2

M.D., Professor
n.pandian@gmail.com

Heart & Vascular Institute, Hoag Hospital, Tufts University School of Medicine, Tufts Medical Center (Boston, USA)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7102263209>

Fausto J. Pinto

<https://esc365.escardio.org/Person/345-prof-pinto-fausto-jose>

M.D., Ph.D., Professor
Academic Center of Medicine of Lisbon (Lisbon, Portugal)
<http://orcid.org/0000-0002-8034-4529>

В.П. Пузырев

<http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/puzыrev-valeriy-pavlovich/>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
p.valery@medgenetics.ru

Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-2113-4556>

А.Н. Репин

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/364>

д-р мед. наук, профессор
ran@cardio-tomsk.ru

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0001-7123-0645>

В.В. Рябов

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/369>

д-р мед. наук
rvvt@cardio-tomsk.ru

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-4358-7329>

В.А. Труфакин

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины (Новосибирск, Россия)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7004708644>

Igor Feoktistov

<https://medschool.vanderbilt.edu/pharmacology/person/igor-feoktistov-ph-d-c-sc/>

M.D, Ph.D., Professor
rvvt@cardio-tomsk.ru

Vanderbilt University (Nashville, USA)
<https://orcid.org/0000-0001-5611-7732>

Leon J. Frazin

https://www.vitals.com/doctors/Dr_Leon_Frazin.html

M.D., Ph.D.
lfrazin@aol.com
UIC College of Medicine (Chicago, USA)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701727743>

Michal Chudzik

<https://www.pubfacts.com/author/Michal+Chudzik>

M.D., Professor
luk.szyda@gmail.com

Medical University of Lodz (Lodz, Poland)
<https://orcid.org/0000-0001-8805-9688>

Е.Л. Чойнзон

<http://onco.tnmc.ru/kontakty/personalii/tnmc/choynzonov-evgeniy-lkhamatsyrenovich/>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
choynzonov@tnmc.ru

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-3651-0665>

Е.В. Шляхто

http://www.almazovcentre.ru/?page_id=125

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
e.shlyakhto@almazovcentre.ru

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия)

<http://orcid.org/0000-0003-2929-0980>

Jan Janousek

<http://www.fnmotol.cz/detske-kardiocentrum/vedeni-a-personal/>

M.D., Ph.D., Professor

jan.janousek@fnmotol.cz

Head of Children's Heart Centre, University Hospital Motol (Prague, Czech Republic)

<http://orcid.org/0000-0002-4932-1150>

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ**С.И. Карась**

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/283>

д-р мед. наук

ksi@cardio-tomsk.ru

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<https://orcid.org/0000-0001-6716-856X>

РЕДАКЦИОННЫЕ КОНТАКТЫ:

smj@cardio-tomsk.ru; +7 (3822) 558 263

С правилами по оформлению статей можно ознакомиться на сайте журнала по адресу:

<https://cardiotomsk.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

История издания журнала	Регулярная публикация выпусков журнала началась в 1996 году после 65-летнего перерыва. Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук.
Периодичность	Ежеквартально
Префикс DOI	10.29001
ISSN print	2713-2927
ISSN online	2713-265X
Свидетельство о регистрации средства массовой информации	Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Рег. номер: ПИ № ФС 77-78659 от 30.07.2020
Стоимость одного выпуска	Свободная цена
Условия распространения материалов	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License
Учредитель Издатель Редакция	Научно-исследовательский институт кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а Тел./факс: (3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru , http://www.cardio-tomsk.ru
Редакторы	О.М. Рудникович, Н.Н. Исаева, Н.Д. Анфиногенова
Переводчик	Н.Д. Анфиногенова
Логистик	Д.А. Дедков
Менеджер	Т.В. Тихонова
Оригинал-макет	ООО «Литбюро» 634055, Российская Федерация, Томск, ул. Королева, 4
Тираж	500 экз.
Типография	Журнал отпечатан на полиграфическом оборудовании Издательского дома Томского государственного университета 634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 36
Выход в свет	29.06.2022

The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine

The journal allows readers to get acquainted with the latest developments in medical science and practice. It promotes ideals and integrity that the leaders of Siberian medicine have been committed to. Primary remit of the journal focuses on the key questions of cardiology, cardiac surgery, and related scientific disciplines. We encourage publication of papers addressing the etiology, pathogenesis, epidemiology, clinical presentation, state-of-the-art diagnostics, prevention, treatment, cardiovascular comorbidities, rehabilitation, and improvement of medical care for cardiovascular patients.

EDITOR-IN-CHIEF

Rostislav S. Karpov

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/284>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

karpov@cardio-tomsk.ru

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-7011-4316>

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Sergey V. Popov

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/352>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

psv@cardio-tomsk.ru

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0002-9050-4493>

EDITORIAL BOARD

Ottavio R. Alfieri

<https://www.radcliffecardiology.com/authors/ottavio-alfieri>

M.D., Ph.D., Professor

alfieri.ottavio@hsr.it; ottavio.alfieri@hsr.it

San Raffaele Scientific Institute, University Hospital (Milan, Italy)

<https://orcid.org/0000-0003-1065-8052>

Nina D. Anfinogenova

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/213>

Dr. Sci. (Med.)

cardio.intl@gmail.com

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0003-1106-0730>

Galina V. Artamonova

<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpssz/apparat-upravleniya/artamonova-galina-vladimirovna.html>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

artamonova@kemcardio.ru

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

<http://orcid.org/0000-0003-2279-3307>

Dmitriy N. Atochin

<http://cvrc.massgeneral.org/faculty/dmitriy-atochin-phd/>

M.D., Ph.D., Assoc. Professor

datochin@mgh.harvard.edu; Atochin@tpu.ru

Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School (Boston, USA)

<https://orcid.org/0000-0002-2405-2070>

Irina A. Trubacheva

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/397>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

tia@cardio-tomsk.ru

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0003-1063-7382>

SCIENTIFIC EDITOR

Stanislav E. Pekarsky

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/340>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

pekarski@cardio-tomsk.ru

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0002-4008-4021>

Sergey A. Afanasiev

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/216>

Dr. Sci. (Med.), Professor

tursky@cardio-tomsk.ru

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

Lubomir I. Aftanas

<http://physiol.ru/structure/direktsiya/aftanas>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

liaftanas@gmail.com

Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Research Institute of Physiology and Basic Medicine (Novosibirsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0003-3605-5452>

Leonid S. Barbarash

<https://kemcardio.ru/nauka/fond-molodyix-uchyonyix/barbarash-leonid-semenovich.html>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-6981-9661>

Olga L. Barbarash

<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpssz/apparat-upravleniya/barbarash-olga-leonidovna.html>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

liaftanas@gmail.com

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

Alla A. Boshchenko<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/227>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

bosh@cardio-tomsk.ru

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-6009-0253>**Alexander V. Vrublevskiy**<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/241>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

avr@cardio-tomsk.ru

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-7981-8547>**Alla A. Garganeeva**<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/244>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

aag@cardio-tomsk.ru

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-9488-6900>**Valeriy V. Gafarov**<http://assa.bionet.nsc.ru/open/department/0d29208c-217b-11e2-ae25-0025226b781e/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

gafarovvv@bionet.nsc.ru; gafarov@gmail.com

Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0001-5701-7856>**Yury I. Greenstein**[https://krasgmu.ru/index.php?page\[common\]=user&id=1229](https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=user&id=1229)

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

grinstein.yi@mail.ru

Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0002-4621-161>**Haim Danenberg**<http://www.hadassah-med.com/doctors/prof-danenberg-haim>

M.D., Ph.D., Professor

danen@hadassah.org.il; haimd@ekmd.huji.ac.il

Head of Interventional Cardiology Unit, Dept. of Cardiology, Heart Institute (Jerusalem, Israel)

<https://orcid.org/0000-0002-1349-9627>**Alexander P. Dergilev**<http://ngmu.ru/users/40578>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

danen@hadassah.org.il; haimd@ekmd.huji.ac.il

Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0002-8637-4083>**James M. Downey**<https://www.southalabama.edu/ishr/cvsimulation/JMDCVtable.htm>

Ph.D.

jdowney@usouthal.edu; Fred.downey@unthsc.edu

College of Medicine, University of South Alabama (Mobile, USA)

<https://orcid.org/0000-0002-3430-530X>**Alexey V. Evtushenko**http://wiki.ssmu.ru/index.php/Евтушенко_Алексей_Валерьевич

M.D., Dr. Sci. (Med.)

ave@cardio-tomsk.ru

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-8475-4667>**Yi Zhang**https://www.researchgate.net/profile/Yi_Zhang240

Ph.D., Professor

zhyhenryphy@163.com

Hebei Medical University (Hebei, China)

<https://orcid.org/0000-0003-0869-3940>**Vadim V. Kalyuzhin**<http://www.ssmu.ru/ru/obrazovanie/departments/goster/kalyujin/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

kalyuzhinvv@mail.ru

Siberian State Medical University (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>**Jaroslaw D. Kasprzak**https://www.researchgate.net/profile/Jaroslaw_Kasprzak

M.D., Ph.D., Professor

kebtkebt@gmail.com

Medical University of Lodz, Bieganski Hospital (Lodz, Poland)

<https://orcid.org/0000-0002-5850-8187>**Julia Kzhyshkowska**<https://persona.tsu.ru/home/UserProfile/7837>

Ph.D., Dr. Sci. (Biol.), Professor

julia.kzhyshkowska@googlemail.com

University of Heidelberg (Heidelberg, Germany); Tomsk State University (Tomsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0003-0898-3075>**Igor A. Kovalev**<http://pedklin.ru/staff/kovalyov-igor-aleksandrovich>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

д-р мед. наук, профессор

kovalev@pedklin.ru; kovalev64@mail.ru

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-9269-0170>**Frantisek Kolar**<http://www.heartacademy.org/phpwpcms/index.php?09>

M.D., Ph.D., Professor

kolar@biomed.cas.cz

Institute of Physiology of the Czech Academy of Sciences (Prague, Czech Republic)

<https://orcid.org/0000-0002-8723-1826>**Svetlana M. Komissarova**<https://belmedtourism.com/vrachi/kardiologiya/konsultant-kardiolog/komissarova-s-m/>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

kom_svet@mail.ru

Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology" (Minsk, Belarus Republic)

<http://orcid.org/0000-0001-9917-5932>

Ravshanbek D. Kurbanov

M.D., Dr. Sci. (Med.)

ravshanbek.kurbanov@minzdrav.uz

Full Member of the Uzbekistan Academy of Sciences, Professor at the Republican Specialized Cardiology Center (Tashkent, Uzbekistan)

<https://orcid.org/0000-0001-7309-2071>

Natalya P. Mitkovskaya

<https://www.bsmu.by/page/11/350/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

mitkovskaya1@mail.ru

Scientific and Practice Center "Cardiology", Belarus State Medical University (Minsk, Belarus Republic)

<https://orcid.org/0000-0002-9088-721X>

Navin C. Nanda

https://www.researchgate.net/profile/Navin_Nanda

M.D., Ph.D., Professor

wchapman@uabmc.edu

Echocardiography Laboratories at the University of Alabama (Birmingham, USA)

<https://orcid.org/0000-0002-9657-5620>

Sergey A. Nekrylov

<http://www.if.tsu.ru/chair2/nekrylov.htm>

Dr. Sci. (History), Professor

Tomsk State University (Tomsk, Russia)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6504398728>

Eli Ovsyshcher

<https://www.semanticscholar.org/author/Eli-I-Ovsyshcher/14433397>

M.D., Ph.D., Professor

eliovsy@bgu.ac.il

Soroka University Medical Center for Cardiology (Beer-Sheva, Israel)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6505953753>

Irina V. Osipova

<http://www.agmu.ru/about/fakultet/lechebnyy-fakultet/kafedra-fakultetskoy-terapii/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

i.v.osipova@gmail.com

Altay State Medical University (Barnaul, Russia)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7005749604>

Natesa G. Pandian

https://www.researchgate.net/profile/Natesa_Pandian2

M.D., Professor

n.pandian@gmail.com

Heart & Vascular Institute, Hoag Hospital, Tufts University School of Medicine, Tufts Medical Center (Boston, USA)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7102263209>

Fausto J. Pinto

<https://esc365.escardio.org/Person/345-prof-pinto-fausto-jose>

M.D., Ph.D., Professor

Academic Center of Medicine of Lisbon (Lisbon, Portugal)

<http://orcid.org/0000-0002-8034-4529>

Valeriy P. Puzyrev

<http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/puzyrev-valeriy-pavlovich/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

p.valery@medgenetics.ru

Research Institute for Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-2113-4556>

Alexey N. Repin

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/364>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

ran@cardio-tomsk.ru

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-7123-0645>

Vyacheslav V. Ryabov

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/369>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

rvvt@cardio-tomsk.ru

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-4358-7329>

Valery A. Trufakin

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Scientific Research Institute of Physiology and Basic Medicine (Novosibirsk, Russia)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7004708644>

Igor Feoktistov

<https://medschool.vanderbilt.edu/pharmacology/person/igor-feoktistov-ph-d-c-sc/>

M.D, Ph.D., Professor

rvvt@cardio-tomsk.ru

Vanderbilt University (Nashville, USA)

<https://orcid.org/0000-0001-5611-7732>

Leon J. Frazin

https://www.vitals.com/doctors/Dr_Leon_Frazin.html

M.D., Ph.D.

lfrazin@aol.com

UIC College of Medicine (Chicago, USA)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701727743>

Michal Chudzik

<https://www.pubfacts.com/author/Michal+Chudzik>

M.D., Professor

luk.szyda@gmail.com

Medical University of Lodz (Lodz, Poland)

<https://orcid.org/0000-0001-8805-9688>

Evgeny L. Choyznov

<http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/choynzonov-evgeniy-lkhamatsyrenovich/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

choynzonov@tnimc.ru

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-3651-0665>

Evgeny V. Shlyakhto

http://www.almazovcentre.ru/?page_id=125

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

e.shlyakhto@almazovcentre.ru

Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia)

<http://orcid.org/0000-0003-2929-0980>

Jan Janousek

<http://www.fnmotol.cz/detske-kardiocentrum/vedeni-a-personal/>

M.D., Ph.D., Professor

jan.janousek@fnmotol.cz

Head of Children's Heart Centre, University Hospital Motol (Prague, Czech Republic)

<http://orcid.org/0000-0002-4932-1150>

EXECUTIVE SECRETARY**Sergey I. Karas**

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/283>

Dr. Sci. (Med.)

ksi@cardio-tomsk.ru

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0001-6716-856X>

History of publication of the journal	Regular publication of the Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine has been restarted in 1996 after 65-year gap. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine is included in the list of peer-reviewed journals recommended for publication of the results of doctoral theses for academic degrees of Candidate and Doctor of Medical Sciences
Frequency	Quarterly
DOI Prefix	10.29001
ISSN print	2713-2927
ISSN online	2713-265X
Mass media registration certificate	The Journal is registered in the Federal Service for Supervision of IT and Communications No. FS 77-78659, 30.07.2020
The cost of one issue	Free price
Content distribution terms	This content is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License
Founder Publisher Editorial office	Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation Tel./fax 7 (8-3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru , http://www.cardio-tomsk.ru
Editors:	O.M. Rudnikovich, N.N. Isaeva, N.D. Anfinogenova
Translator:	N.D. Anfinogenova
Logistician:	D.A. Dedkov
Manager:	T.V. Tikhonova
Original layout:	OOO "Litburo" 4, Koroleva str., Tomsk, 634055, Russian Federation
Circulation	500 copies
Printing house	Tomsk State University Publishing House 36, Lenina str., Tomsk, 634050, Russian Federation
Date of issue	June 29, 2022

От научных редакторов выпуска

Рентгенэндоваскулярная хирургия представляет собой совершенно новую парадигму и методологию лечения, пришедшую у ряда больных на смену традиционной хирургии и медикаментозной терапии. Вместо обширных рассечений здоровых тканей и/или неселективного растворения лекарственных препаратов в организме человека доступ к пораженным структурам осуществляется через просвет кровеносной системы, пронизывающей все части человеческого тела. Такой инновационный и одновременно безопасный доступ к очагу заболевания обеспечивается не менее инновационным инструментарием. С помощью катетерных проводников миниатюрные лечебные устройства могут быть доставлены к нужным целям как в самой сосудистой системе, например, к атеросклеротическим поражениям артерий, так и в другие органы. Основными преимуществами этого подхода является малая травматичность, отсутствие общего наркоза и быстреешая реабилитация. Методы эндоваскулярного лечения успешно обеспечили существенный прогресс в целом ряде областей медицины и, в первую очередь, в лечении болезней системы кровообращения (ишемической болезни сердца, поражений клапанов сердца, заболеваний аорты и периферических артерий).

Сегодня эндоваскулярное лечение переживает период бурного развития. Практически ежедневно появляется информация о новых высокотехнологичных инновационных эндоваскулярных технологиях лечения заболеваний сердца и сосудов.

Данный номер нашего журнала посвящен проблемам рентгенэндоваскулярного лечения заболеваний сердца и сосудов. В нем представлены оригинальные работы по наиболее важным направлениям рентгенэндоваскулярной хирургии. А.И. Данилович и Р.С. Тарасов (НИИ КПССЗ) проанализировали факторы, определяющие исходы гибридной реваскуляризации миокарда и головного мозга (ЧКВ и каротидной эндартерэктомии) у пациентов с сочетанным поражением церебральных и коронарных артерий. А.Б. Нишонов и соавт. (НИИ КПССЗ) предложили эффективный способ решения важной проблемы высокого риска коронарного шунтирования при остром инфаркте миокарда – выполнение предварительной баллонной ангиопластики инфаркт-образующего поражения для стабилизации пациента и его подготовки для хирургической реваскуляризации. А.А. Обединский и коллеги (НМИЦ им. Е.Н. Мешалкина) представили интересный обзор современных рекомендаций и исследований по лечению многососудистого поражения коронарных артерий; О.В. Крестьянинов и соавт. проанализировали собственный опыт эндоваскулярной имплантации аортального клапана у 350 пациентов в НМИЦ им. Е.Н. Мешалкина и продемонстрировали благоприятные непосредственные клинические и эхокардиографические результаты данного вмешательства с уровнем госпитальной летальности в 1,7%. И.С. Бессонов и соавт. из Тюменского кардиологического научного центра Томского НИМЦ предложили уникальную шкалу оценки риска развития феномена no-reflow при лечении острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, позволяющую расширить периоперационное использование блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбозитов. Не менее уникальные результаты представила группа ученых из Томского НИМЦ во главе с А.Ю. Фальковской, которые изучали церебропротективную эффективность нового эндоваскулярного лечения артериальной гипертензии ренальной денервации. М.Г. Тарасов и соавт. (НИИ кардиологии, Томский НИМЦ) поделились своим первым в мире опытом проведения оптической когерентной томографии с использованием газового контраста – CO₂ для вытеснения крови из артерии и создания оптического окна, что является чрезвычайно актуальным у пациентов с аллергией на йод или почечной недостаточностью. Б.Г. Алесян и соавт. из НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневого представили уникальный случай одномоментного проведения эндоваскулярной реваскуляризации миокарда и транскатетерной пластики митрального клапана «край-в-край» устройством MitraClip G4 у пациента высокого хирургического риска, которому было отказано в выполнении хирургических вмешательств. Также в выпуске представлены интересные материалы из смежных областей сердечно-сосудистой хирургии и кардиологии, а также некоторых других специальностей. Предлагаем без дальнейшего промедления окунуться в удивительный мир наиболее динамичной сегодня области медицины – рентгенэндоваскулярной хирургии.



Б.Г. Алесян

Академик РАН, Председатель Российского научного общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, заместитель директора по науке НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневого Министерства здравоохранения Российской Федерации



С.Е. Пекарский

Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-13-20>
УДК 612.397.81:616.13-004.6:615.272

Холестерин, его биологическое значение. Атеросклероз. Статинотерапия (часть 2)

А.П. Васильев, Н.Н. Стрельцова

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

Аннотация

За последние десятилетия гиполипидемическая терапия, которая, по существу, сегодня сводится к назначению статинов, приобрела необычайно высокую популярность в кардиологии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротической природы. Их назначение кардиологическим больным является обязательным атрибутом комплексного лечения. Однако следует признать, что лечение статинами характеризуется многими нерешенными проблемами: не доказана целесообразность первичной профилактики статинами, в частности, у лиц молодого возраста, не установлены данные об истинной частоте побочных эффектов, особенно на отдаленных этапах наблюдения, не обозначены принципы контроля в процессе лечения, вызывают также сомнения целевые уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП), к достижению которых врач должен стремиться, и, главное, остается открытым вопрос об истинной эффективности собственно липидснижающей терапии, так как отсутствуют четкие признаки причинно-следственных ассоциаций между уровнем сывороточного холестерина (ХС) и сердечно-сосудистыми событиями.

Цель обзора: привлечь внимание исследователей к данному вопросу, показать, что механизмы атерогенеза более сложны, и только гипохолестериновая терапия с использованием статинов не решает проблемы полностью.

Ключевые слова:	сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротической природы, гиполипидемическая терапия, статины.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. Холестерин, его биологическое значение. Атеросклероз. Статинотерапия (часть 2). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(2):13–20. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-13-20 .

Cholesterol and its biological significance. Atherosclerosis. Statin therapy (Part 2)

Alexander P. Vasiliev, Nina N. Streltsova

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
111, Melnikaite str., Tyumen, 625026, Russian Federation

Abstract

Over the past decades, lipid-lowering therapy, which is essentially limited today to the prescription of statins, has become extremely popular in cardiology for the primary and secondary prevention of cardiovascular diseases of atherosclerotic nature. Prescription of statins to cardiac patients is a mandatory element of comprehensive treatment. However, one must admit that treatment with statins is characterized by many unresolved problems: the feasibility of primary prevention with statins has not been proven in particular in young people; no data regarding the true frequency of side effects were obtained especially for the long-term follow-up; the principles of control during treatment were not identified; the target levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) that physician should strive to achieve are also questionable; and most importantly, the question of the true effectiveness of lipid-lowering therapy itself remains open since there are no clear signs of causal associations between

✉ Васильев Александр Петрович, e-mail: sss@infarkta.net.

serum cholesterol levels and cardiovascular events. The purpose of the review is to draw attention of researchers to this issue and to show that the mechanisms of atherogenesis are more complex, and that only cholesterol-lowering therapy with statins does not completely solve the problem.

Keywords:	cardiovascular diseases atherosclerotic nature, lipid-lowering therapy, statins.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Vasiliev A.P., Streltsova N.N. Cholesterol and its biological significance. Atherosclerosis. Statin therapy (Part 2). <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(2):13–20. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-13-20 .

Гиполипидемическая терапия. Статины

В предыдущей части настоящего обзора мы привели аргументы, ставящие под сомнение ведущую роль повышенного содержания нативных, не модифицированных форм холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП) в крови как ведущего фактора развития атеросклероза и возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Однако сегодня, в эпоху высокой популярности статинов, в клинической практике по-прежнему доминирует мнение о настоятельной необходимости снижения содержания холестерина (ХС) и ХСЛПНП в крови, причем некоторые клиницисты стоят на позиции: «чем ниже, тем лучше». Столь агрессивная холестеринснижающая тактика лечения атеросклеротических заболеваний приобретает официальный статус, что находит отражение в последних рекомендациях Европейского общества кардиологов [1]. Вместе с тем много споров вызывает проблема целесообразности применения статинов с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Сложность заключается в том, что до сих пор отсутствуют исследования, однозначно свидетельствующие о пользе проведения гиполипидемической терапии лицам, имеющим лишь факторы риска ишемической болезни сердца (ИБС). В ряде работ авторы настаивают на назначении статинов в подобных случаях даже при нормальном уровне атерогенных фракций липидов [2]. В то же время в некоторых исследованиях показано, что, несмотря на формальное снижение риска, статины не предупреждали развития клинических катастроф [3–5]. В литературе имеются сообщения, авторы которых весьма аргументированно критически отзываются о необходимости применения статинов в целях профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, особенно у женщин, в частности, у женщин пожилого возраста [6].

Большой интерес представляет анализ крупных обзоров и метаанализов по изучаемой теме. В Кокрейновском обзоре, охватывающем 34272 человека, подчеркивается, что рассматриваемые исследования имеют серьезные качественные проблемы: полученные результаты представлены лишь в композитной форме, не указываются конкретные исходы, а также не сообщается о влиянии статинов на развитие нежелательных исходов. Кроме того, в большинстве метаанализов заявлен финансовый конфликт интересов в отношении статинов. Указывается, что существующие исследования не могут адекватно оценить роль первичной профилактики статинами ввиду короткого периода наблюдения [7]. В систематическом обзоре Д.Д. Сафиной и соавт. [8] проведена оценка потенциальной пользы статинов в первичной профилактике

сердечно-сосудистых заболеваний. На основании анализа работ, включавших один Кокрейновский обзор и 5 метаанализов (27 исследований), авторы также пришли к заключению, что на сегодняшний день не существует прочной доказательной базы для проведения первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний с использованием статинов.

Важно отметить, что польза от статинотерапии при первичной профилактике у лиц старше 70 лет не нашла подтверждения в крупных исследованиях и метаанализах [9–12]. Обращает на себя внимание также высокая частота отказа от лечения розувастатином у пожилых 17% в группе от 65 до 70 лет и 21,6% в группе старше 70 лет [9].

Определенные сомнения вызывает утверждение о безопасности непрерывного приема гиполипидемических препаратов (прежде всего, статинов) у лиц, начинающая уже с 40 лет, при наличии лишь факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Причем речь идет о постоянном приеме препаратов, так как с возрастом вероятность клинических проявлений атеросклероза возрастает. Если учесть, что продолжительность жизни в России в среднем равняется 73 годам, то такая терапия должна проводиться 30 и более лет. Однако с учетом того, что мы не располагаем результатами столь продолжительных исследований, нет никаких оснований утверждать, что длительное применение статинов для большинства людей окажется безопасным. Необходимо помнить, что ХС не является вредным или бесполезным веществом; он выполняет ряд важнейших, жизненно необходимых функций в организме. Существенное и длительное снижение содержания этого стероида может привести к тяжелым последствиям. При анализе исследования JUPITER [13], в котором продемонстрирован профилактический эффект розувастатина по сравнению с плацебо, И.А. Литовский и соавт. [15] обратили внимание на тот факт, что незадолго до досрочного его завершения («в связи с явным успехом лечения в основной группе») выявлена выраженная тенденция к схождению кривых кумулятивной частоты общей смертности. Данное обстоятельство дает основание предположить, что поводом досрочного прекращения послужило опасение утраты при его продолжении преимуществ розувастатина. На этом основании М. de Lorgeril и соавт. [16] пришли к выводу, что результаты исследования JUPITER не могут служить доказательством возможности использования статинов с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Трудно не согласиться с высказыванием известного биохимика Ж.А. Медведева: «Организм человека физиологически и биохимически является настолько точно

и тонко скоординированной системой, что длительное вмешательство в тот или иной жизненный процесс не может не остаться без разнообразных, часто неожиданных последствий» [6, 7]. Особое значение данное обстоятельство приобретает при вмешательствах на больших популяциях в течение длительного времени. То есть то, что сообразно здравому смыслу, в иных обстоятельствах следует назвать необдуманном, сегодня является стратегическим направлением в лечении атеросклероза.

Можно полагать, что когда эволюция атеросклеротического процесса достигает стадии клинических проявлений, риск смерти от сосудистых катастроф превышает риск осложнений, связанных с гипополипидемической терапией. На этом основании в настоящее время считается неоспоримой необходимость назначения статинов всем больным с сердечно-сосудистой патологией атеросклеротической природы. По данным многочисленных исследований (4S, HPS, AFCAPS/TexCAPS, WOSCOPS, LIPID, MIRACL), медикаментозная гипополипидемическая терапия статинами приводит к снижению коронарной смертности на 25–40%, уменьшению ишемических событий на 26–36% [1–7]. При этом рекомендуется ориентироваться в процессе лечения на содержание ХСЛПНП, стремясь к достижению так называемого целевого уровня. Несмотря на то, что существует большое число исследований, свидетельствующих об отсутствии связи между уровнем ХСЛПНП и риском сердечно-сосудистых событий [18–23], наблюдается стремление к неуклонному снижению показателей его целевого уровня, зафиксированного в Американских, Европейских и Российских рекомендациях. Так, в 1988 г. он составлял 2,6 ммоль/л, в 2004 г. – 1,8 ммоль/л, в новой версии – 1,4 ммоль/л.

Следует подчеркнуть, что в качестве критерия эффективности лечения, как правило, используется показатель относительного риска, что вводит в заблуждение, так как создает видимость снижения нежелательных событий [2–4]. Относительный риск показывает, насколько сильно наличие какого-либо фактора влияет на частоту изучаемого события, т. е. отражает отношение вероятностей развития определенного исхода в группах сравнения. С клинической точки зрения это влияние может быть несущественно, так как не дает истинного представления о различии в частоте встречаемости событий в группах. Например, если в контрольной группе за какой-то период умирают 2 человека из 100, а в основной – 1, то абсолютное снижение риска составляет 1%. Однако расчет относительного риска покажет 50%, и именно эта цифра нередко фигурирует в результатах исследований как показатель выгоды. Причем нередко указывается, что изучаемое событие снижается на величину относительного риска, в то время как этот показатель отражает лишь силу влияния вмешательства. Данный факт можно продемонстрировать на конкретных примерах. Так, в исследовании 4S у больных, принимавших симвастатин в течение 5,4 лет, выявлено снижение относительного риска общей смертности на 30%, в то время как абсолютное различие по числу смертей между основной и контрольной группой составило 3,3% (8,2 и 11,5% соответственно). В исследовании ASCOT-LLA относительный риск сердечно-сосудистых событий за 3,3 года снизился у больных, принимавших аторвастатин, на 36% по сравнению с пациентами контрольной группы. Однако истинное (абсолютное) различие между группами по этому показателю составило 1,02% (1,65 и 2,67% соответственно).

Анализируя различные аспекты холестеринснижающей терапии, трудно обойти вниманием вопрос: почему даже существенный гипополипидемический эффект нестатинами лекарственных препаратов (фибраты, секвестранты желчных кислот, никотиновая кислота) и использование хирургических методов лечения (частичное илишунтирование) не приводят к столь же существенным ожидаемым клинико-профилактическим результатам, в то время как гипополипидемическое действие статинов ассоциируется со снижением кардиальных событий. Указанное обстоятельство, а также отсутствие убедительных доказательств связи уровня ХСЛПНП с частотой сердечно-сосудистых событий у больных ИБС, на что указывалось выше, дает основание предположить, что относительно скромный клинический эффект статинов может быть обусловлен их плейотропным действием. К нелипидным свойствам статинов относятся: противовоспалительное, антитромбоцитарное, фибринолитическое свойство, улучшение функции эндотелия и др. [25, 26].

Стремление к достижению как можно более низких значений ХСЛПНП не может считаться обоснованным еще и потому, что ХС играет чрезвычайно важную роль в организме, являясь незаменимым биологическим субстратом, конечно, если речь идет о здоровье и продолжительности жизни людей, а не о процветании и стабильном доходе фармацевтических компаний, производящих статины. В этой связи важно подчеркнуть тот факт, что фармацевтический рынок статинов в настоящее время исчисляется сотнями миллиардов долларов. Так, например, в США по данным 2014 г., выписывается 80 млн рецептов на статины в год, которые принимают 20% лиц в возрасте 40–75 лет. Поэтому понятна заинтересованность фармацевтических компаний в доказательстве пользы статинов и увеличении их продаж. Сегодня ни для кого не является секретом факт активного участия фармацевтических фирм в научно-методической деятельности, которая заключается в том, что львиная доля исследований статинов, публикаций, научных докладов, проведение тематических конференций финансируются компаниями-производителями гипополипидемических лекарственных средств. Редактор одного из ведущих медицинских журналов «Ланцет» Ричард Хортон в своей статье отмечает следующее: «Фармацевтические компании во многих отношениях захватили (колонизировали) медицину и медицинские исследования. Независимости и «чистоте» научно-исследовательской деятельности угрожают ничем не ограниченные интересы ее коммерческого сектора. Эта угроза затрагивает многие области медицины – ее практику, исследования, медицинские журналы и конференции» [27]. Мы далеки от мысли, что выводы научных исследований фальсифицированы, но их результаты могут быть представлены в наиболее выгодной для компании форме. Безусловно, это обстоятельство играет большую роль в формировании мнения врачей о пользе применения лекарственных средств данной фармакологической группы. В качестве примера можно привести используемые методы статистической обработки полученных данных и формы представления результатов исследования, о чем было сказано выше.

Предположение о том, что снижение смертности в последние десятилетия во многих странах обусловлено широким применением гипополипидемической терапии, вызывает серьезные возражения [28]. Американское национальное исследование в области здравоохранения

и питания выявило увеличение с 1999 по 2006 г. количества инфарктов и инсультов с 3,4 до 3,7% и с 2,0 до 2,9% соответственно. За тот же период средний уровень ХСЛПНП снизился с 3,25 ммоль/л до 2,97 ммоль/л, а прием статинов увеличился с 8,0 до 13,4% [29]. В шведском исследовании, включавшем 289 из 290 муниципалитетов, не было обнаружено никакой связи между использованием статинов и смертностью от инфарктов миокарда [30]. Кроме того, исследователями [31] установлено, что на динамику смертности от ИБС или на темпы ее изменения, наблюдаемые на протяжении многих лет в 12 европейских странах, не повлияло использование статинов за период с 2000 по 2012 г. Безусловно, наиболее ценным показателем эффективности конкретного метода лечения является увеличение продолжительности жизни больных при его применении. Результаты анализа M.L. Kristensen и соавт. [32], включавшие данные 6 исследований по первичной и 5 – по вторичной профилактике, показали, что применение статинов приводит к весьма небольшому увеличению продолжительности жизни. Медиана отсрочки смерти для первичной и вторичной профилактики составила лишь 3,2 и 4,1 дня соответственно.

Анализ возможных причин накопления ХС в организме указывает на то, что основным фактором гиперхолестеринемии (ГХС) является снижение его утилизации путем окисления в желчные кислоты [33]. В данном случае было бы логичным и физиологически оправданным направить усилия по снижению содержания ХС в крови на выведение его из организма. Однако, несмотря на угасание с возрастом холестеринсинтетической функции печени [34], ядром гиполипидемической терапии сегодня является еще большее ограничение синтеза этого стероида. Механизм гиполипидемического действия статинов обусловлен ингибированием ключевого фермента мевалонатной цепи синтеза ХС ГМГ-КоА-редуктазы. Поскольку данный фермент находится в начале мевалонатного пути, то его блокирование неизбежно приводит к инактивации еще около 200 биохимических процессов, непосредственно не связанных с синтезом ХС, но имеющих важное биологическое значение. Это обстоятельство не может не вызвать нежелательных реакций организма, т. е. создавать условия для возникновения побочных эффектов.

Согласно ряду исследований, побочные эффекты от лечения статинами встречаются крайне редко. Однако это утверждение трудно принять безоговорочно. Следует отметить, что большинство исследований включало период так называемого «прогона», когда участники получали препарат в течение нескольких недель, и те, у кого появлялись побочные эффекты, или те, кто отказывался продолжать лечение по разным причинам, исключались из анализа. Исследования, проведенные без предварительной «обкатки», выявили появление серьезных побочных эффектов более чем в 20% [35], а в исследовании ALLIANCE [36] их число приблизилось к 50%.

По некоторым данным [37], миопатия встречается лишь у 0,01% людей, принимающих статины. Между тем необходимо напомнить, что в большинстве исследований миопатия регистрируется лишь при условии 10-кратного превышения уровня креатинкиназы в крови. В то же время при изучении биоптатов мышц пациентов, получавших статины, P.S. Phillips и соавт. [38] выявили признаки миопатии даже при нормальном содержании креатинкиназы. После прекращения лечения повторные биопсии демон-

стрировали восстановление гистологической картины. Механизм возникновения неприятных мышечных эффектов на фоне приема статинов связывают с ингибированием синтеза коэнзима Q10, необходимого в процессах энергопродукции не только в скелетных мышцах, но и в кардиомиоцитах, что, по некоторым данным, может способствовать прогрессированию сердечной недостаточности [39]. Вероятность развития и выраженность миопатии увеличивается при сочетании терапии статинами с физическими нагрузками [40, 41].

По утверждению ряда авторов лечение статинами не несет угрозы онкогенеза и даже защищает от рака [37]. В то же время, как было показано выше, низкий уровень ХС предрасполагает к канцерогенезу. Несмотря на заверения медицинской общественности о безопасности гипохолестеринемических средств, вопрос об онкогенности до сих пор стоит довольно остро. Данные проспективных исследований свидетельствуют о том, что статины действительно увеличивают вероятность возникновения рака у определенных категорий населения, что может быть связано как с развитием гипохолестеринемии, так и с иммуномодулирующими свойствами статинов [42]. Одним из подтверждений потенциальной опасности статинов в развитии злокачественных опухолей является исследование PROSPER [43], в котором применение правастатина сопровождалось 25%-м ростом заболеваемости раком легких. В другом исследовании пожилые пациенты, рандомизированные на пациентов, получавших аторвастатин в дозе 80 мг, по сравнению с пациентами, получавшими аторвастатин в дозе 10 мг, показали выраженную тенденцию к увеличению смертности от рака [44]. Анализ крупных исследований статинов демонстрирует весьма значительную обратную связь между достигнутым уровнем ХСЛПНП и возникновением злокачественных новообразований [45]. Обзор литературных данных приводит к выводу, что существует достаточно доказательств того, что статины могут способствовать развитию рака, по крайней мере, в определенных сегментах населения [46].

Прием статинов связан с риском развития сахарного диабета. В исследовании METSIM наблюдение в течение 6 лет за больными показало, что лечение статинами ассоциировано с 46%-м повышением риска заболевания сахарным диабетом. Отмечено также 24%-е снижение чувствительности к инсулину и 12%-е снижение секреции инсулина [47]. Связь между терапией статинами и возникновением сахарного диабета подтверждена в нескольких крупных эпидемиологических исследованиях. В голландском исследовании с участием 9535 пациентов старше 45 лет без сахарного диабета статинотерапия сопровождалась 38%-м повышением риска развития сахарного диабета [48]. Аналогичные результаты получены в ранее проведенных метаанализах [49, 50]. Это обстоятельство создает дополнительные проблемы, так как больные сахарным диабетом относятся к группе высокого риска и, согласно современным представлениям, нуждаются в приеме гиполипидемических средств.

Поскольку ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы блокируют не только синтез ХС, необходимого для обновления всех клеток, но и производство других молекул, имеющих большое значение для нормального функционирования клетки, не удивительно, что их прием может привести к побочным эффектам со стороны множества различных органов. Перекрестные исследования и исследования,

проведенные в форме случай-контроль, показали, что факт применения статинов наблюдается значительно чаще среди пациентов с когнитивными нарушениями [51, 52], психической депрессией [53], эректильной дисфункцией [54], тяжелыми вирусными инфекциями [55] и др. По данным К. Davison и соавт., распространенность суицидальных идей встречается в 5 раз чаще среди тех, кто принимал статины [56]. Важно отметить, что указанные эффекты исчезали после прекращения приема данных лекарственных препаратов и появлялись вновь после возобновления их приема.

Таким образом, гиполипидемическая терапия статинами характеризуется многими нерешенными проблемами: не доказана целесообразность первичной профилактики статинами, в частности, у лиц молодого возраста, не установлены данные об истинной частоте побочных эффектов, особенно на отдаленных этапах наблюдения, не обозначены принципы контроля в процессе лечения. Вызывают также сомнения целевые уровни ХСЛПНП, к достижению которых мы должны стремиться, и, главное, остается открытым вопрос об истинной эффективности липидснижающей терапии,

так как отсутствуют четкие признаки причинно-следственных ассоциаций между уровнем сыровоточного ХС и сердечно-сосудистыми событиями в соответствии с критериями А.Б. Хилла [57].

Заключение

Польза гиполипидемической терапии и степень снижения ХСЛПНП («чем ниже, тем лучше») не имеет твердой доказательной базы.

Частота возникновения побочных эффектов при лечении статинами требует проверки в независимых широкомасштабных исследованиях.

В настоящее время отсутствуют сведения о пользе (вреде) длительного приема статинов с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, особенно у лиц молодого возраста, что делает рекомендации подобного рода, по меньшей мере, необоснованными.

Создание новых, более эффективных гиполипидемических лекарственных средств клинически бесперспективно; к тому же это направление уводит в сторону от поиска истинных причин атеросклероза и разработки методов борьбы с ним, а не с ХС.

Литература

1. Knuuti J. 2019 Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2):3757. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-2-3757.
2. Небиеридзе Д.В., Мелия А. Пациенты высокого риска: современная стратегия лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010;9(6):97–101.
3. Bareter P.J., Piiranik R., Rye K.A. New insights into the role of HDL as an anti-inflammatory agent in the prevention of cardiovascular disease. *Curr. Cardiol. Rep.* 2007;9(6):493–498. DOI: 10.1007/bf02938394.
4. Gotto A.M. Jr. High-density lipoprotein cholesterol and triglycerides as therapeutic targets for preventing and treating coronary artery disease. *Am. Heart J.* 2002;144(6):33–42. DOI: 10.1067/mhj.2002.130301.
5. Shah P.K., Kaul I.S., Nilsson J., Cercek B. Exploring the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins: an idea whose time for testing is coming, part I. *Circulation*. 2001;104(19):2376–2383. DOI: 10.1161/hc4401.098467.
6. Rosenberg H., Mascitelli L., Pezzeita F., Goldstein M.R. Statin therapy in women: Concerns and caution. *Int. J. Cardiol.* 2010;144(1):145–147. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.12.122.
7. Taylor F., Ward K., Moore T.H.M., Burke M., Smith G.D., Casas J.P. et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011;(1):CD004816. DOI: 10.1002/14651858.cd004816.pub4.
8. Сафина Д.Д., Зиганшина Л.Е. Статины и первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: есть ли смысл? *Казанский медицинский журнал*. 2013;94(6):924–932.
9. Ridker P.M., Lonn E., Paynter N.P., Glynn R., Yusuf S. Primary prevention with statin therapy in the elderly. New meta-analyses from the contemporary JUPITER and HOPE-3 randomized trials. *Circulation*. 2017;135(20):1979–1981. DOI: 10.1161/circulationaha.117.028271.
10. Han H.H., Sutin D., Williamson D., Davis B.R., Piller L.B., Pervin H. et al. Effect of statin treatment vs usual care on primary cardiovascular prevention among older adults. The ALLHAT-LLT Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern. Med.* 2017;177(7):955–965. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.1442.
11. Mallamaci F. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet*. 2019;393(10170):407–415. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31942-1.
12. Ramos R., Comas-Cuñat M., Martí-Lluch J.R., Elisabeth Balló E., Ponjoan A., Cabratosa L.F. et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: Retrospective cohort study. *BMJ*. 2018;362:k3359. DOI: 10.1136/bmj.k3359.
13. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A., Genest J., Gotto A.M., Kastelein J.J.P. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N. Engl. J. Med.* 2008;359(21):2195–2207. DOI: 10.1056/nejmoa0807646.
14. Литовский И.А., Гордиенко А.В., Сотников А.В. Достаточно ли обоснованы цели, к которым мы стремимся? *Клиническая фармакология и терапия*. 2019;28(4):10–23. DOI: 10.32756/0869-5490-2019-4-10-23.
15. De Lorgeril M., Salen P., Abramssojn J., Dodin S., Hamazaki T., Kostucki W. et al. Cholesterol lowering, cardiovascular diseases, and the rosuvastatin. JUPITER controversy: A critical reappraisal. *Arch. Intern. Med.* 2010;170(12):1032–1036. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.184.
16. Медведев Ж. Холестерин: наш друг или враг? Из полемических заметок биохимика. *Наука и жизнь*. 2008;(1):60–64.
17. Журавлева М.В. Первичная и вторичная профилактика атеросклероза. *Врач*. 2011;(5):45–49.
18. Затеишиков Д.А. Лечение атеросклероза: насколько важно действие статинов на уровень холестерина? *Фарматека*. 2003;69(6):39–44.
19. Albert M.A., Danielson E., Rifai N., Ridker P.M.; PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): A randomized trial and cohort study. *JAMA*. 2001;286(1):64–70. DOI: 10.1001/jama.286.1.64.
20. Buchwald H., Varco R.L., Matts J.P., Long J.M., Fitch L.L., Campbell G.S. et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia – Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *N. Engl. J. Med.* 1990;323(14):946–955. DOI: 10.1056/nejm199010043231404.
21. Andrews T.C., Raby K., Barry I., Naimi C.L., Allred E., Ganz P. et al. Effect of cholesterol reduction on myocardial ischemia in patients with coronary disease. *Circulation*. 1997;95(2):324–328. DOI: 10.1161/01.cir.95.2.324.
22. Коваленко В.Н., Талаева Т.В., Братусь В.В. Холестерин и атеросклероз: традиционные взгляды и современные представления. *Український кардіологічний журнал*. 2010;3:7–35.
23. Ridker P.M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107(3):363–369. DOI: 10.1161/01.cir.0000053730.47739.3c.
24. Diamond D.M., Ravnskov U. How statistical deception created the appearance that statins are safe and effective in primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2015;8(2):201–210. DOI: 10.1586/17512433.2015.1012494.
25. Фесенко Э.В., Прошаев К.И., Поляков В.И. Плейотропные эффекты статинотерапии и их роль в преодолении проблемы полиморбидности. *Современные проблемы науки и образования*. 2012;(2). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=5773> (дата обращения: 22.11.2021).
26. Васюк Ю.А., Атрощенко Е.С., Ющук Е.Н. Плейотропные эффекты статинов – данные фундаментальных исследований. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2006;29(5):228–237.

27. Horton R.A. A bad misrepresentation. Letter to Theheartorg forum, 2004. URL: www.theheart.org
28. Be Lorgeril M., Rabaeus M. Beyond confusion and controversy, can we evaluate the real efficacy and safety of cholesterol lowering with statins? *J. Controvers. Biomed. Res.* 2016;1(1):67–92. DOI: 10.15586/jcbmr.2015.11.
29. Kuklina E.V., Yoon P.W., Keenan N.L. Trends in high levels of low-density lipoprotein cholesterol in the United States, 1999–2006. *JAMA.* 2009;302(19):2104–2110. DOI: 10.1001/jama.2009.1672.
30. Nilsson S., Molstad S., Karlberg C., Karlsson J.E., Persson L.C. No connection between the level of exposition to statins in the population and the incidence/mortality of acute myocardial infarction: An ecological study based on Sweden's municipalities. *J. Negat. Results Biomed.* 2011;10:6. DOI: 10.1186/1477-5751-10-6.
31. Vancheri F., Backlund L., Strender L.E., Godman B., Wettermark B. Time trends in statin utilisation and coronary mortality in Western European countries. *BMJ Open.* 2016;6(3):e010500. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010500.
32. Kristensen M.L., Christensen P.M., Hallas J. The effect of statins on average survival in randomised trials, an analysis of end point postponement. *BMJ Open.* 2015;5(9):e007118. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-007118.
33. Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А., Коган Э.М. Холестериноз. М.: Медицина; 1983:352.
34. Takeuchi N., Yamamura Y., Katayama Y., Hayashi C., Uchida K. Impairment of feed back control and induction of cholesterol synthesis in rats by aging. *Exp. Gerontol.* 1976;11(3–4):121–126. DOI: 10.1016/0531-5565(76)90021-8.
35. Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V., Böhm M., Cleland J.G., Cornel J.H. et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2007;357:2248–2261. DOI: 10.1056/nejmoa0706201.
36. Koren M.J., Hunninghake D.B.; ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: The ALLIANCE study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;44(9):1772–1779. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.07.053.
37. Collins R., Reith C., Emberson J., Armitage J., Baigent C., Blackwell L. et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin. *Lancet.* 2016;388(10059):2532–2561. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)31357-5.
38. Phillips P.S., Haas R.H., Bannykh S., Hathaway S., Gray N.L., Kimura B.L. et al. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann. Intern. Med.* 2002;137(7):581–585. DOI: 10.7326/0003-4819-137-7-200210010-00009.
39. Okuyama H., Langsjoen P.H., Hamazaki T., Ogushi Y., Hama R., Kobayashi T. et al. Statins stimulate atherosclerosis and heart failure: pharmacological mechanisms. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2015;8(2):189–199. DOI: 10.1586/17512433.2015.1011125.
40. Meador B.M., Huey K.A. Statin-associated myopathy and its exacerbation with exercise. *Muscle Nerve.* 2010;42(4):469–479. DOI: 10.1002/mus.21817.
41. Lee D.S., Markwardt S., Goeres L., Lee C.G., Eckstrom E., Williams C. et al. Statins and physical activity in older men: The osteoporotic fractures in men study. *JAMA Intern. Med.* 2014;174(8):1263–1270. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.2266.
42. Mausner-Fainberg K., Luboshits G., Mor A., Maysel-Auslender S., Rubinstein A., Keren G. et al. The effect of HMG-CoA reductase inhibitors on naturally occurring CD4⁺CD25⁺ T cells. *Atherosclerosis.* 2008;197(2):829–839. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.07.031.
43. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B., Bollen E.L., Buckley B.M., Cobbe S.M. et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9346):1623–1630. DOI: 10.1016/s0140-6736(02)11600-x.
44. Wenger N.K., Lewis S.J., Herrington D.M., Bittner V., Welty F.K.; Treating to New Targets Study Steering Committee and Investigators. Outcomes of using high- or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease. *Ann. Intern. Med.* 2007;147(1):1–9. DOI: 10.7326/0003-4819-147-1-200707030-00002.
45. Ravnskov U., Rosch P.J., McCully K.S. The statin-low cholesterol – cancer. *QJM.* 2012;105(4):383–388. DOI: 10.1093/qjmed/hcr243.
46. Goldstein M.R., Mascitelli L., Pezzetta F. Do statins prevent or promote cancer? *Curr. Oncol.* 2008;15(2):76–77. DOI: 10.3747/co.v15i2.235.
47. Cederberg H., Stancakova A., Yaluri N., Modi S., Kuusisto J., Laakso M. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: A 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia.* 2015;58(5):1109–1117. DOI: 10.1007/s00125-015-3528-5.
48. AhmadizarF., Ochoa-Rosales C., GlisicM., Franco O.H., Muka T., Stricker B.H. Associations of statin use with glycaemic traits and incident type 2 diabetes. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2019;85(5):993–1002. DOI:10.1111/bcp.13898.
49. Casula M., Mozzamca F., Scotti L., Tragni E., Pirillo A., Corrao G. et al. Statin use and risk of new-onset diabetes: A meta-analysis of observational studies. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2017;27(5):396–406. DOI: 10.1016/j.numecd.2017.03.001.
50. Crandall I.P., Mather K., Rajpathak S.N., Goldberg R.B., Watson K., Foo S. et al. Statin use and risk of developing diabetes: Results from the Diabetes Prevention Program. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2017;5(1):e000438. DOI: 10.1136/bmjdr-2017-000438.
51. Evans M.A., Golomb B.A. Statin-associated adverse cognitive effects: Survey results from 171 patients. *Pharmacotherapy.* 2009;29(7):800–811. DOI: 10.1592/phco.29.7.800.
52. Muldoon M.F., Ryan C.M., Sereika S.M., Flory J.D., Manuck S.B. Randomized trial of the effects of simvastatin on cognitive functioning in hypercholesterolemic adults. *Am. J. Med.* 2004;117(11):823–829. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.07.041.
53. Kang J.H., Kao L.T., Lin H.C., Tsai M.Ch., Chung S.D. Statin use increases the risk of depressive disorder in stroke patients: A population-based study. *J. Neurol Sci.* 2015;348(1–2):89–93. DOI: 10.1016/j.jns.2014.11.013.
54. Solomon H., Samarasinghe Y.P., Feher M.D., Man J., Rivas-Toro H., Lumb P.J. et al. Erectile dysfunction and statin treatment in high cardiovascular risk patients. *Int. J. Clin. Pract.* 2006;60(2):141–145. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2006.00793.x.
55. Antoniou T., Zheng H., Singh S., Juurlink D.N., Mamdani M.M., Gomes T. Statins and the risk of herpes zoster: A population-based cohort study. *Clin. Infect. Dis.* 2014;58(3):350–356. DOI: 10.1093/cid/cit745.
56. Davison K.M., Kaplan B.J. Lipophilic statin use and suicidal ideation in a sample of adults with mood disorders. *Crisis.* 2014;35(4):278–282. DOI: 10.1027/0227-5910/a000260.
57. Hill A.B. The environment and disease: Association or causation? *Proc. R. Soc. Med.* 1965;58(5):295–300. DOI: 10.1177/003591576505800503. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.12.122.

References

1. Knuuti J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(2):3757. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-2-3757.
2. Nebieridze D.V., Meliya A. High-risk patients: Modern treatment strategy. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2010;9(6):97–101. (In Russ.).
3. Bareter P.J., Piiranik R., Rye K.A. New insights into the role of HDL as an anti-inflammatory agent in the prevention of cardiovascular disease. *Curr. Cardiol. Rep.* 2007;9(6):493–498. DOI: 10.1007/bf02938394.
4. Gotto A.M. Jr. High-density lipoprotein cholesterol and triglycerides as therapeutic targets for preventing and treating coronary artery disease. *Am. Heart J.* 2002;144(6):33–42. DOI: 10.1067/mhj.2002.130301.
5. Shah P.K., Kaul I.S., Nilsson J., Cercek B. Exploring the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins: an idea whose time for testing is coming, part I. *Circulation.* 2001;104(19):2376–2383. DOI: 10.1161/hc4401.098467.
6. Rosenberg H., Mascitelli L., Pezzetta F., Goldstein M.R. Statin therapy in women: Concerns and caution. *Int. J. Cardiol.* 2010;144(1):145–147. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.12.122.
7. Taylor F., Ward K., Moore T.H.M., Burke M., Smith G.D., Casas J.P. et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011;(1):CD004816. DOI: 10.1002/14651858.cd004816.pub4.
8. Safina D.D., Ziganshina L.E. Statins and primary prevention of cardiovascular diseases: is there any point? *Kazan Medical Journal.* 2013;94(6):924–932. (In Russ.).
9. Ridker P.M., Lonn E., Paynter N.P., Glynn R., Yusuf S. Primary prevention with statin therapy in the elderly. New meta-analyses from the contemporary JUPITER and HOPE-3 randomized trials. *Circulation.* 2017;135(20):1979–1981. DOI: 10.1161/circulationaha.117.028271.
10. Han H.H., Sutin D., Williamson D., Davis B.R., Piller L.B., Pervin H. et al. Effect of statin treatment vs usual care on primary cardiovascular prevention among older adults. The ALLHAT-LLT Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern. Med.* 2017;177(7):955–965. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.1442.
11. Mallamac F. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet.* 2019;393(10170):407–415. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31942-1.

12. Ramos R., Comas-Cuñt M., Martí-Lluch J.R., Elisabeth Balló E., Ponjoan A., Cabratosa L.F. et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: Retrospective cohort study. *BMJ*. 2018;362:k3359. DOI: 10.1136/bmj.k3359.
13. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A., Genest J., Gotto A.M., Kastelein J.J.P. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N. Engl. J. Med.* 2008;359(21):2195–2207. DOI: 10.1056/nejmoa0807646.
14. Litovskij I.A., Gordienko A.V., Sotnikov A.V. Controversial issues of pathogenesis and lipid-lowering therapy of atherosclerosis. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2019;28(4):10–23. (In Russ.). DOI: 10.32756/0869-5490-2019-4-10-23.
15. De Lorgeril M., Salen P., Abramsojn J., Dodin S., Hamazaki T., Kostucki W. et al. Cholesterol lowering, cardiovascular diseases, and the rosuvastatin. JUPITER controversy: A critical reappraisal. *Arch. Intern. Med.* 2010;170(12):1032–1036. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.184.
16. Medvedev Z.H. Cholesterol: Our friend or enemy? From the polemical notes of a biochemist. *Science and Life*. 2008;(1):60–64. (In Russ.).
17. Zhuravleva M.V. Primary and secondary prevention of atherosclerosis. *Vrach*. 2011;(5):45–49. (In Russ.).
18. Zateishikov D.A. Treatment of atherosclerosis: how important is the effect of statins on cholesterol level? *Farmateka*. 2003;69(6):39–44. (In Russ.).
19. Albert M.A., Danielson E., Rifai N., Ridker P.M.; PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): A randomized trial and cohort study. *JAMA*. 2001;286(1):64–70. DOI: 10.1001/jama.286.1.64.
20. Buchwald H., Varco R.L., Matts J.P., Long J.M., Fitch L.L., Campbell G.S. et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia – Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *N. Engl. J. Med.* 1990;323(14):946–955. DOI: 10.1056/nejm199010043231404.
21. Andrews T.C., Raby K., Barry I., Naimi C.L., Allred E., Ganz P. et al. Effect of cholesterol reduction on myocardial ischemia in patients with coronary disease. *Circulation*. 1997;95(2):324–328. DOI: 10.1161/01.cir.95.2.324.
22. Kovalenko V.N., Talaeva T.V., Bratus V.V. Cholesterol and atherosclerosis: Traditional views and modern ideas. *Ukrainian Cardiological Journal*. 2010;(3):7–35. (In Russ.).
23. Ridker P.M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107(3):363–369. DOI: 10.1161/01.cir.0000053730.47739.3c.
24. Diamond D.M., Ravnskov U. How statistical deception created the appearance that statins are safe and effective in primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2015;8(2):201–210. DOI: 10.1586/17512433.2015.1012494.
25. Fesenko E.V., Proshaev K.I., Polyakov V.I. Pleiotropic effects of statins therapy and their role in overcoming polymorbidity. *Modern Problems of Science and Education*. 2012;(2). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=5773> (available: 22.11.2021). (In Russ.).
26. Vasyuk Yu.A., Atroschenko E.S., Yushchuk E.N. Pleiotropic effects of statins - basic research data. *Heart*. 2006;29(5):228–237. (In Russ.).
27. Horton R.A. A bad misrepresentation. Letter to Theheartorg forum, 2004. URL: www.theheartorg
28. Be Lorgeril M., Rabaeus M. Beyond confusion and controversy, can we evaluate the real efficacy and safety of cholesterol lowering with statins? *J. Controvers. Biomed. Res.* 2016;1(1):67–92. DOI: 10.15586/jcbmr.2015.11.
29. Kuklina E.V., Yoon P.W., Keenan N.L. Trends in high levels of low-density lipoprotein cholesterol in the United States, 1999–2006. *JAMA*. 2009;302(19):2104–2110. DOI: 10.1001/jama.2009.1672.
30. Nilsson S., Molstad S., Karlberg C., Karlsson J.E., Persson L.C. No connection between the level of exposition to statins in the population and the incidence/mortality of acute myocardial infarction: An ecological study based on Sweden's municipalities. *J. Negat. Results Biomed.* 2011;10:6. DOI: 10.1186/1477-5751-10-6.
31. Vancheri F., Backlund L., Strender L.E., Godman B., Wettermark B. Time trends in statin utilisation and coronary mortality in Western European countries. *BMJ Open*. 2016;6(3):e010500. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010500.
32. Kristensen M.L., Christensen P.M., Hallas J. The effect of statins on average survival in randomised trials, an analysis of end point postponement. *BMJ Open*. 2015;5(9):e007118. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-007118.
33. Lopuhin Yu.M., Archakov A.I., Vladimirov Yu.A., Kogan E.M. Cholesterinosis. Moscow: Medicine; 1983:352. (In Russ.).
34. Takeuchi N., Yamamura Y., Katayama Y., Hayashi C., Uchida K. Impairment of feed back control and induction of cholesterol synthesis in rats by aging. *Exp. Gerontol.* 1976;11(3–4):121–126. DOI: 10.1016/0531-5565(76)90021-8.
35. Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V., Böhm M., Cleland J.G., Cornel J.H. et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2007;357:2248–2261. DOI: 10.1056/nejmoa0706201.
36. Koren M.J., Hunninghake D.B.; ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: The ALLIANCE study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;44(9):1772–1779. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.07.053.
37. Collins R., Reith C., Emberson J., Armitage J., Baigent C., Blackwell L. et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin. *Lancet*. 2016;388(10059):2532–2561. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)31357-5.
38. Phillips P.S., Haas R.H., Bannykh S., Hathaway S., Gray N.L., Kimura B.L. et al. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann. Intern. Med.* 2002;137(7):581–585. DOI: 10.7326/0003-4819-137-7-200210010-00009.
39. Okuyama H., Langsoen P.H., Hamazaki T., Ogushi Y., Hama R., Kobayashi T. et al. Statins stimulate atherosclerosis and heart failure: pharmacological mechanisms. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2015;8(2):189–199. DOI: 10.1586/17512433.2015.1011125.
40. Meador B.M., Huey K.A. Statin-associated myopathy and its exacerbation with exercise. *Muscle Nerve*. 2010;42(4):469–479. DOI: 10.1002/mus.21817.
41. Lee D.S., Markwardt S., Goeres L., Lee C.G., Eckstrom E., Williams C. et al. Statins and physical activity in older men: The osteoporotic fractures in men study. *JAMA Intern. Med.* 2014;174(8):1263–1270. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.2266.
42. Mausner-Fainberg K., Luboshits G., Mor A., Maysel-Auslender S., Rubinstein A., Keren G. et al. The effect of HMG-CoA reductase inhibitors on naturally occurring CD4⁺CD25⁺ T cells. *Atherosclerosis*. 2008;197(2):829–839. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.07.031.
43. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B., Bollen E.L., Buckley B.M., Cobbe S.M. et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9346):1623–1630. DOI: 10.1016/s0140-6736(02)11600-x.
44. Wenger N.K., Lewis S.J., Herrington D.M., Bittner V., Welty F.K.; Treating to New Targets Study Steering Committee and Investigators. Outcomes of using high- or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease. *Ann. Intern. Med.* 2007;147(1):1–9. DOI: 10.7326/0003-4819-147-1-200707030-00002.
45. Ravnskov U., Rosch P.J., McCully K.S. The statin-low cholesterol – cancer. *QJM*. 2012;105(4):383–388. DOI: 10.1093/qjmed/hcr243.
46. Goldstein M.R., Mascitelli L., Pezzetta F. Do statins prevent or promote cancer? *Curr. Oncol.* 2008;15(2):76–77. DOI: 10.3747/co.v15i2.235.
47. Cederberg H., Stancakova A., Yaluri N., Modi S., Kuusisto J., Laakso M. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: A 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia*. 2015;58(5):1109–1117. DOI: 10.1007/s00125-015-3528-5.
48. Ahmadizar F., Ochoa-Rosales C., Glisic M., Franco O.H., Muka T., Stricker B.H. Associations of statin use with glycaemic traits and incident type 2 diabetes. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2019;85(5):993–1002. DOI: 10.1111/bcp.13898.
49. Casula M., Mozzamca F., Scotti L., Tragni E., Pirillo A., Corrao G. et al. Statin use and risk of new-onset diabetes: A meta-analysis of observational studies. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2017;27(5):396–406. DOI: 10.1016/j.numecd.2017.03.001.
50. Crandall I.P., Mather K., Rajpathak S.N., Goldberg R.B., Watson K., Foo S. et al. Statin use and risk of developing diabetes: Results from the Diabetes Prevention Program. *BMJ Open Diabetes Res. Care*. 2017;5(1):e000438. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-000438.
51. Evans M.A., Golomb B.A. Statin-associated adverse cognitive effects: Survey results from 171 patients. *Pharmacotherapy*. 2009;29(7):800–811. DOI: 10.1592/phco.29.7.800.
52. Muldoon M.F., Ryan C.M., Sereika S.M., Flory J.D., Manuck S.B. Randomized trial of the effects of simvastatin on cognitive functioning in hypercholesterolemic adults. *Am. J. Med.* 2004;117(11):823–829. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.07.041.
53. Kang J.H., Kao L.T., Lin H.C., Tsai M.Ch., Chung S.D. Statin use increases the risk of depressive disorder in stroke patients: A population-based study. *J. Neurol. Sci.* 2015;348(1–2):89–93. DOI: 10.1016/j.jns.2014.11.013.
54. Solomon H., Samarasinghe Y.P., Feher M.D., Man J., Rivas-Toro H., Lumb P.J. et al. Erectile dysfunction and statin treatment in high cardiovascular risk patients. *Int. J. Clin. Pract.* 2006;60(2):141–145. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2006.00793.x.
55. Antoniou T., Zheng H., Singh S., Juurlink D.N., Mamdani M.M., Gomes T. Statins and the risk of herpes zoster: A population-based cohort study. *Clin. Infect. Dis.* 2014;58(3):350–356. DOI: 10.1093/cid/cit745.

56. Davison K.M., Kaplan B.J. Lipophilic statin use and suicidal ideation in a sample of adults with mood disorders. *Crisis*. 2014;35(4):278–282. DOI: 10.1027/0227-5910/a000260.
57. Hill A.B. The environment and disease: Association or causation? *Proc. R. Soc. Med.* 1965;58(5):295–300. DOI: 10.1177/003591576505800503.

Информация о вкладе авторов

Васильев А.П. – создание основной концепции, сбор информации и написание текста обзора.

Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. – редакционная и научная правка.

Все авторы ознакомлены со статьей и согласны к опубликованию статьи.

Information on author contributions

Vasiliev A.P. – creation of the main concept, collection of information, and writing the text of the review.

Vasiliev A.P. and Streltsova N.N. – editorial and scientific revision.

All authors approve the content of the manuscript and agree to its publication.

Сведения об авторах

Васильев Александр Петрович, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, отделение артериальной гипертензии и коронарной недостаточности, научный отдел клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-4931-5383.

E-mail: sss@infarkta.net.

Стрельцова Нина Николаевна, научный сотрудник, отделение артериальной гипертензии и коронарной недостаточности, научный отдел клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-8675-9103.

E-mail sss@infarkta.net.

Information about the authors

Alexander P. Vasiliev, Dr. Sci. (Med.), Chief Research Scientist, Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-4931-5383.

E-mail: sss@infarkta.net.

Nina N. Streltsova, Research Scientist, Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences Tomsk, Russia. ORCID 0000-0001-8675-9103.

E-mail: sss@infarkta.net.

 **Alexander P. Vasiliev**, e-mail: sss@infarkta.net.

 **Васильев Александр Петрович**, e-mail: sss@infarkta.net.

Received August 23, 2021

Поступила 23.08.2021



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-21-27>
УДК 616.127-005.8-06:616.124.2-008.46-036.11-08-035

Анализ результатов внутриаортальной баллонной контрпульсации при кардиогенном шоке у больных инфарктом миокарда

О.О. Пантелеев, Е.В. Вышлов, М.А. Керчева, В.В. Рябов

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Цель работы: составить клинико-инструментальный портрет пациентов и оценить результаты лечения больных с инфарктом миокарда (ИМ), осложненным развитием кардиогенного шока (КШ), которым проводилась внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК).

Материал и методы. Проведено одноцентровое регистровое наблюдательное исследование. В исследование включались больные, последовательно поступившие в НИИ кардиологии Томского НИМЦ с 1.01.2020 по 31.12.2021 гг., у которых на момент поступления был диагностирован ИМ, осложнившийся КШ, которым экстренно была начата ВАБК и у которых была достигнута реперфузия в инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА). Согласно этим критериям в анализ были включены 23 пациента.

Результаты. Средний возраст пациентов составил 79 лет. Мужчин и женщин было примерно поровну. Абсолютное большинство (78,2%) имели постинфарктный кардиосклероз, 86,9% гипертоническую болезнь, треть – сахарный диабет, почти половина – ожирение. У большинства из этих пациентов (73,9%) был ИМ с подъемом сегмента ST, у остальных – без подъема сегмента ST. 60,9% больных имели переднюю локализацию ИМ, остальные – нижнюю. Время боль-дверь составило в среднем 223 мин. Тромболизис на догоспитальном этапе был проведен в 9 (39%) случаях с эффективностью 55%. У большинства больных ($n = 22$) было выполнено стентирование ИСКА. ВАБК продолжалась в среднем 52,5 ч, летальность составила 69,5%. Все летальные исходы произошли в результате прогрессирования КШ. Статистически значимого различия по основным клинико-anamnestическим характеристикам между группами с установкой ВАБК до и после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) не обнаружено, хотя больные группы ВАБК до ЧКВ были моложе, имели более низкий уровень тропонина при поступлении, им чаще проводился тромболизис на догоспитальном этапе, у них чаще было достижение коронарной реперфузии TIMI-2-3 на момент ЧКВ и ниже летальность.

Выводы. Частота проведения ВАБК при ИМ и КШ в нашем отделении составляет 8%. Летальность среди больных, которым проводилась ВАБК, достигает 69,5%, что не ниже, чем в общей группе КШ (55%). Сочетание установки ВАБК до проведения ЧКВ на фоне достигнутой коронарной реперфузии (спонтанной или тромболизисом) ассоциируется с тенденцией к снижению летальности по сравнению с установкой ВАБК после ЧКВ.

Ключевые слова:	инфаркт миокарда, кардиогенный шок, внутриаортальная баллонная контрпульсация, чрескожное коронарное вмешательство.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	Госзадание НИИ кардиологии Томского НИМЦ № НИОКТР: АААА-А20-120041090007-8.
Для цитирования:	Пантелеев О.О., Вышлов Е.В., Керчева М.А., Рябов В.В. Анализ результатов внутриаортальной баллонной контрпульсации при кардиогенном шоке у больных инфарктом миокарда. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.</i> 2022;37(2):21–27. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-21-27 .

Analysis of results from intra-aortic balloon pump counterpulsation in patients with myocardial infarction and cardiogenic shock

Oleg O. Panteleev, Evgeny V. Vyshlov, Maria A. Kercheva,
Vyacheslav V. Ryabov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Aim. To build a clinical and instrumental profile of patients with myocardial infarction (MI) complicated by the development of cardiogenic shock (CS) who underwent intra-aortic balloon pump (IABP) counterpulsation and evaluate the results of this treatment.

Material and Methods. The single-center observational registry study comprised patients with admitting diagnosis of MI complicated by CS who were admitted to Cardiology Research Institute of Tomsk NIMC from 01.01.2020 to 12.31.2021. All patients received emergency IABP at admission, and reperfusion of infarct-related artery was achieved. According to these criteria, a total of 23 patients were included in the analysis.

Results. The average age of patients was 79 years. There were comparable numbers of men and women in study group. Vast majority of patients (78.2%) had postinfarction atherosclerosis; 86.9% of patients had hypertension; third of patients had diabetes mellitus; and almost half of patients were obese. Most of these patients (73.9%) had MI with ST segment elevation; the rest of patients had MI without ST segment elevation. 60.9% of patients had anterior wall MI, and the rest of patients had inferior wall MI. The pain-to-door time was 223 minutes on average. Thrombolysis was performed in 9 cases (39%) at the prehospital stage with an efficiency of 55%. The majority of patients ($n = 22$) underwent coronary stenting of infarct-related artery. The duration of IABP was 52.5 hours on average, and the mortality rate was 69.5%. All fatal outcomes occurred as a result of CS progression. There were no statistically significant differences in the main clinical and anamnestic characteristics between the groups with the administration of IABP before and after PCI, although the patients in the group of IABP before PCI were younger, had a lower level of troponin at admission, more often achieved coronary reperfusion TIMI-2-3 at PCI, and had lower mortality.

Conclusion. The frequency of IABP administration to patients with MI and CS in our department was 8%. The mortality rate among patients who underwent IABP insertion reached 69.5%, which was not lower than the corresponding rate in the general group of CS (55%). The combination of IABP installation before PCI in the presence of achieved coronary reperfusion (spontaneous or due to thrombolysis) was associated with a tendency to decrease in mortality compared with the installation of IABP after PCI.

Keywords:	myocardial infarction, cardiogenic shock, intra-aortic balloon pump, percutaneous coronary intervention.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	State Assignment No. AAAA-A20-120041090007-8 to Cardiology Research Institute of Tomsk NIMC.
For citation:	Panteleev O.O., Vyshlov E.V., Kercheva M.A., Ryabov V.V. Analysis of results from intra-aortic balloon pump counterpulsation in patients with myocardial infarction and cardiogenic shock. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(2):21–27. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-21-27 .

Введение

Кардиогенный шок (КШ) продолжает оставаться наиболее частой причиной госпитальной летальности при инфаркте миокарда (ИМ). Наиболее эффективным методом лечения ИМ, в том числе осложнившимся КШ, является чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии, но даже при ее выполнении летальность в этой группе больных превышает 50% [1]. Большие надежды в лече-

нии КШ возлагались на внутриаортальную баллонную контрпульсацию (ВАБК), которая улучшает показатели гемодинамики. Однако метаанализ, в котором проанализировано более 10 тыс. больных ИМ и КШ, показал, что проведение ВАБК ассоциируется с уменьшением 30-дневной летальности в группе больных с тромболизисом, увеличением летальности при первичном ЧКВ, а в общей группе – отсутствием пользы этого метода поддержки [2]. В большом рандомизированном исследовании IABP-SHOCK-II на фоне современной терапии

КШ при сравнении 301 пациента с ВАБК и 299 пациентов контрольной группы различий в исходах заболевания (летальность, рецидивы ИМ, повторная реваскуляризация, инсульты) не обнаружено [3]. Поэтому в настоящее время ВАБК не рекомендуется в качестве рутинной практики [4, 5]. Однако в исследовании IABP-SHOCK-II почти половина больных (42,2 и 47,8% в основной и контрольной группах соответственно) до рандомизации были подввергнуты сердечно-легочной реанимации. Такая большая доля реанимационных мероприятий не характерна для рутинной практики. Кроме этого, при рандомизации только 89,7 и 89,9% пациентов получали терапию катехоламинами, из чего следует, что более чем 10% пациентов с КШ в этом исследовании инотропная поддержка не потребовалась. При этом среднее систолическое артериальное давление (АД) в исследуемых группах при рандомизации составило 89 и 90 мм рт. ст. с максимальным разбросом до 107 и 109 мм рт. ст. Таким образом, возникает сомнения относительно верификации диагноза КШ в этом исследовании и, соответственно, сделанных выводов. Поэтому сохраняет свою актуальность задача поиска клинических ситуаций и групп пациентов с целью персонализации лечения, у которых ВАБК может быть эффективной. Одно из направлений этого поиска – анализ клинической практики, в которой ВАБК продолжает использоваться, несмотря на изменения в клинических рекомендациях.

Цель работы: составить клинко-инструментальный портрет пациентов и оценить результаты лечения больных с ИМ, осложненным развитием КШ, которым проводилась ВАБК.

Материал и методы

Проведено одноцентровое регистровое наблюдательное исследование. В исследование включались больные, последовательно поступившие в НИИ кардиологии Томского НИМЦ с 1.01.2020 по 31.12.2021 гг., у которых на момент поступления был диагностирован ИМ, осложнившийся КШ, которым экстренно была начата ВАБК и у которых была достигнута реперфузия в инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА). Диагноз ИМ устанавливался согласно 4-му универсальному определению ИМ [6]. Диагноз КШ устанавливался согласно критериям, принятым в исследовании IABP-SHOCK-II [2]: 1. Систолическое АД < 90 мм рт. ст. в течение > 30 мин или необходимость инфузии вазопрессоров или инотропов для достижения АД ≥ 90 мм рт. ст. 2. Отек легких или повышение давления заклинивания в капиллярах легочной артерии > 18 мм рт. ст. 3. Сниженный сердечный индекс: < 1,8 л/мин/м² без поддержки или 2,0–2,2 л/мин/м² с поддержкой гемодинамики. 4. Как минимум, один из следующих признаков гипоперфузии органов: а) нарушение сознания; б) периферические признаки нарушения микроциркуляции: бледность, цианоз, похолодание кожных покровов, липкий холодный пот; в) олигоурия < 30 мл/ч; г) лактат сыворотки > 2,0 ммоль/л.

Согласно этим критериям в анализ были включены 23 пациента. По новой классификации SCAI 2019 г. (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions) у всех больных КШ соответствовал, как минимум, стадии С классический шок [7, 8]. С целью оценки эффективности ВАБК в зависимости от времени ее начала больные ретроспективно были разделены на две группы: до и после выполнения ЧКВ. Для создания базы данных использо-

вался табличный процессор Microsoft Excel. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA 10.0. Результаты представлены в виде абсолютных, относительных и средних значений. Сравнение групп проводили с использованием U-критерия Манна – Уитни и двустороннего точного теста Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В 2020–2021 гг. в отделении неотложной кардиологии прошли лечение 1879 больных с ИМ, у 287 из них (15%) был диагностирован КШ. Госпитальная летальность среди этих пациентов составила 55% (159 случаев). Таким образом, 23 пациента, которым при поступлении был установлен ВАБК, составляют 8% от всех случаев КШ. Основным показанием для установки ВАБК было систолическое АД < 90 мм рт. ст. в течение > 30 мин или необходимость инфузии вазопрессоров или инотропов для достижения АД ≥ 90 мм рт. ст., т. е. все пациенты получали норадреналин и/или допамин, при этом показатель VIS (vasoactive inotropic score, вазоактивный инотропный индекс) [9] достиг 35 Ед. (таблица). Средний возраст пациентов составил 79 лет, т. е. это были пациенты пожилого и старческого возраста. Мужчин и женщин было примерно поровну. Абсолютное большинство (78,2%) имели постинфарктный кардиосклероз, 86,9% гипертоническую болезнь, треть – сахарный диабет, почти половина – ожирение, у большинства из этих пациентов (73,9%) был ИМ с подъемом сегмента ST, у остальных – без подъема сегмента ST. 60,9% больных имели переднюю локализацию ИМ, остальные – нижнюю. Время боль-дверь, т. е. от начала ангинозного приступа до поступления составило в среднем 223 мин, т. е. 3,7 ч. У большинства (65,2%) при поступлении уже был повышен уровень тропонина I. У всех пациентов был повышен лактат крови, что подтверждает наличие КШ. У всех больных показатели гемоглобина и центрального венозного давления были в пределах нормальных значений, что исключает наличие гиповолемического/геморрагического шока. Тромболизис на догоспитальном этапе был проведен в 9 (39%) случаях. Всем больным проводилась экстренная инвазивная коронарная ангиография (ИКАГ), поэтому эффективность тромболизиса можно было оценить прямым методом: она составила 55% (частота достижения TIMI-2-3). У большинства больных ($n = 22$) было выполнено стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА). У одного больного на фоне многососудистого поражения коронарного русла сохранялся кровоток TIMI-3 по предполагаемой ИСКА, и риск вмешательства был расценен как более высокий, чем консервативная терапия. ВАБК продолжалась в среднем 52,5 ч, летальность составила 69,5%. Все летальные исходы произошли в результате прогрессирования КШ.

Затем ретроспективно больные были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли пациенты, которым ВАБК была установлена до ЧКВ (13 больных), во 2-й группе ВАБК была начата после ЧКВ (10 больных). Учитывая отсутствие императивных рекомендаций по проведению ВАБК, решение о выборе очередности ВАБК и ЧКВ принимали дежурный реаниматолог-анестезиолог и рентген-эндоваскулярный хирург индивидуально в каждой клинической ситуации.

Таблица. Клинико-anamnestические характеристики групп пациентов с инфарктом миокарда и кардиогенным шоком

Table. Clinical and anamnestic data of patients with myocardial infarction and cardiogenic shock

Показатели Parameters	Общая группа Main group (n = 23)	ВАБК до ЧКВ IABP before PCI (n = 13)	ВАБК после ЧКВ IABP after PCI (n = 10)	p между группами p between groups
Возраст, лет Age, years	79 (62; 81)	74 (66; 81)	81 (62; 83)	> 0,05
Мужчины, % Males, %	52,1	53,8	50	> 0,05
Гипертоническая болезнь, % Hypertension, %	86,9	84,6	90	> 0,05
Сахарный диабет, % Diabetes mellitus, %	30,4	30,7	30	> 0,05
Ожирение, % Obesity %	52,1	46,1	60	> 0,05
Постинфарктный кардиосклероз, % Previous MI, %	78,2	84,6	70	> 0,05
STEMI/NSTEMI, %	73,9/26,1	76,9/23,1	70/30	> 0,05
ПИМ/НИМ, % Anterior MI/Inferior MI, %	60,9/39,1	61,5/38,5	60/40	> 0,05
Время боль-дверь, мин Pain-to-door time, min	223 (153; 324)	240 (208; 471)	190 (153; 229)	> 0,05
Тропонин I при поступлении, нг/мл Troponin I at admission, ng/mL	0,31 (0,06; 1,2)	0,16 (0,04; 0,79)	0,75 (0,26; 1,3)	> 0,05
Тромболитическая терапия на догоспитальном этапе, n (%) Prehospital thrombolysis, n (%)	9 (39)	7 (53,8)	2 (20)	> 0,05
TIMI-2-3 после ТЛТ, n (%) TIMI-2-3 after thrombolysis, n (%)	5 (55)	5 (71)	0	> 0,05
Вазоактивный инотропный индекс, Ед. Vasoactive inotropic score	35 (8; 62)	35 (7; 51)	36 (8; 100)	> 0,05
Лактат при поступлении, ммоль/л Lactate at admission, mmol/L	4,8 (2,9; 7,9)	3,8 (2,9; 7,8)	7,3 (4,5; 8,3)	> 0,05
pH при поступлении pH at admission	7,23 (7,15; 7,28)	7,28 (7,25; 7,36)	7,2 (7,11; 7,28)	> 0,05
Нб, г/л Haemoglobin, g/L	127 (111; 142)	128(115;142)	123 (107;132)	> 0,05
Центральное венозное давление, см вод. ст. Central venous pressure, cm H ₂ O	15 (11;17)	12 (7;19)	16 (15;20)	> 0,05
Поражение коронарных артерий, %: CA lesion, %:				
1 артерия 1 artery	21,7	15,3	30	> 0,05
2 артерии 2 arteries	26,1	30,7	20	> 0,05
3 артерии 3 arteries	52,2	53,8	50	> 0,05
Стентирование, % CA stenting, %	95,6	100	90	> 0,05
TIMI-0-1 до ЧКВ, n (%) TIMI-0-1 before PCI, n (%)	10 (43,3)	4 (30,6)	6 (60)	> 0,05
TIMI-2-3 до ЧКВ, n (%) TIMI-2-3 before PCI, n (%)	13 (56,4)	9 (69,1)	4 (40)	> 0,05
TIMI-3 после ЧКВ, n (%) TIMI-3 after PCI, n (%)	17 (73,9)	11 (84,6)	6 (60)	> 0,05
Время дверь-баллон, мин Door-to-balloon time, min	83 (53; 123)	84 (57; 142)	72 (44; 120)	> 0,05
Летальность, % Lethality, %	69,5	53,8	90	0,08

По основным исходным клинико-anamnestическим характеристикам, уровню вазоактивной поддержки, распространенности поражения коронарных артерий, по данным КАГ, степени кровотока по ИСКА до и после ЧКВ и исходам заболевания группы между собой статистически значимо не различались, но при этом обращает на себя внимание тот факт, что больные группы ВАБК до ЧКВ были моложе, имели более низкий уровень тропо-

нина при поступлении, им чаще проводился тромболитизис на догоспитальном этапе, у них чаще было достижение коронарной реперфузии TIMI-2-3 на момент иКАГ и, как результат, ниже летальность. Время дверь-баллон, т. е. время от поступления до стентирования инфаркт-связанной коронарной артерии в 1-й группе было на 12 мин больше, чем во 2-й, хотя это различие также не достигло статистической значимости.

Обсуждение

Согласно результатам анализа, больные с ИМ и КШ, которым устанавливался ВАБК, – это пациенты пожилого и старческого возраста с большим количеством коморбидных заболеваний, зарегистрированная летальность (69,5%) соответствует данным литературы. Эта цифра даже превышает летальность среди всех больных с КШ в нашем отделении (55%). При этом необходимо учитывать, что группа без ВАБК включает пациентов, поступающих в агональном состоянии, когда никакие высокие технологии не успевают быть применены, и случаи с тяжелыми коморбидными заболеваниями, обусловливающими смешанный характер шока (кровотечения, пневмонии, сепсис и др.). Поэтому прямое сравнение этих пациентов некорректно, но в любом случае данных за клиническую эффективность ВАБК при таком анализе не получено.

Но при делении больных на группы в зависимости от времени установки ВАБК вопрос об эффективности/неэффективности ВАБК менее однозначен: в группе с установкой ВАБК до ЧКВ летальность достоверно, но значительно ниже, чем в группе с установкой ВАБК после ЧКВ. Согласно клиническим рекомендациям, больным ИМ и с нестабильной гемодинамикой/КШ показано экстренное ЧКВ. Поэтому при госпитализации такого больного возникает дилемма: сразу выполнять ЧКВ или сначала установить ВАБК для улучшения гемодинамики? Установка ВАБК требует времени, соответственно, коронарная реперфузия задерживается. Учитывая, что рутинное применение ВАБК не рекомендовано, логично сначала выполнить ЧКВ и только потом решать вопрос о ВАБК. Всегда есть надежда, что успешная коронарная реперфузия обеспечит стабилизацию или хотя бы улучшение центральной гемодинамики, и вопрос об установке ВАБК может быть снят. Но согласно результатам нашего наблюдательного исследования, если после ЧКВ сохраняется потребность в механической поддержке кровообращения, установка ВАБК в это время оказывается малоэффективной, и почти все пациенты погибают. Напротив, если сначала начать ВАБК и на этом фоне выполнять ЧКВ, появляется шанс на благоприятный исход. И это происходит, несмотря на то, что предварительная

установка ВАБК увеличивает время дверь-баллон. В ранее проведенных исследованиях было показано улучшение показателей гемодинамики на фоне проведения ВАБК [10]. Также обнаружено преимущество установки ВАБК до первичного ЧКВ по сравнению с установкой после ЧКВ в отношении миокардиальной перфузии [11], но это преимущество в отношении клинических исходов в некоторых исследованиях обнаружено [12], в других – нет [13, 14]. Важным отличием нашего исследования от предыдущих является относительно большая доля больных после догоспитального тромболизиса, тогда как цитируемые исследования анализировали больных в основном с первичным ЧКВ. Вероятно, что недостоверное, но более частое проведение догоспитального тромболизиса в 1-й группе и, соответственно, достижение кровотока TIMI-2-3 в ИСКА на момент КАГ, не только само улучшает прогноз заболевания, но и дополнительно дает возможность задержки ЧКВ для установки ВАБК и максимального проявления его положительных эффектов. Есть данные, что ВАБК улучшает коронарный кровоток при тромболизисе [15], поэтому можно предполагать, что этот эффект более выражен в условиях КШ. Частота эффективности тромболизиса в анализируемой группе 55%, т. е. ниже, чем в большинстве исследований этого метода ($\approx 70\%$), что обусловлено, вероятно, снижением перфузионного давления в коронарных артериях на фоне КШ.

Недостатком этого исследования является малое число наблюдений, что оставляет открытым вопрос о вероятных причинах, которые могли повлиять на такой результат. Кроме того, обосновывается необходимость продолжения исследования.

Выводы

Частота проведения ВАБК при ИМ и КШ в нашем отделении составляет 8%. Летальность среди больных, которым проводилась ВАБК, достигает 69,5%, что не ниже, чем в общей группе КШ (55%). Сочетание установки ВАБК до проведения ЧКВ на фоне достигнутой коронарной реперфузии (спонтанной или тромболизисом) ассоциируется с тенденцией к снижению летальности по сравнению с установкой ВАБК после ЧКВ.

Литература

1. Вышлов Е.В., Рябов В.В. Кардиогенный шок при инфаркте миокарда. *Кардиология*. 2019;59(8):64–71. DOI: 10.18087/cardio.2019.8.2631.
2. Sjaauw K.D., Engstrom A.E., Vis M.M., van der Schaaf R.J., Baan J. Jr., Koch K.T. et al. A systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? *Eur. Heart J.* 2009;30(4):459–468. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn602.
3. Thiele H., Zeymer U., Neumann F.J., Ferenc M., Olbrich H.G., Hausleiter J. et al. Intra-aortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N. Engl. J. Med.* 2012;367(14):1287–1296. DOI: 10.1056/NEJMoa1208410.
4. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2019;40(2):87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394.
5. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2018;39(2):119–177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
6. Thygesen K., Alpert J.A., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.V. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):e618–e651. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462.
7. Baran D.A., Grines C.L., Bailey S., Burkhoff D., Hall S.A., Henry T.D. et al. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: this document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2019;94(1):29–37. DOI: 10.1002/ccd.28329.
8. Пантелеев О.О., Рябов В.В. Кардиогенный шок – что нового? *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021;36(4):45–51. DOI: 10.29001/2073-8552-2021-36-4-45-51.
9. Belletti A., Lerosé C.C., Zangrillo A., Landoni G. Vasoactive-inotropic score: Evolution, clinical utility, and pitfalls. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2021;35(10):3067–3077. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.09.117.
10. Tsagalou E.P., Anastasiou-Nana M.I., Nanas J.N. Intra-aortic balloon counterpulsation for the treatment of myocardial infarction complicated by acute severe heart failure. *Congest. Heart Fail.* 2009;15(1):35–40. DOI: 10.1111/j.1751-7133.2008.00033.x.
11. Yuan L., Nie S.P. Efficacy of intra-aortic Balloon Pump before versus after Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Cardiogenic Shock from ST-elevation Myocardial Infarction. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2016;129(12):1400–1405. DOI: 10.4103/0366-6999.183428.
12. Abdel-Wahab M., Saad M., Kynast J., Geist V., Sherif M.A., Richardt G. et al. Comparison of hospital mortality with intra-aortic balloon counterpulsation insertion before versus after primary percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock complicating acute myocardial

infarction. *Am. J. Cardiol.* 2010;105(7):967–971. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.11.021.

13. Cheng J.M., van Leeuwen M.A., de Boer S.P., Wai M.C., den Uil C.A., Jewbali L.S. et al. Impact of intra-aortic balloon pump support initiated before versus after primary percutaneous coronary intervention in patients with cardiogenic shock from acute myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 2013;168(4):3758–3763. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.06.009.
14. Bergh N., Angerås O., Albertsson P., Dworeck C., Matejka G.,

Haraldsson I. et al. Does the timing of treatment with intra-aortic balloon counterpulsation in cardiogenic shock due to ST-elevation myocardial infarction affect survival? *Acute Card. Care.* 2014;16(2):57–62. DOI: 10.3109/17482941.2014.881504.

15. Kono T., Morita H., Nishina T., Fujita M., Onaka H., Hirota Y. et al. Aortic counterpulsation may improve late patency of the occluded coronary artery in patients with early failure of thrombolytic therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996;28(4):876–881. DOI: 10.1016/s0735-1097(96)00240-9.

References

1. Vyshlov E.V., Ryabov V.V. Cardiogenic shock in patients with myocardial infarction. *Kardiologiya.* 2019;59(8):64–71. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2019.8.2631.
2. Sjaauw K.D., Engstrom A.E., Vis M.M., van der Schaaf R.J., Baan J. Jr., Koch K.T. et al. A systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? *Eur. Heart J.* 2009;30(4):459–468. DOI: 10.1093/eurheartj/ehh602.
3. Thiele H., Zeymer U., Neumann F.J., Ferenc M., Olbrich H.G., Hausleiter J. et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N. Engl. J. Med.* 2012;367(14):1287–1296. DOI: 10.1056/NEJMoa1208410.
4. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2019;40(2):87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394.
5. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2018;39(2):119–177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
6. Thygesen K., Alpert J.A., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.V. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Circulation.* 2018;138(20):e618–e651. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462.
7. Baran D.A., Grines C.L., Bailey S., Burkhoff D., Hall S.A., Henry T.D. et al. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: this document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2019;94(1):29–37. DOI: 10.1002/ccd.28329.

8. Pantelev O.O., Ryabov V.V. Cardiogenic shock: What's new? *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2021;36(4):45–51. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2021-36-4-45-51.
9. Belletti A., Lerose C.C., Zangrillo A., Landoni G. Vasoactive-inotropic score: Evolution, clinical utility, and pitfalls. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2021;35(10):3067–3077. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.09.117.
10. Tsagalou E.P., Anastasiou-Nana M.I., Nanas J.N. Intra-aortic balloon counterpulsation for the treatment of myocardial infarction complicated by acute severe heart failure. *Congest. Heart Fail.* 2009;15(1):35–40. DOI: 10.1111/j.1751-7133.2008.00033.x.
11. Yuan L., Nie S.P. Efficacy of intra-aortic Balloon Pump before versus after Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Cardiogenic Shock from ST-elevation Myocardial Infarction. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2016;129(12):1400–1405. DOI: 10.4103/0366-6999.183428.
12. Abdel-Wahab M., Saad M., Kynast J., Geist V., Sherif M.A., Richardt G. et al. Comparison of hospital mortality with intra-aortic balloon counterpulsation insertion before versus after primary percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2010;105(7):967–971. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.11.021.
13. Cheng J.M., van Leeuwen M.A., de Boer S.P., Wai M.C., den Uil C.A., Jewbali L.S. et al. Impact of intra-aortic balloon pump support initiated before versus after primary percutaneous coronary intervention in patients with cardiogenic shock from acute myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 2013;168(4):3758–3763. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.06.009.
14. Bergh N., Angerås O., Albertsson P., Dworeck C., Matejka G., Haraldsson I. et al. Does the timing of treatment with intra-aortic balloon counterpulsation in cardiogenic shock due to ST-elevation myocardial infarction affect survival? *Acute Card. Care.* 2014;16(2):57–62. DOI: 10.3109/17482941.2014.881504.
15. Kono T., Morita H., Nishina T., Fujita M., Onaka H., Hirota Y. et al. Aortic counterpulsation may improve late patency of the occluded coronary artery in patients with early failure of thrombolytic therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996;28(4):876–881. DOI: 10.1016/s0735-1097(96)00240-9.

Благодарности

Авторы выражают благодарность в наборе этого материала заведующему отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения канд. мед. наук А.Е. Баеву, а также врачам палаты интенсивной терапии отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ канд. мед. наук В.А. Столярову, канд. мед. наук С.И. Шароварникову, Б.М. Корниенко, В.Ю. Слободянскому, С.С. Панасюку, В.В. Кирилину, Н.Ю. Свиридову, А.Ф. Шарифулину, А.Ю. Филиппову, И.В. Кравченко, К.С., Козулину, Д.В. Аникиной.

Информация о вкладе авторов

Пантелеев О.О. – значительное участие в разработке концепции и дизайна, сборе, анализе и интерпретации полученных данных, подготовка статьи и ее доработка, ответственность за целостность всех частей статьи.

Вышлов Е.В. – значительное участие в разработке концепции и дизайна, сборе, анализе и интерпретации полученных данных, подготовка статьи и ее доработка, ответственность за целостность всех частей статьи.

Керчева М.А. – значительное участие в разработке концепции и дизайна, сборе, анализе и интерпретации полученных данных, подготовка статьи и ее доработка, ответственность за целостность всех частей статьи.

Рябов В.В. – значительное участие в разработке концепции и дизайна, сборе, анализе и интерпретации полученных данных, подготовка статьи и ее доработка, ответственность за целостность всех частей статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Information on author contributions

Pantelev O.O. – significant contribution to study concept and design, data collection, data analysis and interpretation, manuscript preparation and revision, and responsibility for the integrity of all parts of the article.

Vyshlov E.V. – significant contribution to study concept and design, data collection, data analysis and interpretation, manuscript preparation and revision, and responsibility for the integrity of all parts of the article.

Kercheva M.A. – significant contribution to study concept and design, data collection, data analysis and interpretation, manuscript preparation and revision, and responsibility for the integrity of all parts of the article.

Ryabov V.V. – significant contribution to study concept and design, data collection, data analysis and interpretation, manuscript preparation and revision, responsibility for the integrity of all parts of the article, and the approval of final version of the manuscript for publication.

Сведения об авторах

Пантелеев Олег Олегович, младший научный сотрудник, врач анестезиолог-реаниматолог, отделение неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры кардиологии ФПК и ППС, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-5152-2106.

E-mail: panteleev.o.o@yandex.ru.

Вышлов Евгений Викторович, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры кардиологии ФПК и ППС, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-3699-4807.


E-mail: evv@cardio-tomsk.ru.

Керчева Мария Анатольевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры кардиологии ФПК и ППС, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-1444-1037.

E-mail: mariakercheva@mail.ru.

Рябов Вячеслав Валерьевич, д-р мед. наук, заместитель директора по научной и лечебной работе, заведующий отделением неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заведующий кафедрой кардиологии ФПК и ППС, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; ведущий научный сотрудник, лаборатория трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Национальный исследовательский Томский государственный университет. ORCID 0000-0002-4358-7329.

E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

 **Пантелеев Олег Олегович**, e-mail: panteleev.o.o@yandex.ru.

Поступила 11.02.2022

Information about the authors

Oleg O. Pantelev, Junior Research Scientist, Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Assistant Professor, Cardiology Department, Continuous Medical Education Faculty, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0001-5152-2106.

E-mail: panteleev.o.o@yandex.ru.

Evgeny V. Vyshlov, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Docent, Cardiology Department, Continuous Medical Education Faculty, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-3699-4807.


E-mail: evv@cardio-tomsk.ru.

Maria A. Kercheva, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-1444-1037.

E-mail: mariakercheva@mail.ru.

Vyacheslav V. Ryabov, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Research and Clinical Services, Head of Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of Cardiology Department, Continuous Medical Education Faculty, Siberian State Medical University; Leading Research Scientist, Laboratory for Translational Cellular and Molecular Biomedicine, National Research Tomsk State University. ORCID 0000-0002-4358-7329.

E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

 **Oleg O. Pantelev**, e-mail: panteleev.o.o@yandex.ru.

Received February 11, 2022



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-28-34>
УДК 616.12-005.4-06:616.132-007.272

Многососудистое поражение коронарного русла у больных со стабильной ишемической болезнью сердца: актуальное состояние проблемы и пробелы в доказательности

А.А. Обединский¹, Н.Р. Обединская², Н.А. Никитин³, Д.А. Сирота¹,
О.В. Крестьянинов¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации, 630055, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

² Международный томографический центр Сибирского отделения Российской академии наук, 630090, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Институтская, 3а

³ АО Медицинский центр «АВИЦЕННА», 630099, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Коммунистическая, 17

Аннотация

Мировые статистические данные утверждают, что хирургическая реваскуляризация миокарда при многососудистом поражении коронарного русла предпринимается в 40–60% случаев. Однако определение степени поражения коронарных артерий (КА) зачастую проводится путем сопоставления клиники и данных селективной коронарографии (СКГ) без учета оценки функциональной значимости стеноза. До настоящего времени четко не определены алгоритмы ведения пациентов с многососудистым поражением КА и стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС): не ясны объем, срок реваскуляризации и критерии полного отказа от оперативного лечения. Множество факторов влияют на кровоснабжение миокарда при многососудистом поражении: тип кровотока, наличие рубца и коллатералей, диаметр пораженной артерии, наличие микроваскулярной дисфункции, все это требует разумного и осмысленного подхода для определения оптимальной тактики. В настоящей обзорной работе авторы определили вектор для дискуссии и представили свое оригинальное мнение о целесообразности/необоснованности подходов к реваскуляризации у больных с многососудистым поражением КА на основе опубликованных клинических исследований (КИ) и современных рекомендаций. Разобраны уже имеющиеся данные, обозначены недостающие сведения, предложены перспективы возможных новых КИ в данном научном направлении.

Ключевые слова:	стабильная ишемическая болезнь сердца, многососудистое поражение коронарного русла, стресс-МРТ, реваскуляризация миокарда, оптимальная медикаментозная терапия.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Обединский А.А., Обединская Н.Р., Никитин Н.А., Сирота Д.А., Крестьянинов О.В. Многососудистое поражение коронарного русла у больных со стабильной ишемической болезнью сердца: актуальное состояние проблемы и пробелы в доказательности. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(2):28–34. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-28-34 .

Multivessel coronary bed lesion in patients with stable coronary artery disease: Current state of the problem and gap in evidence

Anton A. Obedinskiy¹, Natalya R. Obedinskaya², Nikita A. Nikitin³,
Dmitriy A. Sirota¹, Oleg V. Krestyaninov¹

¹ National Medical Research Center named after Academician E.N. Meshalkin,
15, Rechkunovskaya str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation

² International Tomography Center of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences,
3a, Institutskaya str., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

³ JSC Medical Center "AVICENNA",
17, Kommunisticheskaya str., Novosibirsk, 630099, Russian Federation

Abstract

World statistics data suggest that the surgical revascularization of the myocardium in multivessel coronary artery disease is performed in 40 to 60% of cases. However, severity of coronary artery disease is often evaluated through the analysis of clinical presentation and selective coronary angiography (ICA) data without an assessment of the functional significance of stenosis. A precise algorithm for the treatment of patients with multivessel coronary artery disease and stable coronary artery disease is still unavailable, i.e. extent of revascularization, its time, and criteria for complete withholding of surgical treatment remain unclear. Many factors affect myocardial blood supply in multivessel disease including the type of blood supply to the heart, presence of scar and collaterals, diameter of the affected artery, and presence of microvascular dysfunction. All these factors require rational and intelligent approach to establishing the optimal tactics. In this review, the authors identified discussion vector and presented their original opinion on the advisability/unreasonableness of approaches to revascularization in patients with multivessel coronary disease based on published clinical trials and current recommendations. In addition, we analyzed the existing data, identified the missing information, and proposed the prospects for possible new clinical studies in this scientific field.

Keywords:	stable coronary artery disease, multivessel coronary artery disease, stress CMR, myocardial revascularization, optimal medical therapy.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Obedinskiy A.A., Obedinskaya N.R., Nikitin N.A., Sirota D.A., Krestyaninov O.V. Multivessel coronary bed lesion in patients with stable coronary artery disease: Current state of the problem and gap in evidence. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(2):28–34. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-28-34 .

Введение

Давно считается догмой положение о том, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из ведущих причин смерти во всем мире. Не вызывает сомнений тот факт, что при остром коронарном синдроме всегда показана скорейшая реваскуляризация инфаркт-связанной артерии [1]. Что касается стабильной ИБС, несмотря на активную научно-исследовательскую работу (НИР), до сих пор остается большое количество вопросов в отношении тактики оптимального ведения данной категории пациентов.

Множество различных статистических источников свидетельствуют о том, что выживаемость у пациентов со стабильной ИБС значительно снижена. Одна из самых простых оценок выживаемости пациентов с ИБС основана на определении количества пораженных коронарных арте-

рий (КА). В регистре CASS было продемонстрировано, что у пациентов с интактными КА предполагаемая 12-летняя выживаемость составляет 91%, у пациентов с однососудистым поражением – 74%, с двухсосудистым поражением – 59%, с трехсосудистым поражением – 50% [2].

В рандомизированном исследовании MASS произведен анализ показателей 825 пациентов с одно-, двух- и трехсосудистым поражением коронарного русла. Согласно выполненному в ходе исследования многофакторному анализу, включающему возраст, пол, количество пораженных КА, выбранное лечение, наличие артериальной гипертензии и гиперлипидемии, выявлено трехкратное увеличение риска смерти у пациентов с трехсосудистым поражением по сравнению с пациентами с однососудистым поражением ($p = 0,005$; HR 3,14; 95% ДИ 1,4–97,0) [3].

Многососудистое поражение КА – патология, встречающаяся достаточно часто, особенно среди пациентов

с атеросклерозом периферических артерий и наличием сахарного диабета [4].

Научные источники утверждают, что количество эндоваскулярных вмешательств при многососудистом поражении коронарного русла составляет от 40 до 60% от всех вмешательств [5]. Однако непосредственное определение степени поражения того или иного сосуда зачастую проводится путем сопоставления клиника и данных селективной коронарографии (СКГ) без учета оценки функциональной значимости поражения коронарного русла, что приводит к бессознательной реваскуляризации и не приносит пользы больному. Кроме того, нередко эндоваскулярная реваскуляризация при многососудистом поражении КА проводится в несколько этапов, что требует дополнительных госпитализаций и, соответственно, дополнительных объемов финансовых затрат. Также нельзя забывать о риске интра-/периоперационных осложнений при проведении большого количества эндоваскулярных вмешательств. Использование фракционного резерва кровотока (ФРК) как «золотого стандарта» в обыденной клинической практике в настоящее время невозможно, учитывая высокую стоимость расходных материалов. Что касается визуализирующих нагрузочных тестов, то на сегодняшний день большинство НИР в этой области были выполнены при однососудистом поражении, и, соответственно, эти результаты сложно экстраполировать на более сложную многососудистую популяцию. В настоящей обзорной работе авторы определили вектор для дискуссии и представили свое оригинальное мнение о целесообразности/необоснованности подходов к реваскуляризации у больных с многососудистым поражением КА на основе опубликованных КИ и современных рекомендаций.

Обзор имеющихся данных относительно многососудистого поражения коронарного русла у больных со стабильной ишемической болезнью сердца

Согласно действующим рекомендациям 2018 г., при наличии стабильной ИБС и известной коронарной анатомии реваскуляризация миокарда должна проводиться исключительно при доказанной ишемии по данным неинвазивных нагрузочных тестов либо результатов инвазивной ФРК. При этом объем ишемии должен составлять 10% и более [6].

Теперь попробуем разобраться, как эти рекомендации могут быть применимы для многососудистой когорты пациентов. «Золотым стандартом» в выявлении гемодинамической значимости атеросклеротического поражения КА позиционируется ФРК – это метод, используемый в ходе процедуры СКГ для определения значимости стеноза. ФРК определяется как отношение давления дистальнее стеноза к давлению в аорте. Полученный результат – это абсолютное число, к примеру, ФРК = 0,80 означает, что данный стеноз вызывает падение артериального давления на 20%. Другими словами, ФРК выражает максимальный поток за стенозом в сравнении с гипотетически максимальным потоком в отсутствии стеноза [7].

В исследовании FAME сравнивали две группы пациентов с многососудистым поражением коронарного русла, в одной из которых реваскуляризация выполнялась по данным ФРК, в другой только по данным ангиографии. По истечении двухлетнего периода наблюдения было доказано более выраженное снижение частоты больших

сердечно-сосудистых событий (MACE – major adverse cardiovascular events) в группе с выполненным ФРК (22,4% – в группе пациентов, которым проводилась реваскуляризация только по данным ангиографии, 17,9% – в группе с выполненным ФРК, $p = 0,08$), а также нефатальных инфарктов миокарда (ИМ) (9,9 и 6,1% соответственно, $p = 0,03$), клиника стенокардии отсутствовала у 76% пациентов группы реваскуляризации по данным ангиографии и у 80% пациентов группы ФРК [8]. Одной из возможных причин полученной разницы авторы предположили плохую корреляцию между анатомической и функциональной значимостью стенозов в группе пограничных стенозов (50–70%), таким образом, гемодинамическая значимость стеноза была недооценена примерно у 35% пациентов с пограничным стенозом, и стентирование таких артерий не выполнялось [9]. Однако использование ФРК в рутинной клинической практике ограничено, учитывая его дороговизну. В соответствии с рекомендациями по реваскуляризации миокарда [6] в помощь клиницистам должны быть задействованы нагрузочные тесты, именно они способны выявить рекомендованные 10% и более ишемии миокарда. В выявлении процента ишемии в современной кардиологической практике наибольшее значение придается таким визуализирующим нагрузочным тестам, как однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) с фармакологическим стресс-тестом (стресс-МРТ), что подтверждается большим количеством НИР в этой области, о них и пойдет речь в настоящем обзоре. Так какой же стресс-тест наиболее целесообразно использовать при многососудистом поражении?

В одноцентровом проспективном рандомизированном исследовании SE-MARC были показаны преимущества МРТ сердца над ОФЭКТ с Тс-тетрафосмином у пациентов со стабильной ИБС. Так, МРТ продемонстрировала большую чувствительность и отрицательную прогностическую значимость в выявлении пациентов с obstructивными стенозами, чем ОФЭКТ. Чувствительность МРТ составила 86,5% (95% ДИ 81,8–90,1), специфичность – 83,4% (79,5–86,7), положительная предиктивная ценность – 77,2% (75,1–81,6), отрицательная предиктивная ценность – 90,5% (87,1–93). Чувствительность ОФЭКТ составила 66,5% (95% ДИ 60,4–72,1), специфичность – 82,6% (78,586,1), положительная предиктивная ценность – 71,4%, (65,3–76,9), отрицательная предиктивная ценность – 79,1% (74,8–82,6). Необходимо отметить, что количество пациентов с многососудистым поражением коронарного русла было сопоставимым в обеих группах. Кроме этого, использовался единый протокол фармакологического стресс-теста с аденозином, а в качестве референсного теста авторы применяли количественную оценку степени стеноза при СКГ. При этом в качестве возможной причины преимущества МРТ над ОФЭКТ авторы предполагают более высокое пространственное разрешение МРТ (2,2–3,3 мм для МРТ, 10 мм – для ОФЭКТ), а также отсутствие лучевой нагрузки на пациентов и меньшее количество артефактов [10].

Сравнительное исследование точности стресс-МРТ и ОФЭКТ у пациентов с ангиографически подтвержденным трехсосудистым поражением продемонстрировало, что стресс-МРТ выявила дефекты перфузии во всех трех бассейнах в 57%, ОФЭКТ – лишь в 11% случаев [11].

По результатам крупного международного рандомизированного клинического исследования (РКИ)

MR-INFORM, включавшего пациентов без учета количества пораженных КА, стратегия ведения пациентов со стабильной ИБС по данным стресс-МРТ не уступает стратегии ведения пациентов по данным инвазивной ангиографии с ФРК в отношении МАСЕ (3,6% – в группе стресс-МРТ, 3,7% – в группе ФРК, 95% ДИ 2,7–2,4) [12].

Таким образом, весомая доказательная база и статистические данные крупных РКИ свидетельствуют о высокой диагностической ценности стресс-МРТ сердца при определении тактики ведения пациентов с предполагаемой или известной стабильной ИБС. Учитывая вышесказанное, возможно предположить, что именно стресс-МРТ может стать неинвазивным методом выбора в определении тактики ведения пациентов со стабильной ИБС и многососудистым поражением коронарного русла.

Однако стресс-МРТ и другие методы перфузии миокарда имеют свои ограничения. При многососудистом поражении КА и определении значимости их стенозов могут возникнуть сложности в определении бассейна при заинтересованности смежных бассейнов. В исследовании J.T. Ortiz-Pérez и соавт., согласно данным МРТ сердца, у 93 пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) выявлена достоверная корреляция стандартных сегментов классификации Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association – АНА) с бассейном передней нисходящей артерии. Однако сегменты бассейнов правой коронарной и огибающей коронарной артерий не совпадали в 23% случаев, что, вероятно, связано с типом кровоснабжения сердца [13]. Возможными путями решения данной проблемы могут стать использование перфузионных программ высокого разрешения и их количественный анализ в совокупности с оценкой коронарного резерва кровотока [14, 15].

Двигаясь дальше, возникает вопрос: каким образом выведены 10% ишемии миокарда, и как их экстраполировать на многососудистую патологию? Большинство авторов опубликованных работ ссылаются на наблюдательное исследование R. Nachatovitch и соавт., выполненное на 10627 пациентах. В данном исследовании авторы стремились определить порог ишемии, при котором улучшение выживаемости было связано с ранней реваскуляризацией по сравнению с оптимальной медикаментозной терапией (ОМТ) у пациентов без предшествующего ИМ и реваскуляризации, используя многофакторное моделирование в большой серии данных наблюдений. Что касается стратификации по процентам ишемии миокарда, показатели смертности значительно увеличились у пациентов, находящихся на ОМТ, но не у пациентов, направленных на реваскуляризацию ($p < 0,00001$). У пациентов с ишемией 10% миокарда реваскуляризация была связана с 50%-м снижением риска сердечной смерти с поправкой на риск. Аналогичные результаты были получены при анализе смертности от всех причин в качестве конечной точки [16]. В исследовании COURAGE целью реваскуляризации миокарда являлась минимизация объема ишемии миокарда [17]. Данное положение сформировалось благодаря подисследованию, посвященному визуализации ишемии миокарда. В этой НИР установлено прогрессивное снижение риска смерти и ИМ на фоне снижения объема стресс-индуцированной ишемии миокарда с $> 10\%$ до $< 5\%$.

Опираясь на вышеизложенные факты, становится понятно, что если имеет место поражение одной КА, то рекомендации относительно тактики лечения при объе-

ме ишемии миокарда 10% и более применимы. Однако при многососудистом поражении те же 10% ишемизированного миокарда могут распределяться хаотично по миокарду. Более того, может иметь место недооценка ишемии миокарда на фоне сбалансированности кровотока. При этом клинические рекомендации умалчивают о том, подлежат ли все бассейны реваскуляризации при суммарном дефекте 10% и более либо выборочно только со значимым поражением 10%. Тем не менее процедуре аортокоронарного шунтирования (АКШ) при многососудистом поражении подвергаются все артерии со значимыми стенозами по данным СКГ. В текущих клинических рекомендациях, в частности в разделе про метод реваскуляризации (АКШ/чрескожные коронарные вмешательства – ЧКВ), отсутствуют данные об использовании функциональных тестов для определения значимости поражения КА, а приведена только шкала SYNTAX, где рассмотрены исключительно анатомические и морфологические параметры реваскуляризации. Очевидно, что это вносит некоторый диссонанс в подход к выбору метода реваскуляризации [18].

Правомочен вопрос: а что если проводить реваскуляризацию всех бассейнов кровоснабжения при многососудистом поражении без учета дополнительных методов диагностики? Так, в исследовании SYNTAX, по данным метаанализа 89883 пациентов, установлено снижение смертности (RR 0,71; 95% ДИ 0,65–0,77; $p < 0,001$) в группе пациентов с полной реваскуляризацией, схожие результаты продемонстрированы в регистрах BEST и PRECOMBAT [19]. В исследовании под анатомически полной реваскуляризацией понималось выполнение ЧКВ или КШ всех эпикардальных КА диаметром более 2 мм со стенозами по диаметру $> 50\%$. То есть прогностические и симптоматические преимущества реваскуляризации миокарда в данной работе в основном зависят от полноты реваскуляризации, достижение полной реваскуляризации – главный вопрос при выборе тактики и стратегии лечения. В противовес этому данные пятилетнего периода наблюдения в исследовании FAME2 позволили сделать вывод о том, что чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) гемодинамически значимых стенозов улучшает прогноз пациентов по сравнению с медикаментозной терапией. В то же время пациенты с гемодинамически незначимыми стенозами (по данным ФРК) имеют благоприятный долгосрочный прогноз без реваскуляризации [20]. При более длительном периоде наблюдения (15 лет) в исследовании DEFER было также показано отсутствие ухудшения течения заболевания при отказе от реваскуляризации у пациентов с гемодинамически незначимыми стенозами [21].

Возможным объяснением данного наблюдения является то, что на острые ишемические события, и, соответственно, на выживаемость, влияют не процент и значимость стеноза артерии, а характер атеросклеротической бляшки (АСБ).

Доказано, что большое количество острых инфарктов развивается при необструктивном коронарном атеросклерозе ($< 50\%$), о чем свидетельствует достаточно большое количество работ [22–24].

Так, по данным исследования T.M. Maddox и соавт., ретроспективно были обследованы 37674 человек, из них 8384 (22,3%) имели необструктивный коронарный атеросклероз по данным СКГ. В течение одного года 845 пациентов из группы с незначимыми стенозами умерли от

острого ИМ (ОИМ), 385 человек были госпитализированы с диагнозом ОИМ [25]. Это свидетельствует о том, что прогностическое значение АСБ зависит от структуры ее фиброзной капсулы и размеров липидного ядра. АСБ, в которых липидное ядро хорошо выражено, а соединительнотканная капсула тонкая, в большинстве своем незначительно суживают просвет сосуда, но ассоциируются с высоким риском возникновения разрывов. Напротив, если фиброзная покрышка хорошо выражена, она меньше подвержена повреждению и острым тромбозам. Такие АСБ достаточно часто значительно выступают в просвет артерии и вызывают гемодинамически значимые стенозы. Такое поражение значительно реже вызывает острый тромбоз, но может являться симптомным (клиника стабильной стенокардии напряжения). Примечательно, что липидные пятна появляются в артериях с раннего детства, а к 25 годам занимают до 50% поверхности аорты, в КА липоидоз встречается с 10–15 лет [26]. Это говорит о том, что, острое ишемическое событие может произойти внезапно, без какой-либо предвостительной симптоматики и даже в молодом возрасте [27]. В связи с этим справедливо предположить, что с целью профилактики острых ишемических событий большую роль играет не коронарная хирургия, а ОМТ. Статины являются основным препаратом выбора с целью стабилизации фиброзной капсулы АСБ. Действие статинов основано на ингибции гидроксиметилглутарил-КоА-синтазы (ГМГ-КоАредуктазы) в гепатоцитах, что является ключевым регулятором биосинтеза холестерина. Последующий эффект заключается в снижении накопления окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в артериальной интиме и прерывании воспалительного каскада, что является начальной и ключевой стадией атерогенеза. Препараты статинов также участвуют в снижении агрегации тромбоцитов и обладают антитромботическими свойствами, которые могут способствовать общему снижению сердечно-сосудистой смертности [28]. По предварительным результатам исследования ISCHEMIA очевидно, что ОМТ, в частности применение статинов, играет колоссальную роль в профилактике острых ишемических событий [29]. Обязательным критерием данной работы было достижение уровня ЛПНП 1,8 ммоль/л и менее. Одним из критериев исключения из исследования был стеноз ствола левой коронарной артерии (ЛКА) > 50%. В исследование были включены 5179 пациентов со стабильной ИБС с доказанной значимой ишемией по результатам неинвазивных нагрузочных тестов. Пациенты были рандомизированы в группу ОМТ и группу инвазивной коронарной хирургии. По истечении 4 лет не было выявлено достоверной разницы в – наличии больших кардиальных событий в обеих группах – сердечно-сосудистая смерть и ИМ: 11,7% в группе инвазивной стратегии против 13,9% в группе ОМТ ($p = 0,21$), смерть от всех причин: 6,4 против 6,5% соответственно ($p = 0,67$), перипроцедуральный ИМ – ОШ 0,67; 95% ДИ 0,53–0,83. Учитывая результаты исследования ISCHEMIA, становится очевидным, что реваскуляризация у пациентов со стабильной ИБС не влияет на выживаемость. А как же клиника стенокардии напряжения? Если говорить о многососудистом поражении КА, то произвольно напрашивается вывод, что необязательно реваскуляризовать все пораженные бассейны, а достаточно подвергать реваскуляризации только ишемия-зависимые бассейны с целью улучшения качества

жизни и достижения свободы от стенокардии. Все другие пораженные сосуды возможно вести на ОМТ, т. е. необходимо строгое достижение целевого уровня ЛПНП с целью стабилизации АСБ. Реваскуляризация ишемия-незначимых артерий нецелесообразна.

Не вызывает сомнений тот факт, что пациенты с многососудистым поражением имеют особенности. Множество факторов влияет на кровоснабжение миокарда: тип кровотока, наличие рубца и коллатералей, диаметр пораженной артерии, наличие микроваскулярной дисфункции, все это требует разумного и осмысленного подхода при выявлении ишемии и определении тактики.

Является ли ФРК «золотым стандартом» (как при многососудистом поражении, так и в целом) – вопрос открыт. Имеют место ситуации, когда ФРК может не выявить значимого стеноза, так как оценивает стеноз только эпикардимального сегмента артерии и не учитывает микрососудистое сопротивление, что, как следствие, может повлечь за собой неверную тактику. Также ФРК может давать ложноположительные результаты в тех случаях, когда ишемии нет, например, при компенсированном коллатеральном кровотоке, или когда процент ишемии небольшой и не имеет клинической значимости. Ишемия в смежных сегментах миокарда в исследовании S.T Hussain и соавт. привела к дискордантности данных ФРК и стресс-МРТ, в том числе из-за сложности разделения при многососудистом поражении двух соседних бассейнов кровоснабжения [30]. Есть лишь ограниченное количество данных, в которых оценивалась сопоставимость стресс-МРТ и ФРК в выявлении ишемизированных сегментов у пациентов с многососудистым поражением. Ложно-негативные результаты функциональных перфузионных тестов для выявления ишемии при многососудистом поражении встречаются в 20% случаев из-за эффекта сбалансированной ишемии [31]. В сравнительном исследовании на небольшой когорте пациентов ($n = 41$) с многососудистым поражением (стеноз двух или трех КА > 50%, по данным СКГ) S.T. Hussain и соавт. продемонстрировали хорошее соответствие ($k = 0,66$) перфузионной стресс-МРТ и ФРК в выявлении ишемии миокарда. Однако на сегодняшний день недостаточно данных, чтобы ответить на вопрос, что является причиной несоответствия стресс-МРТ и ФРК – недооценка стресс-МРТ или переоценка ФРК в выявлении ишемизированных сегментов. Стресс-МРТ и ФРК различны по патофизиологии и, таким образом, отражают различную значимость коронарного стеноза: стресс-МРТ отражает нарушение резерва коронарного кровотока в виде снижения доставки контрастного вещества через все сосуды (эпикардимальные артерии, микрососуды, артериолы, капилляры), ФРК измеряет влияние стеноза КА на миокардиальную перфузию в бассейне соответствующего сосуда и не оценивает влияние микрососудистого сопротивления. Влияние микрососудистого сопротивления является как причиной несоответствия стресс-МРТ и ФРК, так и фактором прогноза [30].

В настоящее время набирает обороты новый метод диагностики, такой как КТ-перфузия, который позволяет одновременно оценивать проходимость КА и их гемодинамическую значимость за счет притока контрастного вещества в миокард и расчета абсолютных показателей перфузии. Однако КИ в данной области в настоящее время недостаточно для того, чтобы делать выводы о его чувствительности и специфичности. Возможно, за данным методом диагностики стоит будущее.

Заключение

В настоящей работе авторы попытались выразить свою точку зрения по поводу рекомендаций и КИ относительно многососудистого поражения КА и определения правильной тактики ведения при данной патологии. Суммируя вышеизложенное, можно заключить, что в настоящих опубликованных исследованиях представлены противоречивые и не совсем ясные сведения. Остаются открытыми следующие предметы для обсуждения и дискуссии: нужна ли в целом реваскуляризация при многососудистом поражении, либо достаточно ОМТ при условии достижения целевого уровня ЛПНП; как данное пораже-

ние влияет на выживаемость и качество жизни. Не ясен объем реваскуляризации – полная реваскуляризация либо реваскуляризация исключительно ишемия-зависимых КА.

Как выявить ишемия-зависимые артерии – по данным ФРК либо стресс-перфузии. Является ли 10% ишемии миокарда значимым, и как это значение экстраполировать на многососудистое поражение с целью определения объема реваскуляризации. По мнению авторов, целесообразно инициирование новых многоцентровых РКИ для ответов на данные вопросы и восполнения пробелов в рекомендациях.

Литература / References

1. West R.M., Cattle B.A., Bouyssie M., Squire I., de Belder M., Fox K.A. et al. Impact of hospital proportion and volume on primary percutaneous coronary intervention performance in England and Wales. *Eur. Heart J.* 2011;32(6):706–711. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq476.
2. Emond M., Mock M.B., Davis K.B., Fisher L.D., Holmes D.R., Chaitman B.R. et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation.* 1994;90(6):2645–2657. DOI: 10.1161/01.cir.90.6.2645.
3. Lopes N.H., Paulitsch F.S., Gois A.F., Pereira A.C., Stolf N.A., Dallan L.O. et al. Impact of number of vessels disease on outcome of patients with stable coronary artery disease: 5-year follow-up of the Medical, Angioplasty, and bypass Surgery study (MASS). *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2008;33(3):349–354. DOI: 10.1016/j.ejcts.2007.11.025.
4. Sukhija R., Yalamanchili K., Aronow W.S. Prevalence of left main coronary artery disease, of three- or four-vessel coronary artery disease, and of obstructive coronary artery disease in patients with and without peripheral arterial disease undergoing coronary angiography for suspected coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 2003;92(3):304–305. DOI: 10.1016/s0002-9149(03)00632-5.
5. Safley D.M., House J.A., Marso S.P., Grantham J.A., Rutherford B.D. Improvement in survival following successful percutaneous coronary intervention of coronary chronic total occlusions: Variability by target vessel. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2008;1(3):295–302. DOI: 10.1016/j.jcin.2008.05.004.
6. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2019;40(2):87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394.
7. De Bruyne B., Baudhuin T., Melin J.A., Pijls N.H.J., Sys S.U., Bol A. et al. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography. *Circulation.* 1994;89(3):1013–1022. DOI: 10.1161/01.cir.89.3.1013.
8. Pijls N.H., Fearon W.F., Tonino P.A., Siebert U., Ikeno F., Bornschein B. et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;56(3):177–184. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.04.012.
9. Tonino P.A., Fearon W.F., De Bruyne B., Oldroyd K.G., Leeser M.A., Ver Lee P.N. et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55(25):2816–2821. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.11.096.
10. Greenwood J.P., Maredia N., Younger J.F., Brown J.M., Nixon J., Everett C.C. et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): A prospective trial. *Lancet.* 2012;379(9814):453–460. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61335-4.
11. Chung S.Y., Lee K.Y., Chun E.J., Lee W.W., Park E.K., Chang H.J. et al. Comparison of stress perfusion MRI and SPECT for detection of myocardial ischemia in patients with angiographically proven three-vessel coronary artery disease. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2010;195(2):356–362. DOI: 10.2214/AJR.08.1839.
12. Nagel E., Greenwood J.P., McCann G.P., Bettencourt N., Shah A.M., Hussain S.T. et al. Magnetic resonance perfusion or fractional flow reserve in coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2019;380(25):2418–2428. DOI: 10.1056/NEJMoa1716734.
13. Ortiz-Pérez J.T., Rodríguez J., Meyers S.N., Lee D.C., Davidson C., Wu E. Correspondence between the 17-segment model and coronary arterial anatomy using contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2008;1(3):282–293. DOI: 10.1016/j.jcmg.2008.01.014.
14. Nakamori S., Sakuma H., Dohi K., Ishida M., Tanigawa T., Yamada A. et al. Combined assessment of stress myocardial perfusion cardiovascular magnetic resonance and flow measurement in the coronary sinus improves prediction of functionally significant coronary stenosis determined by fractional flow reserve in multivessel disease. *J. Amer. Heart Assoc.* 2018;7(3):e007736. DOI: 10.1161/JAHA.117.007736.
15. Sammut E.C., Villa A.D., Di Giovine G., Dancy L., Bosio F., Gibbs T. et al. Prognostic value of quantitative stress perfusion cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2018;11(5):686–694. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.07.022.
16. Hachamovitch R., Hayes S.W., Friedman J.D., Cohen I., Berman D.S. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation.* 2003;107(23):2900–2907. DOI: 10.1161/01.CIR.0000072790.23090.41.
17. Shaw L.J., Berman D.S., Maron D.J., Mancini G.B., Hayes S.W., Hartigan P.M. et al. COURAGE Investigators. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: Results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation.* 2008;117(10):1283–1291. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743963.
18. Mohr F.W., Morice M.C., Kappetein A.P., Feldman T.E., Stähle E., Colombo A. et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet.* 2013;381(9867):629–638. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60141-5.
19. Ahn J.M., Park D.W., Lee C.W., Chang M., Cavalcante R., Sotomi Y. et al. Comparison of stenting versus bypass surgery according to the completeness of revascularization in severe coronary artery disease: Patient-level pooled analysis of the SYNTAX, PRECOMBAT, and BEST trials. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2017;10(14):1415–1424. DOI: 10.1016/j.jcin.2017.04.037.
20. Xaplanteris P., Fournier S., Pijls N.H., Fearon W.F., Barbato E., Tonino P.A. et al. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve. *N. Engl. J. Med.* 2018;379(3):250–259. DOI: 10.1056/NEJMoa1803538.
21. Zimmermann F.M., Ferrara A., Johnson N.P., van Nunen L.X., Escaned J., Albertsson P. et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *Eur. Heart J.* 2015;36(45):3182–3188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv452.
22. Ghaffari S., Erfanparast S., Separham A., Sokhanvar S., Yavarikia M., Pourafkari L. The Relationship between coronary artery movement type and stenosis severity with acute myocardial infarction. *J. Cardiovasc. Thorac. Res.* 2013;5(2):41–44. DOI: 10.5681/jcvtr.2013.009.
23. Giroud D., Li J.M., Urban P., Meier B., Rutishauer W. Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am. J. Cardiol.* 1992;69(8):729–732. DOI: 10.1016/0002-9149(92)90495-k.
24. Little W.C., Constantinescu M., Applegate R.J., Kutcher M.A., Burrows M.T., Kahl F.R. et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation.* 1988;78(5–1):1157–1166. DOI: 10.1161/01.cir.78.5.1157.
25. Maddox T.M., Stanislawski M.A., Grunwald G.K., Bradley S.M., Ho P.M., Tsai T.T. et al. Nonobstructive coronary artery disease and risk of

- myocardial infarction. *JAMA*. 2014;312(17):1754–1763. DOI: 10.1001/jama.2014.14681.
26. Virmani R., Burke A.P., Farb A., Kolodgie F.D. Pathology of the vulnerable plaque. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;47(8):C13–18. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.10.065.
27. Adabag A.S., Luepker R.V., Roger V.L., Gersh B.J. Sudden cardiac death: epidemiology and risk factors. *Nat. Rev. Cardiol.* 2010;7(4):216–225. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.3.
28. Almeida S.O., Budoff M. Effect of statins on atherosclerotic plaque. *Trends Cardiovasc. Med.* 2019;29(8):451–455. DOI: 10.1016/j.tcm.2019.01.001.
29. Maron D.J., Hochman J.S., Reynolds H.R., Bangalore S., O'Brien S.M., Boden W.E. et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(15):1395–1407. DOI: 10.1056/NEJMoa1915922.
30. Hussain S.T., Chiribiri A., Morton G., Bettencourt N., Schuster A., Paul M. et al. Perfusion cardiovascular magnetic resonance and fractional flow reserve in patients with angiographic multi-vessel coronary artery disease. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2016;18(1):44. DOI: 10.1186/s12968-016-0263-0.
31. Christian T.F., Miller T.D., Bailey K.R., Gibbons R.J. Noninvasive identification of severe coronary artery disease using exercise tomographic thallium-201 imaging. *Am. J. Cardiol.* 1992;70(1):14–20. DOI: 10.1016/0002-9149(92)91382-e.

Информация о вкладе авторов

Обединский А.А. – идея и концепция.
Обединский А.А., Обединская Н.Р., Никитин Н.А. – сбор и анализ материала.
Обединский А.А., Обединская Н.Р., Никитин Н.А. – написание статьи.
Крестьянинов О.В., Сирота Д.А. – наставничество и редактирование.

Сведения об авторах

Обединский Антон Андреевич, канд. мед. наук, врач-кардиолог, младший научный сотрудник, научно-исследовательский отдел эндоваскулярной хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-2327-826X.
E-mail: vrach-555@yandex.ru.

Обединская Наталья Ростиславовна, врач-рентгенолог, младший научный сотрудник, Международный томографический центр Сибирского отделения Российской академии наук. ORCID 0000-0001-8279-8738.
E-mail: genzel1985@mail.ru.

Никитин Никита Александрович, руководитель клиники лучевой диагностики, врач-рентгенолог, АО Медицинский центр «АВИЦЕННА». ORCID 0000-0001-5643-9109.
E-mail: n.nikitin91@gmail.com.

Сирота Дмитрий Андреевич, канд. мед. наук, заведующий научно-исследовательским отделом хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, врач сердечно-сосудистый хирург, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-9940-3541.
E-mail: d_sirota@meshalkin.ru.

Крестьянинов Олег Викторович, д-р мед. наук, заведующий научно-исследовательским отделом эндоваскулярной хирургии, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-5214-8996.
E-mail: o_krestyaninov@meshalkin.ru.

 **Обединский Антон Андреевич**, e-mail: vrach-555@yandex.ru.

Поступила 01.12.2021

Information on author contributions

Obedinskiy A.A. – idea and conception.
Obedinskiy A.A., Obedinskaya N.R., and Nikitin N.A. – data collection and analysis.
Obedinskiy A.A., Obedinskaya N.R., and Nikitin N.A. – drafting the article.
Krestyaninov O.V. and Sirota D.A. – final approval of the version for publication.

Information about the authors


Anton A. Obedinskiy, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Junior Research Scientist, Research Department of Endovascular Surgery, National Medical Research Center named after Academician E.N. Meshalkin. ORCID 0000-0003-2327-826X.
E-mail: vrach-555@yandex.ru.

Natalya R. Obedinskaya, Radiologist, Junior Research Scientist, International Tomography Center of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-8279-8738.
E-mail: genzel1985@mail.ru.

Nikita A. Nikitin, Radiologist, Head of the Clinic for Radiation Diagnostics, JSC Medical Center "AVICENNA". ORCID 0000-0001-5643-9109.
E-mail: n.nikitin91@gmail.com.

Dmitriy A. Sirota, Cand. Sci. (Med.), Head of the Research Department of Aortic, Coronary and Peripheral Artery Surgery, Cardiovascular Surgeon, National Medical Research Center named after Academician E.N. Meshalkin. ORCID 0000-0002-9940-3541.
E-mail: d_sirota@meshalkin.ru.

Oleg V. Krestyaninov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Research Department of Endovascular Surgery, Doctor of Endovascular Diagnostics and Treatment, National Medical Research Center named after Academician E.N. Meshalkin. ORCID 0000-0001-5214-8996.
E-mail: o_krestyaninov@meshalkin.ru.

 **Anton A. Obedinskiy**, e-mail: vrach-555@yandex.ru.

Received December 01, 2021



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-35-40>
УДК 616.12-007.61-07-08

Гипертрофическая кардиомиопатия: современный взгляд на вопросы диагностики и ведения пациентов (обзор)

Е.А. Захарьян, Г.М. Салиева, И.Е. Терземан

Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, 295051, Российская Федерация, Республика Крым, Симферополь, б-р Ленина, 5/7

Аннотация

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) представляет собой генетически детерминированное заболевание с высокой распространенностью и манифестацией в возрасте 30–40 лет. В настоящее время наиболее эффективными методами лечения являются расширенная миоэктомия и септальная миоэктомия по Morrow. Однако наличие частых послеоперационных осложнений и ограничений к применению данных методов у некоторых групп пациентов является причиной для усовершенствования имеющихся способов лечения, а также поиска новых фармакологических подходов. Одним из наиболее перспективных направлений консервативной терапии представляется изучение специфического низкомолекулярного аллостерического ингибитора миозин-аденозинтрифосфотазы (мавакамтена). Клинические исследования эффективности и безопасности этого препарата продолжаются по сей день, и при успешном их завершении он может быть включен в протокол фармакотерапии ГКМП.

Ключевые слова:	гипертрофическая кардиомиопатия, септальная миоэктомия, расширенная миоэктомия, спиртовая септальная абляция, мавакамтен.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленной материалах или методах.
Для цитирования:	Захарьян Е.А., Салиева Г.М., Терземан И.Е. Гипертрофическая кардиомиопатия: современный взгляд на вопросы диагностики и ведения пациентов (обзор). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(2):35–40. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-35-40 .

Hypertrophic cardiomyopathy: A modern view on the diagnosis and management of patients (review)

Elena A. Zakharyan, Gyuzel M. Salieva, Irina E. Terzeman

V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Crimea State Medical University named after S. I. Georgievsky, 5/7, Lenin blvd., Simferopol, 295051, Republic of Crimea, Russian Federation

Abstract

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a genetically determined disease with a high prevalence and manifestation at the age of 30–40 years. Currently available most effective treatments are extended myectomy and Morrow septal myectomy. However, the frequent occurrence of postoperative complications and restrictions to the use of these methods in certain groups of patients provides rationale for the improvement of the existing treatment methods and search for new pharmacological approaches. One of the most promising areas of conservative therapy is the study of a specific small-molecule allosteric inhibitor of myosin-adenosine triphosphatase (mavacamten). Clinical studies of the efficacy and safety of this drug continue to this day, and if they are successfully completed, the drug may be included in the pharmacotherapy protocol for HCM.

Терземан Ирина Евгеньевна, e-mail: irinaterzeman.it1998@gmail.com.

Keywords:	hypertrophic cardiomyopathy, septal myectomy, extended myectomy, alcohol-based septal ablation, mavacamten.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Zakharyan E.A., Salieva G.M., Terzeman I.E. Hypertrophic cardiomyopathy: A modern view on the diagnosis and management of patients (review). <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(2):35–40. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-35-40 .

Введение

Вопрос изучения кардиомиопатий и их положения в структуре сердечно-сосудистых заболеваний до настоящего времени остается открытым. Это объясняется ростом количества пациентов с различными формами кардиомиопатий, отсутствием патогномичных признаков заболевания, а также существенным неблагоприятным влиянием патологии на качество жизни больных людей [1]. За последние годы количество информации об этиологии, особенностях патогенеза, клинической картины, диагностики и методах лечения данного заболевания стремительно увеличивалось, что привело к необходимости постоянного усовершенствования и обновления существующих классификаций и понятий. Однако продолжение всестороннего изучения, поиск и внедрение новых методов ранней диагностики, а также эффективной терапии кардиомиопатий, направленной не только на симптоматическое, но и на патогенетическое звено заболевания, по-прежнему представляет значительный теоретический и практический интерес.

Наиболее распространенной формой кардиомиопатии является гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП). Данное заболевание распространено повсеместно и может манифестировать в абсолютно любом периоде жизни, при этом средним возрастом установления данного диагноза считают 30–40 лет. Частота встречаемости ГКМП в популяции составляет 1 : 500 [1].

ГКМП относится к группе первичных кардиомиопатий и чаще всего является следствием мутаций в генах, кодирующих белки саркомера. В 1958 г. D. Teare и соавт. определили ГКМП как семейное заболевание миокарда с высоким риском развития внезапной смерти и вариабельной выраженностью клинических симптомов [2, 3]. В 1960 г. A. Hollman и соавт. впервые упомянули генетическую детерминированность заболевания, однако еще более 20 лет этиология ГКМП оставалась до конца не установленной [4]. С развитием молекулярно-генетического анализа ситуация изменилась, и уже в 1989 г. опубликованы результаты исследования большой родственной группы, состоявшей из 96 человек и охватывающей 4 поколения, в ходе которого был обнаружен первый генетический локус (14q1), связанный с возникновением ГКМП [5]. Позже S.D. Solomon и соавт. провели дополнительные исследования на базе той же семьи, что позволило сузить ассоциированную геномную область, ограничив ее локусом 14q11-12,8. Таким образом, была определена потенциальная этиологическая роль аномалии в двух генах, кодирующих тяжелые цепи миозина: *MYH6* и *MYH7* [6]. Позже в 1990 г. были опубликованы результаты наблюдения той же группы ученых, продемонстрировавшие генетическую гетерогенность ГКМП в связи с обнаруже-

нием отклонений в обозначенном локусе только в 2 из 4 пораженных семей, подчеркивая существование альтернативных генетических причин в других локусах [7].

В последующие годы данные о генетических детерминантах ГКМП постепенно накапливались. В течение десятилетия различными исследовательскими группами была установлена роль мутаций в семи дополнительных саркомерных генах, неопровержимо связанных с развитием ГКМП (*MYBPC3*, *TNNT2*, *TPM1*, *MYL2*, *MYL3*, *TNNI3*, *ACTC1*) [6–15, 17].

Несмотря на то, что дефекты генов, отвечающих за развитие саркомера и ассоциированных белков, являются наиболее частыми причинами ГКМП, 15 других генов, включая гены *RAS*-плати, такие как *PTPN11* и *RAF1*, гены митохондриальных болезней, белков цитоскелета, факторов транскрипции, гликогенных заболеваний (болезнь Данона, Помпе, Фабри) и другие, были классифицированы как влияющие на развитие состояний, при которых может наблюдаться ГКМП [18].

Таким образом, установлены более 20 различных генов и более 1400 мутаций, наиболее часто индуцирующих развитие ГКМП. У большей части пациентов заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, а мутации выявляются в одном из 8 основных генов, кодирующих различные компоненты саркомера и саркомерных белков: *MYH7* (14-я хромосома) – тяжелая цепь β -миозина; *TNNI3* (19-я хромосома) – кардиальный тропонин I; *TNNT2* (1-я хромосома) – кардиальный тропонин T; *ACTC* (15-я хромосома) – а-кардиальный актин; *TPM1* (15-я хромосома) – α -тропомиозин, *MYBPC3* (11-я хромосома) – кардиальный миозинсвязывающий протеин C; *MYL3* (3-я хромосома) – основная легкая цепь миозина; *MYL2* (12-я хромосома) – регуляторная легкая цепь миозина [19].

На сегодняшний день генетическая панель для диагностики ГКМП в специализированных лабораториях включает 118 генов, а установленный положительный результат исследования является стопроцентным подтверждением диагноза. Тем не менее отрицательный результат не исключает возможность наличия заболевания, так как четкая корреляция между генетическим дефектом и соответствующим фенотипом заболевания не установлена. Частота проявлений, распространенность и форма гипертрофии имеют значительную вариабельность даже у лиц с идентичной мутацией [18].

Основой патогенеза ГКМП, связанной с дефектами генов саркомера и саркомерных протеинов, наиболее часто является повышенная чувствительность миофиламентов к ионам кальция, что в свою очередь приводит к нарушению кальциевого гомеостаза на уровне саркомера. В результате сила мышечного сокращения в фазу систолы и энергетическая потребность увеличивается, а

способность к полноценному расслаблению в фазу диастолы уменьшается. Эти процессы приводят к активации программ гипертрофического роста и синтеза эмбриональных форм саркомерных протеинов, что и вызывает развитие морфологических изменений, являющихся основной заболеванием [1].

На сегодняшний день одним из наиболее эффективных методов терапии ГКМП по-прежнему остается хирургический. Так, у пациентов с обструктивной формой ГКМП при аорто-желудочковом градиенте давления 50 мм рт. ст. и более, а также с III–IV функциональным классом сердечной недостаточности (NYHA) «золотым стандартом» считают септальную миозектомию по Morrow [1]. Основной целью данного метода является уменьшение толщины гипертрофированного миокарда, снижение градиента систолического давления и риска возникновения внезапной сердечной смерти. В ходе операции после проведения трансортального доступа производится резекция основания мышечного массива межжелудочковой перегородки (МЖП). Недостатками трансортальной миозектомии являются отсутствие достаточного визуального контроля адекватности иссечения зоны гипертрофии МЖП и высокий риск развития полной атриовентрикулярной (АВ) блокады (до 10%) с необходимостью имплантации постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС) [20].

В практике активно используется расширенная миозектомия, которая, помимо резекции гипертрофированного участка МЖП, включает укорочение передней створки митрального клапана в результате создания в ее основании горизонтальной складки и иссечение аномально прикрепленных гипертрофированных папиллярных мышц. Септальная миозектомия и расширенная миозектомия рекомендованы при гипертрофии субаортального, среднежелудочкового и апикального отделов МЖП [1].

При увеличении градиента давления в выходном тракте левого желудочка и на уровне сердечной части его полости возможно расширение миозектомии до середины полости левого желудочка и вокруг папиллярных мышц, но данные о долгосрочном эффекте такого подхода отсутствуют. В таком случае иногда используются комбинированные трансапикальный и трансортальный или правожелудочковый и трансортальный доступы [1, 21]. У пациентов молодого возраста со среднежелудочковой обструктивной ГКМП при условии отсутствия явных аномалий митрального клапана в качестве снижения риска развития АВ-блокады рекомендуется использовать трансвентрикулярный и транспредсердный доступы [22].

Однако у некоторых пациентов присутствуют такие относительные или абсолютные противопоказания к проведению хирургического вмешательства, как пожилой возраст или кардиохирургические операции в анамнезе. В качестве альтернативы миозектомии в 90-х годах была предложена методика чрескожной спиртовой септальной абляции (ССА). Показаниями к процедуре являются градиент давления на уровне выносящего отдела левого желудочка (ВОЛЖ) 30–50 мм рт. ст. в покое или более 50–60 мм рт. ст. при нагрузке, а также наличие симптомов, существенно снижающих качество жизни пациентов и рефрактерных к оптимальной медикаментозной терапии [23]. Данный метод заключается в введении в септальную ветвь передней нисходящей коронарной артерии 13 мл 96% этилового спирта с развитием относительно ограниченного, управляемого инфаркта миокарда МЖП. Для увеличения частоты успешных процедур

и снижения размера инфаркта проводится контрастная эхокардиография миокарда, с помощью которой определяют выбор целевой септальной артерии. В качестве альтернативной навигации можно использовать снижение градиента давления в ВОЛЖ при временной окклюзии септальной ветви баллоном. В начале проведения ССА пациенту устанавливается временный кардиостимулятор, который удаляется через 24–48 ч в случае отсутствия АВ-блокады. Основными противопоказаниями к проведению являются толщина МЖП менее 16 мм, неблагоприятная анатомия для ССА и сопутствующая патология митрального клапана, требующая хирургического вмешательства. Самым частым осложнением ССА является развитие полной АВ-блокады, которая требует имплантации постоянного кардиостимулятора, но использование контрастной эхокардиографии миокарда ограничивает зону инфаркта и снижает потребность в его имплантации с 17 до 6% [24].

Однако при сравнении методик септальной миозектомии и ССА P. Sorajja и соавт. (2008) ссылаются на более высокую потребность в имплантации ЭКС или кардиовертера-дефибриллятора при ССА и высокий риск ранних послеоперационных осложнений – при проведении хирургической миозектомии. Тем не менее оба метода имеют одинаковую эффективность и способны достоверно снижать градиент давления в ВОЛЖ, что благоприятно отражается на качестве жизни пациентов [25].

Основу консервативной терапии на сегодняшний день составляют препараты преимущественно с симптоматической направленностью действия, не продемонстрировавшие существенного влияния на прогноз заболевания: бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дизопирамид (ритмилен)). В 2018 г. I. Olivetto и соавт. инициировали клиническое исследование нового препарата мавакамтена (MYK-461) – первоклассного специфического низкомолекулярного аллостерического ингибитора миозин-аденозинтрифосфатазы. Мавакамтен подавляет чрезмерную сократительную способность миоцитов путем снижения образования поперечных мостиков между актином и миозином [26]. Основными исследуемыми группами явились пациенты с различными формами ГКМП, в том числе с установленной сердечной недостаточностью и сохраненной сократительной функцией левого желудочка.

Во время II фазы исследования PIONEER-HCM оценивали влияние MYK-461 на выраженность симптомов у пациентов с обструктивной ГКМП. В результате было установлено, что данный препарат уменьшает одышку и улучшает переносимость физической нагрузки путем снижения градиента давления в ВОЛЖ и концентрации NT-proBNP [27].

В ходе II фазы исследования MAVERICK-HCM также показана эффективность и хорошая переносимость мавакамтена пациентами с симптоматической необструктивной ГКМП. При этом больные с выраженной симптоматикой ГКМП (элевация сTnI или E/e') имели наиболее сильный отклик на терапию. Кроме того, подтвержден дозозависимый эффект снижения содержания мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови [28].

По результатам III фазы рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования EXPLORER-HCM, опубликованного в августе 2020 г., у большей части пациентов, принимавших мавакамтен, в сравнении с группой пациентов, получавших плацебо,

регистрировалось более выраженное снижение градиента давления в ВОЛЖ и функционального класса сердечной недостаточности на фоне увеличения пикового потребления кислорода. Кроме того, отмечено благоприятное влияние препарата на сердечную структуру в силу уменьшения толщины МЖП и индекса объема левого предсердия без отрицательного инотропного эффекта [29].

На данный момент проводится долгосрочное расширенное исследование безопасности применения мавакамтена у пациентов, прошедших MAVERICK-HCM и EXPLORER-HCM, результаты которого ожидаются в ноябре 2025 г. Продолжается изучение эффективности и безопасности препарата, процесс его активного внедрения в клиническую практику не начат [30].

Однако работы E. Quintana и соавт. свидетельствуют, что лишь 37% пациентов, получавших мавакамтен, отвечали на лечение через 30 нед. в сравнении с 17% пациентов из группы плацебо. В группе пациентов, получавших мавакамтен, у 35% пациентов функциональный класс сердечной недостаточности остался неизменным. При проведении нагрузочных тестов 26% пациентов имели градиент давления более 50 мм рт. ст., что обычно является порогом для хирургического вмешательства, и 43% более 30 мм рт. ст., что было особенно выражено в

молодой возрастной категории (средний возраст 58 лет). Риск развития дисфункции левого желудочка в долгосрочной перспективе, дальнейшие побочные эффекты и переносимость на протяжении всей жизни пока остаются не ясными [31].

Заключение

Таким образом, ГКМП – генетически детерминированное заболевание, течение и прогноз которого определяется совокупностью множества факторов (генетические, фенотип заболевания, гендерные особенности). Несмотря на то, что хирургические методы лечения на данном этапе остаются наиболее эффективными, усовершенствование существующих и поиск новых фармакотерапевтических подходов в лечении ГКМП являются необходимым для расширения возможностей воздействия на течение, исход, предотвращение развития осложнений, а также улучшение качества жизни пациентов с данной патологией. Продолжение клинических исследований эффективности и безопасности применения специфического низкомолекулярного аллостерического ингибитора миозин-аденозинтрифосфатазы мавакамтена является перспективным направлением в дальнейшем развитии фармакологического вектора терапии данного заболевания.

Литература

1. Гипертрофическая кардиомиопатия: клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020:151.
2. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br. Heart J.* 1958;20(1):1–8. DOI: 10.1136/hrt.20.1.1.
3. Antunes M.O., Scudeler T.L. Hypertrophic cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* 2020;27:100503. DOI: 10.1016/j.ijcha.2020.100503.
4. Hollman A., Goodwin J.F., Teare D. A family with obstructive cardiomyopathy. *Br. Heart J.* 1960;22:449–456. DOI: 10.1136/hrt.22.4.449.
5. Ingles J., Goldstein J., Thaxton C., Caleshu C., Corty E.W., Crowley S.B. et al. Evaluating the clinical validity of hypertrophic cardiomyopathy genes. *Circ. Genom. Precis. Med.* 2019;12(2):e002460. DOI: 10.1161/CIRCGEN.119.002460.
6. Solomon S.D., Geisterfer-Lowrance A.A., Vosberg H.P., Hiller G., Jarcho J.A., Morton C.C. et al. A locus for familial hypertrophic cardiomyopathy is closely linked to the cardiac myosin heavy chain genes, CRI-L436, and CRI-L329 on chromosome 14 at q11-q12. *Am. J. Hum. Genet.* 1990;47(3):389–394.
7. Mazzarotto F., Girolami F., Boschi B., Barlocco F., Tomberli A., Baldini K. et al. Defining the diagnostic effectiveness of genes for inclusion in panels: The experience of two decades of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy at a single center. *Genet. Med.* 2019;21(2):284–292. DOI: 10.1038/s41436-018-0046-0.
8. Arif M., Nabavizadeh P., Song T., Desai D., Singh R., Bazrafshan S. et al. Genetic, clinical, molecular, and pathogenic aspects of the South Asian-specific polymorphic MYBPC3Δ25bp variant. *Biophys. Rev.* 2020;12(4):1065–1084. DOI: 10.1007/s12551-020-00725-1.
9. Mattos B.P. Genetic bases of hypertrophic cardiomyopathy. *Arq. Bras. Cardiol.* 2002;78(3):323–340. DOI: 10.1590/s0066-782x2002000300009.
10. Madan A., Viswanathan M.C., Wouffe K.C., Schmidt W., Sidor A., Liu T. et al. TNNT2 mutations in the tropomyosin binding region of TNT1 disrupt its role in contractile inhibition and stimulate cardiac dysfunction. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2020;117(31):18822–18831. DOI: 10.1073/pnas.2001692117.
11. Pandzic E., Morkel C.A., Li A., Cooke R., Whan R.M., Dos Remedios C.G. Nanomolar ATP binding to single myosin cross-bridges in rigor: A molecular approach to studying myosin ATP kinetics using single human cardiomyocytes. *Biophys. Rev.* 2020;12(4):1031–1040. DOI: 10.1007/s12551-020-00716-2.
12. Kuster D.W.D., Lynch T.L., Barefield D.Y., Sivaguru M., Kuffel G., Zilliox M.J. et al. Altered C10 domain in cardiac myosin binding protein-C results in hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc. Res.* 2019;115(14):1986–1997. DOI: 10.1093/cvr/cvz111.

13. Cheng Y., Regnier M. Cardiac troponin structure-function and the influence of hypertrophic cardiomyopathy associated mutations on modulation of contractility. *Arch. Biochem. Biophys.* 2016;601:11–21. DOI: 10.1016/j.abb.2016.02.004.
14. Manivannan S.N., Darouich S., Masmoudi A., Gordon D., Zender G., Han Z. et al. Novel frameshift variant in MYL2 reveals molecular differences between dominant and recessive forms of hypertrophic cardiomyopathy. *PLoS Genet.* 2020;16(5):e1008639. DOI: 10.1371/journal.pgen.1008639.
15. Viola H.M., Shah A.A., Johnstone V.P.A., Cserne Szappanos H., Hodson M.P., Hool L.C. Characterization and validation of a preventative therapy for hypertrophic cardiomyopathy in a murine model of the disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2020;117(37):23113–23124. DOI: 10.1073/pnas.2002976117.
16. Salfati E.L., Spencer E.G., Muse E.D., Rueda M., Lucas J.R. et al. Re-analysis of whole-exome sequencing data uncovers novel diagnostic variants and improves molecular diagnostic yields for sudden death and idiopathic diseases. *Genome Med.* 2019;11(1):83. DOI: 10.1186/s13073-019-0702-2.
17. Brodehl A., Ebbinghaus H., Deutsch M.A., Gummert J., Gärtner A., Ratnavadivel S. et al. Human induced pluripotent stem-cell-derived cardiomyocytes as models for genetic cardiomyopathies. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(18):4381. DOI: 10.3390/ijms20184381.
18. Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Марон М.С. Гипертрофическая кардиомиопатия: генетические изменения, патогенез и патофизиология. *Российский кардиологический журнал.* 2014;(5):35–42. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-5-35-42.
19. Соничева Н.А., Затеишиков Д.А. Кардиология: время генетики. *Consilium Medicum.* 2020;5(22):35–39. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200185.
20. Сейдалин А.О., Альбазаров А.Б., Тожиев Р.Э., Нуракаева С.С., Сыгай А.И., Диколаев В.Д. Хирургическое лечение обструктивной гипертрофической кардиомиопатии. *Клиническая медицина Казахстана.* 2015;1(35). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/hirurgicheskoe-lechenie-obstruktivnoy-gipertroficheskoy-kardiomiopatii>.
21. Богачев-Прокофьев А.В., Железнев С.И., Фоменко М.С., Шарифулин Р.М., Афанасьева А.В., Малахова О.Ю. и др. Эффективность расширенной миоэктомии у пациентов с желудочковой обструкцией при гипертрофической кардиомиопатии. *Кардиология.* 2017;57(5):38–43. DOI: 10.18565/cardio.2017.5.38-43.
22. Wehman B., Ghoreishi M., Foster N., Wang L., D'Ambr M.N., Maassel N. et al. Transcatheter septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ann. Thorac. Surg.* 2018;105(4):1102–1108. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.10.045.
23. Чумакова О.С. Гипертрофическая кардиомиопатия у пожилых: причины, диагностика, лечение. *Терапевтический архив.* 2020;92(9):63–69. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000558.

24. Осиев А.Г., Гегенава Б.Б., Палеев Ф.Н., Григорьева Н.М. Спиртовая септальная абляция межжелудочковой перегородки с контрастным эхокардиографическим контролем. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(8):122–127. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-8-122-127.
25. Sorajja P., Valeti U., Nishimura R., Ommen S., Rihal Ch., Gersh B. et al. Outcome of alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2008;118(2):131–139. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.738740.
26. Olivotto I., Ho C., Jacoby D., Lester S., Roe M., Wang A. et al. Abstract 16466: EXPLORER-HCM: Phase 3 Randomized, Multi-Center, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate Mavacamten (MYK-461) in Adults with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2018;138:A16466. DOI: 10.1161/circ.138.suppl_1.16466.
27. Heitner S.B., Jacoby D., Lester S.J., Owens A., Wang A., Zhang D. et al. Mavacamten Treatment for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Clinical Trial. *Ann. Intern. Med.* 2019;170(11):741–748. DOI: 10.7326/m18-3016.
28. Ho C.Y., Mealiffe M.E., Bach R.G., Bhattacharya M., Choudhury L., Edelberg J.M. et al. Evaluation of mavacamten in symptomatic patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J. Amer. Coll. Card.* 2020;75(21):2649–2660. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.064.
29. Olivotto I., Oreziak A., Barriaes-Villa R., Abraham T.P., Masri A., Garcia-Pavia P. et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;399(10253):759–769. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31792-X.30.
30. Jacoby D., Ho C.Y., Lester S.J., Wang A., Olivotto I. Mavacamten for hypertrophic obstructive cardiomyopathy – Authors' rely. *Lancet*. 2021;397(10272):369–370. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)32391-6.
31. Quintana E., Bajona P., Myers P.O. Mavacamten for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet*. 2021;397(10272):369. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32384-9.
16. Salfati E.L., Spencer E.G., Topol S.E., Muse E.D., Rueda M., Lucas J.R. et al. Re-analysis of whole-exome sequencing data uncovers novel diagnostic variants and improves molecular diagnostic yields for sudden death and idiopathic diseases. *Genome Med.* 2019;11(1):83. DOI: 10.1186/s13073-019-0702-2.
17. Brodehl A., Ebbinghaus H., Deutsch M.A., Gummert J., Gärtner A., Ratnavadivel S. et al. Human induced pluripotent stem-cell-derived cardiomyocytes as models for genetic cardiomyopathies. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(18):4381. DOI: 10.3390/ijms20184381.
18. Vatutin N.T., Taradin G.G., Maron M.S. Hypertrophic cardiomyopathy: Genetic changes, pathogenesis and pathophysiology. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(5):35–42. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2014-5-35-42.
19. Sonicheva N.A., Zateyshchikov D.A. Cardiology: Genetics' time. *Consilium Medicum*. 2020; 5(22):35–39. (In Russ.) DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200185.
20. Seidalin A.O., Albazarov A.B., Tojiboyev R.E., Nuracaeva S.S., Sugai A.I., Dicolae V.D. Surgical treatment of an obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Clinical Medicine in Kazakhstan*. 2015;1(35). (In Russ.). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/hirurgicheskoe-lechenie-obstruktivnoy-gipertroficheskoy-kardiomiopatii>.
21. Bogachev-Prokophiev A.V., Zheleznev S.I., Fomenko M.S., Sharifulin R.M., Afanasieva A.V., Malahova O.Yu. et al. Effectiveness of extended myectomy in patients with hypertrophic cardiomyopathy with midventricular obstruction. *Cardiology*. 2017;57(5):38–43. (In Russ.) DOI: 10.18565/cardio.2017.5.38-43.
22. Wehman B., Ghoreishi M., Foster N., Wang L., D'Amra M.N., Maassel N. et al. Transmitral septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ann. Thorac. Surg.* 2018;105(4):1102–1108. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2017.10.045.
23. Chumakova O.S. Hypertrophic cardiomyopathy in elderly: Causes, diagnostic and treatment approaches. *Therapeutic Archiv*. 2020;92(9):63–69. (In Russ.) DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000558.
24. Osiev A.G., Gегенава B.B., Палеев Ф.Н., Григорьева Н.М. Alcohol-based septal ablation of interventricular septum with contrast echocardiographic control. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(8):122–127. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2017-8-122-127.
25. Sorajja P., Valeti U., Nishimura R., Ommen S., Rihal Ch., Gersh B. et al. Outcome of alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2008;118(2):131–139. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.738740.
26. Olivotto I., Ho C., Jacoby D., Lester S., Roe M., Wang A. et al. Abstract 16466: EXPLORER-HCM: Phase 3 Randomized, Multi-Center, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate Mavacamten (MYK-461) in Adults with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2018;138:A16466. DOI: 10.1161/circ.138.suppl_1.16466.
27. Heitner S.B., Jacoby D., Lester S.J., Owens A., Wang A., Zhang D. et al. Mavacamten Treatment for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Clinical Trial. *Ann. Intern. Med.* 2019;170(11):741–748. DOI: 10.7326/m18-3016.
28. Ho C.Y., Mealiffe M.E., Bach R.G., Bhattacharya M., Choudhury L., Edelberg J.M. et al. Evaluation of mavacamten in symptomatic patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J. Amer. Coll. Card.* 2020;75(21):2649–2660. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.064.
29. Olivotto I., Oreziak A., Barriaes-Villa R., Abraham T.P., Masri A., Garcia-Pavia P. et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;399(10253):759–769. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31792-X.30.

References

- Hypertrophic cardiomyopathy: Clinical recommendations. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2020:151. (In Russ.).
- Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br. Heart J.* 1958;20(1):1–8. DOI: 10.1136/hrt.20.1.1.
- Antunes M.O., Scudeler T.L. Hypertrophic cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* 2020;27:100503. DOI: 10.1016/j.ijcha.2020.100503.
- Hollman A., Goodwin J.F., Teare D. A family with obstructive cardiomyopathy. *Br. Heart J.* 1960;22:449–456. DOI: 10.1136/hrt.22.4.449.
- Ingles J., Goldstein J., Thaxton C., Caleshu C., Corty E.W., Crowley S.B. et al. Evaluating the clinical validity of hypertrophic cardiomyopathy genes. *Circ. Genom. Precis. Med.* 2019;12(2):e002460. DOI: 10.1161/CIRCGEN.119.002460.
- Solomon S.D., Geisterfer-Lowrance A.A., Vosberg H.P., Hiller G., Jarcho J.A., Morton C.C. et al. A locus for familial hypertrophic cardiomyopathy is closely linked to the cardiac myosin heavy chain genes, CRI-L436, and CRI-L329 on chromosome 14 at q11-q12. *Am. J. Hum. Genet.* 1990;47(3):389–394.
- Mazzarotto F., Girolami F., Boschi B., Barlocco F., Tomberli A., Baldini K. et al. Defining the diagnostic effectiveness of genes for inclusion in panels: The experience of two decades of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy at a single center. *Genet. Med.* 2019;21(2):284–292. DOI: 10.1038/s41436-018-0046-0.
- Arif M., Nabavizadeh P., Song T., Desai D., Singh R., Bazrafshan S. et al. Genetic, clinical, molecular, and pathogenic aspects of the South Asian-specific polymorphic MYBPC3Δ25bp variant. *Biophys. Rev.* 2020;12(4):1065–1084. DOI: 10.1007/s12551-020-00725-1.
- Mattos B.P. Genetic bases of hypertrophic cardiomyopathy. *Arq. Bras. Cardiol.* 2002;78(3):323–340. DOI: 10.1590/s0066-782x2002000300009.
- Madan A., Viswanathan M.C., Wouffe K.C., Schmidt W., Sidor A., Liu T. et al. TNNT2 mutations in the tropomyosin binding region of TNT1 disrupt its role in contractile inhibition and stimulate cardiac dysfunction. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2020;117(31):18822–18831. DOI: 10.1073/pnas.2001692117.
- Pandzig E., Morkel C.A., Li A., Cooke R., Whan R.M., Dos Remedios C.G. Nanomolar ATP binding to single myosin cross-bridges in rigor: A molecular approach to studying myosin ATP kinetics using single human cardiomyocytes. *Biophys. Rev.* 2020;12(4):1031–1040. DOI: 10.1007/s12551-020-00716-2.
- Kuster D.W.D., Lynch T.L., Barefield D.Y., Sivaguru M., Kuffel G., Zilliox M.J. et al. Altered C10 domain in cardiac myosin binding protein-C results in hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc. Res.* 2019;115(14):1986–1997. DOI: 10.1093/cvr/cvz111.
- Cheng Y., Regnier M. Cardiac troponin structure-function and the influence of hypertrophic cardiomyopathy associated mutations on modulation of contractility. *Arch. Biochem. Biophys.* 2016;601:11–21. DOI: 10.1016/j.abb.2016.02.004.
- Manivannan S.N., Darouich S., Masmoudi A., Gordon D., Zender G., Han Z. et al. Novel frameshift variant in MYL2 reveals molecular differences between dominant and recessive forms of hypertrophic cardiomyopathy. *PLoS Genet.* 2020;16(5):e1008639. DOI: 10.1371/journal.pgen.1008639.
- Viola H.M., Shah A.A., Johnstone V.P.A., Cserne Szappanos H., Hodson M.P., Hool L.C. Characterization and validation of a preventative therapy for hypertrophic cardiomyopathy in a murine model of the disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2020;117(37):23113–23124. DOI: 10.1073/pnas.2002976117.

30. Jacoby D., Ho C.Y., Lester S.J., Wang A., Olivotto I. Mavacamten for hypertrophic obstructive cardiomyopathy – Authors' reply. *Lancet*. 2021;397(10272):369–370. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32391-6.
31. Quintana E., Bajona P., Myers P.O. Mavacamten for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet*. 2021;397(10272):369. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32384-9.

Информация о вкладе авторов

Захарьян Е.А. – формулирование идеи, объема и содержания литературного обзора, организация доступности литературных источников, проверка и правка рабочей версии литературного обзора.

Салиева Г.М. – сбор источников информации, изложение основного содержания, написание рабочей версии статьи.

Терзема И.Е. – сбор источников информации, изложение основного содержания, написание рабочей версии статьи.

Information on author contributions

Zakharyan E.A. – development of concept, scope, and content of literature review, organization of access to literature sources, verification, and revision of the working version of the manuscript.

Salieva G.M. – accumulation of information sources, conceptualization, and writing the working version of the manuscript.

Terzeman I.E. – accumulation of information sources, conceptualization, and writing the working version of the manuscript.

Сведения об авторах

Захарьян Елена Аркадьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренней медицины № 1, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского. ORCID 0000-0002-7384-9705.

E-mail: locren@yandex.ru.

Салиева Гюзель Мустафаевна, студент, первый медицинский факультет, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского. ORCID 0000-0001-9224-4464.

E-mail: gyuzelsalieva@gmail.com.

Терзема Ирина Евгеньевна, студент, первый медицинский факультет, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского. ORCID 0000-0003-0978-975X.

E-mail: irinaterzeman.it1998@gmail.com.

 **Терзема Ирина Евгеньевна**, e-mail: irinaterzeman.it1998@gmail.com.

Information about the authors

Elena A. Zakharyan, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal Medicine No. 1 of V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Crimea State Medical University named after S. I. Georgievsky. ORCID 0000-0002-7384-9705.

E-mail: locren@yandex.ru.

Gyuzel M. Salieva, Student, First Medical Faculty, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Crimea State Medical University named after S. I. Georgievsky. ORCID 0000-0001-9224-4464.

E-mail: gyuzelsalieva@gmail.com.

Irina E. Terzeman, Student, First Medical Faculty, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Crimea State Medical University named after S. I. Georgievsky. ORCID 0000-0003-0978-975X.

E-mail: irinaterzeman.it1998@gmail.com.

 **Irina E. Terzeman**, e-mail: irinaterzeman.it1998@gmail.com.

Received May 24, 2021

Поступила 24.05.2021



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-41-48>
УДК 616.127:616.133-004.6]-089.152-037

Факторы неблагоприятного прогноза для реваскуляризации миокарда и мозга при помощи чрескожных вмешательств и каротидной эндартерэктомии в гибридном и поэтапном режимах

А.И. Данилович, Р.С. Тарасов

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, 650002, Российская Федерация, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Аннотация

Цель: анализ факторов неблагоприятного прогноза и создание прогностической модели для выбора оптимальной стратегии реваскуляризации головного мозга и миокарда с использованием каротидной эндартерэктомии (КЭЭ) и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

Материал и методы. С 2011 по 2017 гг. выполнено 263 реваскуляризации миокарда и головного мозга с использованием ЧКВ и КЭЭ у пациентов с мультифокальным атеросклерозом (МФА) с сочетанным поражением церебральных и коронарных артерий (КА). В зависимости от выбранных стратегий лечения пациенты были разделены на две группы: 1-я группа ($n = 133$) – поэтапные вмешательства в разных последовательностях (КЭЭ и ЧКВ); 2-я группа ($n = 130$) – гибридные вмешательства (КЭЭ + ЧКВ). С целью выявления факторов прогноза в отдаленном периоде была проведена бинарная логистическая регрессия с пошаговым включением и исключением предикторов, также многофакторный анализ и определение отношения шансов (OR).

Результаты. Проведенный анализ позволил выявить значимое влияние некоторых факторов на смерть, благоприятный исход (отсутствие значимых неблагоприятных кардиоваскулярных событий) и доступность реваскуляризации. В общей выборке пациентов протективными факторами, увеличивающими вероятность благоприятного исхода на протяжении всего периода наблюдения, стали отсутствие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), показатель шкалы EUROSCORE II менее 1,5, комплаентность к назначенной терапии, отсутствие необходимости в повторной запланированной реваскуляризации в отдаленном периоде, отсутствие экстренных госпитализаций в отдаленном периоде наблюдения, ЧКВ – с использованием лучевого доступа, КЭЭ – по классической методике. Статистически значимыми в рамках созданной модели явились такие факторы, как значение показателя хирургического риска по шкале EUROSCORE II (для общей выборки пациентов, поэтапной и гибридной стратегии) и значение выраженности коронарного поражения по шкале SYNTAX Score (для общей выборки пациентов и гибридной стратегии). Следует отметить, что гибридная стратегия по сравнению с поэтапной ассоциировалась со значимо большей доступностью реваскуляризации на протяжении периода наблюдения.

Заключение. Важным результатом настоящего исследования явился комплексный анализ широкого спектра факторов (клинико-инструментальных, анатомо-ангиографических и периоперационных), который позволил выделить предикторы неблагоприятного (благоприятного) исхода в отдаленном периоде наблюдения у пациентов с сочетанным поражением коронарного и церебрального русла при использовании в качестве стратегий реваскуляризации ЧКВ и КЭЭ.

Ключевые слова:	мультифокальный атеросклероз, гибридная реваскуляризация, каротидная эндартерэктомия, чрескожное коронарное вмешательство, факторы неблагоприятного прогноза.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Данилович А.И., Тарасов Р.С. Факторы неблагоприятного прогноза для реваскуляризации миокарда и мозга при помощи чрескожных вмешательств каротидной эндартерэктомии в гибридном и поэтапном режимах. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(2):41–48. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-41-48 .

✉ Данилович Арина Игоревна, e-mail: arishok25@mail.ru.

Factors of unfavorable prognosis for myocardial and coronary revascularization using hybrid and step-by-step percutaneous interventions and carotid endarterectomy

Arina I. Danilovich, Roman S. Tarasov

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
6, Sosnoviy blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation

Annotation

Aim. The study aimed at analysis of unfavorable prognostic factors and creation of a prognostic model for choosing the optimal strategy for cerebral and myocardial revascularization using carotid endarterectomy (CEE) and percutaneous coronary intervention (PCI).

Material and Methods. A total of 263 myocardial and cerebral revascularizations were performed using PCI and CEE in patients with multifocal atherosclerosis and concomitant carotid and coronary artery disease from 2011 to 2017. Depending on selected treatment strategy, the patients were divided into two groups: group 1 ($n = 133$) comprised patients with step-by-step interventions in different sequences (CEE and PCI); group 2 ($n = 130$) comprised patients who underwent hybrid interventions (CEE + PCI). A binary logistic regression was performed with step-by-step inclusion and exclusion of predictors in order to identify predictive factors in the long-term period. A multivariate analysis was also performed, and the odds ratios were determined.

Results. The analysis allowed to identify the significant effects of certain factors on death, favorable outcome (the absence of significant adverse cardiovascular events), and the availability of revascularization. The following protective factors increased the probability of favorable outcome in the general sample of patients throughout the entire follow-up period: the absence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), EUROSCORE II score of less than 1.5, compliance with prescribed therapy, no need for repeated planned revascularization in the long-term period, no emergency hospitalizations in the long-term follow-up period, PCI via the radial access, and CEE using the classical method. The statistically significant factors in the created model included surgical risk score by EUROSCORE II scale (for the total sample of patients and for the staged and hybrid strategies) and the coronary lesion severity by SYNTAX Score (for the total sample of patients and the hybrid strategy). It should be noted that the hybrid strategy was associated with a significantly greater availability of revascularization during the follow-up period compared with the step-by-step strategy.

Conclusion. An important outcome of this study was a comprehensive analysis of a wide array of factors (clinical-instrumental, anatomic-angiographic, and perioperative), which allowed to identify predictors of adverse (favorable) outcome in the long-term follow-up period in patients with combined coronary and cerebral lesions when using PCI and CEE as the revascularization strategies.

Keywords:	multifocal atherosclerosis, hybrid revascularization, carotid endarterectomy, percutaneous coronary intervention, adverse prognosis Factors.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Danilovich A.I., Tarasov R.S. Factors of unfavorable prognosis for myocardial and coronary revascularization using hybrid and step-by-step percutaneous interventions and carotid endarterectomy. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(2):41–48. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-41-48 .

Введение

С каждым годом увеличивающееся число пациентов с мультифокальным атеросклерозом (МФА), ведущими проявлениями которого являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), занимают лидирующие позиции по смертности и инвалидизации населения, тем самым нанося значимый урон национальным экономикам [1].

Выбор тактики лечения пациента с атеросклерозом осуществляет мультидисциплинарная команда, состоя-

щая из кардиологов, неврологов, кардиохирургов, рентген-хирургов, анестезиологов и при необходимости других профильных специалистов. Однако до сих пор нет единого мнения относительно оптимальной тактики лечения для данной когорты пациентов. В связи с высокой доказанной эффективностью чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и каротидной эндартерэктомии (КЭЭ) в изолированном варианте, их сочетание в лечении пациентов с МФА может иметь особую перспективу. Между тем клинические рекомендации не дают регламента для такого подхода в лечении пациентов с МФА [2].

Гибридная реваскуляризация, сочетающая в себе открытое хирургическое и эндоваскулярное вмешательство в период одной госпитализации или одного дня, является одним из методов выбора в лечении данной когорты пациентов. И хотя данная технология получила достаточно широкое распространение при лечении пациентов с поражением нескольких артериальных бассейнов, нерешенными остаются вопросы, касающиеся места данной технологии при сочетанном поражении сонных и коронарных артерий (КА).

Данный метод обладает рядом важных преимуществ перед поэтапными вариантами реваскуляризации миокарда и головного мозга. Он не только позволяет в короткий интервал времени с использованием открытой и малоинвазивной хирургической техники выполнить коррекцию двух артериальных бассейнов, профилируя развитие неблагоприятных ишемических событий головного мозга и миокарда [3], но и обладает рядом потенциальных преимуществ для пациентов пожилого и старческого возраста, пациентов с избыточной массой тела или тяжелым коморбидным фоном [4]. А единовременность коррекции сразу двух артериальных бассейнов за одну госпитализацию или даже один наркоз увеличивает доступность реваскуляризации и профилирует влияние объективных и субъективных факторов на явку пациентов на очередной этап лечения, в свою очередь, предотвращая развитие неблагоприятных событий со стороны головного мозга и миокарда.

Так, проведенный в нашей клинике анализ выборки пациентов с поражением внутренних сонных (ВСА) и КА показал, что несмотря на небольшие расчетные цифры хирургического риска по шкале EUROSCORE II (1,7), данные пациенты нередко имеют довольно отягощенный коморбидный фон, избыточную массу тела, пожилой возраст и другие факторы риска [5]. Анализ факторов риска у данной когорты пациентов – очень важная и в то же время малоизученная проблема. Получение новых знаний в этой области может значимо повлиять на выбор той или иной тактики реваскуляризации и лечения в целом, а также спрогнозировать возможные осложнения и проблемы в послеоперационном и отдаленном периодах наблюдения [6].

В некоторых публикациях изучалось влияние пожилого и старческого возраста на прогрессирование МФА [7], коморбидного фона в целом [6], а в работе А.Р. Прудникова сам МФА считался фактором риска, провоцирующим острые сердечно-сосудистые события [8]. Однако, несмотря на множество работ, тема влияния факторов риска на прогноз для пациентов с МФА до конца не изучена, и ряд вопросов остается открытым.

Выбор оптимальной тактики реваскуляризации у пациентов с сочетанным поражением двух артериальных бассейнов не регламентирован ни в одних клинических рекомендациях. Как правило, каждая клиника разрабатывает свой алгоритм или протокол лечения таких больных, опираясь на опыт своей мультидисциплинарной команды. Поэтому создание прогностических моделей и персонализации в выборе стратегии реваскуляризации в группе пациентов с сочетанным поражением КА и сонных артерий имеет важное практическое значение и поможет привести этот вопрос к единым стандартам [9, 10].

Таким образом, целью настоящего исследования стал анализ факторов неблагоприятного прогноза и создание прогностической модели для выбора оптимальной стра-

тегии реваскуляризации головного мозга и миокарда с использованием КЭЭ и ЧКВ.

Материал и методы

В Научно-исследовательском институте комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний в период с 2011 по 2017 гг. было выполнено 263 вмешательства по реваскуляризации миокарда и головного мозга с использованием ЧКВ и КЭЭ у пациентов с МФА с сочетанным поражением церебральных артерий и КА. Все пациенты были поделены на две группы в зависимости от выбранных стратегий лечения: 1-я группа – поэтапные вмешательства в различной последовательности (КЭЭ и ЧКВ КА) ($n = 133$); 2-я группа – гибридные вмешательства (КЭЭ + ЧКВ КА) ($n = 130$).

Выбор стратегии лечения определялся мультидисциплинарной командой с учетом лабораторных, инструментальных, ангиографических данных и показателей объективного осмотра, а также оценки поражения КА по шкале SYNTAX [11] и риска хирургического вмешательства по шкале EUROSCORE II [12]. Конечными точками исследования на госпитальном и отдаленном этапах (в среднем период составил 3–3,5 года) являлись такие неблагоприятные кардиоваскулярные события, как смерть, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), нефатальное ОНМК/транзиторная ишемическая атака (ТИА), повторная незапланированная реваскуляризация миокарда, комбинированная конечная точка (смерть + ИМ + ОНМК/ТИА + повторная реваскуляризация миокарда). Перед эндоваскулярным вмешательством пациенты получали нагрузочную дозу антиагрегантной терапии (плавикс 300–600 мг), а в послеоперационном периоде в обязательном порядке – двойную антитромбоцитарную терапию на протяжении 6 мес. (плавикс 75 мг + ацетилсалициловая кислота 75 мг).

При анализе выборки пациентов медианы и межквартильные промежутки возраста составили 66 [60; 73] в 1-й группе, 65 [59; 71] во 2-й, а пациенты мужского пола 69,17 и 65,38% соответственно. Несмотря на небольшие расчетные цифры хирургического риска по шкале EUROSCORE II (1,7) пациенты имели довольно отягощенный коморбидный фон. Так, у 35% пациентов было поражение трех сосудистых бассейнов со степенью стеноза $\geq 30\%$. У 47% больных выявлен в анамнезе эпизод ОНМК, у 28,5% – постинфарктный кардиосклероз, у 29% – сахарный диабет 2-го типа, в 100% случаев – артериальная гипертензия. Функция левого желудочка в обеих группах была сохранена, а медианы и межквартильные промежутки фракции выброса составили 64 [62; 66] в 1-й группе и 62 [56; 65] во 2-й. Более детальная характеристика обеих групп пациентов представлена в ранее опубликованной статье [5].

Результаты

За весь госпитальный период летальных исходов в обеих группах зафиксировано не было. В отдаленном же периоде наблюдения количество летальных исходов в группе гибридов оказалось меньше, чем в группе поэтапных вмешательств почти в 1,5 раза. Таким образом, выживаемость в группе гибридной операции на протяжении 3,5 лет составила 89,6%, тогда как в группе поэтапных операций лишь 84,8% ($p = 0,2$). Подробно результаты представлены в публикации [5].

Для анализа факторов неблагоприятного прогноза и создания прогностической модели для выбора опти-

мальной стратегии ревазуляризации головного мозга и миокарда с использованием ЧКВ и КЭЭ была построена модель бинарной логистической регрессии. Под неблагоприятным исходом понимали развитие у пациента одного или нескольких значимых кардиоваскулярных событий на протяжении периода наблюдения, включая смерть, ИМ, ОНМК, повторную незапланированную ревазуляризацию. В качестве метода использовался метод пошагового включения, оставляющий только наиболее значимые факторы для прогноза. Первым этапом

был выполнен анализ отношения шансов (OR-анализ) с выявлением факторов благоприятного (или неблагоприятного) исхода в общей выборке пациентов и для каждой группы по отдельности. Значения OR больше 1 указывали на увеличение шансов благополучного исхода, а меньше 1 – на снижение этого шанса под влиянием данного фактора. В таблице 1 приведены значения OR и *p* только для тех клинических факторов, которые имели статистическую значимость или тенденцию к статистической значимости.

Таблица 1. Отношение шансов (OR) благоприятного исхода в общей выборке пациентов

Table 1. Odds ratio (OR) of favorable outcome in the general sample of patients

Клинические факторы Clinical factors	Благоприятный исход Favorable outcome		OR 95% CI	<i>p</i>
	При наличии фактора, <i>n</i> (%) In the presence of factor <i>n</i> (%)	Без фактора, <i>n</i> (%) Without the factor, <i>n</i> (%)		
Факторы, имеющие статистически значимое влияние на благоприятный исход Factors that significantly impact a favorable outcome				
Экстренные госпитализации в отдаленном периоде наблюдения Emergency hospitalizations in the long-term follow-up period	9 (23%)	159 (87%)	0,05 [0,02; 0,11]	0,0000
Комплаентность к лечению Compliance to treatment	162 (81%)	6 (29%)	10,38 [3,76; 28,66]	0,0000
Отсутствие необходимости в повторной запланированной ревазуляризации в отдаленном периоде No need for repeated planned revascularization in the long term	156 (79%)	12 (48%)	4,12 [1,74; 9,76]	0,0012
Повторная запланированная ревазуляризация Repeated planned revascularization	10 (56%)	158 (77%)	0,36 [0,14; 0,98]	0,0445
EUROSCORE II более 1,5 EUROSCORE II over 1.5	97 (69%)	71 (87%)	0,35 [0,17; 0,73]	0,0047
Лучевой доступ при стентировании коронарных артерий Radial access in coronary artery stenting	134 (80%)	34 (63%)	2,32 [1,18; 4,54]	0,0137
Классическая КЭЭ Classical CEE	144 (79%)	24 (62%)	2,31 [1,10; 4,84]	0,0259
ХОБЛ Chronic obstructive pulmonary disease	4 (44%)	164 (77%)	0,24 [0,06; 0,93]	0,0382
Факторы, имеющие тенденцию к влиянию на благоприятный исход Factors that tend to influence a favorable outcome				
Третий функциональный класс стенокардии Third functional class of angina	15 (60%)	153 (78%)	0,43 [0,18; 1,03]	0,0574
Двустороннее поражение ВСА Bilateral involvement of internal carotid arteries	50 (68%)	118 (79%)	0,57 [0,30; 1,08]	0,0825
Одностороннее поражение ВСА Unilateral defeat of internal carotid arteries	118 (79%)	50 (68%)	1,75 [0,93; 3,31]	0,0827
Хроническая болезнь почек Chronic kidney disease	2 (40%)	166 (76%)	0,20 [0,03; 1,27]	0,0873
Резидуальные явления острого нарушения мозгового кровообращения Residual signs of acute cerebrovascular accident	62 (70%)	106 (80%)	0,58 [0,31; 1,09]	0,0894
Эверсионная КЭЭ Eversion CEE	19 (63%)	149 (78%)	0,50 [0,22; 1,13]	0,0940
Работающий пациент Working patient	33 (87%)	135 (73%)	2,40 [0,88; 6,52]	0,0855

Примечание: в последнем столбце таблицы приведены уровни значимости *p* различий частот встречаемости исследуемых категориальных факторов.

Note: Significance levels *p* for the differences in the frequencies of occurrence of the studied categorical factors are given in the last column of the table.

Далее для каждой модели логистической регрессии был проведен ROC-анализ, на основании которого оценивались статистическая значимость и качество модели (площадь под ROC-кривой), определялись значения отсечения (cut-off) для факторов. В качестве «конечных точек» рассматривались такие события, как смерть, благоприятный (неблагоприятный) исход и доступность рева-

скуляризации в общей выборке пациентов в зависимости от хирургической стратегии. В таблице 2 приведены результаты ROC-анализа моделей логистической регрессии только для тех количественных клинических факторов, которые статистически значимо влияли на смертельный исход или имели тенденцию к достижению статистической значимости для развития смертельного исхода.

Таблица 2. Результаты ROC-анализа качества моделей (зависимая переменная: «смерть наступила/не наступила»)**Table 2.** Results of ROC analysis of model quality (dependent variable: "died/survived")

Клинические факторы Clinical factors	Общая выборка пациентов Total patient sample			Поэтапная тактика Step-by-step interventions			Гибридная тактика Hybrid interventions		
	ROC-area ± St. Er.	p	Cut-off значение Cut-off value	ROC-area ± St. Er.	p	Cut-off значение Cut-off value	ROC-area ± St. Er.	p	Cut-off значение Cut-off value
Возраст, лет Age, years	0,597 ± 0,052	0,0975	62,5	0,632 ± 0,065	0,0940	61	0,574 ± 0,085	0,4010	70,5
EUROSCORE II, %	0,691 ± 0,054	0,0010	1,815	0,681 ± 0,073	0,0210	1,825	0,721 ± 0,078	0,0120	1,815
SYNTAX Score, баллы SYNTAX score	0,617 ± 0,051	0,0460	8,5	0,540 ± 0,072	0,6110	5,5	0,717 ± 0,063	0,0140	8,5
Резидуальный SYNTAX Score, баллы Residual SYNTAX score	0,598 ± 0,059	0,0940	4,5	0,541 ± 0,079	0,5990	3,5	0,671 ± 0,084	0,0530	3,5

В таблице 3 представлены результаты ROC-анализа моделей логистической регрессии значения для тех клинических факторов, которые статистически значимо влияли на благоприятный исход или имели тенденцию к достижению статистической значимости для развития благоприятного исхода. Следует отметить, что в рамках разработанной модели лишь показатель EUROSCORE II

имел статистически значимое влияние на развитие благоприятного исхода как в общей выборке пациентов, так и в группе с поэтапной тактикой.

В таблице 4 приведены результаты ROC-анализа моделей логистической регрессии для тех клинических факторов, которые имели статистически значимое влияние на доступность реваскуляризации.

Таблица 3. Результаты ROC-анализа качества моделей (зависимая переменная: «благоприятный исход»)**Table 3.** Results of ROC analysis of model quality (dependent variable: "favorable outcome")

Клинические факторы Clinical factors	Общая выборка пациентов Total patient sample			Поэтапная тактика Step-by-step interventions			Гибридная тактика Hybrid interventions		
	ROC-area ± St. Er.	p	Cut-off значение Cut-off value	ROC-area ± St. Er.	p	Cut-off значение Cut-off value	ROC-area ± St. Er.	p	Cut-off значение / Cut-off value
Возраст, лет Age, years	0,537 ± 0,045	0,4090	57,5	0,611 ± 0,065	0,1050	65,5	0,517±0,061	0,7790	64,5
Длина стентуемого сегмента, мм Length of stented segment, mm	0,569 ± 0,049	0,1590	17,8	0,637 ± 0,071	0,0740	19,5	0,525±0,064	0,6970	17,8
EUROSCORE II, %	0,610 ± 0,044	0,0150	1,515	0,644 ± 0,069	0,0350	3,245	0,566±0,058	0,2770	1,66

Таблица 4. Результаты ROC-анализа качества моделей (зависимая переменная: «доступность реваскуляризации»)**Table 4.** Results of ROC analysis of model quality (dependent variable: "availability of revascularization")

Клинические факторы Clinical factors	Общая выборка пациентов Total patient sample			Поэтапная тактика Step-by-step interventions			Гибридная тактика / Hybrid interventions		
	ROC-area ± St. Er.	p	Cut-off значение Cut-off value	ROC-area ± St. Er.	p	Cut-off значение Cut-off value	ROC-area ± St. Er.	p	Cut-off значение Cut-off value
SYNTAX Score, баллы SYNTAX score	0,557 ± 0,054	0,2940	9,5	0,509 ± 0,064	0,8940	11,5	0,713 ± 0,095	0,0340	10,5
Резидуальный SYNTAX Score, баллы Residual SYNTAX score	0,704 ± 0,048	< 0,0001	7,5	0,657 ± 0,061	0,0180	1,5	0,817 ± 0,065	0,0020	10,75
Время между этапами реваскуляризации, мес. Time between revascularization stages, months	0,915 ± 0,046	< 0,0001	0,5	0,915 ± 0,046	< 0,0001	0,5	–	–	–

Обсуждение

Проведенный анализ позволил выявить значимое влияние некоторых факторов на смерть, благоприятный исход и доступность реваскуляризации. Так, в общей вы-

борке пациентов и в группе гибридной реваскуляризации возраст старше 65,5 лет, высокие цифры резидуального и исходного SYNTAX Score (более 10,5), свидетельствующие о тяжелом поражении коронарного русла, а так-

же EUROSCORE II более 1,5 увеличивали вероятность летального исхода на протяжении 3,5 лет наблюдения после реваскуляризации головного мозга и миокарда посредством ЧКВ и КЭЭ. Это можно объяснить исходно более тяжелым статусом пациента перед вмешательством, пожилым возрастом, множественным поражением коронарного русла, наличием кальциноза и хронических окклюзий, что сопровождается высоким функциональным классом стенокардии, а также сопряжено с высоким риском неуспеха или развитием осложнений во время ЧКВ. А это, в свою очередь, может стать причиной неблагоприятных событий со стороны миокарда и отдалить сроки реваскуляризации головного мозга. В одной из работ были рассмотрены терминология и методы оценки влияния коморбидности на прогноз лечения. Была отмечена прямая связь коморбидности с пожилым возрастом, более тяжелым состоянием пациентов, увеличением медицинских ресурсов при лечении, высоким риском побочных эффектов, низкой приверженностью к лечению, а также ухудшением прогноза в отдаленном периоде. Работа А.Н. Сумина и соавт., посвященная изучению влияния пожилого возраста на течение МФА, также подтверждает результаты, полученные в настоящем исследовании. В ней приведены обоснования того, что МФА у больных старших возрастных групп является распространенным заболеванием и в то же время сложной клинической проблемой из-за неблагоприятного прогноза, недостаточного выявления и лечения. Так как сам по себе возраст нередко становится одним из факторов риска для выполнения некоторых хирургических процедур, в таком случае рекомендовано выбрать не менее «агрессивные» технологии или склоняться в пользу консервативной терапии. Однако во всех случаях очень важное значение имеет приверженность пациента к лечению. В проведенном анализе этот показатель статистически значимо влиял на благоприятный прогноз [7].

Помимо возраста пациентов (старше 65,5 лет) и значения EUROSCORE II (более 1,5) длина стентированного сегмента 19,5 мм и более в проведенном исследовании также увеличивала вероятность неблагоприятного исхода пациентов в общей выборке и в группе поэтапного лечения в связи с техническими сложностями и более высокой вероятностью неуспешной реваскуляризации, что согласуется с некоторыми исследованиями, касающимися ЧКВ [13].

Одним из важных факторов гибридной реваскуляризации, увеличивающих благоприятный исход в отдаленном периоде наблюдения, профилактики возможных осложнений со стороны головного мозга и миокарда, а также обеспечивающих почти 100% выполнения запланированных процедур, является единовременность выполнения ЧКВ и КЭЭ. В проведенном исследовании доказано, что реваскуляризация головного мозга и миокарда в период одного дня или одной госпитализации существенно влияла на доступность реваскуляризации.

Согласно проведенному анализу отношения шансов (OR-анализ), статистически достоверное влияние, увеличивающее вероятность благоприятного исхода, имели следующие факторы: отсутствие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), стенокардии высокого функционального класса, хронической болезни почек, ОНМК в анамнезе, а также одно- и двустороннее поражение ВСА, низкие показатели EUROSCORE II (менее 1,5), комплаентность, использование лучевого доступа

при ЧКВ, а также отсутствие экстренных госпитализаций и повторных вмешательств. Действительно, согласно Европейским рекомендациям, лучевой доступ является наиболее предпочтительным и безопасным в отношении риска сосудистых осложнений, включая значимые геморагические осложнения по сравнению с бедренным [14]. Повторные вмешательства, особенно обусловленные экстренными показаниями, сопряжены с высоким риском неуспешного выполнения вмешательства и развития осложнений как во время, так и после процедуры. В своей работе В.К. Зафираки установил связь между ХОБЛ и повторной реваскуляризацией миокарда в отдаленном периоде наблюдения [15].

Следует отметить, что наряду с весьма распространенными и описанными в литературе клиническими и демографическими факторами неблагоприятного прогноза у пациентов с МФА (пожилой возраст, ХОБЛ, некомплаентность к назначенной терапии) [7, 15] в проведенном исследовании были выявлены и не вполне стандартные клинические и анатомо-ангиографические факторы, относящиеся в том числе к специфике использованных стратегий реваскуляризации (ЧКВ и КЭЭ). К ним можно отнести необходимость в повторной запланированной реваскуляризации в отдаленном периоде, наличие экстренных госпитализаций в отдаленном периоде наблюдения, ЧКВ с использованием бедренного доступа, КЭЭ не по классической методике. Отдельно следует подчеркнуть прогностическую значимость для отдаленного прогноза значений исходного и резидуального SYNTAX Score и шкалы EUROSCORE II, что ранее не изучалось на данной когорте пациентов [16–18]. Шкала EUROSCORE II является весьма распространенным инструментом стратификации риска в сердечно-сосудистой хирургии [19, 20].

Таким образом, в доступной литературе практически отсутствуют исследования, направленные на изучение факторов неблагоприятного прогноза и построения прогностических моделей для персонализированного выбора оптимальной стратегии реваскуляризации миокарда и головного мозга. Следует особо подчеркнуть, что изучение прогностической значимости широкого диапазона факторов с построением прогностических моделей для таких стратегий реваскуляризации, как ЧКВ и КЭЭ в гибридном и поэтапном режиме выполнено впервые.

Заключение

Важным результатом настоящего исследования явился комплексный анализ широкого спектра факторов (клинико-инструментальных, анатомо-ангиографических и периоперационных), который позволил выделить предикторы неблагоприятного (благоприятного) исхода в отдаленном периоде наблюдения у пациентов с сочетанным поражением коронарного русла и ВСА при использовании ЧКВ и КЭЭ в качестве стратегий реваскуляризации. Выявлен ряд преимуществ гибридной стратегии над поэтапной, что, в частности, выражалось в высокой доступности этапов реваскуляризации (ЧКВ и КЭЭ), а это играет важную роль в профилактике кардиоваскулярных осложнений, имеющих высокую вероятность развития в период ожидания очередного этапа реваскуляризации или вследствие субъективных факторов. Было показано, что наиболее значимыми факторами неблагоприятного прогноза в данной когорте пациентов являются ХОБЛ, показатель шкалы EUROSCORE II более 1,5, неком-

плаентность к назначенной терапии, необходимость в повторной запланированной реваскуляризации в отдаленном периоде, наличие экстренных госпитализаций в отдаленном периоде наблюдения, ЧКВ с использованием бедренного доступа, КЭЭ не по классической методике. Статистически значимыми в рамках созданной модели явились такие факторы, как значение показателя хирур-

гического риска по шкале EUROSCORE II (для общей выборки пациентов, для поэтапной и гибридной стратегии) и значение выраженности коронарного поражения по шкале SYNTAX Score (для общей выборки пациентов и для гибридной стратегии). Прогностическая модель разработана, ее валидизация и клиническая апробация будут целью дальнейших исследований.

Литература

1. Данилович А.И., Тарасов Р.С. Реваскуляризация головного мозга и миокарда при мультифокальном атеросклерозе: современный взгляд на проблему. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2019;23(4):26–36. DOI: 10.21688/1681-3472-2019-4-26-36.
2. Хорев Н.Г., Ермолин П.А., Соколов А.В., Косоухов А.П., Дуда А.И., Конькова В.О. и др. Хирургическое лечение больных с сочетанным атеросклеротическим поражением сонных и коронарных артерий. *Бюллетень медицинской науки*. 2018;9(1):61–67.
3. Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., Иванов С.В., Бурков Н.Н., Ануфриев А.И., Барбараш Л.С. Хирургическое лечение мультифокального атеросклероза: патология коронарного и брахиоцефального бассейнов и предикторы развития ранних неблагоприятных событий. *Кардиологическая терапия и профилактика*. 2017;16(4):37–44. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-4-37-44.
4. Дарвиш Н.А., Алшибая М.М., Мамалыга М.Л., Шогенов М.А. Анализ результатов хирургического лечения пациентов с сочетанным атеросклеротическим поражением каротидного и коронарного бассейнов. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019;61(6):500–505. DOI: 10.24022/0236-2791-2019-61-6-500-505.
5. Данилович А.И., Тарасов Р.С. Отдаленные исходы реваскуляризации миокарда и мозга при помощи чрескожных коронарных вмешательств и каротидной эндартэктомии в гибридном и поэтапном режимах. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020;9(1):42–51. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-1-42-51.
6. Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., Иванов С.В., Головин А.А., Бурков Н.Н., Ануфриев А.И. и др. Факторы риска неблагоприятного исхода различных хирургических стратегий лечения пациентов с сочетанным поражением коронарного русла и сонных артерий в 30-дневном послеоперационном периоде. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2018;22(1):36–48. DOI: 10.21688/1681-3472-2018-1-36-48.
7. Сумин А.Н., Гайфулин Р.А., Сумин Д.А. Пожилой возраст: влияние на диагностические и лечебные стратегии при мультифокальном атеросклерозе. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2015;14(6):350–361. DOI: 10.18087/rhj.2015.6.2081.
8. Прудников А.Р., Щупакова А.Н. Мультифокальный атеросклероз – один из главных факторов риска, ускоряющий развитие острых сердечно-сосудистых событий. *Медицинский академический журнал*. 2018;18(2):29–42. DOI: 10.17816/MAJ18229-42.
9. Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., Каган Е.С., Глинчиков К.Е., Барбараш Л.С. Модель персонализированного выбора стратегии реваскуляризации у пациентов с симультанным поражением каротидных и коронарных артерий: прогнозирование отдаленных исходов. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2018;60(2):133–142. DOI: 10.24022/0236-2791-2018-60-2-133-142.
10. Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., Каган Е.С., Глинчиков К.Е., Барбараш Л.С. Модель персонализированного выбора стратегии реваскуляризации у пациентов с симультанным поражением каротидных и коронарных артерий: прогнозирование госпитальных исходов. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017;6(4):60–70. DOI: 10.17802/2306-1278-2017-6-4-60-70.
11. Немик Д.Б., Матюшин Г.В., Устюгов С.А. Роль шкалы SYNTAX Score в стратификации внутрибольничного риска сердечно-сосудистых осложнений и летальности у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(3):324–329. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-324-329.
12. Соколова Н.Ю., Голухова Е.З. Реваскуляризация миокарда у больных стабильной ишемической болезнью сердца: стратификация периоперационных и отдаленных рисков. *Креативная кардиология*. 2016;10(1):25–36. DOI: 10.15275/kreatkard.2016.01.03.
13. Бочаров А.В., Попов Л.В. Применение очень длинных стентов (60 мм) и двух последовательных частично перекрывающихся стентов у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и многососудистым поражением: сравнительный анализ результатов на основе двухлетних наблюдений. *Эндоваскулярная хирургия*. 2019;6(3):214–219. DOI: 10.24183/2409-4080-2019-6-3-214-219.
14. Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS) при участии Европейской ассоциации интервенционных кардиологов 2018 г. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(8):151–226. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-8-151-226.
15. Зафираки В.К., Космачева Е.Д. Повторная реваскуляризация миокарда в отдаленном периоде после чрескожных коронарных вмешательств у больных хронической обструктивной болезнью легких и стабильной стенокардией напряжения. *Клиническая практика*. 2017;(3):42–46.
16. Алякян Б.Г., Карапетян Н.Г., Кравченко В.В., Ревивили А.Ш. Роль шкалы SYNTAX Score II в принятии решений «сердечной командой» о методе лечения пациентов со сложными поражениями коронарных артерий. *Обзор литературы. Кардиологический вестник*. 2019;14(3):17–25. DOI: 10.36396/MS.2019.14.03.003.
17. Григорьев В.С., Петросян К.В., Абросимов А.В. Анатомическая шкала оценки риска SYNTAX Score – инструмент определения тяжести поражения коронарного русла и прогнозирования исходов эндоваскулярных вмешательств. *Креативная кардиология*. 2019;13(2):159–172. DOI: 10.24022/1997-3187-2019-13-2-159-172.
18. Campos C.M., Stanetic B.M., Farooq V., Walsh S., Ishibashi Y., Onuma Y. et al. SYNTAX II Study Group. Risk stratification in 3-vessel coronary artery disease: Applying the SYNTAX Score II in the Heart Team Discussion of the SYNTAX II trial. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2015;86(6):229–238. DOI: 10.1002/ccd.25907.
19. Белялов Ф.И. Использование шкал прогноза в клинической медицине. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(12):23–27. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-12-23-27.
20. Madeira S., Rodrigues R., Tralhao A., Santos M., Almeida C., Marques M. et al. Assessment of perioperative mortality risk in patients with infective endocarditis undergoing cardiac surgery: Performance of the EUROSCORE I and II logistic models. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2016;22(2):141–148. DOI: 10.1093/icvts/ivv304.

References

1. Danilovich A.I., Tarasov R.S. A modern view on revascularization of brain and myocardium in patients with multifocal atherosclerosis: a Review. *Circulatory Pathology and Cardiac Surgery*. 2019;23(4):26–36 (In Russ.). DOI: 10.21688/1681-3472-2019-4-26-36.
2. Horev N.G., Ermolin P.A., Sokolov A.V., Kosouhov A.P., Duda A.I., Kon'kova O.V. et al. Surgical treatment of patients with combined atherosclerotic lesions of the carotid and coronary arteries. *Bulletin of Medical Science*. 2018;9(1):61–67. (In Russ.).
3. Tarasov R.S., Kazantsev A.N., Ivanov S.V., Burkov N.N., Anufriev A.I., Barbarash L.S. Surgical treatment of multifocal atherosclerosis: Coronary and brachiocephalic pathology and predictors of early adverse events development. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(4):37–44. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2017-4-37-44.
4. Darvish N.A., Alsibaya M.M., Mamalyga M.L., Shogenov M.A. Analysis of the results of surgical treatment of patients with combined atherosclerotic lesions of coronary and carotid arteries. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019;61(6):500–505. (In Russ.). DOI: 10.24022/0236-2791-2019-61-6-500-505.
5. Danilovich A.I., Tarasov R.S. Long-term outcomes of myocardial and cerebral revascularization with combined or staged percutaneous interventions and carotid endarterectomy. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(1):42–51. (In Russ.). DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-1-42-51.
6. Tarasov R.S., Kazantsev A.N., Ivanov S.V., Golovin A.A., Burkov N.N., Anufriev A.I. et al. Risk factors of adverse outcomes of various interventions when treating patients with concomitant lesions of the coronary

- bed and carotid arteries in 30-day follow-up. *Circulatory Pathology and Cardiac Surgery*. 2018;22(1):36–48. (In Russ.). DOI: 10.21688/1681-3472-2018-1-36-48.
7. Sumin A.N., Gaifulin R.A., Sumin D.A. Elderly age: Influence on diagnostic and treatment strategies in multifocal atherosclerosis. *Heart: a Journal for Medical Practitioners*. 2015;14(6):350–361. (In Russ.). DOI: 10.18087/rhj.2015.6.2081.
 8. Prudnikov A.R., Schupakova A.N. Multifocal atherosclerosis is one of the major risk factors that accelerates the development of acute cardiovascular events. *Medical Academic Journal*. 2018;18(2):29–42. (In Russ.). DOI: 10.17816/MAJ18229-42.
 9. Tarasov R.S., Kazantsev A.N., Kagan E.S., Glinchikov K.E., Barbarash L.S. Model of personalized choice of revascularization strategies for patients with simultaneous disease of carotid and coronary arteries: Prediction the long-term outcomes. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018;60(2):133–142. (In Russ.). DOI: 10.24022/0236-2791-2018-60-2-133-142.
 10. Tarasov R.S., Kazantsev A.N., Kagan E.S., Glinchikov K.E., Barbarash L.S. Personalized model for selecting optimal revascularization strategy in patients with simultaneous carotid and coronary artery damage: Prognosis of in hospital outcomes. *Complex Problems of Cardiovascular Diseases*. 2017;6(4):60–70. (In Russ.). DOI: 10.17802/2306-1278-2017-6-4-60-70.
 11. Nemik D.B., Matyushin G.V., Ustyugov S.A. Role of SYNTAX Score scale in the stratification of the nosocomial risk of cardiovascular complications and lethality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(3):324–329. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-324-329.
 12. Sokolova N.Yu., Golukhova E.Z. Myocardial revascularization in patients with stable coronary artery disease: the stratification of perioperative and long-term risks. *Creative Cardiology*. 2016;10(1):25–36. (In Russ.). DOI: 10.15275/kreatkard.2016.01.03.
 13. Bocharov A.V., Popov L.V. Application of very long stents (60 mm) and two consecutive partially overlapping stents in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation and multi-vascular lesion: Comparative analysis of results based on two-year observations. *Russian Journal of Endovascular Surgery*. 2019;6(3):214–219. (In Russ.). DOI: 10.24183/2409-4080-2019-6-3-214-219.
 14. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(8):151–226. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-8-151-226.
 15. Zafiraki V.K., Kosmacheva E.D. Repeat myocardial revascularization in the long-term period after percutaneous coronary interventions in patients with chronic obstructive pulmonary disease and stable angina pectoris. *Clinical Practice*. 2017;(3):42–46. (In Russ.).
 16. Alekyan B.G., Karapetyan N.G., Kravchenko V.V., Revishvili A.Sh. The role of the SYNTAX Score II scale in decision making by the “heart team” about the treatment of patients with complex coronary arteries lesions: a Literature review. *Kardiologicheskii Vestnik*. 2019;14(3):17–25. (In Russ.). DOI: 10.36396/MS.2019.14.03.003.
 17. Grigoriev V.S., Petrosyan K.V., Abrosimov A.V. Anatomical SYNTAX Score – a tool for coronary artery disease severity assessment and predicting endovascular treatment outcomes. *Creative Cardiology*. 2019;13(2):159–172. (In Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2019-13-2-159-172.
 18. Campos C.M., Stanetic B.M., Farooq V., Walsh S., Ishibashi Y., Onuma Y. et al. SYNTAX II Study Group. Risk stratification in 3-vessel coronary artery disease: Applying the SYNTAX Score II in the Heart Team Discussion of the SYNTAX II trial. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2015;86(6):229–238. DOI: 10.1002/ccd.25907.
 19. Belyalov F.I. Application of prediction scores in clinical medicine. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(12):23–27. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2016-12-23-27.
 20. Madeira S., Rodrigues R., Trailhao A., Santos M., Almeida C., Marques M. et al. Assessment of perioperative mortality risk in patients with infective endocarditis undergoing cardiac surgery: Performance of the EUROSCORE I and II logistic models. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2016;22(2):141–148. DOI: 10.1093/icvts/ivv304.

Информация о вкладе авторов

Данилович А.И. – получение, анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Тарасов Р.С. – анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Information on author contributions

Danilovich A.I. – data collection, data analysis, data interpretation, manuscript revision, approval of final version for submission, and full responsibility for the content of the manuscript.

Tarasov R.S. – data analysis, manuscript revision, approval of final version for submission, and full responsibility for the content of the manuscript.

Сведения об авторах

Данилович Арина Игоревна, сердечно-сосудистый хирург, аспирант по специальности «сердечно-сосудистая хирургия», Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID 0000-0002-9894-8224.

E-mail: arishok25@mail.ru.

Тарасов Роман Сергеевич, д-р мед. наук, заведующий лабораторией рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов отдела хирургии сердца и сосудов, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0003-3882-709X.

E-mail: roman.tarasov@mail.ru.


Information about the authors

Arina I. Danilovich, Cardiovascular Surgeon, Post-Graduate Student in Cardiovascular Surgery, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-9894-8224.

E-mail: arishok25@mail.ru.

Roman S. Tarasov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of X-Ray Endovascular and Reconstructive Cardiac and Vascular Surgery, Department of Cardiac and Vascular Surgery, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0003-3882-709X.

E-mail: roman.tarasov@mail.ru.

 **Arina I. Danilovich**, e-mail: arishok25@mail.ru.

 **Данилович Арина Игоревна**, e-mail: arishok25@mail.ru.

Received October 10, 2021

Поступила 10.10.2021



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-49-56>
УДК 616.126.52-77-089.168

Непосредственные результаты транскатетерного протезирования аортального клапана: данные одноцентрового регистра

О.В. Крестьянинов¹, А.А. Баранов¹, Р.У. Ибрагимов¹, Д.А. Хелимский¹,
А.Г. Бадоян¹, А.П. Горгулько¹, Р.Б. Утегенов²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации, 630055, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

² Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

Аннотация

Для ряда пациентов с выраженным аортальным стенозом (АС), имеющих большой коморбидный фон и высокий хирургический риск, транскатетерное протезирование аортального клапана (ТПАК) является перспективной альтернативой «открытому» хирургическому вмешательству.

Цель исследования: оценить непосредственные результаты ТПАК у пациентов с выраженным АС.

Материал и методы. В данное ретроспективное исследование были включены 350 пациентов, которым было выполнено ТПАК в период с 2015 по 2021 гг. Летальность, осложнения, клинические и эхокардиографические показатели после проведенной процедуры оценивались в раннем послеоперационном периоде.

Результаты. Средний возраст пациентов составил $75,3 \pm 7,2$ лет. Превалирующее большинство включенных в исследование пациентов имели промежуточный хирургический риск: EuroScore II – $6,7 \pm 5,4$; STS-PROM – $3,3 \pm 1,9$. У большей части пациентов отмечалась выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ) со средней массой миокарда ЛЖ (ММЛЖ) $330,9 \pm 88,4$ г. Средний градиент давления АК в послеоперационном периоде составил $8,9 \pm 4,4$ мм рт. ст. Наиболее частым процедурным осложнением являлась полная атриовентрикулярная (AV) блокада (10%). Внутригоспитальная летальность составила 1,7%.

Заключение. Настоящим регистром продемонстрированы оптимальные непосредственные клинические и эхокардиографические результаты ТПАК у пациентов с выраженным АС.

Ключевые слова:	аортальный клапан, аортальный стеноз, транскатетерное протезирование аортального клапана.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Крестьянинов О.В., Баранов А.А., Ибрагимов Р.У., Хелимский Д.А., Бадоян А.Г., Горгулько А.П., Утегенов Р.Б. Непосредственные результаты транскатетерного протезирования аортального клапана: данные одноцентрового регистра. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(2):49–56. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-49-56 .

In-hospital outcomes of transcatheter aortic valve implantation procedure: data of single-center registry

Oleg V. Krestyaninov¹, Alexey A. Baranov¹, Ruslan U. Ibragimov¹,
Dmitrii A. Khelimskii¹, Aram G. Badoyan¹, Alexander P. Gorgulko¹,
Ruslan B. Utegenov²

¹ National Medical Research Center named after Academician E.N. Meshalkin,
15, Rechkunovskaya str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation

² Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
111, Melnikaite str., Tyumen, 625026, Russian Federation

Abstract

Transcatheter aortic valve replacement is an appropriate alternative to open surgery in some patients with severe aortic stenosis who have significant comorbidities and high surgical risk.

Aim. To evaluate the immediate results of transcatheter aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis.

Material and Methods. This is a retrospective study, which included 350 patients who underwent transcatheter aortic valve replacement from 2015 to 2021. Mortality, complications, clinical data, and echocardiographic parameters were assessed in the early postoperative period after the procedure.

Results. The patient mean age was 75.3 ± 7.2 years. The majority of patients had intermediate surgical risk: EuroScore II of 6.7 ± 5.4 and STS-PROM score of 3.3 ± 1.9 . In most cases, there was severe hypertrophy of left ventricular (LV) myocardium with an average LV myocardial mass of 330.9 ± 88.4 g. The average postprocedural pressure gradient across the aortic valve was 8.9 ± 4.4 mm Hg. The most common procedural complication was complete heart block (10%). In-hospital mortality rate was 1.7%.

Conclusion. Our register demonstrated the optimal immediate clinical and echocardiographic results of transcatheter aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis.

Keywords:	aortic valve; aortic stenosis; transcatheter aortic valve replacement.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Krestyaninov O.V., Baranov A.A., Ibragimov R.U., Khelimskii D.A., Badoyan A.G., Gorgulko A.P., Utegenov R.B. In-hospital outcomes of transcatheter aortic valve implantation procedure: data of single-center registry. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(2):49–56. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-49-56 .

Введение

Дегенеративный стеноз аортального клапана (АК) является наиболее часто встречающимся приобретенным пороком сердца среди лиц пожилого и старческого возраста. Частота аортального стеноза (АС) в общей популяции составляет 3–4%, а среди лиц старше 70 лет – 78% [1]. После появления специфических для АС симптомов, в отсутствие радикальной хирургической или чрескожной коррекции порока, 5-летняя смертность составляет около 70% [2]. Высокая смертность данной группы пациентов обусловлена быстрой и прогрессирующей декомпенсацией сердечной деятельности с развитием хронической гипоперфузии органов и тканей с явлениями необратимой сердечной недостаточности (СН) в исходе заболевания. В настоящее время хирургическое протезирование АК является основным методом лечения выраженного АС [3].

Однако для части пациентов пожилого возраста, имеющих большой коморбидный фон и высокий хирургический риск, транскатетерное протезирование АК (ТПАК)

является перспективной альтернативой «открытому» хирургическому вмешательству [4]. Основным преимуществом ТПАК является малая инвазивность, короткий внутригоспитальный период и значительно меньшая частота послеоперационных осложнений [5].

Цель исследования: оценка непосредственных результатов ТПАК у пациентов с выраженным АС.

Материал и методы

В данное ретроспективное исследование были включены 350 пациентов, которым было выполнено ТПАК в период с 2015 по 2021 гг. До процедуры с целью оценки гемодинамических параметров всем пациентам провели эхокардиографическое исследование и мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ).

По данным эхокардиографии определялись следующие параметры: пиковый и средний градиенты АК, эффективная площадь отверстия АК (см^2), индексированная площадь отверстия АК и степень аортальной регургитации (АР). Кроме того, проводилась оценка мор-

фофункциональных параметров миокарда ЛЖ: фракции выброса (ФВ) и массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ). Гемодинамически выраженный АС определялся в соответствии с критериями, отмеченными в действующих Европейских клинических рекомендациях по лечению клапанной болезни сердца: 1) средний градиент ≥ 40 мм рт. ст. или 2) пиковая скорость $\geq 4,0$ м/с [3].

По данным МСКТ оценивались следующие параметры: линейные размеры и морфологические особенности АК, высота устьев коронарной артерии (КА) до фиброзного кольца АК, угол АК, а также диаметр бедренной артерии в соответствующем месте доступа.

У всех пациентов проводилась оценка наличия сопутствующих заболеваний. Так, поражение периферических артерий определялось наличием как минимум одного из следующих критериев: 1) стеноз почечных артерий/мезентериальных артерий/артерий нижних конечностей более 50%; 2) ампутация конечности в анамнезе; 3) эндоваскулярные или хирургические вмешательства на периферических артериях в анамнезе. В свою очередь, цереброваскулярные заболевания определялись наличием как минимум одного из следующих критериев: 1) острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)/транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе; 2) стеноз сонных артерий более 50%, по данным инструментальных методов исследования; 3) эндоваскулярные или хирургические вмешательства на сонных артериях в анамнезе.

Хирургический риск оценивался с помощью шкал EuroScore II и STS-score [6, 7]. В качестве сосудистого доступа во всех случаях использовалась бедренная артерия. Ангиографический контроль позиционирования биопротеза осуществлялся через лучевую артерию с применением диагностического катетера PigTail. Временная электрокардиостимуляция проводилась за счет позиционирования временного электрода в полости правого желудочка (ПЖ) либо посредством проводника, расположенного в полости ЛЖ. Решение о постдилатации имплантированного протеза базировалось на данных интраоперационной ангиографии и эхокардиографии. После достижения оптимального ангиографического и эхокардиографического результатов удалялась система доставки, место пункции бедренной артерии закрывалось с использованием ушивающих устройств либо посредством сосудистого шва.

Конечной точкой исследования являлись госпитальные большие неблагоприятные сердечно-сосудистые и цереброваскулярные события (MACCE), под которыми подразумевали совокупность смерти от всех причин, инфаркта миокарда, инсульта/ТИА и репротезирования.

Кроме того, проводилась оценка процедурных осложнений и послеоперационных эхокардиографических параметров (пиковый и средний градиенты давления, степень АР).

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью программы SPSS STATISTICS 26.1 (USA). Качественные параметры представлены как доли в процентах от общего числа больных, количественные данные – в виде среднего \pm стандартное отклонение. Сравнение количественных показателей выполнялось с использованием t-критерия Стьюдента для связанных выборок. Статистическая значимость устанавливалась при вероятности ошибки первого рода менее 5%.

Результаты

Клинико-демографические характеристики пациентов представлены в таблице 1. Средний возраст больных составил $75,3 \pm 7,2$ лет, большинство из них были лицами женского пола (61,7%). Сахарный диабет был отмечен у 104 пациентов (29,7%). У 81,4% включенных в исследование пациентов преобладала клиника СН III функционального класса по NYHA. Превалирующее большинство пациентов имели промежуточный хирургический риск со средними значениями EuroScore II – $6,7 \pm 5,4$ и STS-PROM – $3,3 \pm 1,9$.

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов
Table 1. Baseline characteristics of the study population

Показатели Parameters	Значение (n = 350) Value (n = 350)	
Возраст, лет Age, years	75,3 \pm 7,2	
Женский пол, n (%) Female, n (%)	216 (61,7)	
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	28,7 \pm 6,4	
Сахарный диабет, n (%) Diabetes mellitus, n (%)	104 (29,7)	
Гиперлипидемия, n (%) Hyperlipidemia, n (%)	149 (42,6)	
Гипертоническая болезнь, n (%) Hypertension, n (%)	330 (94,3)	
Анемия, n (%) Anemia, n (%)	68 (19,5)	
Функциональный класс СН, n (%) Functional class of HF, n (%)	I	0 (0)
	II	59 (16,9)
	III	285 (81,4)
	IV	6 (1,7)
Фибрилляция предсердий, n (%) Atrial fibrillation, n (%)	87 (24,9)	
ИМ в анамнезе, n (%) Previous MI, n (%)	88 (25,1)	
Поражение периферических артерий, n (%) Peripheral vascular disease, n (%)	108 (31,8)	
Цереброваскулярные заболевания, n (%) Cerebrovascular diseases, n (%)	105 (30,3)	
Онкопатология в анамнезе, n (%) Previous oncopathology, n (%)	40 (11,4)	
Предшествующие вмешательства на КА, n (%) Previous CA interventions, n (%) ЧКВ	АКШ CABG	33 (9,4)
	PCI	141 (40,3)
Хронические заболевания легких, n (%) Chronic lung disease, n (%)	35 (10)	
СКФ, мл/мин/1,73 м ² eGFR, mL/min per 1.73 m ²	67,1 \pm 16,4	
EuroScore II	6,7 \pm 5,4	
STS-PROM	3,3 \pm 1,9	

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ИМ – инфаркт миокарда, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Note: BMI – body mass index, CA – coronary artery, CABG – coronary artery bypass graft, eGFR – estimated glomerular filtration rate, HF – heart failure, MI – myocardial infarction, PCI – percutaneous coronary intervention, STS-PROM – Society of Thoracic Surgeons predicted risk of mortality.

Исходная эхокардиографическая характеристика пациентов представлена в таблице 2. Среднее значение пикового градиента давления АК составило $93,6 \pm$

23,8 мм рт. ст., индексированной площади отверстия АК – $0,6 \pm 3,4 \text{ см}^2/\text{м}^2$. AP 2-3-й степени наблюдалась у 45 пациентов (12,9%). У большинства пациентов, включенных в регистр, отмечалась выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ со средней ММЛЖ $330,9 \pm 88,4 \text{ г}$.

Таблица 2. Исходная эхокардиографическая характеристика пациентов

Table 2. Baseline echocardiographic characteristics of the study population

Показатели Parameters	Значение (n = 350) Value (n = 350)	
ФВ ЛЖ, % LVEF, %	57,6 ± 13,3	
Пиковый градиент давления АК, мм рт. ст. Peak aortic valve gradient, mmHg	93,6 ± 23,8	
Средний градиент давления АК, мм рт. ст. Mean aortic valve gradient, mmHg	55,7 ± 15,5	
Эффективная площадь отверстия АК, см ² Aortic valve area, cm ²	1,2 ± 5,7	
Индексированная площадь отверстия АК, см ² /м ² Indexed aortic valve area, cm ² /m ²	0,6 ± 3,4	
Аортальная регургитация Aortic regurgitation	0–1	305 (87,1)
	2	44 (12,6)
	3	1 (0,3)
Митральная регургитация Mitral regurgitation	0–1	238 (69,2)
	2	100 (29,1)
	3	8 (2,3)
ММЛЖ, г LVMM, g	330,9 ± 88,4	
ИММЛЖ, г/м ² ILVMM, g/m ²	177,5 ± 47,3	
Давление в ЛА максимальное, мм рт. ст. Peak PA pressure, mmHg	42,7 ± 11,9	

Примечание: ИММЛЖ – индексированная масса миокарда левого желудочка, ЛА – легочная артерия.

Note: ILVMM – indexed left ventricular myocardial mass, LVEF – left ventricular ejection fraction, LVMM – left ventricular myocardial mass, PA – pulmonary artery.

МСКТ-характеристика пациентов представлена в таблице 3. По данным МСКТ-исследования, двухстворчатый АК был отмечен у 20 пациентов (5%). При этом у большинства из них генез двухстворчатого АК был обусловлен функциональными изменениями клапана вследствие выраженных дегенеративных процессов (4,9%).

Во всех случаях транскатетерная имплантация АК осуществлялась трансфеморальным доступом. Временная электрокардиостимуляция осуществлялась как классическим способом посредством пункции внутренней яремной вены и позиционировании электрода в полости ПЖ (95,7%), так и с использованием металлического стилета, обеспечивающего соединение электрокардиостимулятора (ЭКС) и проводника в полости ЛЖ (4,3%). Баллонная преддилатация была выполнена в 70,9% случаев. При этом большинству лиц (53,1%) был имплантирован биопротез типа CoreValve (Medtronic, USA). Наиболее частым размером имплантируемого протеза являлся размер 29 мм (35,1%). Закрытие хирургического доступа осуществлялось как с помощью ушивающих устройств (92%), так и с применением сосудистого шва (8%) (табл. 4).

Таблица 3. МСКТ-характеристика пациентов

Table 3. MSCT-characteristics of the study population

Показатели Parameters	Значение (n = 350) Value (n = 350)	
Размер фиброзного кольца АК, мм Aortic annulus diameter, mm	24,1 ± 2,4	
Периметр АК, мм Aortic valve perimeter, mm	76,2 ± 7,1	
Двухстворчатый АК, n (%) Bicuspid AV, n (%)	Врожденный Congenital	3 (0,1)
	Функциональный Functional	17 (4,9)
Тип бикуспидализации АК, n (%) Bicuspid AV type, n (%)	0	2 (0,6)
	1	18 (5,1)
	2	0 (0)
Угол АК ^о Aortic valve angle, °	48,1 ± 8,0	
Высота устья ЛКА, мм LCA ostium height, mm	13,7 ± 3,1	
Высота устья ПКА, мм RCA ostium height, mm	16,3 ± 3,6	
Диаметр бедренной артерии, мм Femoral artery diameter, mm	7,4 (1,3)	

Примечание: ЛКА – левая коронарная артерия, ПКА – правая коронарная артерия.

Note: AV – aortic valve, LCA – left coronary artery, MSCT – multislice spiral computed tomography, RCA – right coronary artery.

Таблица 4. Процедурные характеристики

Table 4. Procedural characteristics

Показатели Parameters	Значение (n = 350) Value (n = 350)	
Тип имплантируемого биопротеза АК, n (%) Transcatheter valve type, n (%)	CoreValve (Medtronic, USA)	186 (53,1)
	CoreValve Evolute R (Medtronic, USA)	80 (22,9)
	ACURATE neo (BostonScientific, USA)	84 (24)
Размер имплантируемого биопротеза, мм Transcatheter valve size, mm	23	17 (4,9)
	25	42 (12)
	26	70 (20)
	27	31 (8,8)
	29	123 (35,1)
	31	37 (10,6)
Хирургический доступ, n (%) Surgical access, n (%)	Бедренный Femoral	350 (100)
	Временная электрокардиостимуляция, n (%) Cardiac pacing type, n (%)	Через электрод в полости ПЖ Through the electrode in RV cavity
Посредством проводника в полости ЛЖ Through the wire in LV cavity		15 (4,3)
Баллонная преддилатация АК, n (%) Balloon predilation, n (%)		248 (70,9)
Размер баллона для преддилатации, мм Balloon predilation size, mm		21,9 ± 2,0
Баллонная постдилатация АК, n (%) Balloon postdilation, n (%)		168 (48,4)
Размер баллона для постдилатации, мм Balloon postdilation size, mm		22,8 ± 2,2

Окончание табл. 4
End of table 4

Показатели Parameters		Значение (n = 350) Value (n = 350)
Время флюороскопии, мин Fluoroscopy time, min		23,3 ± 15,5
Объем контрастного вещества, мл Radiocontrast agent volume, mL		210,7 ± 77,9
Тип сосудистого гемостаза, n (%) Vascular hemostasis type, n (%)	Ушивающее устройство Vascular Closure Device	322 (92)
	Сосудистый шов Vascular suture	28 (8)

Госпитальные результаты представлены в таблице 5. Эхокардиографически в послеоперационном периоде отмечалось значимое снижение как пикового, так и среднего градиентов давления АК ($p < 0,05$) (рис. 1).

Таблица 5. Госпитальные результаты
Table 5. Hospital outcomes

Показатели Parameters		Значение (n = 350) Value (n = 350)
Продолжительность госпитализации после операции, дни Hospital stay after procedure, days		10,1 ± 6,9
Пиковый градиент давления АК, мм рт. ст. Peak aortic valve gradient, mmHg		17,3 ± 8,2
Средний градиент давления АК, мм рт. ст. Mean aortic valve gradient, mmHg		8,9 ± 4,4
Степень АР, n (%) Aortic regurgitation degree, n (%)	0–1	339 (96,8)
	2	9 (2,6)
	3	2 (0,6)
Удаление временного ЭКС, сутки Removal of temporary pacemaker, days		3,7 ± 2,1
Госпитальная летальность, n (%) Hospital mortality, n (%)		6 (1,7)

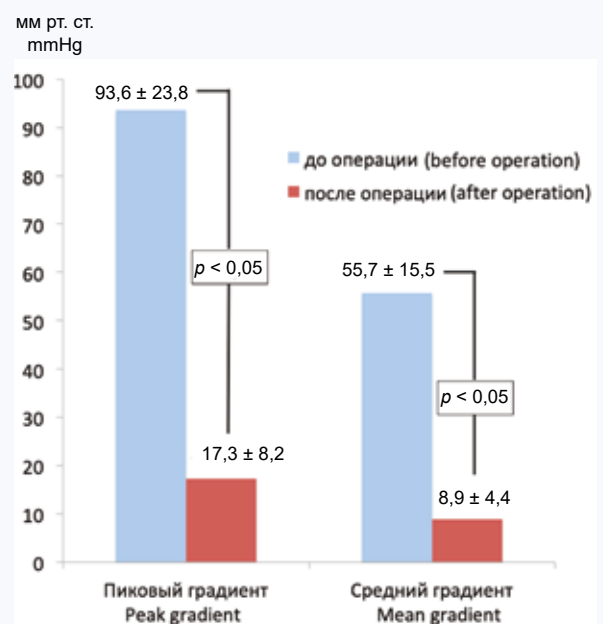


Рис. 1. Динамика пикового и среднего градиентов давления аортального клапана до и после операции
Fig. 1. Dynamics of peak and mean pressure gradients of aortic valve before and after procedure

Частота процедурных осложнений представлена в таблице 6. Наиболее частым осложнением являлась полная АВ-блокада (10%), что во всех случаях потребовало имплантации постоянного ЭКС. Госпитальная летальность составила 1,7%. Дислокация имплантируемого протеза была отмечена у 3 пациентов (0,9%), при этом в одном случае дислокация сопровождалась обструкцией устья ЛКА, развитием интраоперационного инфаркта миокарда и завершилась летальным исходом. В двух случаях при дислокации биопротеза потребовалась конверсия к открытому кардиохирургическому вмешательству. Разрыв корня аорты был отмечен в одном случае, потребовал экстренного проведения процедуры Bentall-de-Boop и завершился летальным исходом. В одном случае причиной смерти явилась внутригоспитальная инфекция COVID-19.

Таблица 6. Процедурные осложнения
Table 6. Procedural complications

Показатели Parameters		Значение (n = 350) Value (n = 350)
Полная АВ-блокада, n (%) Complete heart block, n (%)		35 (10)
Гемоперикард, n (%) Hemopericardium, n (%)		10 (2,9)
Местные сосудистые осложнения, n (%) Severe vascular complications, n (%)		10 (2,9)
Почечная недостаточность, n (%) Renal failure, n (%)		8 (2,3)
ТИА/ОНМК, n (%) TIA/Stroke, n (%)		14 (4)
Инфаркт миокарда, n (%) Myocardial infarction, n (%)		1 (0,3)
Инфекционный эндокардит, n (%) Infective endocarditis, n (%)		1 (0,3)
Дислокация протеза, n (%) Prosthesis dislocation, n (%)		3 (0,9)
Разрыв корня аорты, n (%) Aortic root rupture, n (%)		1 (0,3)
Репротезирование, n (%) Need for a second valve, n (%)		2 (0,6)
Кровотечение, n (%) Severe bleeding, n (%)		3 (0,9)

Динамика госпитальных MACCE по годам представлена в таблице 7 и на рисунке 2.

Таблица 7. Частота госпитальных MACCE по годам

Table 7. Incidence of in-hospital major cardiovascular and cerebrovascular events (MACCE) by years

Годы Years	2015 (n = 51)	2016 (n = 52)	2017 (n = 46)	2018 (n = 40)	2019 (n = 48)	2020 (n = 73)
MACCE, n (%)	5 (9,8)	4 (7,7)	3 (6,5)	2 (5)	1 (2,1)	4 (5,5)

Частота госпитальной полной АВ-блокады при различных моделях биопротезов представлена в таблице 8 и на рисунке 3. В группе пациентов, которым была выполнена имплантация биопротеза Acurate (Boston Scientific, USA), отмечалась статистически значимая меньшая частота полной АВ-блокады, потребовавшей установки постоянного ЭКС, в сравнении с группами биопротезов CoreValve и CoreValve + CoreValve Evolute R (Medtronic, USA).

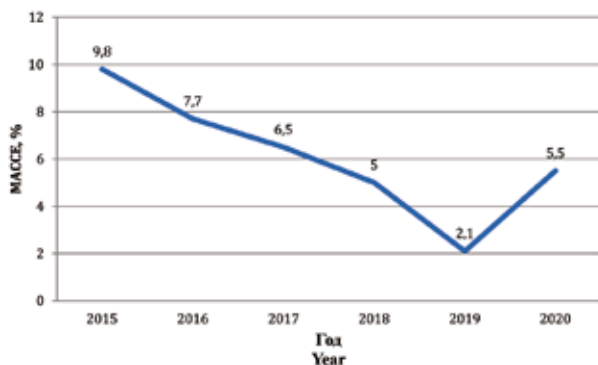


Рис. 2. Динамика частоты госпитальных MACCE по годам
Fig. 2. Incidence of in-hospital major cardiovascular and cerebrovascular events (MACCE) by years

Таблица 8. Частота госпитальной полной атриовентрикулярной блокады при различных моделях биопротезов

Table 8. The incidence of hospital complete heart block in different aortic valve bioprostheses

Тип биопротеза Bioprosthesis type	CoreValve (n = 186), n (%)	Acurate (n = 84), n (%)	CoreValve Evolute R (n = 80), n (%)
Полная AV-блокада, n (%) Complete heart block, n (%)	25 (13,4)	2 (2,4)	7 (8,8)

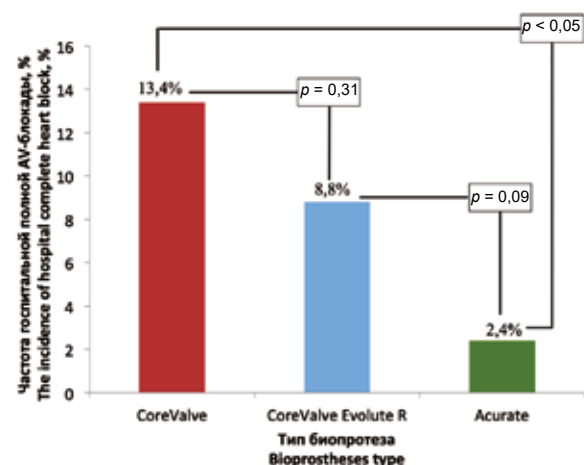


Рис. 3. Частота госпитальной полной атриовентрикулярной блокады при различных моделях биопротезов
Fig. 3. The incidence of in-hospital complete heart block in different aortic valve bioprostheses

Обсуждение

Основные выводы представленного регистра следующие: ТПАК является безопасной процедурой с низкой госпитальной летальностью и частотой послеоперационных осложнений; процедура ТПАК демонстрирует оптимальные непосредственные эхокардиографические результаты (средний градиент давления АК – $8,9 \pm 4,4$ мм рт. ст., AP 2-3-й степени – 3,2%).

На сегодняшний день процедура эндопротезирования АК является методом выбора у пациентов с выраженным АС, имеющих высокий хирургический риск и не подходящих для хирургического протезирования АК [5]. Несмотря на убедительные данные об эффективности ТПАК у дан-

ной категории пациентов, в настоящее время намечена определенная тенденция к расширению показания для ТПАК у пациентов промежуточного и низкого хирургического риска [8, 9]. Существующие модели оценки процедурного риска EuroScore и STS-score хоть и имеют определенные недостатки однако являются общепринятыми, в том числе и у пациентов, направляемых на процедуру эндопротезирования АК. В настоящем регистре преобладающее большинство пациентов имели промежуточный хирургический риск со средними значениями EuroScore II и STS-PROM $6,7 \pm 5,4$ и $3,3 \pm 1,9$ соответственно. В ряде исследований, оценивающих результаты ТПАК у пациентов промежуточного хирургического риска, подтверждена приемлемая эффективность и безопасность данной методики у представленной группы пациентов.

Так, результаты многоцентрового регистра PARTNER 2, который включал 2032 пациента промежуточного хирургического риска, продемонстрировали схожие показатели в отношении смерти от всех причин (16,7 против 18%, $p = 0,45$) и инвалидизирующего инсульта (6,2 против 6,4%, $p = 0,83$) через 2 года после ТПАК и хирургического протезирования АК соответственно [10]. Хирургический риск был оценен с помощью шкалы STS-PROM и составил $5,8 \pm 2,1$ в группе эндопротезирования и $5,8 \pm 1,9$ в группе хирургической замены АК. Стоит отметить, что при подгрупповом анализе ТПАК (при исключении вмешательств с трансапикальным доступом) в когорте пациентов с трансфеморальным доступом через 2 года наблюдения отмечались более низкие показатели смерти от всех причин и инвалидизирующего инсульта в сравнении с хирургическим протезированием АК (OP: 0,78; 95% ДИ от 0,61 до 0,99; $p = 0,04$).

В похожем по дизайну исследовании SURTAVI результаты ТПАК были также сопоставимы с результатами хирургического протезирования АК у 1746 пациентов промежуточного хирургического риска в отношении композитной первичной точки (смерть от всех причин и инвалидизирующий инсульт) через 24 мес. наблюдения (12,6 против 14% соответственно) [11]. Кроме того, авторы отмечают более приемлемые отдаленные результаты ТПАК в отношении среднего градиента давления и эффективной площади АК в сравнении с группой хирургического протезирования. К ограничениям представленных регистров можно отнести доминирующее применение одного из видов биопротезов АК: PARTNER 2 – Edwards Sapien XT (100%), SURTAVI – Medtronic CoreValve (84%), а также незначительный отдаленный период наблюдения (24 мес.).

Кроме того, перспективными являются результаты недавно проведенных исследований, которые демонстрируют эффективность и безопасность ТПАК у пациентов низкого хирургического риска [12–14].

Наиболее частым осложнением, представленным в настоящем исследовании, являлась полная AV-блокада (10%). Дислокация биопротеза была отмечена в 0,9% случаев, госпитальная летальность составила 1,7%. Полученные результаты процедурных осложнений сопоставимы с таковыми в крупных многоцентровых регистрах. Так, госпитальная летальность в упомянутом ранее исследовании PARTNER 2 составила 0,9%, дислокация протеза была отмечена в 1% случаев. Однако стоит отметить более низкую частоту имплантации постоянного ЭКС, связанную с развитием послеоперационной полной AV-блокады: 30-дневный показатель в регистре PARTNER 2 составил 8,5%.

Интересными представляются результаты, касающиеся частоты развития послеоперационной полной АВ-блокады после имплантации различных видов биопротезов АК. Так, в настоящем регистре отмечена значимо меньшая частота послеоперационной полной АВ-блокады у лиц с имплантированным биопротезом Acurate (Boston Scientific, USA) в сравнении с группой биопротезов CoreValve (Medtronic, USA). Данный факт, вероятно, обусловлен как особенностями самой конструкции биопротеза типа Acurate (Boston Scientific, USA) с его меньшим радиальным давлением на область проводящих путей, так и более выраженным кальцинозом митрально-аортального комплекса у лиц, направляемых на эндопротезирование АК с использованием радиально более «жестких» биопротезов CoreValve (Medtronic, USA).

Увеличение объемов эндоваскулярных вмешательств эндопротезирования АК, накопление индивидуального опыта оперирующих хирургов, а также модификация биопротезов и систем их доставки позволили

определить тенденцию к уменьшению частоты МАССЕ после ТПАК в нашей клинике с течением времени (см. рис. 2).

Необходимо отметить, что представленное исследование имеет некоторые ограничения. Одним из ограничений является ретроспективный характер регистра. Кроме того, к процедурному ограничению следует отнести отсутствие применения баллон-расширяемых биопротезов. Несомненно, полученные непосредственные клинические и гемодинамические результаты важны и интересны, однако более перспективным является анализ отдаленных результатов. Отсутствие последних также является важным ограничением настоящего исследования.

Заключение

Настоящим регистром продемонстрированы оптимальные непосредственные клинические и эхокардиографические результаты эндопротезирования АК у пациентов с выраженным АС.

Литература

1. Сердечно-сосудистая хирургия: руководство; под ред. В.И. Бураковского, Л.А. Бокерии; 2-е изд., доп. М.: Медицина; 1996:768.
2. Akodad M., Schurtz G., Adda J., Leclercq F., Roubille F. Management of valvulopathies with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2019;112(12):773–780. DOI: 10.1016/j.acvd.2019.06.009.
3. Vahanian A., Beyersdorf F., Praz F., Milojevic M., Baldus S., Bauersachs J. et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur. Heart J.* 2021;ehab395. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab395.
4. Díez-Villanueva P., Salamanca J., Rojas A., Alfonso F. Importance of frailty and comorbidity in elderly patients with severe aortic stenosis. *J. Geriatr. Cardiol.* 2017;14(6):379–382. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.06.005.
5. Зубарев Д.Д., Кретов Е.И., Хелимский Д.А., Найденов Р.А., Бирюков А.В., Прохорихин А.А. и др. Результаты одномоментного вмешательства у пациентов с сочетанным поражением коронарных артерий и стенозом аортального клапана. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2016;20(3):31–41. DOI: 10.21688-1681-3472-2016-3-31-41.
6. Nashef S.A.M., Roques F., Sharples L.D., Nilsson J., Smith C., Goldstone A.R. et al. EuroSCORE II. *Eur. J. Cardiothorac Surg.* 2012;41(4):734–744. DOI: 10.1093/ejcts/ezs043.
7. Shahian D.M., O'Brien S.M., Filardo G., Ferraris V.A., Haan C.K., Rich J.B. et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: Part 1 – coronary artery bypass grafting surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2009;88(1):S2–22. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2009.05.053.

References

1. A guide to cardiovascular surgery; by ed. V.I. Burakovskiy, L.A. Bockeria; 2nd ed. Moscow: Medicine; 1996:768. (In Russ.).
2. Akodad M., Schurtz G., Adda J., Leclercq F., Roubille F. Management of valvulopathies with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2019;112(12):773–780. DOI: 10.1016/j.acvd.2019.06.009.
3. Vahanian A., Beyersdorf F., Praz F., Milojevic M., Baldus S., Bauersachs J. et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur. Heart J.* 2021;ehab395. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab395.
4. Díez-Villanueva P., Salamanca J., Rojas A., Alfonso F. Importance of frailty and comorbidity in elderly patients with severe aortic stenosis. *J. Geriatr. Cardiol.* 2017;14(6):379–382. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.06.005.
5. Zubarev D.D., Kretov E.I., Khelimskiy D.A., Naidenov R.A., Biryucov A.V., Prokhorikhin A.A. et al. Results of one-stage intervention in patients with concomitant coronary artery disease and aortic valve stenosis. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2016;20(3):31–41 (In Russ.). DOI: 10.21688-1681-3472-2016-3-31-41.
6. Nashef S.A.M., Roques F., Sharples L.D., Nilsson J., Smith C., Goldstone A.R. et al. EuroSCORE II. *Eur. J. Cardiothorac Surg.* 2012;41(4):734–744. DOI: 10.1093/ejcts/ezs043.

8. Rogers T., Thourani V.H., Waksman R. Transcatheter aortic valve replacement in intermediate- and low-risk patients. *J. Am. Heart Assoc.* 2018;7(10):e007147. DOI: 10.1161/JAHA.117.007147.
9. Siordia J.A. Jr., Loera J.M., Scanlon M., Evans J., Knight P.A. Three-year survival comparison between transcatheter and surgical aortic valve replacement in intermediate- and low-risk patients. *Innovations (Phila).* 2018;13(3):153–162. DOI: 10.1097/IMI.0000000000000507.
10. Leon M.B., Smith C.R., Mack M.J., Makkar R.R., Svensson L.G., Kodali S.K. et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2016;374(17):1609–1620. DOI: 10.1056/NEJMoa1514616.
11. Reardon M.J., Van Mieghem N.M., Popma J.J., Kleiman N.S., Sondergaard L., Mumtaz M. et al. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2017;376(14):1321–1331. DOI: 10.1056/NEJMoa1700456.
12. Braghiroli J., Kapoor K., Thielhelm T.P., Ferreira T., Cohen M.G. Transcatheter aortic valve replacement in low risk patients: A review of PARTNER 3 and Evolut low risk trials. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2020;10(1):59–71. DOI: 10.21037/cdt.2019.09.12.
13. Popma J.J., Deeb G.M., Yakubov S.J., Mumtaz M., Gada H., O'Hair D. et al. Trans-catheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2019;380(18):1706–1715. DOI: 10.1056/NEJMoa1816885.
14. Serruys P.W., Modolo R., Reardon M., Miyazaki Y., Windecker S., Popma J. et al. One-year outcomes of patients with severe aortic stenosis and an STS PROM of less than three percent in the SURTAVI trial. *EuroIntervention.* 2018;14(8):877–883. DOI: 10.4244/EIJ-D-18-00460.

7. Shahian D.M., O'Brien S.M., Filardo G., Ferraris V.A., Haan C.K., Rich J.B. et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: Part 1 – coronary artery bypass grafting surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2009;88(1):S2–22. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2009.05.053.
8. Rogers T., Thourani V.H., Waksman R. Transcatheter aortic valve replacement in intermediate- and low-risk patients. *J. Am. Heart Assoc.* 2018;7(10):e007147. DOI: 10.1161/JAHA.117.007147.
9. Siordia J.A. Jr., Loera J.M., Scanlon M., Evans J., Knight P.A. Three-year survival comparison between transcatheter and surgical aortic valve replacement in intermediate- and low-risk patients. *Innovations (Phila).* 2018;13(3):153–162. DOI: 10.1097/IMI.0000000000000507.
10. Leon M.B., Smith C.R., Mack M.J., Makkar R.R., Svensson L.G., Kodali S.K. et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2016;374(17):1609–1620. DOI: 10.1056/NEJMoa1514616.
11. Reardon M.J., Van Mieghem N.M., Popma J.J., Kleiman N.S., Sondergaard L., Mumtaz M. et al. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2017;376(14):1321–1331. DOI: 10.1056/NEJMoa1700456.
12. Braghiroli J., Kapoor K., Thielhelm T.P., Ferreira T., Cohen M.G. Transcatheter aortic valve replacement in low risk patients: A review of PARTNER 3 and Evolut low risk trials. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2020;10(1):59–71. DOI: 10.21037/cdt.2019.09.12.

13. Popma J.J., Deeb G.M., Yakubov S.J., Mumtaz M., Gada H., O'Hair D. et al. Trans-catheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2019;380(18):1706–1715. DOI: 10.1056/NEJMoa1816885.
14. Serruys P.W., Modolo R., Reardon M., Miyazaki Y., Windecker S., Popma J. et al. One-year outcomes of patients with severe aortic stenosis and an STS PROM of less than three percent in the SURTAVI trial. *EuroIntervention.* 2018;14(8):877–883. DOI: 10.4244/EIJ-D-18-00460.

Информация о вкладе авторов

Крестьянинов О.В., Баранов А.А., Ибрагимов Р.У., Хелимский Д.А., Бадоян А.Г., Горгулько А.П., Утегенов Р.Б. – концепция и дизайн.

Баранов А.А., Хелимский Д.А., Бадоян А.Г. – сбор и анализ данных. Хелимский Д.А., Бадоян А.Г., Баранов А.А. – статистическая обработка данных.

Крестьянинов О.В., Баранов А.А., Ибрагимов Р.У., Хелимский Д.А., Бадоян А.Г., Горгулько А.П., Утегенов Р.Б. – написание статьи.

Крестьянинов О.В., Баранов А.А., Ибрагимов Р.У., Хелимский Д.А., Бадоян А.Г., Горгулько А.П., Утегенов Р.Б. – исправление статьи.

Крестьянинов О.В., Баранов А.А., Ибрагимов Р.У., Хелимский Д.А., Бадоян А.Г., Горгулько А.П., Утегенов Р.Б. – утверждение окончательного варианта статьи.

Сведения об авторах

Крестьянинов Олег Викторович, д-р мед. наук, заведующий научно-исследовательским отделом эндоваскулярной хирургии, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-5214-8996.

E-mail: o_krestyaninov@meshalkin.ru.

Баранов Алексей Алексеевич, клинический ординатор по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-2320-2233.

E-mail: ivrach@icloud.com.

Ибрагимов Руслан Узвэйсович, канд. мед. наук, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-3866-123X.

E-mail: uveisovich@gmail.com.

Хелимский Дмитрий Александрович, канд. мед. наук, научный сотрудник, научно-исследовательский отдел эндоваскулярной хирургии, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-5419-913X.

E-mail: dkhelim@mail.ru.

Бадоян Арам Гозоевич, канд. мед. наук, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-4480-2585.

E-mail: soir007@yandex.ru.

Горгулько Александр Павлович, клинический ординатор по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-1011-3397.

E-mail: alexandergorgulko@gmail.com.

Утегенов Руслан Булатович, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-8619-6478.

E-mail: rusik-futballist@yandex.ru.

 **Баранов Алексей Алексеевич**, e-mail: ivrach@icloud.com.

Information on author contributions

Krestyaninov O.V., Baranov A.A., Ibragimov R.U., Khelimsii D.A., Badoyan A.G., Gorgulko A.P., and Utegenov R.B – study concept and design. Baranov A.A., Khelimsii D.A., and Badoyan A.G. – data collection and analysis.

Khelimsii D.A., Badoyan A.G., and Baranov A.A. – statistical processing of data.

Krestyaninov O.V., Baranov A.A., Ibragimov R.U., Khelimsii D.A., Badoyan A.G., Gorgulko A.P., and Utegenov R.B. – drafting the manuscript.

Krestyaninov O.V., Baranov A.A., Ibragimov R.U., Khelimsii D.A., Badoyan A.G., Gorgulko A.P., and Utegenov R.B – article correction.

Krestyaninov O.V., Baranov A.A., Ibragimov R.U., Khelimsii D.A., Badoyan A.G., Gorgulko A.P., and Utegenov R.B – approval of the final version of the article.

Information about the authors

Oleg V. Krestyaninov, Dr. Sci. (Med.), Acting Head of Center for Endovascular Surgery, Head of Department of Endovascular Diagnostics and Treatment, National Medical Research Center named after Academician E.N. Meshalkin. ORCID 0000-0001-5214-8996.

E-mail: o_krestyaninov@meshalkin.ru.

Alexey A. Baranov, Medical Resident in X-ray Endovascular Diagnostics and Treatment, National Medical Research Center named after Academician E.N. Meshalkin. ORCID 0000-0002-2320-2233.

E-mail: ivrach@icloud.com.

Ruslan U. Ibragimov, Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Department of Interventional Radiology Diagnostics and Treatment, National Medical Research Center named after Academician E.N. Meshalkin. ORCID: 0000-0002-3866-123X.

E-mail: uveisovich@gmail.com.

Dmitrii A. Khelimsii, Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Department of Interventional Radiology Diagnostics and Treatment, National Medical Research Center named after Academician E.N. Meshalkin. ORCID: 0000-0001-5419-913X.

E-mail: dkhelim@mail.ru.

Aram G. Badoyan, Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Department of Interventional Radiology Diagnostics and Treatment, National Medical Research Center named after Academician E.N. Meshalkin. ORCID: 0000-0003-4480-2585.


E-mail: soir007@yandex.ru.

Alexander P. Gorgulko, Medical Resident in X-ray Endovascular Diagnostics and Treatment, National Medical Research Center named after Academician E.N. Meshalkin. ORCID: 0000-0002-1011-3397.

E-mail: alexandergorgulko@gmail.com.

Ruslan B. Utegenov, Surgeon, Department of Interventional Radiology Diagnostics and Treatment, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-8619-6478.

E-mail: rusik-futballist@yandex.ru.

 **Alexey A. Baranov**, e-mail: ivrach@icloud.com.

Received December 01, 2021

Поступила 01.12.2021



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-57-64>
УДК 616.127-005.8-089.819.5-06-073.43-8

Шкала оценки риска развития феномена «no-reflow» в прогнозировании нарушений миокардиальной перфузии по данным контрастной эхокардиографии у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после эндоваскулярной реваскуляризации

И.С. Бессонов, Д. В. Криночкин, А. А. Шадрин, И.П. Зырянов

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

Аннотация

Цель: изучить возможности шкалы оценки риска развития ангиографического феномена «no-reflow» в прогнозировании нарушений миокардиальной перфузии по данным контрастной эхокардиографии (ЭхоКГ) у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента (ОИМпST) после выполнения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ).

Материал и методы. В исследование были включены 40 пациентов с ОИМпST, которым выполняли ЧКВ. Всем пациентам проводили расчет индивидуального риска развития феномена «no-reflow» с использованием разработанной ранее шкалы. При количестве баллов ≥ 35 риск развития феномена «no-reflow» расценивался как высокий. В течение 6 ч после ЧКВ всем пациентам проводили контрастную ЭхоКГ с оценкой миокардиальной перфузии. При анализе госпитальных результатов вмешательств оценивали летальность, частоту рецидива ИМ, тромбоза стента.

Результаты. Высокий риск развития феномена «no-reflow» определялся у 13 (32,5%) пациентов. Ангиографический феномен «no-reflow» статистически значимо чаще определялся у пациентов в группе высокого риска в сравнении с больными низкого риска (46,2 против 11,1%; $p = 0,038$). Нарушения миокардиальной перфузии по данным контрастной ЭхоКГ статистически значимо чаще определялись у пациентов в группе высокого риска (61,5 против 18,5%; $p = 0,011$). По результатам ROC-анализа чувствительность шкалы оценки риска развития феномена «no-reflow» в определении пациентов с нарушением миокардиальной перфузии по данным контрастной ЭхоКГ составила 62%, специфичность – 85%, площадь под кривой (AUC) – 0,789 ($p = 0,003$).

Выводы. Разработанная на основе ангиографических критериев шкала персонифицированного риска развития феномена «no-reflow» позволяет с хорошей прогностической точностью выявлять пациентов с высоким риском развития нарушений миокардиальной перфузии по данным контрастной ЭхоКГ.

Ключевые слова:	острый инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, феномен «no-reflow», миокардиальная перфузия, контрастная эхокардиография.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № АААА-А20-120060890012-5).
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Тюменского кардиологического научного центра (протокол № 145 от 29.01.2019 г.).
Для цитирования:	Бессонов И.С., Криночкин Д.В., Шадрин А.А., Зырянов И.П. Шкала оценки риска развития феномена «no-reflow» в прогнозировании нарушений миокардиальной перфузии по данным контрастной эхокардиографии у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после эндоваскулярной реваскуляризации. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(2):57–64. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-57-64 .

Шадрин Артем Алексеевич, e-mail: shadrin_artem_97@bk.ru.

Risk assessment score of no-reflow phenomenon in predicting myocardial perfusion disorders by contrast echocardiography in ST-segment elevation myocardial infarction patients after endovascular revascularization

Ivan S. Bessonov, Dmitriy V. Krinochkin, Artem A. Shadrin, Igor P. Zyrianov

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111, Melnikaite str., Tyumen, 625026, Russian Federation

Abstract

Aim. To study the capabilities of risk assessment score for angiographic no-reflow phenomenon in predicting myocardial perfusion disorders according to contrast echocardiography data in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients after percutaneous coronary interventions (PCI).

Material and Methods. A total of 40 STEMI patients after PCI were included in the analysis. The individual risk score for no-reflow phenomenon was calculated using previously developed scale in all patients. Risk of no-reflow was assessed as high when the score was ≥ 35 . All patients underwent contrast echocardiography with myocardial perfusion assessment within six hours after PCI. The clinical angiographic characteristics and in-hospital outcomes were analyzed including the lethality, myocardial infarction recurrence, and stent thrombosis rates.

Results. High risk of no-reflow phenomenon was identified in 13 (32.5%) patients. The rates of angiographic no-reflow phenomenon (46.2% versus 11.1%, $p = 0.038$) as well as contrast-enhanced echocardiography-based myocardial perfusion disorders (61.5% versus 18.5%, $p = 0.011$) were significantly higher in the high-risk patient group. According to results of ROC-analysis, no-reflow risk assessment scale for identifying patients with myocardial perfusion disorders according to contrast echocardiography had sensitivity/specificity/area under the curve (AUC) of 62%/85%/0.789 ($p = 0.003$).

Conclusions. Angiographic no-reflow risk assessment score allowed to identify patients with high risk of developing myocardial perfusion disorders according to contrast echocardiography.

Keywords:	acute myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, no-reflow phenomenon, myocardial perfusion, contrast echocardiography.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. The work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (topic no AAAA-A20-120060890012-5).
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Local Ethics Committee of Tyumen Cardiology Research Center (protocol No. 145 from 29.01.2019).
For citation:	Bessonov I.S., Krinochkin D.V., Shadrin A.A., Zyrianov I.P. Risk assessment score of no-reflow phenomenon in predicting myocardial perfusion disorders by contrast echocardiography in ST-segment elevation myocardial infarction patients after endovascular revascularization. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(2):57–64. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-57-64 .

Введение

В настоящее время в лечении острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) используют патофизиологический подход, направленный на скорейшую реперфузию миокарда путем реканализации инфаркт-связанной коронарной артерии. На современном этапе основной является инвазивная стратегия реперфузии, когда коронарный кровоток восстанавливается в ходе проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [1]. Во многом благодаря широкому распространению инвазивной стратегии реперфузии в последние годы удалось существенно сократить уровень летальности у пациентов с ОИМпST [2]. Несмотря на это, в 5–30% случаев существует вероятность развития фе-

номена «no-reflow», который также называют феноменом микроциркуляторной обструкции. Этот феномен выражается в отсутствии должного кровоснабжения миокарда на уровне тканей даже после полного восстановления проходимости коронарной артерии. Развитие феномена «no-reflow» ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и часто приводит к систолической дисфункции и образованию аневризмы левого желудочка (ЛЖ). Также при развитии феномена «no-reflow» увеличивается риск возникновения повторного ИМ [3].

По результатам проведенных ранее исследований нами была разработана шкала (балльная система) для расчета риска развития феномена «no-reflow» [4, 5]. В ее основе лежат 6 показателей, такие как возраст, время от начала болевого синдрома до проведения реваску-

ляризации, уровень глюкозы в крови, содержание нейтрофилов в крови, исходный кровоток по TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), техническая возможность проведения прямого стентирования инфаркт-связанной коронарной артерии. Использование шкалы позволяет с хорошей прогностической точностью выявлять пациентов с высоким риском развития феномена «no-reflow». При разработке шкалы феномен «no-reflow» диагностировался по ангиографическим критериям, таким как степень миокардиального свечения (Myocardial blush grade). Этот подход является наиболее распространенным в клинической практике. Вместе с тем следует отметить, что такие методики визуализации, как магнитно-резонансная томография с контрастированием и миокардиальная контрастная эхокардиография (ЭхоКГ) обладают лучшими показателями чувствительности в определении микроциркуляторной обструкции [6]. Таким образом, важной представляется оценка диагностических возможностей разработанной шкалы с использованием более чувствительного визуализирующего метода.

Цель работы: анализ возможностей шкалы оценки риска развития феномена «no-reflow» в прогнозировании нарушений миокардиальной перфузии по данным контрастной ЭхоКГ у пациентов с ОИМпST после выполнения ЧКВ.

Материал и методы

В исследование были включены 40 пациентов в остром периоде ИМ в возрасте от 39 до 82 лет, среди них 31 мужчина и 9 женщин. Критериями включения в исследование являлись: продолжительный приступ ангинозных болей, возникший менее 12 ч до госпитализации в стационар, элевация сегмента ST по данным ЭКГ ≥ 1 мм в 2 и более последовательных отведениях от конечностей и/или ≥ 2 мм в грудных отведениях, эндоваскулярное восстановление кровотока ≤ 12 ч от возникновения ангинозного приступа.

У всех пациентов оценивали степень коронарного кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии по шкале TIMI, степень миокардиального свечения по шкале MBG (Myocardial Blush Grade), исходную степень коронарного тромбоза по шкале TTG (TIMI Thrombus Grade Score).

При оценке степени коронарного кровотока использовали следующую классификацию [7]:

– TIMI 0 (отсутствие кровотока) – отсутствие антероградного поступления контрастного вещества дистальнее места окклюзии.

– TIMI 1 (минимальный кровоток) – контраст поступает дистальнее места окклюзии, но в небольших количествах и не может полностью заполнить дистальный сегмент коронарной артерии.

– TIMI 2 (неполное восстановление кровотока) – контраст поступает дистальнее места окклюзии и заполняет дистальный сегмент инфаркт-связанной артерии, но его заполнение и освобождение от контраста происходят медленнее, чем в проксимальном сегменте от места окклюзии.

– TIMI 3 (полное восстановление кровотока) – нормальный антероградный кровоток дистальнее места окклюзии.

При оценке миокардиального свечения применяли следующую градацию [8]:

– MBG 0 – миокардиальное свечение отсутствует.

– MBG 1 – минимальное миокардиальное свечение.

– MBG 2 – умеренное миокардиальное свечение, характеризующееся меньшей интенсивностью в сравнении с инфаркт-связанными коронарными артериями.

– MBG 3 – нормальное миокардиальное свечение, по своей интенсивности сопоставимое с инфаркт-связанными коронарными артериями.

При оценке степени коронарного тромбоза использовалась классификация [9]:

– TTG 0 – нет ангиографических признаков тромбоза.

– TTG 1 – вероятно наличие тромба, нарушение пристеночного контрастирования, неровность контуров сосуда.

– TTG 2 – тромб размером не более $\frac{1}{2}$ инфаркт-связанной артерии.

– TTG 3 – продольный размер тромба $> \frac{1}{2}$, но < 2 диаметров инфаркт-связанной артерии.

– TTG 4 – продольный размер тромба > 2 диаметров инфаркт-связанной артерии;

– TTG 5 – массивный тромбоз инфаркт-связанной артерии.

Ангиографическим успехом вмешательства являлись: восстановление коронарного кровотока, определяемое, как TIMI 3, а также 3-я степень миокардиального свечения по шкале MBG, отсутствие окклюзии боковых ветвей и пристеночных тромбов. Ангиографическими критериями развития феномена «no-reflow» являлись: отсутствие должного уровня миокардиальной перфузии либо неполное восстановление проходимости коронарной артерии (степень коронарного кровотока по шкале TIMI менее 3 и/или степень миокардиального свечения по шкале MBG менее 3).

Во время проведения ЧКВ всем пациентам проводили расчет индивидуального риска развития феномена «no-reflow» с использованием разработанной ранее шкалы [4, 5]. При количестве баллов ≥ 35 риск развития феномена «no-reflow» расценивался как высокий. При анализе госпитальных результатов вмешательств оценивали летальность, частоту рецидива ИМ, тромбоза стента.

В течение 6 ч после ЧКВ всем пациентам выполняли стандартную двухмерную доплер- и тканевую доплер-ЭхоКГ с определением размеров камер сердца, расчетом показателя фракции выброса (ФВ) ЛЖ по Симпсону и оценкой степени снижения локальной сократимости ЛЖ.

Миокардиальную контрастную ЭхоКГ осуществляли на системе IE 33 (Philips, США) с обширным спектром режимов визуализации, в том числе со способностью оценки перфузии в реальном времени. Для контрастирования использовали препарат SonoVue (Bracco (Италия)), который вводили внутривенно. Оценку миокардиальной перфузии после введения эхоконтрастного препарата в дозе 2 мл производили с применением низкого механического индекса (МИ) $< 0,2$; что позволяло контрастировать полости сердца. Далее использовали функцию flash (вспышка), представляющую собой кратковременные группы сигналов высокой мощности для мгновенного разрушения микропузырьков ультразвукового контраста, с целью визуализации проникновения и удаления контрастного вещества из миокардиальной стенки. Анализ результатов исследования осуществляли на рабочей станции QLAB (Philips, США) с программой Low IM, имеющей низкий МИ. Оценку интенсивности эхосигнала в участках миокарда проводили при помощи конечного систолического изображения ЛЖ с определением времени поступления и равномерности распределения эхоконтраста в

интересующих зонах (миокардиальная перфузия). Перфузия считалась удовлетворительной при возникновении акустического сигнала в интересующей зоне менее чем через 5 с после деструкции микропузырьков функцией flash. Появление сигнала позднее 5 с и неравномерное наполнение более 2 сегментов ЛЖ эхоконтрастным веществом определялись как нарушение перфузии, указывающее на наличие феномена «no-reflow».

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (выписка из протокола № 145 от 29.01.2019 г.).

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета статистических прикладных программ (SPSS Inc., версия 21.0, IBM, США). Количественные показатели представлены средним значением (M) и стандартным отклонением (SD): $M \pm SD$ либо медианой (Me) и межквартильным промежутком [Q_1 ; Q_3]: $Me [Q_1; Q_3]$. Категориальные показатели описаны абсолютными (n) и относительными (%) частотами встречаемости. Проверку нормальности распределения количественных переменных проводили с использованием критерия Шапиро – Уилка. Для сравнения количественных показателей в

независимых группах пациентов применяли критерий Манна – Уитни. Сравнение категориальных показателей в группах проводили с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера. В качестве порогового уровня значимости было выбрано значение $p = 0,05$. Для оценки классификационной способности ранее разработанной шкалы (балльной системы) [4] в определении феномена «no-reflow» по данным миокардиальной контрастной ЭхоКГ использовали ROC-анализ с расчетом площади под кривой (AUC), специфичности и чувствительности. При этом в качестве проверяемой переменной применяли индивидуально рассчитанные баллы риска развития феномена «no-reflow». В качестве переменной состояния (зависимой переменной) использовали наличие феномена «no-reflow» по данным миокардиальной контрастной ЭхоКГ.

Результаты исследования

Высокий риск развития феномена «no-reflow» определялся у 13 (32,5%) пациентов. Клиническая характеристика этой группы пациентов в сравнении с больными низким риском развития феномена «no-reflow» представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов в зависимости от риска развития феномена «no-reflow»

Table 1. Clinical characteristics of patients depending on risk of developing no-reflow phenomenon

Показатели Variables	Пациенты с высоким риском развития феномена «no-reflow», $n = 13$ High risk of no-reflow, $n = 13$	Пациенты с низким риском развития феномена «no-reflow», $n = 27$ Low risk of no-reflow, $n = 27$	p
Возраст Age	64,8 ± 8,7	59,8 ± 10,2	0,078
Мужской пол Male gender	22 (81,5)	9 (69,2)	0,437
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	28,4 ± 4,4	29,7 ± 5,5	0,549
СД в анамнезе History of DM	2 (15,4)	1 (3,7)	0,242
ИБС в анамнезе History of IHD	1 (7,7)	4 (14,8)	1,000
ИМ в анамнезе History of myocardial infarction	–	1 (3,7)	1,000
АГ в анамнезе History of arterial hypertension	10 (76,9)	18 (66,7)	0,716
ХБП в анамнезе History of CKD	4 (30,8)	1 (3,7)	0,031
Реваскуляризация в анамнезе History of revascularization	1 (7,7)	1 (3,7)	1,000
Кардиогенный шок при поступлении Cardiogenic shock at admission	1 (7,7)	1 (3,7)	1,000
Догоспитальный тромболизис Prehospital thrombolysis	1 (7,7)	2 (7,4)	1,000
Время от начала болевого синдрома до госпитализации, мин Time from the onset of pain to hospitalization, minutes	160 [100; 203,5]	155 [80; 255]	0,955
Время от госпитализации до начала ЧКВ (дверь-баллон), мин Time from hospitalization to PCI (door-to-balloon), minutes	35 [23,5; 106]	43 [30; 66]	0,932
Общее время ишемии миокарда, мин Total time of myocardial ischemia, minutes	230 [149; 297,5]	200 [122; 334]	0,887
СКФ, мл/мин/1,73 м ² Glomerular filtration rate, mL/min/1.73 m ²	77,8 ± 17,7	84,8 ± 24,7	0,549
Уровень глюкозы при поступлении, ммоль/л Admission glucose, mmol/L	10,6 ± 4,2	7,9 ± 1,9	0,018
Содержание нейтрофилов, *10 ⁹ /л Neutrophils, *10 ⁹ /L	8,1 ± 3,8	6,6 ± 1,7	0,360

Примечание: СД – сахарный диабет, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, АГ – артериальная гипертензия, ХБП – хроническая болезнь почек, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Note: DM – diabetes mellitus, IHD ischemic heart disease, MI myocardial infarction, AH arterial hypertension, CKD – chronic kidney disease, PCI – percutaneous coronary intervention.

При анализе клинической характеристики было выявлено, что пациенты с высоким риском развития феномена «no-reflow» имели тенденцию к увеличению возраста. Также у них статистически значимо чаще определялась хроническая болезнь почек в анамнезе, был выше уровень гликемии при поступлении.

При анализе ангиографической характеристики (табл. 2) была установлена тенденция к увеличению количества баллов по шкале Syntax у пациентов с высоким риском развития феномена «no-reflow».

У пациентов с высоким риском развития феномена «no-reflow» чаще определялась полная тромботическая

окклюзия инфаркт-связанной коронарной артерии (ТТГ5), чаще выполнялась баллонная предилатация перед проведением стентирования. При оценке госпитальных результатов случаев летальности развитие нефатального ИМ и тромбоза стента не определялось. При анализе ангиографических и ЭхоКГ показателей, характеризующих миокардиальную перфузию (табл. 3), была выявлена тенденция к снижению частоты достижения финального кровотока TIMI 3 у пациентов с высоким риском развития феномена «no-reflow». Кроме того, в этой группе статистически значимо чаще определялся феномен «no-reflow» как по данным ангиографической, так и ЭхоКГ – оценки.

Таблица 2. Ангиографическая характеристика пациентов в зависимости от риска развития феномена «no-reflow»

Table 2. Angiographic characteristics of patients depending on risk of developing no-reflow phenomenon

Показатели Variables		Пациенты с высоким риском развития феномена «no-reflow», n = 13 High risk of no-reflow, n = 13	Пациенты с низким риском развития феномена «no-reflow», n = 27 Low risk of no-reflow, n = 27	p
Тип поражения коронарных артерий The number of diseased vessels	Однососудистое One-vessel	8 (61,5)	15 (55,6)	1,000
	Двухсосудистое Two-vessel	3 (23,1)	10 (37)	0,484
	Многососудистое Multivessel	2 (15,4)	2 (7,4)	0,584
Количество баллов по шкале Syntax SYNTAX score		14,3 ± 6,7	10,7 ± 5,5	0,094
Инфаркт-связанная коронарная артерия Infarction-associated coronary artery ПКА RCA ОВ/ВТК LCx/OM	ПМЖВ LAD	9 (69,2)	13 (48,1)	0,312
	3 (23,1)	9 (33,3)	0,716	
	1 (7,7)	5 (18,5)	0,643	
Степень коронарного тромбоза по шкале TTG TTG grade of coronary thrombosis	1	-	4 (14,8)	0,284
	-	1 (3,7)	1,000	
	2	-	2 (7,4)	1,000
	3	-	3 (11,1)	0,538
	4	13 (100)	17 (63)	0,016
Баллонная предилатация Balloon predilatation		6 (46,2)	4 (14,8)	0,052
Количество имплантированных стентов Number of stents implanted		1,0	1,2 ± 0,4	0,360
Стенты с антипролиферативным покрытием Number of antiproliferative coated stents implanted		11 (84,6)	25 (92,6)	0,584
Использованием ингибиторов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов Use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors		1 (7,7)	-	0,325

Примечание: ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь, ПКА – правая коронарная артерия, ОВ – огибающая ветвь, ВТК – ветвь тупого края.

Note: LAD – left anterior descending, RCA – right coronary artery, LCx – left circumflex artery, OM – obtuse marginal branch.

Таблица 3. Показатели реперфузии у пациентов в зависимости от риска развития феномена «no-reflow»

Table 3. Reperfusion characteristics in patients depending on the risk of developing no-reflow phenomenon

Показатели Variable	Пациенты с высоким риском развития феномена «no-reflow», n = 13 High risk of no-reflow, n = 13	Пациенты с низким риском развития феномена «no-reflow», n = 27 Low risk of no-reflow, n = 27	p
Финальный кровоток TIMI 3 Final blood flow TIMI 3	10 (76,9)	26 (96,3)	0,092
Миокардиальное свечение MBG 3 Myocardial blush grade 3	7 (53,8)	20 (74,1)	0,284
Ангиографический феномен «no-reflow» Angiographic no-reflow	6 (46,2)	3 (11,1)	0,038
Феномен «no-reflow» по данным миокардиальной контрастной ЭхоКГ Myocardial contrast echocardiography no-reflow	8 (61,5)	5 (18,5)	0,011

По результатам ROC-анализа (рис. 1) при оценке прогностической точности ранее разработанной шкалы в определении пациентов с феноменом «no-reflow» по данным миокардиальной контрастной ЭхоКГ, чувствительность составила 62%, специфичность – 85%, площадь под кривой (AUC) – 0,789 ($p = 0,003$), что, согласно экспертной шкале для значений AUC, соответствует хорошему качеству модели [10].

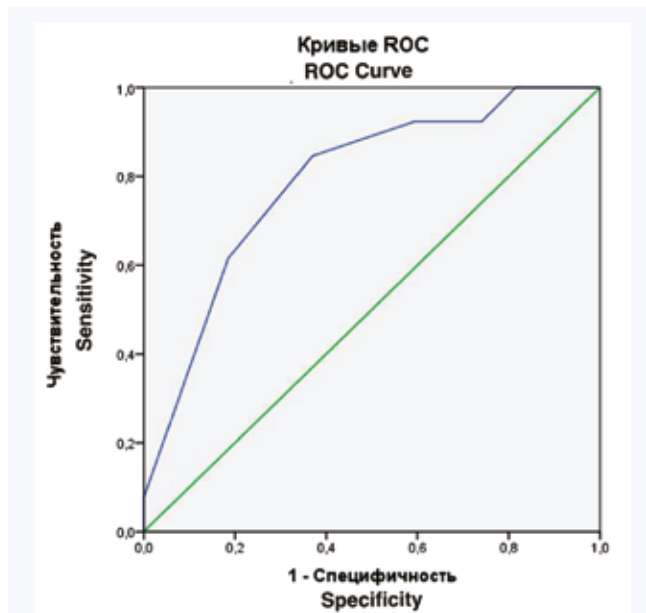


Рис. 1. Результаты ROC-анализа
Fig. 1. ROC analysis results

Обсуждение

Полученные в нашем исследовании результаты продемонстрировали, что использование шкалы (балльной системы) оценки риска развития феномена «no-reflow» позволяет с хорошей прогностической точностью определять нарушение процессов миокардиальной перфузии по данным контрастной ЭхоКГ. Нужно отметить, что в сравнении с ангиографической оценкой использование миокардиальной контрастной ЭхоКГ в качестве диагностического метода определения феномена «no-reflow» характеризовалось снижением показателя чувствительности шкалы с 70 до 62% [4]. Это является закономерным, так как миокардиальная контрастная ЭхоКГ является более чувствительной методикой в определении микроваскулярной обструкции. Так, в сравнении с ангиографической оценкой при проведении миокардиальной контрастной ЭхоКГ микроваскулярная обструкция чаще

определялась в группах пациентов как с высоким, так и с низким риском развития феномена «no-reflow».

Преимущества использования миокардиальной контрастной ЭхоКГ в определении феномена «no-reflow» были описаны в ряде исследований. В основном они связаны с тем, что восстановление кровотока TIMI 3 в инфаркт-связанной артерии, а также резолуция сегмента ST по данным электрокардиограммы не являются абсолютными маркерами восстановления миокардиальной перфузии [11, 12]. Кроме того, проведение миокардиальной контрастной ЭхоКГ позволяет оценить наличие микроваскулярной обструкции в динамике [13]. Это является важным, поскольку в ряде случаев микроваскулярная обструкция носит обратимый характер и может разрешаться через несколько часов после проведения ЧКВ [14].

Развитие состояния микроваскулярной обструкции у пациентов с ОИМпST характеризуется неблагоприятным прогнозом. Было показано, что развитие микроваскулярной обструкции, по данным МРТ, являлось независимым предиктором годичной летальности и прогрессирования сердечной недостаточности [15]. У пациентов с нарушениями миокардиальной перфузии, по данным контрастной эхокардиографии, через 5 лет наблюдения определялось снижение сократительной функции миокарда ЛЖ и увеличение частоты летальности. Важно подчеркнуть, что у всех этих больных после проведения ЧКВ определялся коронарный кровоток TIMI3 [16].

Прогнозирование риска развития микроваскулярной обструкции у пациентов с ОИМпST является важной клинической задачей. Было установлено, что развитие феномена «no-reflow» сложно поддается коррекции. Основные усилия должны быть направлены на предупреждение развития этого осложнения [17]. На сегодняшний день наиболее эффективным методом профилактики и лечения феномена «no-reflow» можно считать использование блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. Однако их рутинное применение не имеет доказанной эффективности и сопровождается увеличением частоты геморрагических осложнений [1]. Таким образом, выявление пациентов высокого риска и превентивное использование у них препаратов этой группы потенциально позволило бы снизить риски развития микроваскулярной обструкции. Однако эффективность и безопасность такого подхода требует подтверждения в клинических исследованиях.

Выводы

Использование шкалы (балльной оценки) персонализированного риска развития феномена «no-reflow», разработанной на основе ангиографических критериев, позволяет с хорошей прогностической точностью выявлять пациентов с высоким риском развития нарушений миокардиальной перфузии по данным контрастной ЭхоКГ.

Литература

1. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2019;40(2):87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394.
2. Szummer K., Wallentin L., Lindhagen L., Alfredsson J., Erlinge D., Held C. et al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: Experiences from the SWEDEHEART registry 1995–2014. *Eur. Heart J.* 2017;38(41):3056–3065. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx515.
3. Kloner R.A., King K.S., Harrington M. No-reflow phenomenon in heart and brain. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2018;315(3):550–562. DOI: 10.1152/ajpheart.00183.2018.
4. Бессонов И.С., Кузнецов В.А., Горбатенко Е.А., Сапожников С.С., Дьякова А.О., Зырянов И.П. и др. Шкала оценки риска феномена no-reflow при чрескожных коронарных вмешательствах у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2020;24(3):68. DOI: 10.21688/1681-3472-2020-3S-68-76.
5. Бессонов И.С., Дьяков С.М. Калькулятор расчета риска возникновения феномена «no-reflow». Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2020661255, 21.09.2020.

6. Senior R., Becher H., Monaghan M., Agati L., Zamorano J., Vanoverschelde J.L. et al. Clinical practice of contrast echocardiography: recommendation by the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) 2017. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2017;18(11):1205–1205af. DOI: 10.1093/ehjci/jex182.
7. Antman E.M., Cohen M., Bernink P.J., McCabe C.H., Horacek T., Papuchis G. et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284(7):835–842. DOI: 10.1001/jama.284.7.835.
8. Van 't Hof A.W., Liem A., Suryapranata H., Hoorntje J.C., de Boer M.J., Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Circulation*. 1998;97(23):2302–2306. DOI: 10.1161/01.cir.97.23.2302.
9. Gibson C.M., de Lemos J.A., Murphy S.A., Marble S.J., McCabe C.H., Cannon C.P. et al. Combination therapy with abciximab reduces angiographically evident thrombus in acute myocardial infarction: A TIMI 14 substudy. *Circulation*. 2001;103(21):2550–2554. DOI: 10.1161/01.cir.103.21.2550.
10. Kamarudin A.N., Cox T., Kolamunnage-Dona R. Time-dependent ROC curve analysis in medical research: Current methods and applications. *BMC Med. Res. Methodol.* 2017;17(1):53. DOI: 10.1186/s12874-017-0332-6.
11. Durante A., Laricchia A., Benedetti G., Esposito A., Margonato A., Rimoldi O. et al. Identification of high-risk patients after st-segment-elevation myocardial infarction: comparison between angiographic and magnetic resonance parameters. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2017;10(6):e005841. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005841.
12. Криночкин Д.В., Бессонов И.С., Кузнецов В.А., Ярославская Е.И., Такканд А.Г. Контрастная эхокардиография с оценкой миокардиальной перфузии в диагностике феномена «no-reflow» у пациента с острым инфарктом миокарда. *Атеросклероз*. 2019;15(2):52–58. DOI: 10.15372/ATER20190208.
13. Lindner J.R. Microvascular impairment after myocardial infarction: It is not just about obstruction. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2020;13(6):e011083. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.120.011083.
14. Kloner R.A. The importance of no-reflow/microvascular obstruction in the STEMI patient. *Eur. Heart J.* 2017;38(47):3511–3513. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx288.
15. De Waha S., Patel M.R., Granger C.B., Ohman E.M., Maehara A., Eitel I. et al. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials. *Eur. Heart J.* 2017;38(47):3502–3510. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx414.
16. Xie F., Qian L., Goldsweig A., Xu D., Porter T.R. Event-free survival following successful percutaneous intervention in acute myocardial infarction depends on microvascular perfusion. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2020;13(6):e010091. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.119.010091.
17. Niccoli G., Kharbada R.K., Crea F., Banning A.P. No-reflow: Again prevention is better than treatment. *Eur. Heart J.* 2010;31(20):2449–2455. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq299.

References

1. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2019;40(2):87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394.
2. Szummer K., Wallentin L., Lindhagen L., Alfredsson J., Erlinge D., Held C. et al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: Experiences from the SWEDEHEART registry 1995–2014. *Eur. Heart J.* 2017;38(41):3056–3065. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx515.
3. Kloner R.A., King K.S., Harrington M. No-reflow phenomenon in heart and brain. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2018;315(3):550–562. DOI: 10.1152/ajpheart.00183.2018.
4. Bessonov I.S., Kuznetsov V.A., Gorbatenko E.A., Sapozhnikov S.S., Dyakova A.O., Zyrianov I.P. et al. Development of a risk score for no-reflow phenomenon after percutaneous coronary interventions in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulatory Pathology and Cardiac Surgery*. 2020;24(3):68. (In Russ.). DOI: 10.21688/1681-3472-2020-3S-68-76.
5. Bessonov I.S., Dyachkov S.M. Risk calculator for the “no-reflow” phenomenon. Certificate of registration of a computer program 2020661255, 21.09.2020. (In Russ.).
6. Senior R., Becher H., Monaghan M., Agati L., Zamorano J., Vanoverschelde J.L. et al. Clinical practice of contrast echocardiography: recommendation by the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) 2017. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2017;18(11):1205–1205af. DOI: 10.1093/ehjci/jex182.
7. Antman E.M., Cohen M., Bernink P.J., McCabe C.H., Horacek T., Papuchis G. et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284(7):835–842. DOI: 10.1001/jama.284.7.835.
8. Van 't Hof A.W., Liem A., Suryapranata H., Hoorntje J.C., de Boer M.J., Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Circulation*. 1998;97(23):2302–2306. DOI: 10.1161/01.cir.97.23.2302.
9. Gibson C.M., de Lemos J.A., Murphy S.A., Marble S.J., McCabe C.H., Cannon C.P. et al. Combination therapy with abciximab reduces angiographically evident thrombus in acute myocardial infarction: A TIMI 14 substudy. *Circulation*. 2001;103(21):2550–2554. DOI: 10.1161/01.cir.103.21.2550.
10. Kamarudin A.N., Cox T., Kolamunnage-Dona R. Time-dependent ROC curve analysis in medical research: Current methods and applications. *BMC Med. Res. Methodol.* 2017;17(1):53. DOI: 10.1186/s12874-017-0332-6.
11. Durante A., Laricchia A., Benedetti G., Esposito A., Margonato A., Rimoldi O. et al. Identification of high-risk patients after st-segment-elevation myocardial infarction: comparison between angiographic and magnetic resonance parameters. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2017;10(6):e005841. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005841.
12. Krinochkin D.V., Bessonov I.S., Kuznetsov V.A., Yaroslavskaya E.I., Takkand A.G. Contrast echocardiography with assessment of myocardial perfusion in diagnostics of no-reflow phenomenon in a patient with acute myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2019;15(2):52–58. (In Russ.). DOI: 10.15372/ATER20190208.
13. Lindner J.R. Microvascular impairment after myocardial infarction: It is not just about obstruction. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2020;13(6):e011083. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.120.011083.
14. Kloner R.A. The importance of no-reflow/microvascular obstruction in the STEMI patient. *Eur. Heart J.* 2017;38(47):3511–3513. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx288.
15. De Waha S., Patel M.R., Granger C.B., Ohman E.M., Maehara A., Eitel I. et al. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials. *Eur. Heart J.* 2017;38(47):3502–3510. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx414.
16. Xie F., Qian L., Goldsweig A., Xu D., Porter T.R. Event-free survival following successful percutaneous intervention in acute myocardial infarction depends on microvascular perfusion. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2020;13(6):e010091. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.119.010091.
17. Niccoli G., Kharbada R.K., Crea F., Banning A.P. No-reflow: Again prevention is better than treatment. *Eur. Heart J.* 2010;31(20):2449–2455. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq299.

Информация о вкладе авторов

Бессонов И.С., Криночкин Д.В. – концепция исследования, разработка протокола.

Бессонов И.С., Криночкин Д.В. – сбор данных.

Бессонов И.С., Криночкин Д.В., Зырянов И.П., Шадрин А.А. – анализ и интерпретация результатов исследования, написание статьи.

Information on author contributions

Bessonov I.S. and Krinochkin D.V. – development of research concept and protocol.

Bessonov I.S. and Krinochkin D.V. – data collection.

Bessonov I.S., Krinochkin D.V., Zyrianov I.P., and Shadrin A.A. – analysis and interpretation of research results and writing the manuscript.

Сведения об авторах

Бессонов Иван Сергеевич, канд. мед. наук, заведующий лабораторией рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-0578-5962.

E-mail: IvanBessnv@gmail.com.

Криночкин Дмитрий Владиславович, канд. мед. наук, заведующий отделением ультразвуковой диагностики, старший научный сотрудник, лаборатория инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4993-056X.

E-mail: krin@cardio.tmn.ru.

Шадрин Артем Алексеевич, лаборант-исследователь, лаборатория рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-9759-9969.

E-mail: shadrin_artem_97@bk.ru.

Зырянов Игорь Павлович, канд. мед. наук, заведующий отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения № 1, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4346-6671.

E-mail: zip@infarkta.net.

 **Шадрин Артем Алексеевич**, e-mail: shadrin_artem_97@bk.ru.

Information about the authors

Ivan S. Bessonov, Cand. Sci. (Med.), Head of Interventional Cardiology Laboratory, Scientific Department of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-0578-5962.

E-mail: IvanBessnv@gmail.com.

Dmitriy V. Krinochkin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Ultrasound Diagnostics. Senior Research Scientist, Instrumental Diagnostics Laboratory, Scientific Department of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-4993-056X.

E-mail: krin@cardio.tmn.ru.

Artem A. Shadrin, Clinical Research Assistant, Interventional Cardiology Laboratory, Scientific Department of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID: 0000-0001-9759-9969.

E-mail: Shadrin_artem_97@bk.ru.

Igor P. Zyrianov, Cand. Sci. (Med.), Head of X-ray Surgery Diagnostic and Treatment Department, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID: 0000-0003-4346-6671.

E-mail: zip@infarkta.net.

 **Artem A. Shadrin**, e-mail: Shadrin_artem_97@bk.ru.

Received January 04, 2022

Поступила 04.01.2022



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-65-73>
УДК 616.132.13-77-089.168.1-06

Предикторы ранних осложнений после протезирования восходящей аорты

Б.Н. Козлов¹, Д.С., Панфилов¹, Э.Л. Сондуев¹, В.Л. Лукинов²

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Институт вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения Российской академии наук, 630090, Российская Федерация, Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 6

Аннотация

Цель исследования: определить предикторы неблагоприятного течения раннего послеоперационного периода после реконструктивного хирургического лечения аневризм восходящего отдела аорты.

Материал и методы. В анализ был включен 151 пациент с аневризмой восходящей аорты, которым была выполнена ограниченная или расширенная резекция восходящего отдела аорты. В качестве неблагоприятных исходов были отобраны: послеоперационный делирий, дыхательная недостаточность, кровотечение, полиорганная недостаточность и госпитальная летальность. Выявление предикторов неблагоприятных клинических событий осуществляли построением однофакторных и многофакторных моделей логистических регрессий.

Результаты. Значимыми предикторами ранних осложнений и летальности после протезирования восходящей аорты были: женский пол, фибрилляция предсердий, низкая скорость клубочковой фильтрации, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), усложнение реконструкции корня аорты, синдром полиорганной недостаточности, длительность сердечного ареста и всей операции, а также реоперации по поводу кровотечения.

Выводы. Факторами риска осложненного течения раннего послеоперационного периода после протезирования восходящей аорты являются сниженная исходная функция почек, фибрилляция предсердий, женский пол, увеличение объема проксимальной аортальной реконструкции, увеличение длительности сердечного ареста и операции.

Ключевые слова:	восходящая аорта, протезирование аорты, предикторы, делирий, госпитальная летальность.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 178 от 20.11.2018 г.).
Для цитирования:	Козлов Б.Н., Панфилов Д.С., Сондуев Э.Л., Лукинов В.Л. Предикторы ранних осложнений после протезирования восходящей аорты. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(2):65–73. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-65-73 .

Predictors of early adverse events after ascending aortic replacement

Boris N. Kozlov¹, Dmitri S. Panfilov¹, Erdeni L. Sonduev¹, Vitali L. Lukinov²

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 6, Ac. Lavrentieva ave., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

Abstract

Objective. The aim of this study was to identify predictors of adverse events after ascending aortic replacement for the aortic aneurysms in the early postoperative period.

Material and Methods. The analysis included 151 patients with ascending aortic aneurysm who underwent non-hemiarch or

✉ Сондуев Эрдэни Леонидович, e-mail: erdeniooo@mail.ru.

hemiarch repair. The following adverse outcomes were selected: postoperative delirium, respiratory failure, bleeding, multiple organ dysfunction syndrome, and in-hospital mortality. Predictors of adverse clinical events were identified by constructing uni- and multivariate logistic regression.

Results. Significant predictors of early outcomes and mortality after ascending aortic replacement were as follows: female gender, atrial fibrillation, low glomerular filtration rate, chronic obstructive pulmonary disease, aortic root repair, multiple organ dysfunction, duration of cardiac arrest, operation time, and reoperation for bleeding.

Conclusions. The risk factors of adverse outcomes after ascending aortic replacement were decreased kidney function, atrial fibrillation, female gender, aortic root repair, and increased duration of cardiac arrest and operation time.

Keywords:	ascending aorta, aortic replacement, predictors, delirium, hospital mortality.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Cardiology Research Institute of Tomsk NRMC (protocol No. 178 from 20.11.2018).
For citation:	Kozlov B.N., Panfilov D.S., Sonduev E.L., Lukinov V.L. Predictors of early adverse events after ascending aortic replacement. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(2):65–73. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-65-73 .

Введение

Аортальная хирургия является одним из высокотехнологичных вмешательств в сердечно-сосудистой хирургии. В последние годы в связи с совершенствованием хирургической техники, перфузиологического и анестезиологического обеспечения результаты операции на восходящей аорте значительно улучшились [1, 2]. Несмотря на это, сохраняются риски развития неврологических, дыхательных, почечных осложнений и госпитальной летальности после реконструкции грудной аорты [3].

Степень риска неблагоприятных исходов неодинакова для каждого конкретного пациента [3]. Понимание значимости факторов, которые могут оказать влияние на частоту развития осложнений и летальности, априори важно. Однако в современной литературе данный вопрос изучен в недостаточной степени. Таким образом, остается потребность в поиске новых путей профилактики послеоперационных осложнений, в числе которых выявление их предикторов.

Цель исследования: определить предикторы неблагоприятного течения раннего послеоперационного периода после реконструктивного хирургического лечения аневризм восходящего отдела аорты.

Материал и методы

В исследование был включен 151 пациент, которые перенесли плановую ограниченную или расширенную резекцию восходящего отдела аорты в период с января 2008 г. по декабрь 2018 г. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом и проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией. Все пациенты подписали информированное согласие.

Реконструктивную операцию на аорте во всех случаях выполняли из срединной стернотомии. Ограниченное протезирование восходящей аорты («non-hemiarch») с формированием дистального анастомоза на 23 см проксимальнее брахиоцефального ствола с наложением аортального зажима выполняли в условиях искусственного кровообращения и нормотермии. Расширенное протезирование восходящей аорты с формированием «открытого дистального анастомоза» («hemiarch») выполняли в условиях умеренной гипотермии, циркуляторного ареста с

унилатеральной антеградной перфузией головного мозга через брахиоцефальный ствол. Оперативная техника и обеспечение операции представлены нами ранее [4].

Исходные характеристики пациентов приведены в таблице 1.

Таблица 1. Демографические и предоперационные характеристики
Table 1. Demographic and preoperative data

Показатели Variables	Non-hemiarch (n = 40)	Hemiarch (n = 111)	p
Возраст, лет Age, years	55 [49,3; 62,3]	59 [52; 66]	0,147
Мужской пол, n (%) Male, n (%)	33 (82,5)	78 (70,3)	0,149
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	26,2 [24; 30,3]	26,5 [24; 30,5]	0,610
Артериальная гипертензия, n (%) Hypertension, n (%)	23 (57,5)	72 (64,8)	0,448
ИБС, n (%) CAD, n (%)	7 (17,5)	27 (24,3)	0,508
ПИКС, n (%) History of MI, n (%)	3 (7,5)	9 (8,1)	> 0,999
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%) History of stroke, n (%)	3 (7,5)	5 (4,5)	0,437
ХОБЛ, n (%) COPD, n (%)	4 (10)	9 (8,1)	0,746
Сахарный диабет, n (%) Diabetes mellitus, n (%)	0	6 (5,4)	0,342
БАК, n (%) BAV, n (%)	31 (77,5)	89 (80,2)	0,826
Фибрилляция предсердий, n (%) Atrial fibrillation, n (%)	7 (17,5)	15 (13,5)	0,603
СКФ, мл/мин/1,73 м ² Glomerular filtration rate, mL/min/1.73 m ²	85,5 [72; 107,3]	86,5 [71; 106,5]	0,758
Фракция выброса ЛЖ, % LV Ejection fraction, %	62 [55; 66]	62 [53;64,5]	0,363
Диаметр восходящей аорты Diameter of the ascending aorta			
Корень аорты, мм Aortic root, mm	51 [43,5; 55]	44 [40; 48]	0,002

Окончание табл. 3
 End of table 3

Показатели Variables	Non-hemiarch (n = 40)	Hemiarch (n = 111)	p
Восходящая аорта, мм Ascending aorta, mm	51 [47,5; 57,5]	51 [48; 55]	0,458
Проксимальная часть дуги аорты, мм Proximal part of the aortic arch, mm	35 [32; 38,5]	39 [33; 41]	< 0,001

Примечание: БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЛЖ – левый желудочек, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Note: BAV – bicuspid aortic valve; CAD – coronary artery disease; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; LV – left ventricular; MI – myocardial infarction.

Проведен однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ параметров с целью выявления предикторов неблагоприятных клинических событий раннего послеоперационного периода у пациентов после протезирования восходящей аорты.

Неблагоприятные исходы были определены как возникновение любого из следующих событий: послеоперационный делирий, продленная вентиляция легких (более 48 ч), послеоперационные кровотечения, требующие реоперации, синдром полиорганной недостаточности, госпитальная летальность.

В качестве потенциальных факторов риска были рассмотрены переменные до-, интра- и послеоперационного периода.

Предоперационные факторы: антропометрические данные (возраст, пол, рост, вес), фоновая патология (артериальная гипертензия, ИБС, ПИКС, инсульт в анамнезе, ХОБЛ, нарушения ритма сердца, сахарный диабет), лабораторные показатели (уровень гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов, мочевины, креатинина крови, СКФ), эхографические параметры (ФВ ЛЖ, компетенция сердечных клапанов) и аорто-ассоциированные параметры (размеры аорты на разных уровнях измерения).

Интраоперационные факторы: временные характеристики операции (длительность оперативного вмешательства, искусственного кровообращения, сердечного и циркуляторного ареста), сочетанные кардиохирургические вмешательства (клапансберегающие процедуры, протезирование аортального клапана, аорто-коронарное шунтирование).

Послеоперационные факторы: объем трансфузии компонентов крови (эритроцитарная масса, свежемороженая плазма, тромбоконцентрат), ранние осложнения (делирий, инфаркт миокарда, продленная искусственная вентиляция легких (ИВЛ), реоперация по поводу кровотечения, острое послеоперационное повреждение почек, синдром полиорганной недостаточности), лабораторные показатели (уровень гемоглобина, гематокрита, креатинина на следующие сутки после операции).

Дихотомические категориальные показатели представлены абсолютными (n) и относительными (%) частотами встречаемости. Количественные показатели представлены медианой (Me) и интерквартильным промежутком [Q1; Q3]. Для оценки статистической значимости различий количественных показателей в группах

применяли критерий Манна – Уитни. Категориальные показатели в группах сравнивали по χ^2 -критерию Пирсона. Выявление предикторов негативных клинических событий выполняли с помощью построения моделей логистической регрессии. Предварительно строили однофакторные модели для выявления отдельных предикторов. В многофакторные модели включали неколлинеарные предикторы неблагоприятных послеоперационных событий из однофакторных моделей. Различия показателей в группах считали статистически значимыми, если уровень значимости $p < 0,05$. Статистический анализ данных был выполнен в программной среде Rstudio 3.3.1 (RStudio, США).

Ввиду малого числа событий метод логистической регрессии был ограничен для выявления предикторов следующих событий: инфаркт миокарда, острое послеоперационное повреждение почек (в обеих группах), синдром полиорганной недостаточности и госпитальная летальность (в группе «hemiarch»).

Результаты

В таблице 2 представлены результаты раннего послеоперационного периода. В группах «non-hemiarch» и «hemiarch» не было получено статистически значимых различий по частоте развития послеоперационного делирия (6 (15%) против 9 (8,1%); $p = 0,226$), инфаркта миокарда (3 (7,5%) против 1 (0,9%); $p = 0,057$), продленной вентиляции легких (6 (15%) против 9 (8,1%); $p = 0,226$) и острого повреждения почек (3 (7,5%) против 2 (2,7%); $p = 0,05$) соответственно. Была отмечена значимо большая потребность в реоперациях по поводу кровотечения в группе «non-hemiarch» (8 (20%) против 6 (5,4%); $p = 0,011$). Госпитальная летальность в группе «non-hemiarch» составила 5 (12,5%) случаев, а в группе «hemiarch» – 3 (2,7) случая ($p = 0,031$). Причинами смерти на госпитальном этапе в группе «non-hemiarch» были инфаркт миокарда (3 случая), полиорганная недостаточность (2 случая), в группе «hemiarch» – инфаркт миокарда, полиорганная недостаточность и сердечная недостаточность (по одному случаю).

Таблица 2. Ранний послеоперационный период после операции «non-hemiarch» и «hemiarch»

Table 2. Early postoperative period after non-hemiarch and hemiarch repair

Показатели Variables	Non-hemiarch (n = 40)	Hemiarch (n = 111)	p
Инсульт, n (%) Stroke, n (%)	0	0	>0,999
Делирий, n (%) Delirium, n (%)	6 (15)	9 (8,1)	0,226
Инфаркт миокарда, n (%) Myocardial infarction, n (%)	3 (7,5)	1 (0,9)	0,057
Продленная ИВЛ, n (%) Prolonged IMV, n (%)	6 (15)	9 (8,1)	0,226
Острое повреждение почек, n (%) Acute kidney injury, n (%)	3 (7,5)	3 (2,7)	0,182
Реоперация по поводу кровотечения, n (%) Reoperation for bleeding, n (%)	8 (20)	6 (5,4)	0,011
Госпитальная летальность, n (%) Hospital mortality, n (%)	5 (12,5)	3 (2,7)	0,031

Предикторы неблагоприятных послеоперационных событий ограниченной резекции восходящей аорты (non-hemiarch)

Значимыми предикторами развития послеоперационного делирия, равно как и продленной вентиляции легких, в однофакторной модели были нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (ОШ 16,5; 95% ДИ 1,31408,16; $p = 0,036$), реоперация по поводу кровотечения (ОШ 15; 95% ДИ 2,24–139,15; $p = 0,008$), фибрилляция предсердий (ОШ 7,5; 95% ДИ 1,085–5,87; $p = 0,039$), уровень гематокрита при поступлении (ОШ 0,71; 95% ДИ 0,44–0,92; $p = 0,045$), уровень гемоглобина при поступлении (ОШ 0,95; 95% ДИ 0,89–1; $p = 0,048$). В оптимальной многофакторной моде-

ли выявлены статистически значимые мультипликативные предикторы послеоперационного делирия: нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (ОШ 17,53; 95% ДИ 1,035–37,17; $p = 0,053$) и фибрилляция предсердий (ОШ 10,71; 95% ДИ 1,18–118,38; $p = 0,036$), таблица 3.

Статистически значимыми факторами риска ревизию раны по поводу кровотечения в однофакторной модели были объем кровопотери (ОШ 1,004; 95% ДИ 1,001–1,008; $p = 0,033$), продолжительность операции (ОШ 1,01; 95% ДИ 1,00–1,02; $p = 0,045$) и уровень гемоглобина при поступлении (ОШ 0,94; 95% ДИ 0,88–0,99; $p = 0,025$). В многофакторной модели логистической регрессии не выявлены статистически значимые мультипликативные предикторы (табл. 4).

Таблица 3. Модели логистической регрессии делирия и продленной вентиляции легких у пациентов после операции «non-hemiarch»
Table 3. Logistic regression models of delirium and prolonged mechanical ventilation in patients after non-hemiarch repair

Ковариата Covariate	ОШ [95% ДИ] OR [95% CI]	p	ОШ [95% ДИ] OR [95% CI]		ОШ [95% ДИ] OR [95% CI]	p
	Однофакторная модель Univariate model		Полная многофакторная модель Full multifactor model		Оптимальная многофакторная модель Optimal multifactor model	
Реоперация (кровотечение) Reoperation (bleeding)	15 [2,24; 139,15]	0,008	–	–	–	–
Нарушения мозгового кровообращения в анамнезе History of stroke	16,5 [1,31; 408,16]	–	22,56 [1,03; 857,03]	0,052	17,53 [1,03; 537,17]	0,053
Фибрилляция предсердий Atrial fibrillation	7,5 [1,08; 55,87]	0,039	10,49 [0,99; 145,57]	0,052	10,71 [1,18; 118,38]	0,036
Гематокрит при поступлении Hematocrit at hospital admission	0,71 [0,44; 0,92]	0,045	–	–	–	–
Гемоглобин при поступлении Hemoglobin at hospital admission	0,95 [0,89; 1]	0,048	–	–	–	–

Таблица 4. Модели логистической регрессии реоперации по поводу кровотечения у пациентов после операции «non-hemiarch»
Table 4. Logistic regression of reoperation for bleeding in patients after non-hemiarch repair

Ковариата Covariate	ОШ [95% ДИ] OR [95% CI]	p	ОШ [95% ДИ] OR [95% CI]	p	ОШ [95% ДИ] OR [95% CI]	p
	Однофакторная модель Univariate model		Полная многофакторная модель Full multifactor model		Оптимальная многофакторная модель Optimal multifactor model	
Гемоглобин при поступлении Hemoglobin at hospital admission	0,94 [0,88; 0,99]	0,025	–	–	–	–
Объем кровопотери после операции Blood loss after surgery	1,004 [1,001; 1,008]	0,033	–	–	–	–
Продолжительность операции Operation time	1,01 [1; 1,02]	0,045	–	–	–	–

Независимыми значимыми факторами риска, влияющими на развитие полиорганной недостаточности в однофакторной модели, были исходно низкая скорость клубочковой фильтрации (ОШ 0,90; 95% ДИ 0,79–0,97; $p = 0,036$), реоперации по поводу кровотечения (ОШ 9; 95% ДИ 1,22–83,48; $p = 0,033$), инфаркт миокарда (ОШ 22,67; 95% ДИ 1,72–587,35; $p = 0,022$), продленная вентиляция легких (ОШ 22,67; 95% ДИ 1,72–587,35; $p = 0,022$), острое послеоперационное повреждение почек (ОШ 22,67; 95% ДИ 1,72–587,35; $p = 0,022$). В многофакторных моделях логистической регрессии не выявлены статистически значимые мультипликативные предикторы полиорганной недостаточности (табл. 5).

Статистически значимыми предикторами госпитальной летальности в однофакторной модели среди до- и ин-

траоперационных факторов были: женский пол (ОШ 0,09; 95% ДИ 0,01–0,66; $p = 0,020$), низкая скорость клубочковой фильтрации (ОШ 0,90; 95% ДИ 0,81–0,97; $p = 0,025$), стеноз аортального клапана (ОШ 2,4; 95% ДИ 1,02–6,26; $p = 0,048$), ХОБЛ (ОШ 11; 95% ДИ 1,03–127,12; $p = 0,040$), длительность сердечного ареста (ОШ 1,03; 95% ДИ 11,05; $p = 0,025$), среди послеоперационных факторов были синдром полиорганной недостаточности (ОШ 136; 95% ДИ 10,55–490,72; $p = 0,001$), продленная вентиляция легких (ОШ 22,67; 95% ДИ 1,72–587,35; $p = 0,022$), острое послеоперационное повреждение почек (ОШ 22,67; 95% ДИ 1,72–587,35; $p = 0,022$). В многофакторной регрессионной модели независимым статистически значимым фактором риска стал синдром полиорганной недостаточности (ОШ 319,82; 95% ДИ 7,531–4531,94; $p = 0,016$), таблица 6.

Таблица 5. Модели логистической регрессии полиорганной недостаточности у пациентов после операции «non-hemiarch»

Table 5. Logistic regression of multiple organ failure in patients after non-hemiarch repair

Ковариата Covariate	ОШ [95% ДИ] OR [95% CI]	<i>p</i>	ОШ [95% ДИ] OR [95% CI]	<i>p</i>	ОШ [95% ДИ] OR [95% CI]	<i>p</i>
	Однофакторная модель Univariate model		Полная многофакторная модель Full multifactor model		Оптимальная многофакторная модель Optimal multifactor model	
Инфаркт миокарда Myocardial infarction	22,67 [1,72; 587,35]	0,022	–	–	–	–
Продленная ИВЛ (> 48 ч) Prolonged IMV (> 48 hours)	22,67 [1,72; 587,35]	0,022	–	–	–	–
Острое послеоперационное повреждение почек Acute kidney injury	22,67 [1,72; 587,35]	0,022	–	–	–	–
Реоперация (кровотечение) Reoperation (bleeding)	9 [1,22; 83,48]	0,033	–	–	–	–
Скорость клубочковой фильтрации Glomerular filtration rate	0,9 [0,79; 0,97]	0,036	–	–	–	–

Таблица 6. Модели логистической регрессии госпитальной летальности у пациентов после операции «non-hemiarch»

Table 6. Logistic regression of hospital mortality in patients after non-hemiarch repair

Ковариата Covariate	ОШ [95% ДИ] OR [95% CI]	<i>p</i>	ОШ [95% ДИ] OR [95% CI]	<i>p</i>	ОШ [95% ДИ] OR [95% CI]	<i>p</i>
	Однофакторная модель Univariate model		Полная многофакторная модель Full multifactor model		Оптимальная многофакторная модель Optimal multifactor model	
Синдром полиорганной недостаточности Multiple organ failure	136 [10,5; 5490,72]	0,001	319,82 [7,53; 14531,94]	0,038	319,82 [7,53; 14531,94]	0,038
Женский пол Female gender	0,09 [0,01; 0,66]	0,020	–	–	–	–
Продленная ИВЛ (> 48 ч) Prolonged IMV (>48 hours)	22,67 [1,72; 587,35]	0,022	–	–	–	–
Острое повреждение почек Acute kidney injury	22,67 [1,72; 587,35]	0,022	–	–	–	–
Продолжительность сердечного ареста Cardiac arrest time	1,03 [1; 1,05]	0,024	1,04 [1; 1,15]	0,111	1,04 [1; 1,15]	0,111
СКФ GFR	0,9 [0,81; 0,97]	0,025	–	–	–	–
ХОБЛ COPD	11 [1,03; 127,12]	0,040	–	–	–	–
Стеноз АК Aortic valve stenosis	2,4 [1,02; 6,26]	0,048	–	–	–	–

Примечание: ИВЛ – искусственная вентиляция легких; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Note: IMV – invasive mechanical ventilation; GFR – glomerular filtration rate; COPD – chronic obstructive pulmonary disease.

Предикторы неблагоприятных послеоперационных событий расширенной резекции восходящей аорты (hemiarch)

Как показано в таблице 7, предикторами послеоперационного делирия после операции «hemiarch» в однофакторной модели были низкая скорость клубочковой фильтрации (ОШ 0,94; 95% ДИ 0,89–0,98; *p* = 0,011), уровень гипотермии (ОШ 0,14; 95% ДИ 0,02–1,15; *p* = 0,041) и полиорганная недостаточность (ОШ 494,54; 95% ДИ 6,24–267209,04; *p* = 0,014). В многофакторной модели в качестве предикторов были выявлены низкая скорость клубочковой фильтрации (ОШ 0,92; 95% ДИ 0,84–0,98; *p* = 0,026), уровень гипотермии (ОШ 0,06; 95% ДИ 0,0082; *p* = 0,031) и полиорганная недостаточность (ОШ 494,54; 95% ДИ 6,24–267209,04; *p* = 0,014).

Статистически значимыми факторами, влияющими на продленную вентиляцию легких в однофакторной мо-

дели, явились продолжительность операции (ОШ 1,01; 95% ДИ 11,02; *p* = 0,003), продолжительность сердечного ареста (ОШ 1,01; 95% ДИ 11,03; *p* = 0,010), длительность искусственного кровообращения (ИК) (ОШ 1,01; 95% ДИ 11,03; *p* = 0,016), диаметр проксимальной части дуги аорты (ОШ 1,16; 95% ДИ 1,03–1,32; *p* = 0,016), усложнение проксимальной аортальной реконструкции (ОШ 10,86; 95% ДИ 2,27–51,31; *p* = 0,002), объем кровопотери (ОШ 1,0009; 95% ДИ 1,000–21,002; *p* = 0,019), объем трансфузии свежезамороженной плазмы (ОШ 1,32; 95% ДИ 1,09–1,63; *p* = 0,005), объем трансфузии эритроцитарной массы (ОШ 1,23; 95% ДИ 1,01–1,54; *p* = 0,039) и уровень гипотермии (ОШ 0,06; 95% ДИ 0,01–0,38; *p* = 0,002).

В многофакторной регрессионной модели независимыми факторами риска послеоперационного делирия были сложная реконструкция корня аорты (ОШ 97,6; 95% ДИ 4,09–25454,04; *p* = 0,030) и фибрилляция предсердий (ОШ 110,1; 95% ДИ 4,56–21406,42; *p* = 0,022), таблица 8.

Таблица 7. Модели логистической регрессии послеоперационного делирия после операции «hemiarch»

Table 7. Logistic regression of delirium in patients after hemiarch repair

Ковариата Covariate	ОШ [95% ДИ] OR [95% CI]	<i>p</i>	ОШ [95% ДИ] OR [95% CI]	<i>p</i>	ОШ [95% ДИ] OR [95% CI]	<i>p</i>
	Однофакторная модель Univariate model		Полная многофакторная модель Full multifactor model		Оптимальная многофакторная модель Optimal multifactor model	
СКФ GFR	0,94 [0,89; 0,98]	0,011	0,9 [0,8; 0,97]	0,027	0,92 [0,84; 0,98]	0,026
Гипотермия Hypothermia	0,14 [0,02; 1,15]	0,041	0,03 [0; 0,73]	0,042	0,06 [0; 0,82]	0,031
Возраст Age	1,08 [1; 1,19]	0,081	–	–	–	–
Синдром полиорганной недостаточности Multiple organ failure	12,62 [0,47; 340,42]	0,083	957,97 [7,81; 1752537,51]	0,018	494,54 [6,24; 267209,04]	0,014

Таблица 8. Модели логистической регрессии продленной вентиляции легких после операции «hemiarch»

Table 8. Logistic regression of prolonged mechanical ventilation in patients after hemiarch repair

Ковариата Covariate	ОШ [95% ДИ] OR [95% CI]	<i>p</i>	ОШ [95% ДИ] OR [95% CI]	<i>p</i>	ОШ [95% ДИ] OR [95% CI]	<i>p</i>
	Однофакторная модель Univariate model		Полная многофакторная модель Full multifactor model		Оптимальная многофакторная модель Optimal multifactor model	
Гипотермия Hypothermia	0,06 [0,01; 0,38]	0,002	0,01 [0; 0,55]	0,084	0,01 [0; 0,54]	0,055
Клапансберегающая процедура Valve sparing operation	10,86 [2,27; 51,31]	0,002	247,33 [4,81; 2804562]	0,071	97,6 [4,09; 25454,04]	0,030
Продолжительность операции Operation time	1,01 [1; 1,02]	0,003	1,01 [1; 1,02]	0,108	1,01 [1; 1,02]	0,093
Трансфузия СЗП Transfusion of FFP	1,32 [1,09; 1,63]	0,005	–	–	–	–
Продолжительность сердечного ареста Cardiac arrest time	1,01 [1; 1,03]	0,010	–	–	–	–
Размер проксимальной части дуги аорты до операции The size of the proximal part of the aortic arch	1,16 [1,03; 1,32]	0,016	–	–	–	–
Время ИК CPB time	1,01 [1; 1,03]	0,018	–	–	–	–
Объем кровопотери Blood loss	1 [1; 1]	0,019	–	–	–	–
Трансфузия эритроцитарной массы Transfusion of red blood cells	1,23 [1,01; 1,54]	0,039	–	–	–	–
Фибрилляция предсердий Atrial fibrillation	3,75 [0,72; 16,34]	0,086	218,39 [4,62; 1173416,38]	0,058	110,1 [4,56; 21406,42]	0,022

Примечание: ИК – искусственное кровообращение; СЗП – свежемороженая плазма.

Note: CPB – cardiopulmonary bypass; FFP – fresh frozen plasma.

Независимыми факторами риска повторной операции по поводу кровотечения в однофакторной модели были недостаточность аортального клапана (ОШ 2,82; 95% ДИ 1,19–8,84; *p* = 0,035) и уровень тромбоцитов при поступлении

(ОШ 0,98; 95% ДИ 0,95–1; *p* = 0,048). Статистически значимым мультипликативным предиктором, влияющим на частоту реоперации, была недостаточность аортального клапана (ОШ 17,97; 95% ДИ 2,99–553,93; *p* = 0,017), таблица 9.

Таблица 9. Модели логистической регрессии реоперации по поводу кровотечения после операции «hemiarch»

Table 9. Logistic regression of reoperation for bleeding in patients after hemiarch repair

Ковариата Covariate	ОШ [95% ДИ] OR [95% CI]	<i>p</i>	ОШ [95% ДИ] OR [95% CI]	<i>p</i>	ОШ [95% ДИ] OR [95% CI]	<i>p</i>
	Однофакторная модель Univariate model		Полная многофакторная модель Full multifactor model		Оптимальная многофакторная модель Optimal multifactor model	
Недостаточность аортального клапана Aortic valve regurgitation	2,82 [1,19; 8,84]	0,035	9,91 [1,15; 538,54]	0,103	17,97 [2,99; 553,93]	0,017
Тромбоциты при поступлении Platelets at hospital admission	0,98 [0,95; 1]	0,048	1 [0,96; 1,03]	0,773	–	–

Обсуждение

Несмотря на усовершенствование техники операции, а также методов интраоперационной органопротекции, количество послеоперационных осложнений в хирургии грудной аорты не имеет стойкой тенденции к снижению. В связи с этим одним из путей минимизации частоты неблагоприятных послеоперационных клинических событий может быть поиск предикторов, позволяющих прогнозировать операционные риски и течение послеоперационного периода [3].

Неврологические осложнения в аортальной хирургии являются серьезной проблемой, которая в значительной степени влияет на качество жизни и выживаемость пациентов [5]. Частота инсультов в хирургии проксимального отдела аорты составляет 2–9,6% [3, 6]. Согласно данным литературы, длительное время антеградной перфузии головного мозга, продолжительность операции, а также цереброваскулярные заболевания в анамнезе, патология сонных артерий и сопутствующее коронарное шунтирование являются значимыми предикторами неврологических осложнений [7, 8]. В данном исследовании было установлено, что уровень гипотермии при операциях «hemiarch» является статистически значимым фактором развития послеоперационного делирия. Разными авторами установлено, что интраоперационная гипотермия провоцирует коагулопатию, развитие системного воспалительного ответа и, как следствие, развитие церебральных осложнений, а также других органов и систем [9, 10].

Вместе с тем доказано, что повреждения внутренних органов при операциях на грудной аорте обусловлены не столько гипотермией, сколько повреждением эндотелия в результате увеличенной продолжительности ИК [11]. Существует достаточное количество работ, подтверждающих негативный эффект длительного ИК в развитии инсульта, повреждения почек и летальности [9, 12, 13]. Согласно данным проведенного нами регрессионного анализа, было выявлено, что длительное время ИК является значимым предиктором послеоперационной дыхательной недостаточности, требующей продленной легочной вентиляции. Вместе с тем было установлено, что реконструкция корня аорты у обсуждаемых пациентов не повышает риск летальности, несмотря на то, что такой объем операции сопряжен с удлинением времени ИК. Стоит отметить, что полученные данные согласуются с результатами работы A.Z. Araydin [14], в которой также не было выявлено увеличение рисков госпитальной летальности. Однако авторы заметили, что усложнение проксимальной аортальной реконструкции увеличивало риски неврологических осложнений после операции.

Среди предоперационных показателей, играющих значимую роль в предиктивной модели развития дыха-

тельной и полиорганной недостаточности, а также делирия, были: исходно сниженная функция почек, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе и фибрилляция предсердий. В другом исследовании фибрилляция предсердий также была признана значимым предиктором развития неврологического дефицита после протезирования грудной аорты. В дополнение к этому авторы отметили, что риск послеоперационного церебрального дефицита возрастает у возрастных пациентов и лиц, страдающих ХОБЛ [15].

Результаты современных исследований показали, что частота осложнений и летальности после операций на грудной аорте у пациентов женского пола выше по сравнению с мужчинами [16]. В настоящей работе эти данные также нашли подтверждение: ограниченное протезирование восходящей аорты у женщин сопровождалось большей послеоперационной летальностью.

Для прогнозирования исходов хирургического лечения пациентов с аневризмами восходящей аорты и сопутствующими заболеваниями, такими как фибрилляция предсердий, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе и с хронической болезнью почек, необходимо стратифицировать как больных высокого риска осложненного течения послеоперационного периода и выбирать тактику лечения с учетом этих дополнительных факторов риска.

Такие современные модели оценки хирургического риска, как Euroscore, Euroscore II, STS Score, Ambler Score широко используются с целью прогнозирования рисков осложнений и летальности у оперируемых пациентов. Однако до сегодняшнего дня не представлено единой прогностической шкалы, разработанной для пациентов с патологией грудной аорты [17, 18]. Несмотря на то, что в современной литературе приводятся разные модели стратификации риска [19, 20], недостаточный объем данных не позволяет составить полноценную прогностическую модель для анализируемой категории больных с хорошим предиктивным эффектом. Совершенно очевидно, что требуется большее накопление материала для построения корректных моделей периоперационных рисков. Создание подобных моделей, в свою очередь, позволит спланировать хирургическую тактику и снизить частоту негативных исходов после операции.

Выводы

Факторами риска осложненного течения раннего послеоперационного периода после протезирования восходящей аорты являются сниженная исходная функция почек, фибрилляция предсердий, женский пол, увеличение объема проксимальной аортальной реконструкции, увеличение длительности сердечного ареста и операции.

Литература

1. Yan T.D., Bannon P.G., Bavaria J., Coselli J.S., Elefteriades J.A., Griep R.B. et al. Consensus on hypothermia in aortic arch surgery. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2013;2(2):163–168. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.03.03.
2. Davies R.A., Black D., Jeremy R.W., Bannon P.G., Bayfield M.S., Hendel P.N. et al. Evolution in the techniques and outcomes of aortic arch surgery: A 22 year single centre experience. *Heart Lung Circ.* 2011;20(11):704–711. DOI: 10.1016/j.hlc.2011.07.009.
3. Williams J.B., Peterson E.D., Zhao Y., O'Brien S.M., Andersen N.D., Miller D.C. et al. Contemporary results for proximal aortic replacement in North America. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;60(13):1156–1162. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.06.023.
4. Козлов Б.Н., Панфилов Д.С., Сондуев Э.Л., Лукинов В.Л. Сравнение радикального и ограниченного протезирования аорты при аневризме восходящего отдела: propensity score matching анализ. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(10):3887. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3887.
5. Indja B., Fanning J.P., Maller J.J., Fraser J.F., Bannon P.G., Vallely M. et al. Neural network imaging to characterize brain injury in cardiac procedures: The emerging utility of connectomics. *Br. J. Anaesth.* 2017;118(5):680–688. DOI: 10.1093/bja/aex088.
6. Wagner M.A., Wang H., Benrashid E., Keenan J.E., Ganapathi A.M., Englum B.R. et al. Risk prediction model for major adverse outcome in proximal thoracic aortic surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2019;107(3):795–801. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2018.09.052.

- Otomo S., Maekawa K., Baba T., Goto T., Yamamoto T. Evaluation of the risk factors for neurological and neurocognitive impairment after selective cerebral perfusion in thoracic aortic surgery. *J. Anesth.* 2020;34(4):527–536. DOI: 10.1007/s00540-020-02783-x.
- Козлов Б.Н., Панфилов Д.С., Лукинов В.Л. Предикторы ранних негативных клинических событий после операции «замороженный хобот слона». *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2021;27(4):94–102. DOI: 10.33529/ANGIO2021413.
- Kamiya H., Hagl C., Kropivnitskaya I., Böthig D., Kallenbach K., Khaladj N. et al. The safety of moderate hypothermic lower body circulatory arrest with selective cerebral perfusion: A propensity score analysis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2007;133(2):501–509. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2006.09.045.
- Tian D.H., Wan B., Bannon P.G., Misfeld M., LeMaire S.A., Kazui T. et al. A meta-analysis of deep hypothermic circulatory arrest versus moderate hypothermic circulatory arrest with selective antegrade cerebral perfusion. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2013;2(2):148–158. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.03.13.
- Harrington D.K., Lilley J.P., Rooney S.J., Bonser R.S. Nonneurologic morbidity and profound hypothermia in aortic surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2004;78(2):596–601. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2004.01.012.
- Leontyev S., Davierwala P.M., Semenov M., von Aspern K., Krog G., Noack T. et al. Antegrade selective cerebral perfusion reduced in-hospital mortality and permanent focal neurological deficit in patients with elective aortic arch surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2019;56(5):1001–1008. DOI: 10.1093/ejcts/ezz091.
- Ghincea C.V., Reece T.B., Eldeiry M., Roda G.F., Bronsert M.R., Jarrett M.J. et al. Predictors of acute kidney injury following aortic arch surgery. *J. Surg. Res.* 2019;242:40–46. DOI: 10.1016/j.jss.2019.03.055.
- Apaydin A.Z., Islamoglu F., Posacioglu H., Yagdi T., Atay Y., Calkavur T. et al. Clinical outcomes in “complex” thoracic aortic surgery. *Tex. Heart Inst. J.* 2007;34(3):301–304.
- Каменная О.В., Климова А.С., Логинова И.Ю., Чернявский А.М., Ломиворотов В.В., Караськов А.М. Факторы, влияющие на динамику качества жизни после хирургического лечения расслоения восходящего отдела и дуги аорты. *Российский кардиологический журнал.* 2018;23(11):14–20. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-11-14-20.
- Chung J., Stevens L.M., Ouzounian M., El-Hamamsy I., Bouhout I., Dagenais F. et al. Sex-related differences in patients undergoing thoracic aortic surgery. *Circulation.* 2019;139(9):1177–1184. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035805.
- Brown J.M., O'Brien S.M., Wu C., Sikora J.A., Griffith B.P., Gammie J.S. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009;137(1):82–90. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2008.08.015.
- Ambler G., Omar R.Z., Royston P., Kinsman R., Keogh B.E., Taylor K.M. Generic, simple risk stratification model for heart valve surgery. *Circulation.* 2005;112(2):224–231. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.515049.
- Белов Ю.В., Герасимов А.Н., Чарчян Э.Р., Комаров Р.Н., Викентьев В.В., Алексеев И.А. и др. Прогнозирование периоперационного риска в хирургии дуги аорты с защитой головного мозга (EuroSCORE model ARCH). *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2015;8(4):17–25. DOI: 10.17116/kardio20158417-25.
- Ganapathi A.M., Englum B.R., Hanna J.M., Schechter M.A., Gaca J.G., Hurwitz L.M. et al. Frailty and risk in proximal aortic surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014;147(1):186–191. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.09.011.

References

- Yan T.D., Bannon P.G., Bavaria J., Coselli J.S., Elefteriades J.A., Griep R.B. et al. Consensus on hypothermia in aortic arch surgery. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2013;2(2):163–168. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.03.03.
- Davies R.A., Black D., Jeremy R.W., Bannon P.G., Bayfield M.S., Hendel P.N. et al. Evolution in the techniques and outcomes of aortic arch surgery: A 22 year single centre experience. *Heart Lung Circ.* 2011;20(11):704–711. DOI: 10.1016/j.hlc.2011.07.009.
- Williams J.B., Peterson E.D., Zhao Y., O'Brien S.M., Andersen N.D., Miller D.C. et al. Contemporary results for proximal aortic replacement in North America. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;60(13):1156–1162. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.06.023.
- Kozlov B.N., Panfilov D.S., Sonduev E.L., Lukin V.L. Ascending aortic aneurysm: Propensity score matching analysis of hemiarch and non-hemiarch replacement. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(10):3887. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3887.
- Indja B., Fanning J.P., Maller J.J., Fraser J.F., Bannon P.G., Vallely M. et al. Neural network imaging to characterize brain injury in cardiac procedures: The emerging utility of connectomics. *Br. J. Anaesth.* 2017;118(5):680–688. DOI: 10.1093/bja/aex088.
- Wagner M.A., Wang H., Benrashid E., Keenan J.E., Ganapathi A.M., Englum B.R. et al. Risk prediction model for major adverse outcome in proximal thoracic aortic surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2019;107(3):795–801. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2018.09.052.
- Otomo S., Maekawa K., Baba T., Goto T., Yamamoto T. Evaluation of the risk factors for neurological and neurocognitive impairment after selective cerebral perfusion in thoracic aortic surgery. *J. Anesth.* 2020;34(4):527–536. DOI: 10.1007/s00540-020-02783-x.
- Kozlov B.N., Panfilov D.S., Lukin V.L. Predictors of early adverse events after the frozen elephant trunk procedure. *Angiology and Vascular Surgery.* 2021;27(4):94–102. (In Russ.). DOI: 10.33529/ANGIO2021413.
- Kamiya H., Hagl C., Kropivnitskaya I., Böthig D., Kallenbach K., Khaladj N. et al. The safety of moderate hypothermic lower body circulatory arrest with selective cerebral perfusion: A propensity score analysis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2007;133(2):501–509. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2006.09.045.
- Tian D.H., Wan B., Bannon P.G., Misfeld M., LeMaire S.A., Kazui T. et al. A meta-analysis of deep hypothermic circulatory arrest versus moderate hypothermic circulatory arrest with selective antegrade cerebral perfusion. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2013;2(2):148–158. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.03.13.
- Harrington D.K., Lilley J.P., Rooney S.J., Bonser R.S. Nonneurologic morbidity and profound hypothermia in aortic surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2004;78(2):596–601. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2004.01.012.
- Leontyev S., Davierwala P.M., Semenov M., von Aspern K., Krog G., Noack T. et al. Antegrade selective cerebral perfusion reduced in-hospital mortality and permanent focal neurological deficit in patients with elective aortic arch surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2019;56(5):1001–1008. DOI: 10.1093/ejcts/ezz091.
- Ghincea C.V., Reece T.B., Eldeiry M., Roda G.F., Bronsert M.R., Jarrett M.J. et al. Predictors of acute kidney injury following aortic arch surgery. *J. Surg. Res.* 2019;242:40–46. DOI: 10.1016/j.jss.2019.03.055.
- Apaydin A.Z., Islamoglu F., Posacioglu H., Yagdi T., Atay Y., Calkavur T. et al. Clinical outcomes in “complex” thoracic aortic surgery. *Tex. Heart Inst. J.* 2007;34(3):301–304.
- Kamenskaya O.V., Klinkova A.S., Loginova I.Yu., Chernyavsky A.M., Lomivorotov V.V., Karaskov A.M. Factors which influence the quality of life after surgical treatment of the dissection of ascending aorta and aortic arch. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;23(11):14–20. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-11-14-20.
- Chung J., Stevens L.M., Ouzounian M., El-Hamamsy I., Bouhout I., Dagenais F. et al. Sex-related differences in patients undergoing thoracic aortic surgery. *Circulation.* 2019;139(9):1177–1184. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035805.
- Brown J.M., O'Brien S.M., Wu C., Sikora J.A., Griffith B.P., Gammie J.S. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009;137(1):82–90. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2008.08.015.
- Ambler G., Omar R.Z., Royston P., Kinsman R., Keogh B.E., Taylor K.M. Generic, simple risk stratification model for heart valve surgery. *Circulation.* 2005;112(2):224–231. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.515049.
- Belov Yu.V., Gerasimov A.N., Charchyan E.R., Komarov R.N., Vikent'ev V.V., Alekseev I.A. et al. EuroSCORE model ARCH: Prognosis of perioperative risk factors in aortic arch surgery with cerebral protection. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2015;8(4):17–25. (In Russ.). DOI: 10.17116/kardio20158417-25.
- Ganapathi A.M., Englum B.R., Hanna J.M., Schechter M.A., Gaca J.G., Hurwitz L.M. et al. Frailty and risk in proximal aortic surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014;147(1):186–191. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.09.011.

Информация о вкладе авторов

Козлов Б.Н. – разработка концепции и дизайна, общее руководство, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Панфилов Д.С. – разработка концепции и дизайна, сбор данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, написание черновика рукописи и участие в переработке статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Сондуев Э.Л. – сбор данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, написание черновика рукописи и участие в переработке статьи.

Лукинов В.Л. – статистический анализ данных и интерпретация результатов.

Сведения об авторах

Козлов Борис Николаевич, д-р мед. наук, заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0217-7737.

E-mail: bnkozlov@yandex.ru.

Панфилов Дмитрий Сергеевич, д-р мед. наук, старший научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-2201-350X.

E-mail: pand2006@yandex.ru.

Сондуев Эрдэни Леонидович, сердечно-сосудистый хирург, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0835-022X.

E-mail: erdeniooo@mail.ru.

Лукинов Виталий Леонидович, канд. физ.-мат. наук, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией численного анализа стохастических дифференциальных управлений, Институт вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3411-508X.

 **Сондуев Эрдэни Леонидович**, e-mail: erdeniooo@mail.ru.

Information on author contributions

Kozlov B.N. – study concept and design, general supervision, revision of essential intellectual content, and final approval of the manuscript for publication.

Panfilov D.S. – study concept and design, revision of essential intellectual content, writing the draft of the manuscript, participating in the revision of article, and final approval of the manuscript for publication.

Sonduev E.L. – revision of critical intellectual content, writing the draft of the manuscript, participating in the revision of article, and drawing the figures.

Lukinov V.L. – statistical analysis of data and interpretation of results.

Information about the authors

Boris N. Kozlov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-0217-7737.

E-mail: bnkozlov@yandex.ru.

Dmitri S. Panfilov, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-2201-350X.


E-mail: pand2006@yandex.ru.

Erdeni L. Sonduev, Cardiovascular Surgeon, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-0835-022X.

E-mail: erdeniooo@mail.ru.

Vitali L. Lukinov, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Senior Research Scientist, Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-3411-508X.

E-mail: vitaliy.lukinov@sccc.ru.

 **Erdeni L. Sonduev**, e-mail: erdeniooo@mail.ru.

Received January 28, 2022

Поступила 28.01.2022



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-74-83>
УДК 616.136.7-072.1-089:[616.12-008.331.1:616.379-008.64]-073.86

Исследование церебропротективных эффектов ренальной денервации по данным магнитно-резонансной томографии у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа

А.Ю. Фальковская, А.Е. Сухарева, С.Е. Пекарский, И.В. Зюбанова,
М.А. Манукян, Е.И. Цой, С.А. Хунхинова, А.А. Вторушина, В.Ф. Мордовин

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Цель исследования: оценить изменение субклинических МРТ-признаков повреждения головного мозга во взаимосвязи с динамикой артериального давления (АД), провоспалительных цитокинов и состояния эндотелиальной функции через один год после ренальной денервации (РДН) у больных резистентной артериальной гипертензией (РАГ) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2-го типа.

Материал и методы. В проспективном интервенционном исследовании (рег. номера на сайте ClinicalTrials.gov NCT02667912 и NCT01499810) проанализированы данные 39 больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа, имевших качественные МРТ-изображения головного мозга. Всем больным проводили суточное мониторирование АД, МРТ головного мозга (1,5 Т), измерение в сыворотке крови уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), пробу с реактивной гиперемией на плечевой артерии. Пациенты принимали в среднем 4,5 (3–6) антигипертензивных препаратов и были проинструктированы не менять режим терапии на протяжении исследования. Год наблюдения завершили 29 больных.

Результаты. Через год после РДН отмечено существенное снижение средних значений среднесуточного АД (систолического/диастолического (САД-ДАД-24) (на 12 [95% ДИ от 4,1 до 19,8]/5,9 [95% ДИ от 0,4 до 11,3] мм рт. ст., $p = 0,004/0,038$), значимое возрастание степени эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) ($p = 0,008$) и снижение уровня вчСРБ ($p = 0,04$). Доля лиц со снижением САД-24 ≥ 10 мм рт. ст. составила 57%, целевой уровень АД достигнут у 38% больных. Значимых изменений показателей МРТ-признаков повреждения головного мозга (размеров ликворных пространств, степени повреждений белого вещества (ПБВ) в перивентрикулярной области (ПВО), интенсивности МР-сигнала в области базальных ядер и ПВО, частоты фокальных повреждений головного мозга и лакунарных инфарктов, общей выраженности церебральных повреждений) не выявлено, за исключением уменьшения степени ликвородинамических расстройств. Регресс или стабилизация степени ПБВ в ПВО отмечены у 24 человек (86%). Зависимости динамики ПБВ от изменения АД, ЭЗВД и вчСРБ не обнаружено.

Заключение. РДН у больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа позволяет в подавляющем большинстве случаев лимитировать повреждения белого вещества головного мозга и уменьшить выраженность ликвородинамических расстройств в течение одного года наблюдения. Церебропротективное действие процедуры не имеет прямой связи с динамикой АД, провоспалительных цитокинов и состояния эндотелиальной функции.

Ключевые слова:	резистентная артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, магнитно-резонансная томография головного мозга, повреждения белого вещества головного мозга, субклинические церебральные изменения, ренальная денервация, церебропротекция.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено за счет средств гос. задания НИИ кардиологии Томского НИМЦ, гос. регистрация: АААА-А15-115123110026-3 от 31.12.2015 г.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 139 от 18.11.2015 г.).
Для цитирования:	Фальковская А.Ю., Сухарева А.Е., Пекарский С.Е., Зюбанова И.В., Манукян М.А., Цой Е.И., Хунхинова С.А., Вторушина А.А., Мордовин В.Ф. Исследование церебропротективных

✉ Фальковская Алла Юрьевна, e-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

эффектов ренальной денервации по данным магнитно-резонансной томографии у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(2):74–83. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-74-83>.

MRI study of cerebroprotective effects of renal denervation in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus

Alla Yu. Falkovskaya, Anna E. Sukhareva, Stanislav E. Pekarskiy,
Irina V. Zyubanova, Musheg A. Manukyan, Ekaterina I. Tsoi,
Simzhit A. Khunikhinova, Anastasia A. Vtorushina, Victor F. Mordovin

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Objective. To assess the changes in subclinical MRI signs of brain damage in relationship with the changes in blood pressure, proinflammatory cytokines, and endothelial function one year after renal denervation (RDN) in patients with resistant hypertension (RHTN) and type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Material and Methods. The prospective interventional study (ClinicalTrials.gov identifiers NCT02667912 and NCT01499810) analyzed qualitative brain MRI imaging data from 39 patients with RHTN and T2DM. All patients underwent 24-h ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), brain MRI scan (1.5 T), blood tests for high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), and brachial artery flow-mediated dilation (FMD) measurements by high-resolution ultrasound. Patients were taking an average of 4.5 (3–6) antihypertensive drugs and were instructed not to change the therapy regimen throughout the study. A total of 29 patients completed the one-year follow-up.

Results. A significant decrease in average daily systolic/diastolic blood pressure by 12 [95% CI 4.1; 19.8]/5.9 [95% CI 0.4; 11.3] mmHg ($p = 0.004/0.038$) according to 24-h ABPM, increase in FMD ($p = 0.008$), and a decrease in hsCRP level ($p = 0.04$) were observed one year after RHTN. Over half of patients (57%) had a decrease in 24-h systolic blood pressure by ≥ 10 mm Hg; target level of blood pressure was achieved in 38% patients. No changes in the MRI signs of brain damage (linear dimensions of liquor systems, white matter lesions [WMLs], brain damage MRI score, and intensity of MRI signal from the basal nuclei and WMLs) were observed except for a decrease in the severity of liquorodynamic disturbances. Reduction or stabilization of WML degree was observed in 24 patients (86%). No relationships were found between the dynamics of WMLs and the changes in blood pressure, FMD, and hsCRP.

Conclusion. Administration of RDN to patients with RHTN and T2DM allowed to limit the WMLs in most cases and reduce the severity of liquorodynamic disorders during one-year of follow up.

Keywords: resistant hypertension, type 2 diabetes mellitus, MRI of the brain, white matter lesions, subclinical brain damage, renal denervation, brain protection.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Financial disclosure: the study was carried out at the expense of Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center; registration #: AAAA-A15-115123110026-3 dated 12/31/2015.

Adherence to ethical standards: informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Cardiology Research Institute of Tomsk NRMC (protocol No. 139 from 18.11.2015).

For citation: Falkovskaya A.Yu., Sukhareva A.E., Pekarskiy S.E., Zyubanova I.V., Manukyan M.A., Tsoi E.I., Khunikhinova S.A., Vtorushina A.A., Mordovin V.F. MRI study of cerebroprotective effects of renal denervation in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(2):74–83. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-74-83>.

Введение

Острые нарушения мозгового кровообращения продолжают оставаться лидирующей причиной длительной нетрудоспособности взрослого населения и пятой причи-

ной всех смертей, уступая лишь болезням сердца, раку, хроническим заболеваниям нижних дыхательных путей и несчастным случаям [1]. Наиболее значимая роль в развитии мозговых инсультов принадлежит артериальной гипертензии (АГ) [1]. Коморбидность АГ с сахарным

диабетом (СД) почти в 2 раза увеличивает все сердечно-сосудистые риски [2], а также риски мозговых катастроф [3], которые у этих больных протекают тяжелее, приводят к более выраженным неврологическим последствиям и характеризуются длительным периодом реабилитации. Возникновению церебральных инсультов предшествуют выявляемые при проведении нейровизуализирующих исследований субклинические структурные изменения, которые также ассоциируются с когнитивными нарушениями [4], но при этом считаются потенциально обратимыми [5]. В связи с этим разработка эффективных стратегий церебропротекции относится к числу одних из наиболее актуальных направлений биомедицинских исследований, направленных на снижение риска церебральных осложнений и сохранение когнитивного здоровья. Контроль артериального давления (АД) уменьшает выраженность МРТ-признаков церебральных повреждений [5]. Однако следует признать, что фармакотерапия далеко не всегда позволяет достигнуть нормализации АД, и это в определенной степени обусловлено общей проблемой фармакотерапии в виде низкой приверженности пациентов к пожизненному приему препаратов [6, 7]. Вместе с тем распространенность истинных форм резистентной АГ (РАГ), по данным эпидемиологических исследований, составляет около 10%, а ее наличие ассоциируется с крайне неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом [8]. Одним из наиболее эффективных способов лечения РАГ признана ренальная денервация (РДН). Эта процедура доказала свою антигипертензивную эффективность [9, 10], а также протективное влияние в отношении сердца, почек [11] и сосудистой стенки [12]. Вместе с тем сведения о церебропротективных эффектах РДН весьма ограничены и практически отсутствуют для селективной группы больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа. В настоящее время получены убедительные доказательства того, что существенное значение в патогенезе цереброваскулярных осложнений принадлежит повышенной активности симпатoadреналовой системы [13], хроническому низкоинтенсивному воспалению [14] и эндотелиальной дисфункции [14]. В связи с этим наличие у РДН дополнительных к симпатолитическому действию плейотропных эффектов в виде подавления хронического низкоинтенсивного воспаления и улучшения функции сосудистого эндотелия [12] может усиливать благоприятное влияние данной процедуры на структурное состояние головного мозга. В соответствии с этой концепцией в основу исследования положена гипотеза о том, что РДН у больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа сопровождается положительным влиянием на структуру головного мозга, позволяя уменьшить выраженность церебральных повреждений или ограничить их дальнейшее прогрессирование.

Цель исследования: оценить изменение субклинических МРТ-признаков повреждения головного мозга во взаимосвязи с динамикой АД, провоспалительных цитокинов и состояния эндотелиальной функции через один год после РДН у больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа.

Материал и методы

Данное исследование является подисследованием проспективных интервенционных исследований (рег. номера на сайте ClinicalTrials.gov NCT02667912 и NCT01499810), в котором проанализированы данные 39 больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа, имевших каче-

ственные МРТ-изображения головного мозга. Исследование было одноцентровым одновыборочным проспективным интервенционным. Набор пациентов проходил в отделении артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ с марта 2010 г. по декабрь 2018 г. В исследование включали лиц обоего пола в возрасте от 18 до 80 лет, подписавших информированное согласие. Критериями исключения были: 1) псевдорезистентность; 2) вторичная АГ; 3) СД 1-го типа; 4) уровень гликированного гемоглобина HbA1c > 10%; 5) расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) < 30 мл/мин/1,73м²; 6) беременность; 7) перенесенные менее года назад острые сосудистые осложнения; 8) нестабильная стенокардия; 9) хроническая сердечная недостаточность выше II функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA); 10) тяжелые сопутствующие заболевания; 11) диаметр почечной артерии менее 3 мм.

Клиническая характеристика обследованных пациентов отражена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ($M \pm SD$, n (%))
Table 1. Baseline clinical characteristics of patients ($M \pm SD$, n (%))

Показатели / Parameters	$n = 39$
Возраст, лет Age, years	60,2 ± 7
Мужской пол Male	16 (41)
Известная продолжительность АГ, лет Known duration of hypertension, years	23 ± 10,5
Известная продолжительность СД, лет Known duration of diabetes mellitus, years	10 ± 6,1
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	34,9 ± 6,1
Ишемическая болезнь сердца Coronary heart disease	24 (62)
Инсульт в анамнезе History of stroke	7 (18)
Гипертрофия левого желудочка Left ventricular hypertrophy	37 (95)
Абдоминальное ожирение Abdominal obesity	31 (82)
Атеросклероз сонных артерий Carotid atherosclerosis	35 (92)
Степень стенозирования сонных артерий, % The degree of carotid arteries stenosis, %	22 ± 10
Гликемия натощак, ммоль/л Fasting glycemia, mmol/L	8,9 ± 2,7
HbA1c, %	7,4 ± 1,4
рСКФ (формула СКД-EPI), мл/мин/1,73 м ² eGFR (CKD-EPI formula), mL/min/1.73 m ²	72,2 ± 21,8
АД-24, мм рт. ст. (систолическое/диастолическое) BP-24, mm Hg (systolic/diastolic)	157 ± 16/ 80 ± 12
Количество антигипертензивных препаратов Number of antihypertensive drugs	4,5 (36)

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, HbA1c – гликозилированный гемоглобин, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, АД-24 – среднесуточное артериальное давление. Количество антигипертензивных препаратов представлено в виде *Me* и крайних значений.

Note: HbA1c – glycosylated hemoglobin, eGFR – estimated glomerular filtration rate, BP-24 – 24-hour blood pressure, $M \pm SD$ – mean and standard deviation, n – the number of patients. The number of antihypertensive drugs is presented as *Me* and extreme values.

Антигипертензивная терапия в обследованной популяции включала диуретики ($n = 39$, 100%), блокаторы ренин-ангиотензиновой системы ($n = 36$, 92%), бета-блокаторы ($n = 30$, 78%), антагонисты кальция ($n = 28$, 72%), верошпирон ($n = 16$, 41%), агонисты имидазолиновых рецепторов ($n = 11$, 28%) и альфа-блокаторы ($n = 5$, 13%). Для контроля гликемии диетотерапию использовали 3 человека (8%), препараты сульфонилмочевины принимали 9 больных (23%), метформин – 13 человек (33%), его комбинацию с инсулином – 12 пациентов (31%). Всем больным назначались статины.

Непосредственно до вмешательства и через год наблюдения проводили общеклинические исследования, МРТ головного мозга, измерение офисного АД, амбулаторное мониторирование АД (АМАД), а также рутинные лабораторные тесты (измерение уровня гликемии и гликированного гемоглобина (HbA1c)).

МРТ головного мозга выполняли на аппарате Titan Vantage (Toshiba Medical 1,5 Тесла), толщина срезов – 3–5 мм. Для срезов использовали три плоскости: аксиальную, сагитальную и фронтальную. Применяли T1 и T2 режимы с импульсной последовательностью Spin-Echo. Параметры T1-взвешенных изображений в аксиальной и сагитальной плоскостях: TR = 450 мс, TE = 15 мс, угол $\alpha = 70^\circ$. Параметры T2-изображений в аксиальной плоскости: TR = 6000 мс, TE = 117 мс. По результатам МРТ определяли признаки внутричерепной гипертензии, ликвородинамических нарушений и участки цереброваскулярной ишемии в виде фокальных повреждений белого вещества (ПБВ) и лакунарных инфарктов. Фокальными ПБВ головного мозга признавали очаги гиперинтенсивные в режиме T2 и без снижения интенсивности МР-сигнала в T1-изображениях (по типу локального отека как следствие увеличения проницаемости сосудистой стенки) размерами от 3 до 15 мм. За лакунарные инфаркты принимали очаговые изменения вещества головного мозга с гиперинтенсивностью МР-сигнала в T2-режиме и гипоинтенсивностью в T1 – признаками кистозной трансформации вещества мозга, размерами от 5 до 15 мм. При измерении интенсивности МР-сигнала в проекции базальных ядер (головка хвостатого ядра, таламус и скорлупа с двух сторон) лакунарные инфаркты при их наличии в зону измерения не включали. Признаками внутричерепной гипертензии считали ПБВ в перивентрикулярной области (ПВО) и расширения борозд больших полушарий головного мозга. Распространенность и выраженность ПБВ в ПВО оценивали по пятиступенчатой классификации [16]. При определении степени нарушений ликвородинамики учитывали наличие или отсутствие расширения желудочков и субарахноидальных пространств: 1-я степень соответствовала расширению боковых желудочков мозга (БЖ) или субарахноидальных пространств (САП); 2-ю степень документировали при сочетанном расширении БЖ и САП. За пороговые значения нормальных размеров принимали ширину боковых желудочков не более 1,5 см, а поперечного размера субарахноидальных пространств не более 0,25 см. Поперечные размеры тел, передних и задних рогов БЖ, тела третьего желудочка и САП измеряли во фронтальных, парietальных и окципитальных областях в аксиальной плоскости в T2-режиме. Выраженность МРТ-изменений головного мозга оценивали в баллах: наличие признака соответствовало 1 баллу, его отсутствие – 0. Степень нарушений ликвородинамики определяли суммой баллов расширения желудочков и

субарахноидальных пространств. Выраженность внутричерепной гипертензии суммировали из результатов визуальной оценки наличия ПБВ в ПВО и расширения борозд. Суммарный показатель выраженности МРТ-признаков повреждения головного мозга складывался из суммы баллов, полученных при качественной оценке степени нарушения ликвородинамики, внутричерепной гипертензии и очагов ишемии. Сумма баллов от 1–3 соответствовала минимальным проявлениям, 4–5 баллов – умеренным, а 6–8 баллов – выраженным изменениям.

АД (систолическое/диастолическое – САД/ДАД) во время врачебного приема измеряли по стандартной методике, АМАД проводили с использованием компьютерных систем АВРМ-04 («Meditech», Венгрия) и VpLab (ООО «Петр Телегин», Россия). Методом оценки приверженности пациента к лечению служил опрос. Больным рекомендовали не менять режим антигипертензивной и сахароснижающей терапии в течение всего исследования.

Эндотелиальную функцию оценивали по пробе с реактивной гиперемией на плечевой артерии, предложенной D. Celermajer и соавт., широкополосными датчиками (1,7–3,4 или 2–4 МГц) по стандартной методике на ультразвуковой диагностической системе экспертного класса (Philips EnVisor, Нидерланды).

Концентрацию в сыворотке крови высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) определяли наборами Biomerica (Германия).

Ренальную денервацию проводили четырьмя видами аблационных катетеров: 1) Symplicity Flex4F с генератором Symplicity TM G2 (Medtronic, США, $n = 21$); 2) MarinR 5F с генератором АТАКР-II (Medtronic, США, $n = 12$, температура концевых электродов от 50 до 60 °С); 3) Vessix Reduce (Boston Scientific Corporation, $n = 4$); 3) Symplicity Spyral (Medtronic, США, $n = 4$).

Через год потери наблюдения составили 10 человек (3 отзыва согласия, 1 несердечно-сосудистая смерть, у 2 пациентов срок наблюдения составил менее 1 года, 2 человека не смогли приехать в центр, у 2 больных отсутствовали качественные изображения МРТ головного мозга).

Исследование соответствовало положениям Хельсинкской декларации и было одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (выписка из протокола № 139 от 18.11.2015 г.).

Для статистического анализа полученных данных использовали пакет программ STATISTICA 10.0 for Windows. Проверку согласия с нормальным законом распределения признаков проводили с помощью критерия Шапиро – Уилка. Нормально распределенные количественные показатели представлены средними значениями и стандартными отклонениями ($M \pm SD$), при отсутствии нормального распределения – медианами (Me) и межквартильными интервалами ($Q_1; Q_3$). Категориальные показатели описаны абсолютными и относительными (в %) частотами встречаемости. При нормальном распределении показателей проводили сравнительный анализ количественных показателей до и год спустя после РНД с помощью критерия Стьюдента для связанных выборок, при отсутствии нормальности – с помощью критерия Уилкоксона. В случае применения критерия Стьюдента «размер эффекта» вмешательства определяли как модуль разности средних значений показателей. При сравнении дихотомических показателей до и через год после РНД выполняли анализ таблиц сопряженности по критерию

Мак-Нимара. За критический уровень значимости p принимали 0,05. Анализ проведен в зависимости от назначенного лечения («intention to treat»). Дополнительный анализ для реконструкции данных пациентов, не завершивших исследование, не выполняли.

Результаты

Через год после РДН имел место значимый и стабильный антигипертензивный ответ. Офисное АД (САД/ДАД) снизилось на 27,6 мм рт. ст. [95% ДИ от 19 до 36,1] / 13,5 мм рт. ст. [95 % ДИ от 7 до 20 мм рт. ст.], $p = 0,001/0,001$. Степень снижения среднесуточного АД (АД-24) составила 12 мм рт.ст. [95% ДИ от 4,1 до 19,8 мм рт. ст.] / 5,9 мм рт. ст. [95% ДИ от 0,44 до 11,3 мм рт. ст.], $p = 0,004/0,038$. У 57% САД-24 снизилось на 10 и более мм рт. ст., целевой уровень АД достигнут у 38% больных. Случаев симптом-

ной гипотонии, потребовавшей уменьшения количества антигипертензивных препаратов, не было отмечено ни в одном случае. Дополнительно было документировано повышение степени эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) (от $2,7 \pm 5,3$ до $7,4 \pm 4,7\%$; $p = 0,008$) и снижение уровня вЧСРБ (от $4,5(1,0;8,0)$ до $2,6 (0,8;3,0)$ мг/л, $p = 0,04$). Изменения со стороны показателей углеводного обмена (HbA1c, базальная и постпрандиальная гликемия) отсутствовали ($p > 0,05$). Прогрессирования степени каротидного атеросклероза выявлено не было ($p > 0,05$)

По данным МРТ головного мозга изменений частоты расширения желудочков и субарахноидальных пространств не произошло, однако доля пациентов со 2-й степенью нарушений ликвородинамики уменьшилась почти в 2 раза (рис. 1).

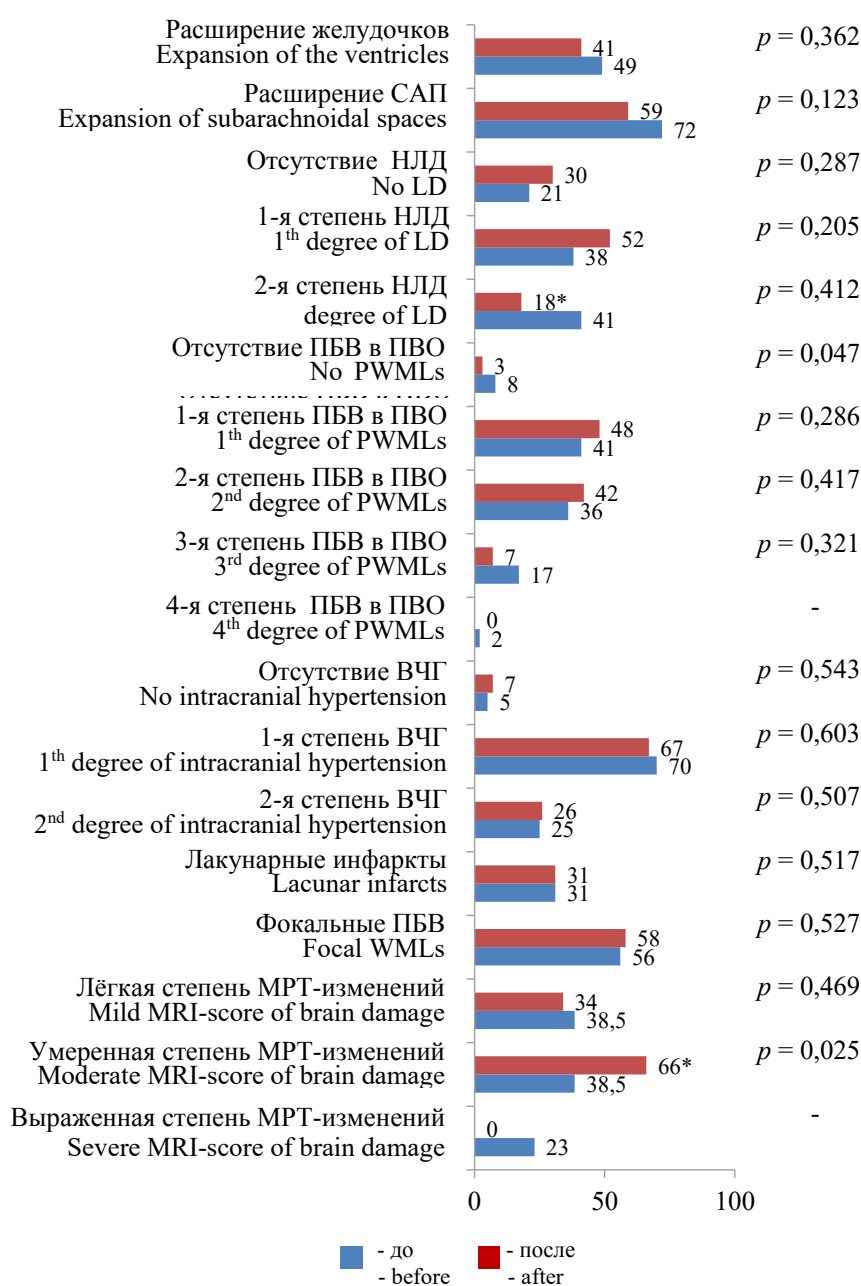


Рис. 1. Сравнение частоты МРТ-признаков церебральных изменений исходно и после ренальной денервации (%)

Примечание: МРТ – магнитно-резонансная томография, САП – субарахноидальные пространства, НЛД – нарушения ликвородинамики, ПБВ – в ПВО – повреждения белого вещества в перивентрикулярной области, ВЧГ – внутричерепная гипертензия.

Fig. 1. Comparative frequency of MRI signs of cerebral damage at baseline and after renal denervation (%)

Note: LD – liquorodynamic disorders, MRI – magnetic resonance imaging, PWMLs – periventricular white matter lesions, WMLs – white matter lesions.

Частота встречаемости разных степеней ПБВ в ПВО в течение всего исследования существенно не изменилась. Увеличения количества лакунарных инфарктов и фокальных повреждений белого вещества также выявлено не было. Доля лиц с умеренной выраженностью церебральных повреждений значимо возросла, что было обусловлено переходом в данную группу большинства пациентов

из группы с выраженной степенью повреждения, которой через год наблюдения не было ни у одного больного. Вместе с тем общая выраженность церебральных повреждений не изменилась (исходно $3,2 \pm 1,4$; через год $2,9 \pm 1,6$ балла, $p = 0,31$). Значимых изменений размеров ликворных пространств и интенсивности МР-сигнала в области базальных ядер также не обнаружено (табл. 2, 3).

Таблица 2. Показатели ликвородинамики и интенсивности МР-сигнала в области базальных ядер исходно и после ренальной денервации ($M \pm SD$)

Table 2. Parameters of liquorodynamics and intensity of magnetic resonance signal in the area of basal ganglia before and after renal denervation ($M \pm SD$)

Показатели Parameters	Исход Baseline	12 мес. 12 months	p
<i>Желудочки мозга Brain ventricles</i>			
Тело БЖ, см* / Corpus of LV, cm*	0,76 ± 0,34	0,81 ± 0,31	0,85
Передний рог БЖ, см* Anterior horn of LV, cm*	0,60 ± 0,41	0,58 ± 0,3	0,84
Задний рог БЖ, см* Posterior horn of LV, cm*	1,1 ± 0,3	1,2 ± 0,36	0,95
III жел., длина × ширина, см Third ventricle, length × width, cm	2,6 ± 0,6 × 0,7 ± 0,4	2,7 ± 0,4 × 0,7 ± 0,4	0,28/0,91
IV жел., длина × ширина, см Forth ventricle, length × width, cm	2,4 ± 0,7 × 0,9 ± 0,2	2,3 ± 0,7 × 0,9 ± 0,3	0,68/0,81
ХЦ, длина × ширина, см CC, length × width, cm	1,3 ± 1,3 × 0,7 ± 0,3	1,1 ± 0,9 × 0,6 ± 0,3	0,72/0,43
ПМЦ, длина × ширина, см PBC, length × width, cm	3,7 ± 3,1 × 0,6 ± 0,2	3,0 ± 0,5 × 0,6 ± 0,2	0,36/0,87
КГЦ, длина × ширина, см QGC, length × width, cm	1,8 ± 0,4 × 0,7 ± 0,3	1,7 ± 0,2 × 0,8 ± 0,3	0,41/0,73
<i>Субарахноидальные пространства Subarachnoidal spaces</i>			
Париетальная область, см* Parietal area, cm*	0,35 ± 0,21	0,29 ± 0,15	0,313
Затылочная область, см* Occipital area, cm*	0,18 ± 0,12	0,16 ± 0,08	0,402

Примечание: БЖ – боковой желудочек, жел. – желудочек, ХЦ – хиазмальная цистерна, ПМЦ – предмостовая цистерна, КГЦ – квадригеминальная цистерна, * указаны средние значения для правой и левой сторон головного мозга.

Note: LV – lateral ventricle, CC – chiasmal cistern, PBC – pre-bridge cistern, QGC – quadrigeminal cistern, * – average values for the right and the left side of the brain.

Таблица 3. Показатели интенсивности средней интенсивности T_2 -сигнала в области базальных ядер по данным магнитно-резонансной томографии исходно и после ренальной денервации ($Me (Q_1; Q_3)$)

Table 3. Values of average T2 signal intensity in the region of basal ganglia according to MRI at baseline and after renal denervation ($Me (Q_1; Q_3)$)

Показатели Parameters	Исход Baseline	12 мес. 12 months	p
Головка хвост. ядра Head of caudate nucleus	567,1 (503,2; 1777,1)	453,4 (506; 598,3)	0,831
Скорлупа / Shell	653,8 (492,4; 1528,3)	534,5 (462,8; 1067,1)	0,522
Таламус/Thalamus	382,6 (444,8; 1778,9)	490,8 (450,6; 715,3)	0,286

Примечание: хв. – хвостатое; представлены усредненные данные для обеих сторон.

Note: average values for the right and left sides of the brain.

Индивидуальный анализ степени ПБВ в ПВО показал, что у подавляющего большинства больных она осталась прежней ($n = 15, 55\%$), у 9 человек (31%) степень ПБВ уменьшилась, и у 4 больных (14%) было отмечено дальнейшее прогрессирование ПБВ. Прямой зависимости изменения степени ПБВ от выраженности снижения АД, повышения ЭЗВД или снижения уровня вчСРБ после РДН

не отмечено. Кроме того, зависимости динамики ПБВ в ПВО от тяжести СД, спектра и интенсивности сахароснижающей терапии также не обнаружено. Небольшое количество больных с прогрессированием ПБВ ($n = 4$) не позволило провести корректный сравнительный анализ этой группы с пациентами без прогрессирования и обратным развитием ПБВ.

Обсуждение

Поскольку головной мозг относится к органам-мишеням при АГ, возможность ограничивать или даже вызывать обратное развитие структурных церебральных изменений относится к несомненным благоприятным эффектам лечения. В настоящее время МРТ стала доступным инструментом не только выявления ранних структурных изменений и прогнозирования церебральных осложнений [17], но способом мониторинга эффективности терапии. Согласно накопленным данным, полнота реализации церебропротективных эффектов антигипертензивного лечения в значительной степени определяется не только степенью снижения АД, но и исходной выраженностью АГ. Так, фармакологическая супрессия симпатического тонуса бета-блокаторами у больных контролируемой АГ позволяет значительно уменьшить размеры ликворных пространств пропорционально степени снижения АД, а также выраженность ПБВ [5]. Наша работа стала одной из первых, оценивших влияние РДН на структуру головного мозга по данным МРТ у больных СД 2-го типа с тяжелыми формами АГ, устойчивыми к медикаментозной терапии. В соответствии с нашими результатами через год после вмешательства, несмотря на выраженное снижение АД, уменьшение степени хронического низкоинтенсивного воспаления и улучшение сосудодвигательной функции эндотелия периферических артерий, уменьшения выраженности ПБВ в ПВО отмечено не было. Это может отражать малую обратимость сформировавшихся церебральных повреждений у данной категории больных. Тем не менее, отсутствие у большинства пациентов дальнейшего прогрессирования ПБВ, которое рассматривается в качестве паттерна мозговой атрофии, предиктора мозгового инсульта и когнитивных нарушений [4], может служить косвенным подтверждением церебропротективного потенциала РДН. Гистологической основой повреждений белого вещества считают очаги ишемии и глиоза, немых инфарктов, а также накопление жидкости в экстрацеллюлярном пространстве, а их патогенез у больных с АГ и СД достаточно сложен и включает повреждающее влияние как гемодинамических, так и метаболических факторов, ускоряющих процессы нейронального повреждения [3]. В данном контексте сохранение негативного воздействия гипергликемии могло ограничивать протективное влияние РДН в отношении тканей головного мозга. Более того, формирование под влиянием длительно существующей гипергликемии «метаболической памяти» может запускать эффект «домино» в виде прогрессирующего сосудистого повреждения и периваскулярного фиброза [18]. Именно этим феноменом во многом объясняют сохранение высокого риска сердечно-сосудистых осложнений даже при достижении удовлетворительного гликемического контроля. В данном патофизиологическом контексте стабилизация сформировавшихся структурных нарушений вполне обоснованно может рассматриваться как протективный эффект лечения.

Литература

1. Virani S.S., Alonso A., Aparicio H.J., Benjamin E.J., Bittencourt M.S., Callaway C.W. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254–e743. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000950.
2. Васильцева О.Я., Ворожцова И.Н., Крестинин А.В., Стефанова Е.В.,

Отсутствие повышения интенсивности МР-сигнала от области базальных ядер также в определенной мере исключает нарастание церебральной ишемии, которая наряду с пропитыванием периваскулярных пространств жидкостью при нестабильности гемодинамики считается наиболее частой причиной усиления МР-сигнала в этой зоне.

Что касается литературных данных о влиянии РДН на структуру головного мозга, то они весьма немногочисленны и ограничены преимущественно больными РАГ без сопутствующих нарушений углеводного обмена [19]. Вместе с тем коморбидность АГ с СД значительно изменяет патофизиологию повреждения мозговой ткани [3], поэтому сравнивать наши результаты с ранее выполненными работами не представляется корректным.

Другим, не менее важным аспектом, имеющим клиническую значимость, являются вопросы безопасности лечения, поскольку быстрое и выраженное снижение АД в условиях нарушенной ауторегуляции, ремоделирования сосудистого русла, а также ограниченности анастомозов и коллатералей, питающих кортикальные и перивентрикулярные области, способно уменьшить мозговую перфузию и привести к ишемическим повреждениям. Отсутствие прогрессирования церебральных повреждений после РДН подтверждает безопасность вмешательства для данной категории больных.

Таким образом, РДН у больных резистентной АГ в сочетании с СД 2-го типа позволяет в подавляющем большинстве случаев лимитировать повреждения белого вещества головного мозга и уменьшить выраженность ликвородинамических расстройств в течение одного года наблюдения. Церебропротективное действие процедуры не имеет прямой связи с динамикой АД, провоспалительных цитокинов и состояния эндотелиальной функции. Важно отметить, что эти благоприятные эффекты могут значительно расширить возможности использования РДН.

Среди ограничений исследования следует выделить небольшой размер выборки, отсутствие группы контроля, относительно короткий срок наблюдения и оценку приверженности к лечению по данным опроса.

Предметом дальнейших исследований может служить оценка церебропротективных эффектов РДН на большем количестве больных в течение более длительного периода наблюдения, в сравнении с больными РАГ без СД, а также изучение взаимосвязи изменения церебральных повреждений с динамикой цереброваскулярной реактивности. Следует также отметить перспективность исследования церебропротективных возможностей анатомически оптимизированной денервации дистальных ветвей почечных артерий, которая продемонстрировала более значимое в сравнении со стандартным вмешательством антигипертензивное влияние [20]. Кроме того, областью актуальных исследовательских задач по-прежнему остается выявление предикторов реализации церебропротективной эффективности процедуры.

- Карпов П.С. Влияние основной нозологической патологии и выбранной врачебной стратегии на исход тромбоэмболии легочной артерии. *Кардиология*. 2017;1:37–41. DOI: 10.18565/cardio.2017.1.37-41.
3. Alloubani A., Saleh A., Abdelhafiz I. Hypertension and diabetes mellitus as a predictive risk factors for stroke. *Diabetes Metab. Syndr.* 2018;12(4):577–584. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.03.009.
4. Debette S., Schilling S., Duperron M.G., Larsson S.C., Markus H.S.

- Clinical significance of magnetic resonance imaging markers of vascular brain injury: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2019;76(1):81–94. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.3122.
5. Мордовин В.Ф., Белокопытова Н.В., Фальковская А.Ю., Ефимова И.Ю. Гипотензивная эффективность и церебропротективные свойства карведилола у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология.* 2007;47(10):31–36.
 6. Burnier M., Egan B.M. Adherence in hypertension. *Circ. Res.* 2019;124(7):1124–1140. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313220.
 7. Серебрякова В.Н., Головина Е.А., Кавешников А.В., Кавешников В.С. Частота назначения и приверженность лечению статинами у амбулаторных больных с сахарным диабетом 2 типа и коморбидной сердечно-сосудистой патологией. *Сахарный диабет.* 2020;23(5):434–441. DOI: 10.14341/DM12563.
 8. Kasiakogias A., Tsioufis C., Dimitriadis K., Konstantinidis D., Koumelli A., Leontsinis I. et al. Cardiovascular morbidity of severe resistant hypertension among treated uncontrolled hypertensives: A 4-year follow-up study. *J. Hum. Hypertens.* 2018;32(7):487–493. DOI: 10.1038/s41371-018-0065-y.
 9. Kandzari D.E., Böhm M., Mahfoud F., Townsend R.R., Weber M.A., Pocock S. et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet.* 2018;391(10137):2346–2355. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30951-6.
 10. Ионов М.В., Емельянов И.В., Юдина Ю.С., Панарина С.А., Зверев Д.А., Авдонина Н.Г. и др. Результаты длительного проспективного наблюдения пациентов с резистентной артериальной гипертензией, прошедших процедуру радиочастотной абляции симпатических почечных нервов. *Артериальная гипертензия.* 2021;27(3):318–332. DOI: 10.18705/1607-419X-2021-27-3-318-332.
 11. Гапон Л.И., Микова Е.В., Кривоножкин Д.В., Савельева Н.Ю., Жержова А.Ю., Александрович Е.Л. Ренальная денервация почечных артерий при резистентной артериальной гипертензии: клинический и органопротективный эффект. *Системные гипертензии.* 2021;18(3):153–160. DOI: 10.26442/2075082X.2021.3.201090.
 12. Щелкова Г.В., Заирова А.Р., Данилов Н.М., Рогоза А.Н., Чазова И.Е. Локальная артериальная жесткость и вазомоторная функция эндотелия у больных с рефрактерной артериальной гипертензией и влияние на них радиочастотной денервации почечных артерий. *Кардиологический вестник.* 2017;12(2):10–17.
 13. Brassard P., Tymko M.M., Ainslie P.N. Sympathetic control of the brain circulation: Appreciating the complexities to better understand the controversy. *Auton. Neurosci.* 2017;207:37–47. DOI: 10.1016/j.autneu.2017.05.003.
 14. Evans L.E., Taylor J.L., Smith C.J., Pritchard H.A., Greenstein A.S., Allan S.M. Cardiovascular comorbidities, inflammation, and cerebral small vessel disease. *Cardiovasc. Res.* 2021;117(13):2575–2588. DOI: 10.1093/cvr/cvab284.
 15. Воробьева О.В. Хроническая ишемия головного мозга: от патогенеза к терапии (рекомендации неврологу амбулаторного звена). *ПМЖ. Медицинское обозрение.* 2018;(5):26–31.
 16. Fukuda H., Kitani M. Differences between treated and untreated hypertensive subjects in extent of periventricular hyperintensities observed on brain MRI. *Stroke.* 1995;9(26):1593–1597. DOI: 10.1161/01.STR.26.9.1593.
 17. Усов В.Ю., Ярошевский С.П., Тлюняева А.М., Максимова А.С., Алексеева Л.Н., Сухарева А.Е. Сочетанное применение количественной обработки T2-взвешенных изображений и МРТ-кортикометрии у пациентов с атеросклерозом сонных артерий для прогнозирования церебральных осложнений инвазивных и хирургических вмешательств. *Лучевая диагностика и терапия.* 2019;(4):48–56. DOI: 10.22328/2079-5343-2018-4-48-56.
 18. Yao Y., Song Q., Hu C., Da X., Yu Y., He Z. et al. Endothelial cell metabolic memory causes cardiovascular dysfunction in diabetes. *Cardiovasc. Res.* 2022;118(1):196–211. DOI: 10.1093/cvr/cvab013.
 19. Афанасьева Н.Л., Пекарский С.Е., Мордовин В.Ф., Семке Г.В., Рипп Т.М., Личикаки В.А. и др. Влияние транскатетерной денервации почечных артерий на уровень артериального давления и структурные изменения головного мозга у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия.* 2013;19(3):256–262. DOI: 10.18705/1607-419X-2013-19-3-256-262.
 20. Pekarsky S., Baev A., Mordovin V., Sitkova E., Semke G., Ripp T. et al. Failure of renal denervation in Symplicity HTN-3 is a predictable result of anatomically inadequate operative technique and not the true limitations of the technology. *J. Hypertens.* 2015;33(1):e108. DOI: 10.1097/01.hjh.0000467641.39623.fb.
- sults from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet.* 2018;391(10137):2346–2355. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30951-6.
10. Ionov M.V., Emelyanov I.V., Yudina Yu.S., Panarina S.A., Zverev D.A., Avdonina N.G. et al. Renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. Results of long-term prospective follow-up. *Arterial Hypertension.* 2021;27(3):318–332. (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2021-27-3-318-332.
 11. Гапон Л.И., Микова Е.В., Кривоножкин Д.В., Савельева Н.Ю., Жержова А.Ю., Александрович Е.Л. Ренальная денервация почечных артерий при резистентной артериальной гипертензии: клинический и органопротективный эффект. *Системные гипертензии.* 2021;18(3):153–160. (In Russ.). DOI: 10.26442/2075082X.2021.3.201090.
 12. Shchelkova G.V., Zairova A.R., Danilov N.M., Rogozha A.N., Chazova I.E. The local arterial stiffness and vasomotor endothelial function in patients with resistant hypertension and effect of renal denervation on them. *Kardiologicheskij Vestnik.* 2017;12(2):10–17. (In Russ.).
 13. Brassard P., Tymko M.M., Ainslie P.N. Sympathetic control of the brain circulation: Appreciating the complexities to better understand the controversy. *Auton. Neurosci.* 2017;207:37–47. DOI: 10.1016/j.autneu.2017.05.003.
 14. Evans L.E., Taylor J.L., Smith C.J., Pritchard H.A., Greenstein A.S., Allan S.M. Cardiovascular comorbidities, inflammation, and cerebral small vessel disease. *Cardiovasc. Res.* 2021;117(13):2575–2588. DOI: 10.1093/cvr/cvab284.
 15. Vorobyeva O.V. Chronic cerebral ischemia: From pathogenesis to therapy (guidelines for an outpatient neurologist). *RMJ. Medical Review.* 2018;(5):26–31. (In Russ.).
 16. Fukuda H., Kitani M. Differences between treated and untreated hypertensive subjects in extent of periventricular hyperintensities observed on brain MRI. *Stroke.* 1995;9(26):1593–1597. DOI: 10.1161/01.STR.26.9.1593.
 17. Ussov V.Yu., Yaroshevsky S.P., Tlyuniaeva A.M., Maksimova A.S., Alexeeva L., Suhareva A.E. Quantitative processing of T2-weighted cerebral MRI concomitant with thin-slice cortex measurements in patients with severe carotid atherosclerosis for prognosis of cerebral complica-

- tions after invasive cardiovascular interventions. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2019;(4):48–56. (In Russ.). DOI: 10.22328/2079-5343-2018-4-48-56.
18. Yao Y., Song Q., Hu C., Da X., Yu Y., He Z. et al. Endothelial cell metabolic memory causes cardiovascular dysfunction in diabetes. *Cardiovasc. Res*. 2022;118(1):196–211. DOI: 10.1093/cvr/cvab013.
19. Afanasieva N.L., Pekarskiy S.E., Mordovin V.F., Semke G.V., Ripp T.M., Lichikaki V.A. et al. The effects of transcatheter renal denervation on blood pressure and brain structural changes in resistant hypertension. *Arterial Hypertension*. 2013;19(3):256–262. (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2013-19-3-256-262.
20. Pekarsky S., Baev A., Mordovin V., Sitkova E., Semke G., Ripp T. et al. Failure of renal denervation in Symplicity HTN-3 is a predictable result of anatomically inadequate operative technique and not the true limitations of the technology. *J. Hypertens*. 2015;33(1):e108. DOI: 10.1097/01.hjh.0000467641.39623.fb.

Благодарности

Авторы выражают благодарность А.М. Гусаковой, канд. мед. наук, научному сотруднику отделения клинической лабораторной диагностики за работу по определению содержания в крови вЧСРБ.

Информация о вкладе авторов

Фальковская А.Ю. участвовала в разработке общей концепции и дизайна исследования, проведении исследования, получении, анализе и интерпретации данных; написала первую версию рукописи, подготовила ее для публикации.

Мордовин В.Ф. предложил концепцию исследования и разработал его протокол, организовал проведение исследования; провел проверку критически важного интеллектуального содержания; вместе с Пекарским С.Е. внес вклад в доработку исходного варианта рукописи

Пекарский С.Е. участвовал в создании концепции, протокола и дизайна исследования, обеспечивал проведение исследования, разрабатывал технические аспекты ренальной денервации.

Сухарева А.Е. провела оценку результатов МРТ головного мозга и участвовала в обсуждении результатов.

Зубанова И.В., Манукян М.А., Цой Е. И., Хунхинова С. А., Вторушина А.А. сформировали выборку пациентов, организовали сбор данных, участвовали в обсуждении результатов, внесли вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Information on author contributions

Falkovskaya A.Yu. contributed to the development of general research concept, study design, investigation, data acquisition, data analysis, interpretation, writing the first version of the manuscript, and preparing the manuscript for publication.

Mordovin V.F. proposed research concept, developed study protocol, organized study completion, reviewed essential intellectual content, and, together with Pekarsky S.E., contributed to the revision of original version of the manuscript.

Pekarsky S.E. contributed to the development of study concept, study protocol, study design, research, and technical aspects of renal denervation.

Sukhareva A.E. assessed the results of brain MRI examinations and contributed to the discussion of study results.

Zyubanova I.V., Manukyan M.A., Tsoi E.I., Khunkhinova S.A., and Vtorushina A.A. formed patient sample, organized data collection, and contributed to the discussion and revision of original version of the manuscript.

All authors gave their final consent to submit the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of work vouching for data accuracy and integrity.

Сведения об авторах

Фальковская Алла Юрьевна, д-р мед. наук, заведующий отделением артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-5638-3034.

E-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

Сухарева Анна Евгеньевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение рентгеновских и томографических методов диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4807-3762.

E-mail: doctor-anyuta@mail.ru.

Пекарский Станислав Евгеньевич, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-4008-4021.

E-mail: Pekarski@cardio-tomsk.ru.

Зубанова Ирина Владимировна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-6995-9875.

E-mail: ziv@cardio-tomsk.ru.

Манукян Мушег Айкович, аспирант, отделение артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-3577-1895.

E-mail: manukyan.musheg@yandex.ru.

Information about the authors

Alla Yu. Falkovskaya, Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-5638-3034.

E-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

Anna E. Sukhareva, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-4807-3762.

E-mail: doctor-anyuta@mail.ru.

Stanislav E. Pekarskiy, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Interventional Arrhythmology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-4008-4021.

E-mail: Pekarski@cardio-tomsk.ru.

Irina V. Zyubanova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-6995-9875.

E-mail: ziv@cardio-tomsk.ru.

Musheg A. Manukyan, Postgraduate Student, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-3577-1895.

E-mail: manukyan.musheg@yandex.ru.

Ekaterina I. Tsoi, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National

Цой Екатерина Игоревна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-9857-4368.

E-mail: haksen_sgmu@mail.ru.

Хунхинова Симжит Андреевна, ординатор, отделение артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-5000-4216.

E-mail: hsa@cardio-tomsk.ru.

Вторушина Анастасия Анатольевна, ординатор, отделение артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1192-0489.

E-mail: vaa@cardio-tomsk.ru.

Мордовин Виктор Федорович, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2238-4573.

E-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru.

 **Фальковская Алла Юрьевна**, e-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-9857-4368.

E-mail: haksen_sgmu@mail.ru.

Simzhit A. Khunkhinova, Resident Doctor, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-5000-4216.


E-mail: hsa@cardio-tomsk.ru.

Anastasia A. Vtorushina, Resident Doctor, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-1192-0489.

E-mail: vaa@cardio-tomsk.ru.

Victor F. Mordovin, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-2238-4573.

E-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru.

 **Alla Yu. Falkovskaya**, e-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

Received January 30, 2022

Поступила 30.01.2022



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-84-91>
УДК 616.36-072.7-073.86

Система оценки функции печени по данным магнитно-резонансной томографии с гадоксетовой кислотой

Д.Э. Сомова, Т.Н. Галян, А.С. Куличкин, А.В. Филин, В.В. Ховрин

Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского,
119991, Российская Федерация, Москва, Абрикосовский пер., 2

Аннотация

Цель исследования: разработать систему оценки функции печени у пациентов с циррозом печени по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) с гадоксетовой кислотой (ГК).

Материал и методы. Были проанализированы данные исследований 74 пациентов, которым была выполнена МРТ брюшной полости с внутривенным контрастированием ГК. Для проведения статистического анализа данных были сформированы две группы: I группа (22 пациента) – пациенты с неизменной паренхимой печени, с нормальной функцией печени и доброкачественными образованиями; II группа (52 пациента) – пациенты с циррозом печени, с наличием регенераторных и/или диспластических узлов и гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК). Оценивались количественные показатели RE (относительное усиление), CEI (индекс контрастного усиления), индексы Печень/Скелетная мускулатура (СМ), Печень/Селезенка, Печень/Почки, анализ гистограмм (АГ) и шкала визуализации функции печени (ШВФП) для оценки функции печени у пациентов двух групп.

Результаты. Критериями функционального дефицита функции печени на основании расчета данных транспорта и накопления контрастного вещества является снижение общего количества баллов по ШВФП 4 и ниже, значений RE ниже 0,85 и CEI ниже 1,38 с чувствительностью и специфичностью 100 и 75%, значений индексов Печень/СМ и Печень/Почки ниже 0,350; индекса Печень/Селезенка ниже 0,750 с чувствительностью и специфичностью 100 и 81% у пациентов с циррозом.

Выводы. Разработанная система оценки функции печени с использованием ШВФП, анализа сопоставления интенсивности (АСИ), анализа гистограмм (АГ) по данным МРТ с ГК в сопоставлении с METAVIR (шкала METAVIR – оценка стадии фиброза печени) позволяет оценить функциональный дефицит печени у пациентов с циррозом с чувствительностью и специфичностью 100 и 80% соответственно.

Ключевые слова:	функция печени, гадоксетовая кислота, цирроз печени, магнитно-резонансная томография.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского (протокол № 6 от 16.06.2022 г.).
Для цитирования:	Сомова Д.Э., Галян Т.Н., Куличкин А.С., Филин А.В., Ховрин В.В. Система оценки функции печени по данным магнитно-резонансной томографии с гадоксетовой кислотой. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(2):84–91. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-84-91 .

The system for assessing liver function according to magnetic resonance imaging with gadoxetic acid

Dana E. Somova, Tatyana N. Galyan, Aleksey S. Kulichkin, Andrey V. Filin, Valeriy V. Khovrin

Petrovsky National Research Center of Surgery,
2, Abricosovskiy per., Moscow, 119991, Russian Federation

Abstract

Purpose. To develop a system for assessing liver function in patients with liver cirrhosis according to magnetic resonance imaging (MRI) with gadoxetic acid.

Material and Methods. Data from studies of 74 patients who underwent abdominal MRI with intravenous gadoxetic acid (GA) enhancement were analyzed. For statistical analysis of the data, two groups were formed: group 1 ($n = 22$) comprised patients with unchanged liver parenchyma, normal liver function, and benign tumors; group 2 ($n = 52$) comprised patients with liver cirrhosis, with the presence of regenerative and/or dysplastic nodes, and hepatocellular carcinoma (HCC). The following quantitative parameters were studied to assess liver function in patients of two groups: relative enhancement (RE), contrast enhancement index (CEI), liver/skeletal muscle (SM) index, liver/spleen index, liver/kidney index, analysis of histograms (AH), and liver function imaging scale (FLIS).

Results. The criteria for a functional deficiency of liver function based on calculated data of contrast agent transport and accumulation were a decrease in FLIS total score to 4 and below, RE values below 0.85, and CEI values below 1.38 with sensitivity and specificity of 100 and 75%, the values of liver/SM and liver/kidney indices below 0.350, liver/spleen index below 0.750 with sensitivity and specificity of 100 and 81%, respectively, in patients with cirrhosis.

Conclusion. The developed system for assessing liver function using FLIS, intensity matching analysis (IMA), and AH according to MRI with GC in comparison with METAVIR allowed for liver function assessment in patients with cirrhosis with a sensitivity and specificity of 100% and 80%, respectively.

Keywords:	liver function, gadoxetic acid, liver cirrhosis, magnetic resonance imaging.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Russian Scientific Center of Surgery named after academician B.V. Petrovsky (protocol No. 6 from 16.06.2022).
For citation:	Somova D.E., Galyan T.N., Kulichkin A.S., Filin A.V., Khovrin V.V. The system for assessing liver function according to magnetic resonance imaging with gadoxetic acid. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(2):84–91. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-84-91 .

Введение

Хронические заболевания печени (ХЗП) встречаются во всем мире независимо от возраста, пола, региона или расы. Цирроз является конечным результатом заболеваний печени, характеризующихся нарушением архитектоники печени с образованием регенераторных узлов, и может иметь разнообразные клинические проявления вплоть до развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [1]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием не несет лучевой нагрузки и является наиболее информативным методом диагностики при ХЗП [2–4]. МРТ исследования с введением гадолиниевого контраста (ГК) (Gd-EOB-DTPA) в дополнение к задачам определения распространенности опухолевого процесса и волюметрии печени обладает еще одной, нереализованной в полной мере возможностью – возможностью топического исследования функции печени [5–8].

Цель исследования: разработать систему оценки функции печени у пациентов с циррозом печени по данным МРТ с ГК.

Материал и методы

В работу включены результаты 74 исследований МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием ГК, выполненных в отделении рентгенодиагностики и компьютерной томографии ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского. В I группу ($n = 22$) вошли пациенты с нормальной функцией печени F0 METAVIR, обследованные по поводу доброкачественных образований (фокальная нодулярная гиперплазия (ФНГ), гемангиомы, кисты). Средний возраст пациентов I группы составил $39 \pm 9,8$ лет (от 17 до 68 лет), соотношение мужчин и женщин – 5:17, в данных лабораторных исследований нет отклонений от нормальных значений аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатминотрансферазы (АСТ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ). Во II группу ($n = 52$) вошли пациенты с подтвержденным циррозом печени F4 по METAVIR, у которых лабораторные показатели АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ превышали нормальные значения. Средний возраст пациентов II группы составил $51,3 \pm 17,8$ лет (от 6 до 86 лет), соотношение мужчин и женщин – 28:24.

Динамические МРТ выполнялись на томографе с напряженностью магнитного поля 1,5Т (Magnetom Avanto, Siemens, Германия) с в/в введением контрастного вещества (КВ) с ГК (Gd-ЕОВ-DTPA, Primovist, Bayer Healthcare, Germany) из расчета 0,025 ммоль/кг массы тела. Протокол МРТ исследования включал: последовательности на задержке дыхания (T2 Haste – двойное преобразование Фурье, T2 взвешенных изображений (ВИ) и T2 ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани (FS), T1 фаза/противофаза), последовательности с задержкой дыхания (T1 ВИ, диффузионно-взвешенные изображения (DWI), МРТ холангиография), последовательности T1 ВИ при в/в

введении ГК (сверхбыстрые последовательности VIBE (volumetric interpolated breath-hold examination) с получением фаз контрастирования (табл. 1). Для количественного анализа состояния паренхимы печени были отобраны серии с 3-мерным T1 взвешенным градиентным эхо.

Шкала визуализации функции печени (ШВФП) в виде 3-компонентной балльной количественной оценки использована для сравнения интенсивности (ИС) печени по отношению к ИС от паренхимы почки, ИС от воротной вены к ИС паренхимы печени; отмечалось контрастирование желчных протоков и наличие КВ в 12-перстной кишке (ДПК) [9] (рис. 1).

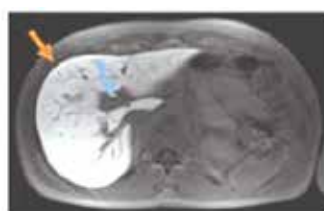
Таблица 1. Параметры импульсных последовательностей магнитно-резонансной томографии с гадооксетовой кислотой
Table 1. Parameters of magnetic resonance imaging pulse sequences with gadoxetic acid

Параметры Parameters	Плоскость сканирования Scan plane	TR Repetition time	TE echo time	Толщина среза, мм Slice thickness, mm	FOV Field of view	Размер матрицы Matrix size
T2 HASTE T2 half-Fourier acquired single-shot turbo spin-echo (HASTE)	Корональная Coronal	1500	93	6	380	240 x 320
DWI (b = 50, 400, 800) Diffusion-weighted imaging (b = 50, 400, 800)	Аксиальная Axial	3500	75	6	380	104 x 192
T1 ВИ T1 weighted imaging (WI)	Аксиальная Axial	2000	7,1	5	427	146 x 256
МРТ холангиография Magnetic Resonance cholangiography	Корональная Coronal	2500	694	1	380	357 x 384
T1 фаза/противофаза T1 in-phase/out-of-phase	Аксиальная Axial	180	2738	6	380	308 x 512
T1 vibe T1 volumetric interpolated breath-hold examination (vibe)	Корональная/ Аксиальная Coronal/Axial	3787	1.52	275	380	262 x 448
T2 ВИ T2 WI	Аксиальная Axial	2000	76	5	427	207 x 384
T2 ВИ FS T2 WI FS	Аксиальная Axial	2000	84	5	427	207 x 384



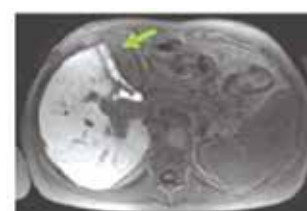
Сравнение ИС печени к ИС почки
SI liver parenchymal relative to kidney

2 балла – гиперинтенсивный МР-сигнал
2 score – hyperintense
1 балл – изоинтенсивный МР-сигнал
1 score – isointense
0 баллов – гипоинтенсивный МР-сигнал
0 score – hypointense



Сравнение ИС воротной вены к ИС печени
SI portal vena relative to liver parenchyma SI

2 балла – гиперинтенсивный МР-сигнал
2 score – hyperintense
1 балл – изоинтенсивный МР-сигнал
1 score – isointense
0 баллов – гипоинтенсивный МР-сигнал
0 score – hypointense



Наличие КВ в желчных протоках и длк
Contrast agent in bic ducts

2 балла – КВ в внепеченочных протоках и длк
2 – excretion into common biliary duct or duodenum
1 балл – КВ во внутрипеченочных протоках
1 score – excretion into peripheral biliary duct
0 баллов – КВ отсутствует в желчных протоках
0 score – no biliary contrast excretion

Рис. 1. Оценка функции печени по шкале визуализации паренхимы печени
Fig. 1. Evaluation of liver function according to the liver parenchyma imaging scale

Путем сопоставления интенсивности (АСИ) были проанализированы изображения до введения ГК и в гепатобилиарную фазу контрастирования (ГБФ) на 20-й мин от начала в/в введения. Средние значения ИС паренхимы печени, селезенки и скелетной мускулатуры (СМ) мышц спины обозначены стандартной областью интереса (СОИ). СОИ в диаметре около 10 мм² были установлены в печени вне зоны расположения сосудов и желчных протоков. Дополнительно устанавливался СОИ размером 0,1 мм² на корковое вещество почек:

1. Показатели RE (относительное усиление) = ИС* – ИС/ИС.
2. Показатель CEI (индекс контрастного усиления) = ИС*/ИС [5]
3. Индекс Печень/Мышцы: ИС печень* – ИС печень/ИС мышцы* [10]
4. Индекс Печень/Селезенка: ИС печень* – ИС печени/ИС селезенка*
5. Индекс Печень/Почка: ИС печень* – ИС печень/ИС корковое вещество почки*

* – Последовательности после введения КВ на 20-й мин

Анализ гистограмм (АГ) представляет собой инструмент отображения графического распределения уровней гетерогенности ИС, которая и определяет степень фиброза. Спектр пикселей на МРТ изображениях печени в ГБФ контрастирования соответствует функционирующим гепатоцитам (яркие точки) и плотным фиброзным участкам (темные точки). Сочетание неизмененных гепатоцитов и фиброза, в свою очередь, будет выглядеть как пиксели в градации серой цветовой гаммы.

Для проведения АГ определены показатели общей площади гистограммы (ОПГ), отношения общей площади окна гистограммы к общей площади гистограммы (ОПОГ/ОПГ), отношения верхушки к основанию гистограммы (В/О) и основания к верхушке гистограммы (О/В) (рис. 2).

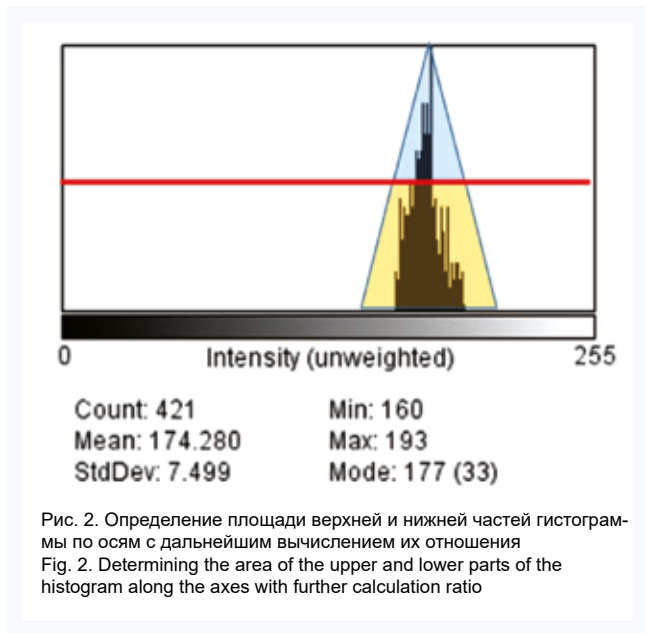


Рис. 2. Определение площади верхней и нижней частей гистограммы по осям с дальнейшим вычислением их отношения
Fig. 2. Determining the area of the upper and lower parts of the histogram along the axes with further calculation ratio

Статистическая обработка данных выполнена с использованием электронных таблиц Microsoft Excel, программ IBM SPSS STATISTIC версии 26. Оценка статистической значимости различий осуществлялась с применением критерия U-Манна – Уитни, выполнен корреляционный анализ Спирмена. Проведен ROC-анализ прогностических показателей нарушения функции печени.

Результаты

У всех пациентов I группы функция печени оценивалась в 6 баллов, используя ШВФП, тогда как у пациентов группы с циррозом печени на фоне наличия регенераторных, диспластических узлов определялось неравномерное и сниженное накопление КВ. У 36 пациентов (69%) количество баллов составило 5–6, что свидетельствует об удовлетворительной функции печени. У 16 пациентов (31%) количество баллов колебалось от 2 до 4, что свидетельствовало о снижении функции печени и замедлении выведения КВ (рис. 3).

В обеих группах выявлены статистически значимые различия показателей RE и CEI. RE составил $2,1 \pm 0,5$ у пациентов I группы и $1,3 \pm 0,6$ у пациентов II группы ($p < 0,001$). CEI в группах сравнения определен в значениях $3,3 \pm 0,5$ и $2,3 \pm 0,6$ соответственно ($p < 0,001$), рисунок 4.

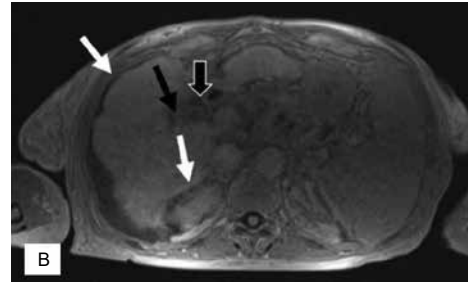
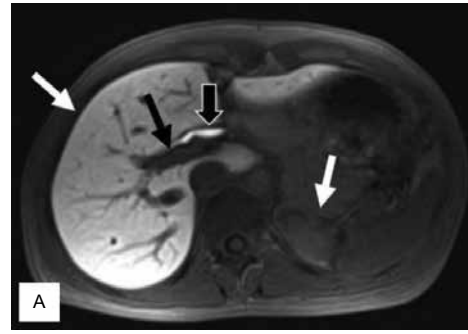


Рис. 3. Определение функции печени по системе ШВФП в гепатобилиарную фазу на 20-й мин после контрастирования. А. ШВФП = 6 баллов, нормальная функция печени. Белые стрелки – показатель ПП – 2 балла, Черная стрелка – ВВ (воротная вена) – 2 балла, Черная стрелка с белым контуром – ЖП – 2 балла; В. ШВФП = 3 балла, сниженная функция печени, цирроз печени. Белые стрелки – показатель ПП – 1 балл, Черная стрелка – ВВ – 2 балла, Черная стрелка с белым контуром – ЖП – 0 баллов

Fig. 3. Determination of liver function according to the FLIS in the hepatobiliary phase at 20 minutes after intravenous enhancement.
A. FLIS = 6 points, normal liver function. White arrows: PL index – 2 points. Black arrow: portal vein (VP) – 2 points. Black arrow with a white outline: BD – 2 points. B. FLIS = 3 points, reduced liver function, liver cirrhosis. White arrows: PL indicator – 1 point. Black arrow: VP – 2 points. Black arrow with a white outline: BD – 0 points

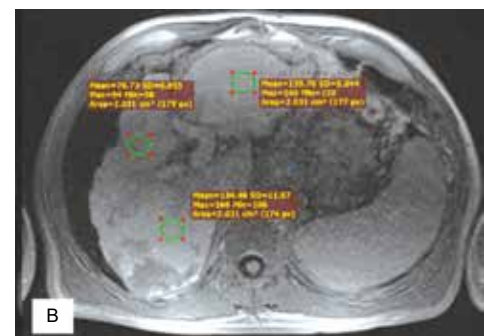
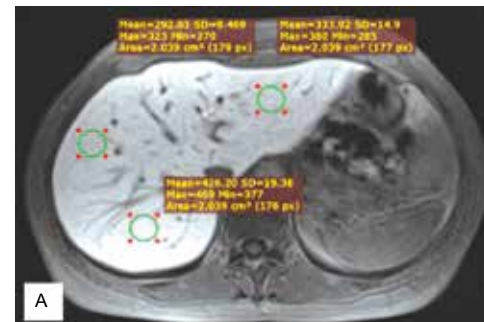


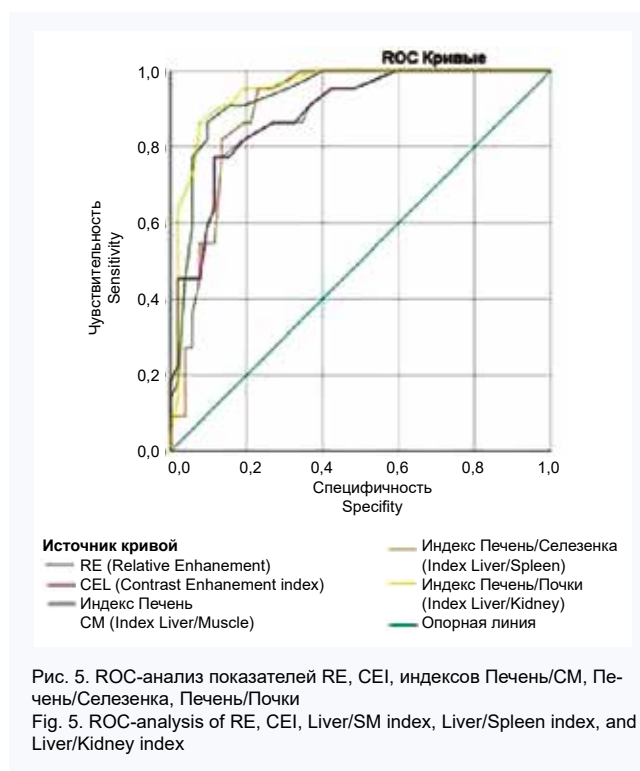
Рис. 4. А. Пациент 44 лет. Структура и функция печени не изменена. В. Пациент 56 лет, цирроз печени, функция печени снижена
Fig. 4. A. Patient aged 44 years. The structure and function of the liver are unchanged. B. Patient aged 56 years, liver cirrhosis, reduced liver function

Индекс Печень/СМ у пациентов I группы $1,5 \pm 0,3$ отличался от значений во II группе $0,7 \pm 0,4$ ($p < 0,001$), превышая его почти в 2 раза. Разница наблюдалась в индексах Печень/Селезенка и Печень/Почки: в I группе $2,6 \pm 0,6$ и $1,5 \pm 0,4$, против $1,4 \pm 0,7$ и $0,6 \pm 0,4$, $p < 0,001$ во II группе (табл. 2).

Таблица 2. Средние значения показателей RE, CEI, индексов Печень/Скелетная мускулатура М, Печень/Селезенка, Печень/Почки у пациентов двух групп

Table 2. Average values of RE, CEI, Liver/SM index, Liver/Spleen index, and Liver/Kidney index in patients of two groups

Показатели Parameters	I группа Group I	II группа Group II	<i>p</i>
RE Relative enhancement	$2,1 \pm 0,5$	$1,3 \pm 0,6$	$< 0,0001$
CEI Contrast enhancement index	$3,3 \pm 0,5$	$2,3 \pm 0,6$	$< 0,0001$
Печень/СМ Liver/Muscle	$1,5 \pm 0,3$	$0,7 \pm 0,4$	$< 0,0001$
Печень/Селезенка Liver/Spleen	$2,6 \pm 0,6$	$1,4 \pm 0,7$	$< 0,0001$
Печень/Почки Liver/Kidney	$1,5 \pm 0,4$	$0,6 \pm 0,4$	$< 0,0001$



У пациентов с циррозом были выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи ИС паренхимы печени с индексами Печень/СМ ($r_{xy} = 0,915$; $p = 0,001$), Печень/Селезенка ($r_{xy} = 0,842$; $p = 0,001$), Печень/Почки ($r_{xy} = 0,822$; $p = 0,001$). При визуальной оценке МР томограмм в ГБФ у них наблюдалась узловая структура печени и обширные зоны сливного фиброза, в которых не было зафиксировано накопления гепатотропного КВ.

Исследуемые в АСИ параметры показали высокую предсказательную способность по данным ROC-анализа (рис. 5, табл. 3).

По данным ROC-анализа, предсказательная способность модели была высокой для среднего значения

гистограмм при пороговом значении 76,8 с чувствительностью 100% и специфичностью 70%. Площадь под кривой была 1,0; ДИ 95% [1,0; 1,0], что соответствует высокой прогностической модели по шкале экспертных оценок. Площадь под кривой у О/В составила 0,865 [0,698; 1,032] при пороговом значении 2,2 с чувствительностью 100% и специфичностью 70%. Площадь под кривой у ОПОГ/В – 0,76 [0,531; 0,989] при пороговом значении 719,9 с чувствительностью 90% и специфичностью 100%.

При АГ значимое различие отношения О/В и В/О гистограммы наблюдалось у пациентов I и II групп: $4,8 \pm 1,6$ и $2,7 \pm 1,1$; ($p < 0,05$); $0,2 \pm 0,08$ и $0,5 \pm 0,5$ ($p < 0,05$), рисунок 6.

Таблица 3. Данные ROC-анализа показателей RE, CEI, индексов Печень/Скелетная мускулатура, Печень/Селезенка, Печень/Почки у пациентов обеих групп

Table 3. ROC analysis data of RE, CEI, Liver/SM index, Liver/Spleen index, and Liver/Kidney index in patients of two groups

Параметры Options	AUC ¹ Area under the curve	95% ДИ ² 95% confidence interval	Пороговое значение Cut-off value	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %
RE Relative enhancement	0,886	[0,809; 0,964]	0,850	100	75
CEI Contrast enhancement index	0,886	[0,809; 0,964]	1,850	100	75
Печень/СМ Liver/Muscle	0,934	[0,877; 0,990]	0,35	100	80
Печень/Селезенка Liver/Spleen	0,899	[0,829; 0,968]	0,75	100	81
Печень/Почки Liver/Kidney	0,950	[0,901; 0,999]	0,35	100	71

¹ AUC – площадь под кривой.

² ДИ – доверительный интервал.

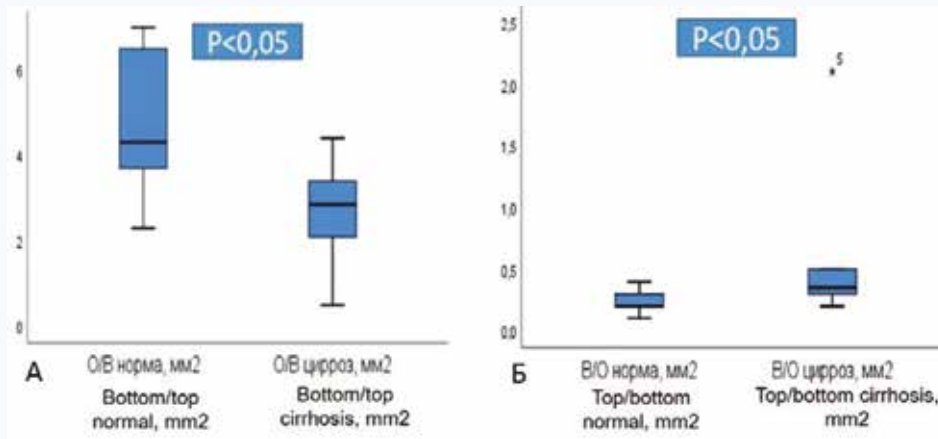


Рис. 6. Ящечные диаграммы для независимых выборок для I и II групп ($p < 0,005$). А. Основание/верхушка гистограммы, В. Верхушка/основание гистограммы
 Fig. 6. Box plots for independent samples for groups 1 and 2 ($p < 0.005$).
 A. Histogram bottom/top. B. Histogram top/bottom

Обсуждение

Высокие показатели заболеваемости ХЗП, приводящие к развитию фиброза и цирроза, определяют поиск своевременных и современных подходов к их диагностике. Для уточнения степени изменений и динамического наблюдения с помощью МРТ печени с ГК предложены методики определения функции печени. Вычислением параметров RE, CEI, индексов Печень/СМ, Печень/Селезенка, Печень/Почки количественно отображается степень снижения функции печени, а построенные гистограммы визуально представляют распределение ГК в печени с демонстрацией выраженности фиброзных изменений.

При сохраненной функции печень на МР-изображениях с ГК в ГБФ выглядит яркой и однородной. При ге-

патите за счет некроза в печени происходит уменьшение количества гепатоцитов, появляется воспалительная инфильтрация клеток в паренхиме, структура печени изменяется, происходит перестройка печеночных долек, а при прогрессировании процесса формируется фиброз. Это находит свое отражение в неоднородном накоплении ГК паренхимой печени [11–13].

МРТ с ГК доказала свою эффективность для оценки как глобальной, так и региональной функции, и исследования показали, что она является более надежным прогностическим фактором, чем клиренс индоцианина зеленого (ICG) [14, 15]. Принимая во внимание полученные результаты, разработан алгоритм (рис. 7), по которому после проведения мультипараметрического МРТ можно оценить функцию печени.

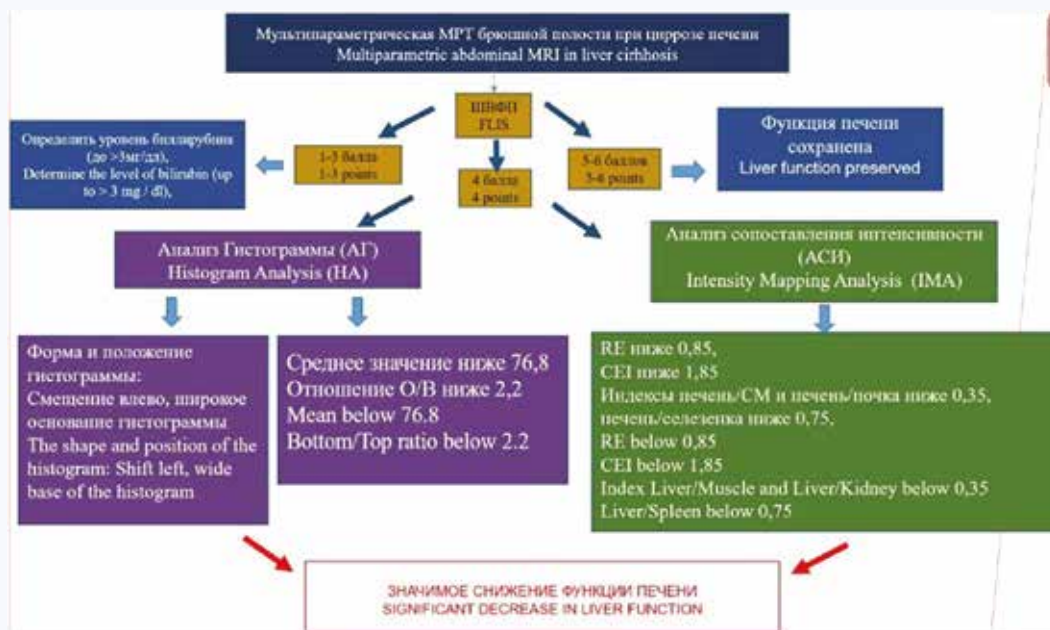


Рис. 7. Алгоритм оценки функции печени по данным мультипараметрического МРТ исследования
 Fig. 7. Algorithm for assessing liver function based on data of multiparametric MRI study

С учетом уровня билирубина и степени билиарной гипертензии по данным МРТ в ГБФ на 20-й мин производится последовательный анализ ШВФП, АИС и АГ. При сумме баллов 1–3 стоит говорить о сниженной функции печени и необходимости принятия лечебных мер по восстановлению функции печени. Сумма баллов 4 является пограничным значением, что требует более детального дальнейшего обследования на большей группе пациентов. ШВФП 5–6 баллов говорит о сохранной функции печени.

У пациентов с суммой баллов 4–1 вычисляются показатели RE, CEI, индексы Печень/СМ, Печень/Селезенка, Печень/Почка, проводится построение и анализ гистограмм. При пороговых значениях RE ниже 0,85; CEI ниже 1,85 (чувствительность – 100%, специфичность – 75%), индексов Печень/СМ, Печень/Селезенка, Печень/Почки 0,35; 0,75; 0,35 соответственно следует сделать вывод

о наличии функционального дефицита (чувствительность – 100%, специфичность – 81%).

Выводы

Разработанная система оценки функции печени с использованием ШВФП, анализа сопоставления интенсивности (АСИ), анализа гистограмм (АГ) по данным МРТ с ГК позволяет определить наличие функционального дефицита у пациентов с циррозом для формирования дальнейшей тактики лечения. Критериями функционального дефицита печени на основании данных МРТ с ГК является снижение общего количества баллов по системе ШВФП 4 и ниже, значений RE ниже 0,85 и CEI ниже 1,38 с чувствительностью и специфичностью 100 и 75%, значений индексов Печень/СМ и Печень/Почки ниже 0,350, индекса Печень/Селезенка ниже 0,750 с чувствительностью и специфичностью 100 и 81% у пациентов с циррозом.

Литература

1. Moon A.M., Singal A.G., Tapper E.B. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and Cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020;18(12):2650–2666. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.060.
2. Шимановский Н.Л. Оценка морфологических изменений и функции гепатобилиарной системы функции гепатобилиарной системы с помощью гадоксетовой кислоты (Примовиста). *Анналы хирургической гепатологии.* 2014;19(2):42–48.
3. Шориков М.А., Сергеева О.Н., Кашкадаева А.В., Аверина С.Г., Лаптева М.Г., Францев Д.Ю. и др. Функциональная оценка печени у пациентов с заболеваниями желчных протоков с помощью гадоксетовой кислоты по сравнению с «золотым стандартом» – гепатобилисцинтиграфией. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2019;100(4):200–208. DOI: 10.20862/0042-4676-2019-100-4-200-208.
4. Verloh N., Haimerl M., Zeman F., Schlabeck M., Barreiros A., Loss M. et al. Assessing liver function by liver enhancement during the hepatobiliary phase with Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI at 3 Tesla. *Eur. Radiol.* 2014;24(5):1013–1019. DOI: 10.1007/s00330-014-3108-y.
5. Kim H., Park S.H., Kim E.K., Kim M.J., Park Y.N., Park H.J. et al. Histogram analysis of gadoxetic acid-enhanced MRI for quantitative hepatic fibrosis measurement. *PLoS One.* 2014;9(12):e114224. DOI: 10.1371/journal.pone.0114224.
6. Арутюнянц Д.Э., Ховрин В.В., Галян Т.Н., Куличкин А.С., Тарба Н.С., Филин А.В. и др. Определение функции печени с помощью магнитно-резонансной томографии. Современная объективная реальность. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2021;(6-2):89–94. DOI: 10.17116/hirurgia202106289.
7. Ba-Ssalamah A., Bastati N., Wibmer A., Fragner R., Hodge J., Trauner M. et al. Hepatic gadoxetic acid uptake as a measure of diffuse liver disease: Where are we? *J. Magn. Reson. Imaging.* 2017;45(3):646–659. DOI: 10.1002/jmri.25518.

References

1. Moon A.M., Singal A.G., Tapper E.B. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and Cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020;18(12):2650–2666. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.060.
2. Shimanovsky N.L. Evaluation of morphological and functional changes of hepatobiliary system with gadoxetic acid (Primovist). *Annaly Khirurgicheskoy Gepatologii.* 2014;19(2):42–48. (In Russ.).
3. Shorikov M.A., Sergeeva O.N., Kashkadaeva A.V., Averina S.G., Lapteva M.G., Frantsev D.Yu. et al. Liver functional evaluation using gadoxetic acid versus the gold standard hepatobiliary scintigraphy in patients with bile duct diseases. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* 2019;100(4):200–208. DOI: 10.20862/0042-4676-2019-100-4-200-208. (In Russ.).
4. Verloh N., Haimerl M., Zeman F., Schlabeck M., Barreiros A., Loss M. et al. Assessing liver function by liver enhancement during the hepatobiliary phase with Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI at 3 Tesla. *Eur. Radiol.* 2014;24(5):1013–1019. DOI: 10.1007/s00330-014-3108-y.
5. Kim H., Park S.H., Kim E.K., Kim M.J., Park Y.N., Park H.J. et al. Histogram analysis of gadoxetic acid-enhanced MRI for quantitative hepatic fibrosis measurement. *PLoS One.* 2014;9(12):e114224. DOI: 10.1371/journal.pone.0114224.

8. Verloh N., Utpatel K., Haimerl M., Zeman F., Fellner C., Fichtner-Feig S. et al. Liver fibrosis and Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI: A histopathologic correlation. *Sci. Rep.* 2015;5:15408. DOI: 10.1038/srep15408.
9. Fujita N., Nishie A., Asayama Y., Ishigami K., Nakayama T., Ushijima Y. et al. Increased and more heterogeneous gadoxetic acid uptake of the liver parenchyma after hepatitis C virus eradication by direct antiviral A. *Magn. Reson. Med. Sci.* 2020;19(4):389–393. DOI: 10.2463/mrms.tn.2019-0183.
10. Asayama Y., Nishie A., Ishigami K., Ushijima Y., Takayama Y., Okamoto D. et al. Histogram analysis of noncancerous liver parenchyma on gadoxetic acid-enhanced MRI: Predictive value for liver function and pathology. *Abdom. Radiol (NY).* 2016;41(9):1751–1757. DOI: 10.1007/s00261-016-0753-4.
11. Wibmer A., Prusa A.M., Nolz R., Gruenberger T., Schindl M., Ba-Ssalamah A. Liver failure after major liver resection: Risk assessment by using preoperative gadoxetic acid-enhanced 3-T MR. *Imag. Radiol.* 2013;269(3):777–786. DOI: 10.1148/radiol.13130210.
12. Asenbaum U., Kaczirek K., Ba-Ssalamah A., Ringl H., Schwarz C., Waneck F. et al. Post-hepatectomy liver failure after major hepatic surgery: Not only size matters. *Eur. Radiol.* 2018;28(11):4748–4756. DOI: 10.1007/s00330-018-5487-y.
13. Poetter-Lang S., Bastati N., Messner A., Kristic A., Herold A., Hodge J.C. et al. Quantification of liver function using gadoxetic acid-enhanced MRI. *Abdom. Radiol (NY).* 2020;45(11):3532–3544. DOI: 10.1007/s00261-020-02779-x.
14. Yamada A., Hara T., Li F., Fujinaga Y., Ueda K., Kadoya M. et al. Quantitative evaluation of liver function with use of gadoxetate disodium-enhanced MR imaging. *Radiology.* 2011;260(3):727–733. DOI: 10.1148/radiol.11100586.
15. Kim D.K., Choi J.I., Choi M.H., Park M.Y., Lee Y.J., Rha S.E. et al. Prediction of posthepatectomy liver failure: MRI with hepatocyte-specific contrast agent versus indocyanine green clearance test. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2018;211(3):580–587. DOI: 10.2214/AJR.17.19206.

6. Arutyunyan D.E., Khovrin V.V., Galyan T.N., Kulichkin A.S., Tarba N.S., Filin A.V. et al. Magnetic resonance imaging in liver function analysis. Modern objective reality. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2021;(6-2):89–94. (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia202106289.
7. Ba-Ssalamah A., Bastati N., Wibmer A., Fragner R., Hodge J., Trauner M. et al. Hepatic gadoxetic acid uptake as a measure of diffuse liver disease: Where are we? *J. Magn. Reson. Imaging.* 2017;45(3):646–659. DOI: 10.1002/jmri.25518.
8. Verloh N., Utpatel K., Haimerl M., Zeman F., Fellner C., Fichtner-Feig S. et al. Liver fibrosis and Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI: A histopathologic correlation. *Sci. Rep.* 2015;5:15408. DOI: 10.1038/srep15408.
9. Fujita N., Nishie A., Asayama Y., Ishigami K., Nakayama T., Ushijima Y. et al. Increased and more heterogeneous gadoxetic acid uptake of the liver parenchyma after hepatitis C virus eradication by direct antiviral A. *Magn. Reson. Med. Sci.* 2020;19(4):389–393. DOI: 10.2463/mrms.tn.2019-0183.

10. Asayama Y., Nishie A., Ishigami K., Ushijima Y., Takayama Y., Okamoto D. et al. Histogram analysis of noncancerous liver parenchyma on gadoxetic acid-enhanced MRI: Predictive value for liver function and pathology. *Abdom. Radiol (NY)*. 2016;41(9):1751–1757. DOI: 10.1007/s00261-016-0753-4.
11. Wibmer A., Prusa A.M., Nolz R., Gruenberger T., Schindl M., Ba-Ssalamah A. Liver failure after major liver resection: Risk assessment by using preoperative gadoxetic acid-enhanced 3-T MR. *Imag. Radiol*. 2013;269(3):777–786. DOI: 10.1148/radiol.13130210.
12. Asenbaum U., Kaczirek K., Ba-Ssalamah A., Ringl H., Schwarz C., Wanek F. et al. Post-hepatectomy liver failure after major hepatic surgery: Not only size matters. *Eur. Radiol*. 2018;28(11):4748–4756. DOI: 10.1007/s00330-018-5487-y.
13. Poetter-Lang S., Bastati N., Messner A., Kristic A., Herold A., Hodge J.C. et al. Quantification of liver function using gadoxetic acid-enhanced MRI. *Abdom. Radiol (NY)*. 2020;45(11):3532–3544. DOI: 10.1007/s00261-020-02779-x.
14. Yamada A., Hara T., Li F., Fujinaga Y., Ueda K., Kadoya M. et al. Quantitative evaluation of liver function with use of gadoxetate disodium-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2011;260(3):727–733. DOI: 10.1148/radiol.11100586.
15. Kim D.K., Choi J.I., Choi M.H., Park M.Y., Lee Y.J., Rha S.E. et al. Prediction of posthepatectomy liver failure: MRI with hepatocyte-specific contrast agent versus indocyanine green clearance test. *AJR. Am. J. Roentgenol*. 2018;211(3):580–587. DOI: 10.2214/AJR.17.19206.

Информация о вкладе авторов

Сомова Д.Э. – концепция и разработка дизайна исследования, сбор, статистическая обработка полученных данных, проведение МРТ-исследований, интерпретация полученных данных, подготовка исходного варианта рукописи.

Галян Т.Н. – планирование методов получения результатов, проведение МРТ-исследований.

Куличкин А.С. – сбор, статистическая обработка полученных данных, подготовка исходного варианта рукописи.

Филин А.В. – редактирование текста рукописи.

Ховрин В.В. – концепция и разработка дизайна исследования, редактирование текста рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Сомова Дана Эдуардовна, врач-рентгенолог, аспирант отделения рентгенодиагностики и компьютерной томографии, Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского. ORCID 0000-0002-7596-4029.

E-mail: dana.aryt@yandex.ru.

Галян Татьяна Николаевна, канд. мед. наук, заведующий отделением рентгенодиагностики и компьютерной томографии, Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского. ORCID 0000-0003-4751-5119.

E-mail: galmedi05@gmail.com.

Куличкин Алексей Станиславович, врач-рентгенолог, Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского. ORCID 0000-0003-1256-560X.

E-mail: a.kulichkin@yandex.ru.

Филин Андрей Валерьевич, д-р мед. наук, заведующий отделением пересадки печени, Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского. ORCID 0000-0003-4205-5627.

E-mail: docfilin@inbox.ru.

Ховрин Валерий Владиславович, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, отделения рентгенодиагностики и компьютерной томографии, Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского. ORCID 0000-0002-6720-4126.

E-mail: mdct2001@yandex.ru.

 **Сомова Дана Эдуардовна**, e-mail: dana.aryt@yandex.ru.

Information on author contributions

Somova D.E. – concept and design of the study, collecting clinical data, carrying out MRI studies, statistical processing of data, interpretation of obtained data, and preparation of the initial version of the manuscript.

Galyan T.N. – methodological support and carrying out MRI studies.

Kulichkin A.S. – collecting clinical data and preparation of the initial version of the manuscript.

Filin A.V. – editing the manuscript.

Khovrin V.V. – concept and design of the study and editing the manuscript.

All authors have given their final consent to the submission of manuscript and agreed to be responsible for all aspects of work vouching for their accuracy and flawlessness.

Information about the authors

Dana E. Somova, Radiologist, Postgraduate, Department of Diagnostic Radiology and Computed Tomography, Petrovsky National Research Center of Surgery. ORCID 0000-0002-7596-4029.

E-mail: dana.aryt@yandex.ru.

Tatyana N. Galyan, Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Diagnostic Radiology and Computed Tomography, Petrovsky National Research Center of Surgery. ORCID 0000-0003-4751-5119.

E-mail: galmedi05@gmail.com.

Aleksey S. Kulichkin, Radiologist, Department of Diagnostic Radiology and Computed Tomography, Petrovsky National Research Center of Surgery. ORCID 0000-0003-1256-560X.

E-mail: a.kulichkin@yandex.ru.

Andrey V. Filin, Dr. Sci. (Med.), Head of Liver Transplant Department, Petrovsky National Research Center of Surgery. ORCID 0000-0003-4205-5627.

E-mail: docfilin@inbox.ru.

Valeriy V. Khovrin, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Department of Diagnostic Radiology and Computed Tomography, Petrovsky National Research Center of Surgery. ORCID 0000-0002-6720-4126.

E-mail: mdct2001@yandex.ru.

 **Dana E. Somova**, e-mail: dana.aryt@yandex.ru.

Received April 22, 2022

Поступила 22.04.2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-92-97>
УДК 616.124.2-007.24-02:616-018.2-007.17-02]-055.2:612.663

Особенности деформации миокарда левого желудочка у пациенток репродуктивного возраста с дисплазией соединительной ткани

М.Ю. Сметанин¹, Д.В. Ополонский^{1, 2}, А.В. Мельников¹, Л.Т. Пименов²,
Т.Е. Чернышова²

¹ Республиканский клинико-диагностический центр Министерства здравоохранения Удмуртской Республики, 426009, Российская Федерация, Ижевск, ул. Ленина, 876

² Ижевская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, 426034, Российская Федерация, Ижевск, ул. Коммунаров, 281

Аннотация

Особенности продольной деформации миокарда левого желудочка (ЛЖ) у пациенток репродуктивного возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) ранее специально не изучались.

Цель: изучить особенности продольной деформации миокарда ЛЖ, используя *speckle tracking* эхокардиографию (ЭхоКГ), у пациенток репродуктивного возраста с НДСТ.

Материал и методы. У 20 молодых женщин с НДСТ (средний возраст – 23,5 ± 2,6 года) была проведена неинвазивная оценка систолической деформации миокарда ЛЖ в продольном направлении с помощью ЭхоКГ. В качестве контрольной группы были обследованы 34 практически здоровые женщины, сопоставимые по возрасту (средний возраст – 24,8 ± 2,4 года) без признаков НДСТ.

Результаты. Показатели продольной систолической деформации миокарда у пациенток с НДСТ практически не отличались от контрольной группы. Установлены достоверные различия только для срединного сегмента – чрезмерное укорочение межжелудочковой перегородки и снижение деформации в боковой стенке ЛЖ. Максимальной деформации подвергались сегменты 8–10 (срединный передне-перегородочный, срединный ниже-перегородочный и нижний), а также все верхушечные сегменты ЛЖ (13–17: апикальный передний, апикальный перегородочный, апикальный нижний и апикальный боковой), $p < 0,05$.

Выводы. 1. У пациенток репродуктивного возраста с НДСТ регистрируется достоверное снижение глобальной продольной систолической деформации ЛЖ в базальном сегменте межжелудочковой перегородки и верхушечном сегменте передней стенки ЛЖ. 2. Наибольшей деформации у обследованных пациенток подвергались сегменты 8–10 (срединный передне-перегородочный, срединный ниже-перегородочный и нижний), а также все верхушечные сегменты ЛЖ (13–17: апикальный передний, апикальный перегородочный, апикальный нижний и апикальный боковой).

Ключевые слова:

пациентки репродуктивного возраста, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, продольная деформация миокарда, скорость деформации, сегменты миокарда левого желудочка, эхокардиография, *speckle tracking*, ультразвуковой сканер экспертного класса.

Конфликт интересов:

авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность финансовой деятельности:

никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Соответствие принципам этики:

информированное согласие получено от каждого пациента. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Ижевской государственной медицинской академии Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 578 от 08.02.2022 г.).

Для цитирования:

Сметанин М.Ю., Ополонский Д.В., Мельников А.В., Пименов Л.Т., Чернышова Т.Е. Особенности деформации миокарда левого желудочка у пациенток репродуктивного возраста с дисплазией соединительной ткани. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(2):92–97. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-92-97>.

Features of left ventricular myocardial deformation in female patients of reproductive age with connective tissue dysplasia

Mikhail Yu. Smetanin¹, Dmitriy V. Opolonskiy^{1,2}, Anatoliy V. Melnikov¹,
Leonid T. Pimenov², Tatyana E. Chernyshova²

¹ Republican Clinical and Diagnostic Center,
87, Lenin str., Izhevsk, 426009, Russian Federation

² Izhevsk State Medical Academy,
281, Kommunarov str., Izhevsk, 426034, Russian Federation

Abstract

Features of longitudinal left ventricular (LV) myocardial deformation in female patients of reproductive age with undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) have not been specifically studied before.

Aim. To study the features of longitudinal LV myocardial deformation using *speckle tracking* echocardiography in female patients of reproductive age with UCTD.

Material and Methods. A noninvasive assessment of systolic LV myocardial deformation in the longitudinal direction using echocardiography was performed in 20 young adult female patients with UCTD (the average age was 23.5 ± 2.6 years). A control group composed of 34 apparently healthy women of comparable age (the average age was 24.8 ± 2.4 years) with no signs of UCTD were examined.

Results. The indices of longitudinal systolic myocardial deformation in female patients with UCTD practically did not differ from the control group. Significant differences were found only for the median segment: excessive shortening of the interventricular septum and a decrease in deformation in the lateral wall of the left ventricle. Segments 8–10 (mid anteroseptal, mid inferolateral, and mid inferior) and all apical LV segments (13–17: apical anterior, apical septal, apical inferior, and apical lateral) were subjected to maximum deformation, $p < 0.05$.

Conclusions. In patients of reproductive age with UCTD, a significant decrease in global longitudinal systolic LV deformity was recorded in the basal segment of the interventricular septum and the apical segment of the anterior LV wall. Segments 8–10 (median anterior-septum, median inferior-septum, and lower) and all apical LV segments (13–17: apical anterior, apical septum, apical lower, and apical lateral) were subjected to the greatest deformation in the examined patients.

Keywords:	women patients of reproductive age, undifferentiated connective tissue dysplasia, longitudinal myocardial deformation, strain rate, left ventricular myocardial segments, echocardiography, speckle tracking, expert-class ultrasonic scanner.
Conflict of interest:	the authors declare that there is no conflict of interest.
Financial disclosure:	none of the authors has a financial interest in the submitted materials or methods.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the ISMA Local Ethics Committee (protocol No. 578 from 08.02.2022).
For citation:	Smetanin M.Yu., Opolonskiy D.V., Melnikov A.V., Pimenov L.T., Chernyshova T.E. Features of left ventricular myocardial deformation in female patients of reproductive age with connective tissue dysplasia. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(2):92–97. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-92-97 .

Введение

Актуальность проблемы недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) определяется ее значительной распространенностью среди женщин репродуктивного возраста – по мнению российских экспертов, она колеблется от 26 до 80%, что соответствует таковой в общей популяции [1]. Ряд исследователей полагают, что именно степень тяжести диспластической стигматизации сердечно-сосудистой системы (ССС)

определяет жизненный и трудовой прогноз у каждого конкретного пациента [2, 3].

Клиницисты привыкли судить о миокардиальной дисфункции на основании снижения глобальной фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) по данным трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ). Появление современных ультразвуковых сканеров экспертного класса способствовало появлению принципиально новых подходов к оценке функционального состояния ССС, которые способны диагностировать минимальные нарушения

функции миокарда ЛЖ. Одной из таких технологий является *speckle tracking* ЭхоКГ, позволяющая, в частности, дать количественную оценку глобальной и региональной функции миокарда на основе ее глобальной продольной деформации [4, 5].

В настоящее время пристальное внимание уделяется проблеме ранней диагностики сердечной недостаточности (СН) у пациентов с сохранной ФВ ЛЖ [6]; активно обсуждается возможность использования ультразвуковых сканеров экспертного класса в целях изучения деформации миокарда ЛЖ [7]. По мнению А.И. Степановой и М.Н. Алехина, технология *speckle tracking* ЭхоКГ потенциально может быть прогностически значимой при различных заболеваниях ССС, а также при некардиогенных заболеваниях [8].

Вопросы снижения систолической деформации ЛЖ у пациенток репродуктивного возраста с НДСТ ранее специально не изучались.

Цель работы: изучение особенностей продольной деформации миокарда ЛЖ с использованием *speckle tracking* ЭхоКГ у пациенток репродуктивного возраста с НДСТ.

Материал и методы

Нами были обследованы 20 пациенток репродуктивного возраста с НДСТ, средний возраст – 23,5 ± 2,6 года. НДСТ диагностировалась на основании физикального обследования и дополнительных методов диагностики в соответствии с общепринятыми критериями диагностики внешних признаков дисморфогенеза соединительной ткани различных органов и систем [1]. Контрольную группу составили 34 практически здоровые женщины, сопоставимые по возрасту (средний возраст – 24,8 ± 2,4 года) без признаков НДСТ.

Трансторакальная ЭхоКГ и оценка деформации миокарда ЛЖ проводилась на ультразвуковом сканере экспертного класса Vivid E9 (General Electric, США) в продольном направлении по окружности на уровне митрального клапана, папиллярных мышц и верхушки по короткой оси ЛЖ с использованием методики *speckle-tracking* ЭхоКГ. В каждом из трех парастернальных коротких сечений записывалось по одному сердечному циклу. Для оценки деформации ЛЖ на основе отслеживания пятен серой шкалы (*speckle tracking*) использовалось программное обеспечение рабочей станции General Electric. С целью повышения качества отслеживания движения пятен применялась частота смены кадров 50–70 в секунду [4]. Сегментарная оценка деформации ЛЖ проводилась по видеоизображениям, зарегистрированным из апикальной позиции на уровне 2 и 4 камер (A2C, A4C) и по длинной оси ЛЖ (LAX). Производным от деформации показателем является скорость деформации (*strain rate*); последняя определяется как время, в течение которого происходит деформация миокарда и выражается в с⁻¹. Деформация и скорость деформации миокарда оценивались в соответствии с консенсусным документом Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации (EACVI) и Американского эхокардиографического общества (ASE) «Описание единого стандарта 2d *speckle tracking* эхокардиографии» [9]. Фракцию выброса (ФВ) ЛЖ в 2D-режиме определяли по методу J.S. Simpson.

Глобальную продольную деформацию миокарда ЛЖ оценивали посегментно, в каждом из 16 сегментов на уровне митрального клапана (6 сегментов), папилляр-

ных мышц (6 сегментов) и верхушки ЛЖ (4 сегмента). Проводилось усреднение значений скорости деформации для продольной деформации миокарда по уровням (базальный, срединный, верхушечный). Усреднение всех сегментов позволило вычислить глобальную продольную деформацию и ее скорость. Нижняя граница нормы глобального продольного стрейна ЛЖ для ультразвуковых сканеров фирмы General Electric составляет 21,3 ± 2,1%. По данным некоторых авторов, для женщин нормативные показатели выше, чем для мужчин [10–11].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программы Biostat Pro 6.5.0.0. (AnalystSoft Inc., США). Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – средняя арифметическая величина, SD – стандартное отклонение; нормальность распределения проверяли с помощью критерия А.Н. Колмогорова. Для оценки различия количественных показателей между группами использовали критерий Манна – Уитни, статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Группа пациенток с НДСТ и контрольная группа были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела и ФВ (табл. 1). Все показатели ЭхоКГ в обеих группах находились в пределах референсных значений.

Таблица 1. Эхокардиографические показатели у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани ($M \pm SD$)

Table 1. Echocardiographic parameters in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia ($M \pm SD$)

Показатели Parameters	НДСТ (n = 20) UCTD (n = 20)	Контроль (n = 34) Control (n = 34)	p
Возраст, лет Age, years	23,5 ± 2,6	24,8 ± 2,4	0,521
Площадь поверхности тела, м ² Body surface area, m ²	1,62 ± 0,21	1,72 ± 0,25	0,428
КДР ЛЖ, см LV EDD, cm	4,8 ± 0,16	4,9 ± 0,22	0,579
КДО ЛЖ, мл LV EDV, mL	103,8 ± 14,2	109,7 ± 12,8	0,564
ФВ ЛЖ (Simpson), % LV EF (Simpson), %	62,2 ± 4,3	63,1 ± 4,4	0,786
Масса миокарда ЛЖ, г LV mass, g	105,9 ± 3,4	108,7 ± 4,8	0,616
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ² LV mass index, g/m ²	64,7 ± 2,9	63,2 ± 3,6	0,427

В сформированных группах проводилась оценка продольной систолической деформации ЛЖ. В таблице 2 приведены показатели (в %) продольного систолического укорочения ЛЖ по сегментам.

Скорость продольной деформации миокарда ЛЖ (по сегментам) у пациенток с НДСТ достоверно не отличалась от контрольной группы, $p > 0,05$.

Отметим только снижение скорости продольной деформации в двух сегментах – базальном сегменте межжелудочковой перегородки и верхушечном сегменте передней стенки ЛЖ ($p < 0,05$). У пациенток репродуктивного возраста с НДСТ максимальной деформации подвергались сегменты 8–10 (срединный передне-перегородочный, срединный нижне-перегородочный и нижний соответственно), а также все верхушечные сегменты

ЛЖ (13–17: апикальный передний, апикальный перегородочный, апикальный нижний и апикальный боковой) ($p < 0,05$).

Таблица 2. Показатели продольной деформации левого желудочка у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани ($M \pm SD$)

Table 2. Indices of left ventricular longitudinal deformation in women patients with undifferentiated connective tissue dysplasia ($M \pm SD$)

Сегменты ЛЖ LV Segments	НДСТ ($n = 20$) UCTD ($n = 20$)	Контроль ($n = 34$) Control ($n = 34$)	p
1	-18,1 ± 2,8	-19,2 ± 2,4	0,486
2	-17,9 ± 2,2	-18,3 ± 2,6	0,603
3	-15,4 ± 1,9	-16,1 ± 2,1	0,582
4	-17,8 ± 2,1	-18,1 ± 2,3	0,424
5	-17,4 ± 2,5	-17,8 ± 2,8	0,534
6	-16,3 ± 2,3	-16,9 ± 2,6	0,612
7	-28,8 ± 3,2	-20,5 ± 3,6	0,014
8	-20,4 ± 2,3	-20,9 ± 2,2	0,279
9	-20,9 ± 2,1	-21,3 ± 2,4	0,368
10	-20,8 ± 2,2	-21,4 ± 2,6	0,197
11	-18,6 ± 2,4	-19,2 ± 2,3	0,559
12	16,1 ± 2,5	19,9 ± 2,92	0,009
13	23,1 ± 3,1	23,4 ± 2,9	0,594
14	25,4 ± 2,4	25,1 ± 2,7	0,387
15	25,8 ± 3,2	26,1 ± 3,4	0,214
16	23,4 ± 3,1	23,9 ± 3,3	0,614
17	24,8 ± 2,8	25,1 ± 3,2	0,561

Обсуждение

В нашей работе изучалась продольная систолическая деформация миокарда ЛЖ у пациенток репродуктивного возраста с НДСТ. Полученные нами значения продольной деформации ЛЖ (по сегментам) в группе наблюдения и в контрольной группе согласуются с референсными значениями, предложенными Американским обществом эхокардиографии (ASE) [9]. В то же время наша работа имела отличия от других подобных исследований, поскольку вопросы снижения систолической деформации ЛЖ у пациенток репродуктивного возраста с НДСТ ранее специально не изучались.

Мы предполагаем, что значимое снижение скорости продольной деформации в двух сегментах (базальном сегменте межжелудочковой перегородки и верхушечном

сегменте передней стенки ЛЖ) объясняется наличием у пациенток дефекта соединительнотканного каркаса сердца (т. н. синдром соединительнотканной дисплазии сердца); последний, вероятно, и является субстратом ремоделирования миокарда ЛЖ у пациенток репродуктивного возраста с НДСТ. Это может свидетельствовать о нарушении сокращения и расслабления продольных волокон миокарда у молодых женщин с сохранной ФВ ЛЖ. На сегодняшний день можно только предполагать, каким путем пойдет в дальнейшем ремоделирование миокарда ЛЖ у пациенток репродуктивного возраста с НДСТ. На снижение скорости деформации миокарда ЛЖ в вышеперечисленных сегментах, по-видимому, может влиять тип кровоснабжения сердца (правый, левый или сбалансированный), однако селективная коронароангиография у наших пациенток не проводилась.

По данным некоторых исследователей, снижение продольной деформации миокарда ЛЖ может свидетельствовать о наличии патологических процессов (скрытой коронарной недостаточности) в субэндокардиальных слоях эндокарда [12]. Ряд зарубежных исследователей полагают, что фиброз миокарда является патологическим состоянием, связанным с ремоделированием внеклеточного матрикса; последнее может привести к повышению жесткости миокарда и усугублению систолической и диастолической дисфункции ЛЖ [13–16]. По мнению J.H. Park, миокардиальная деформация может дать более точную информацию о функции миокарда, а также может быть использована для выявления субклинических стадий сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), мониторинга изменений миокарда при различных методах терапии, дифференциальной диагностики и прогнозирования некоторых ССЗ [17]. Таким образом, проблема оценки деформации миокарда у женщин репродуктивного возраста с НДСТ требует дальнейшего углубленного изучения с использованием, в том числе, ультразвуковой аппаратуры экспертного класса.

Выводы

У пациенток репродуктивного возраста с НДСТ регистрируется достоверное снижение глобальной продольной систолической деформации ЛЖ в базальном сегменте межжелудочковой перегородки и верхушечном сегменте передней стенки ЛЖ.

Наибольшей деформации у обследованных пациенток подвергались сегменты 8–10 (срединный передне-перегородочный, срединный нижне-перегородочный и нижний), а также все верхушечные сегменты ЛЖ (13–17: апикальный передний, апикальный перегородочный, апикальный нижний и апикальный боковой).

Литература

1. Мартынов А.И., Нечаева Г.И. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016;1(99):1–32. DOI: 10.14300/mnnc.2018.13037.
2. Земцовский Э.В., Малев Э.Г. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы. СПб.: ИВЭСЭП; 2012:160.
3. Нечаева Г.И., Мартынов А.И. Дисплазия соединительной ткани: сердечно-сосудистые изменения, современные подходы к диагностике и лечению. М.: Медицинское информационное агентство; 2017:400.
4. Дробязко О.А., Чумакова О.С., Затеищikov Д.А., Челомбитко Е.Г., Алехин М.Н. Структурно-функциональные особенности и показате-

- тели деформации левого желудочка сердца спортсменов по данным speckle tracking эхокардиографии. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2019;34(1):48–53. DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-1-48-53.
5. Грознова О.С., Черных Н.Ю., Тарасова А.А. Диагностика систолической миокардиальной дисфункции: анализ деформации миокарда. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63(2):53–57.
6. Ponikowski P., Voors A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2016;37(27):2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.

7. Мухаметгареева А.В., Кашталап В.В., Молчанов А.Н., Воробьев А.С., Урванцева И.А., Ромашкин В.В. и др. Возможности использования ультразвуковой оценки деформации миокарда левого желудочка в кардиологии. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2020;(3):28–43. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-3-28-43.
8. Степанова А.И., Алехин М.Н. Возможности и ограничения спекл-трекинг стресс-эхокардиографии. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2019;34(1):10–17. DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-1-10-17.
9. Voigt J.U., Pedrizzetti G., Lysyansky P., Marwick T.H., Houle H., Baumann R. et al. Definitions for a common standard for 2D speckle-tracking echocardiography: Consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015;28(2):183–193. DOI: 10.1016/j.echo.2014.11.003.
10. Takigiku K., Takeuchi M., Izumi C., Yuda S., Sakata K., Ohte N. et al. Normal range of left ventricular 2-dimensional strain: Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUSTICE) Study. *Circ. J.* 2012;76(11):2623–2632. DOI: 10.1253/circj.12-0264.
11. Muraru D., Niero A., Rodriguez-Zanella H., Cherata D., Badano L. Three-dimensional speckle-tracking echocardiography: benefits and limitations of integrating myocardial mechanics with three-dimensional imaging. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2018;8(1):101–117. DOI: 10.21037/cdt.2017.06.01.
12. Калинкина Т.В., Ларева Н.В., Чистякова М.В. Современные методы диагностики диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью. *Забайкальский медицинский вестник*. 2016;(2):115–120.
13. Duncan A.E., Alfirevic A., Sessler D.I., Popovic Z.B., Thomas J.D. Perioperative assessment of myocardial deformation. *Anesth. Analg.* 2014;118(3):525–544. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000088.
14. Kalam K., Otahal P., Marwick T.H. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart.* 2014;100(21):1673–1680. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-305538.
15. Luis S.A., Yamada A., Khandheria B.K., Speranza V., Benjamin A., Ischenko M. et al. Use of three-dimensional speckle tracking echocardiography for quantitative assessment of global left ventricular function: a comparative study to three-dimensional echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2014;27(3):285–291. DOI: 10.1016/j.echo.2013.11.002.
16. Zhang H.J., Wang H., Sun T., Lu M.J., Xu N., Wu W.C. et al. Assessment of left ventricular twist mechanics by speckle tracking echocardiography reveals association between LV twist and myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2014;30(8):1539–1558. DOI: 10.1007/s10554-014-0509-6.
17. Park J.H. Two-dimensional Echocardiographic Assessment of Myocardial Strain: Important Echocardiographic Parameter Readily Useful in Clinical Field. *Korean Circ. J.* 2019;49(10):908–931. DOI: 10/4070/kcj.2019.0200.

References

1. Martynov A.I., Nechaeva G.I. National recommendations of the Russian scientific society of internal medicine for diagnostics, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia. *Medical News of the North Caucasus*. 2016;99(1):1–32. (In Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2018.13037.
2. Zemtsovsky E.V., Malev E.G. Small anomalies of the heart and dysplastic phenotypes. St. Petersburg: VESEP; 2012:160. (In Russ.).
3. Nechaeva G.I., Martynov A.I. Connective tissue dysplasia: cardiovascular changes, modern approaches to diagnosis and treatment. Moscow: Medical Information Agency; 2017:400. (In Russ.).
4. Drobiazko O.A., Chumakova O.S., Zateyschikov D.A., Chelombitko E.G., Alekhin M.N. Structural and functional features and indicators of deformation of the left ventricle of the heart in athletes according to speckle tracking echocardiography. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2019;34(1):48–53. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-1-48-53.
5. Groznova O.S., Chernykh N.Yu., Tarasova A.A. Diagnostics of systolic myocardial dysfunction: Analysis of myocardial deformation. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(2):53–57. (In Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-53-57.
6. Ponikowski P., Voors A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2016;37(27):2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
7. Mukhametgarеева А.В., Кашталап В.В., Молчанов А.Н., Воробьев А.С., Урванцева И.А., Ромашкин В.В. . Possibilities of using ultrasound assessment of left ventricular myocardial deformity in cardiology. *Ulyanovsk Medical and Biological Journal*. 2020;(3):28–43. (In Russ.). DOI: 10.34014/2227-1848-2020-3-28-43.
8. Stepanova A.I., Alekhin M.N. Capabilities and limitations of speckle-tracking stress echocardiography. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2019;34(1):10–17. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-1-10-17.
9. Voigt J.U., Pedrizzetti G., Lysyansky P., Marwick T.H., Houle H., Baumann R. et al. Definitions for a common standard for 2D speckle-tracking echocardiography: Consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015;28(2):183–193. DOI: 10.1016/j.echo.2014.11.003.
10. Takigiku K., Takeuchi M., Izumi C., Yuda S., Sakata K., Ohte N. et al. Normal range of left ventricular 2-dimensional strain: Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUSTICE) Study. *Circ. J.* 2012;76(11):2623–2632. DOI: 10.1253/circj.12-0264.
11. Muraru D., Niero A., Rodriguez-Zanella H., Cherata D., Badano L. Three-dimensional speckle-tracking echocardiography: benefits and limitations of integrating myocardial mechanics with three-dimensional imaging. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2018;8(1):101–117. DOI: 10.21037/cdt.2017.06.01.
12. Kalinkina T.V., Lareva N.V., Chistyakova M.V. Modern methods of diagnosis of diastolic dysfunction of the left ventricle in patients with hypertension. *Zabaikalsky Medical Bulletin*. 2016;(2):115–120. (In Russ.).
13. Duncan A.E., Alfirevic A., Sessler D.I., Popovic Z.B., Thomas J.D. Perioperative assessment of myocardial deformation. *Anesth. Analg.* 2014;118(3):525–544. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000088.
14. Kalam K., Otahal P., Marwick T.H. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart.* 2014;100(21):1673–1680. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-305538.
15. Luis S.A., Yamada A., Khandheria B.K., Speranza V., Benjamin A., Ischenko M. et al. Use of three-dimensional speckle tracking echocardiography for quantitative assessment of global left ventricular function: a comparative study to three-dimensional echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2014;27(3):285–291. DOI: 10.1016/j.echo.2013.11.002.
16. Zhang H.J., Wang H., Sun T., Lu M.J., Xu N., Wu W.C. et al. Assessment of left ventricular twist mechanics by speckle tracking echocardiography reveals association between LV twist and myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2014;30(8):1539–1558. DOI: 10.1007/s10554-014-0509-6.
17. Park J.H. Two-dimensional Echocardiographic Assessment of Myocardial Strain: Important Echocardiographic Parameter Readily Useful in Clinical Field. *Korean Circ. J.* 2019;49(10):908–931. DOI: 10/4070/kcj.2019.0200.

Информация о вкладе авторов

Сметанин М.Ю. – обоснование рукописи, разработка концепции и дизайна, подготовка протокола исследования, анализ и интерпретация данных, написание статьи.

Ополонский Д.В. – подготовка протокола исследования, организация сбора данных, наблюдение пациенток в условиях специализированной кардиологической поликлиники, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Мельников А.В. – подготовка протокола исследования проведение

Information on author contributions

Smetanin M.Yu. – substantiation of the manuscript; development of study concept and design, preparation of research protocol; analysis and interpretation of data, and writing the manuscript.

Opolonskiy D.V. – preparation of research protocol, organization of data collection, observation of patients in specialized cardiological polyclinic, and verification of essential intellectual content.

Melnikov A.V. – preparation of research protocol, performing transthoracic echocardiography in women patients, and analysis and interpretation of data.

трансторакальной эхокардиографии пациенткам, анализ и интерпретация данных.

Пименов Л.Т. – обоснование рукописи, окончательное утверждение рукописи для печати.

Чернышова Т.Е. – проверка критически важного интеллектуального содержания.

Pimenov L.T. – substantiation of research and final approval of the manuscript for publication.

Chernyshova T.E. – verification of essential intellectual content.

Сведения об авторах

Сметанин Михаил Юрьевич, канд. мед. наук, врач ультразвуковой диагностики высшей категории, Республиканский клинико-диагностический центр Министерства здравоохранения Удмуртской Республики. ORCID 0000-0002-7943-8982.

E-mail: migele1977@rambler.ru.

Ополонский Дмитрий Владимирович, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики ФПК и ПП, заместитель декана лечебного факультета, Ижевская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-кардиолог высшей квалификационной категории лечебно-диагностического отделения № 1, Республиканский клинико-диагностический центр Министерства здравоохранения Удмуртской Республики. ORCID 0000-0001-9559-2106.

E-mail: didline@mail.ru.

Мельников Анатолий Васильевич, канд. мед. наук, врач ультразвуковой диагностики, Республиканский клинико-диагностический центр Министерства здравоохранения Удмуртской Республики. ORCID 0000-0002-7584-7009.

E-mail: forma45@mail.ru.

Пименов Леонид Тимофеевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи ФПК и ПП, Ижевская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-3785-5603.

E-mail: pimleonid@yandex.ru.

Чернышова Татьяна Евгеньевна, д-р мед. наук, профессор кафедры врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи ФПК и ПП, Ижевская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-5176-5730.

E-mail: tatyanachernyshova@bk.ru.

 **Сметанин Михаил Юрьевич**, e-mail: migele1977@rambler.ru.

Information about the authors

Mikhail Yu. Smetanin, Cand. Sci. (Med.), Ultrasound Diagnostics Doctor of the Highest Qualification Category, Republican Clinical and Diagnostic Center, Ministry of Health of the Udmurt Republic. ORCID 0000-0002-7943-8982.

E-mail: migele1977@rambler.ru.

Dmitriy V. Opolonskiy, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Therapy with Courses of Cardiology and Functional Diagnostics, Deputy Dean of the Faculty of Medicine, Izhevsk State Medical Academy; Cardiologist of the Highest Qualification Category, Medical Diagnostic Department No. 1, Republican Clinical and Diagnostic Center, Ministry of Health of the Udmurt Republic. ORCID 0000-0001-9559-2106.

E-mail: didline@mail.ru.

Anatoliy V. Melnikov, Cand. Sci. (Med.), Ultrasound Diagnostics Doctor, Republican Clinical and Diagnostic Center, Ministry of Health of the Udmurt Republic. ORCID 0000-0002-7584-7009.

E-mail: forma45@mail.ru.

Leonid T. Pimenov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Practitioner and Internal Medicine with the Course of Emergency Medical Care, Izhevsk State Medical Academy. ORCID 0000-0003-3785-5603.

E-mail: pimleonid@yandex.ru.

Tatyana E. Chernyshova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of General Practitioner and Internal Medicine with the Course of Emergency Medical Care, Izhevsk State Medical Academy. ORCID 0000-0001-5176-5730.

E-mail: tatyanachernyshova@bk.ru.

 **Mikhail Yu. Smetanin**, e-mail: migele1977@rambler.ru.

Received May 12, 2022

Поступила 12.05.2022



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-98-104>
УДК 616.126-002-022.7:577.218]-021.6

Изменение экспрессии генов в створках нативных клапанов сердца, пораженных инфекционным эндокардитом

А.В. Сеницкая, М.Ю. Сеницкий, М.В. Хуторная, Я.В. Казачек,
А.В. Евтушенко, А.В. Понасенко

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
650002, Российская Федерация, Кемерово, Сосновый б-р, 6

Аннотация

Цель исследования: оценить вклад генов *SOD1*, *CAT*, *PXDN1*, *NOS3*, *EDN1*, *VCAM*, *ICAM*, *PECAM*, *SELE* и *SELP* в патогенез инфекционного эндокардита (ИЭ) у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство.

Материал и методы. Проведено исследование 25 створок нативных клапанов сердца, пораженных ИЭ, и 13 нативных створок, полученных от пациентов с другой клапанной патологией. Уровень экспрессии генов *SOD1*, *CAT*, *PXDN1*, *NOS3*, *EDN1*, *VCAM*, *ICAM*, *PECAM*, *SELE* и *SELP* определяли методом количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР). Иммунофлуоресцентное окрашивание проводили с применением специфических первичных антител к нитротирозину.

Результаты. Створки нативных клапанов сердца, пораженных ИЭ, характеризуются сниженной экспрессией генов, вовлеченных в процессы окислительного стресса и генов, кодирующих молекулы клеточной адгезии. Иммунофлуоресцентное окрашивание показало, что в створке клапана, пораженного ИЭ, наблюдалось более низкое окрашивание нитротирозином по сравнению с контрольными образцами клапанов, что свидетельствует о менее выраженном процессе оксидативного стресса.

Ключевые слова:	патология клапанов сердца, экспрессия, инфекционный эндокардит, иммунофлуоресцентное окрашивание.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0001.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено локально этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол № 20 от 24.11.2016 г.).
Для цитирования:	Сеницкая А.В., Сеницкий М.Ю., Хуторная М.В., Казачек Я.В., Евтушенко А.В., Понасенко А.В. Изменение экспрессии генов в створках нативных клапанов сердца, пораженных инфекционным эндокардитом. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(2):98–104. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-98-104 .

Expression of oxidative stress markers in native heart valves obtained from patients with infective endocarditis

Anna V. Sinitskaya, Maxim Yu. Sinitsky, Maria V. Khutornaya,
Yana V. Kazachek, Alexei V. Evtushenko, Anastasia V. Ponasenko

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
6, Sosnovy blvd, Kemerovo, 650002, Russian Federation

Abstract

Aim. To evaluate the contribution of *SOD1*, *CAT*, *PXDN1*, *NOS3*, *EDN1*, *VCAM*, *ICAM*, *PECAM*, *SELE* and *SELP* genes to the pathogenesis of infective endocarditis in patients undergoing cardiac surgery.

Material and Methods. We studied 25 native heart valves obtained from patients with infective endocarditis and 13 native heart valves obtained from patients with other valvular pathology. The expression of *SOD1*, *CAT*, *PXDN1*, *NOS3*, *EDN1*, *VCAM*, *ICAM*, *PECAM*, *SELE* and *SELP* genes was determined by qPCR. Immunofluorescent staining was performed using specific primary antibodies to nitrotyrosine.

Results. Native heart valves obtained from infective endocarditis patients were characterized by the decreased expression of genes involved in the processes of oxidative stress and genes encoding cell adhesion molecules. Immunofluorescence staining showed that the heart valves obtained from infective endocarditis patients had lower nitrotyrosine staining compared to the control suggesting the decreased oxidative stress.

Keywords:	valvular pathology, gene expression, infective endocarditis, immunofluorescent staining.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the Complex Program of Fundamental Research of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the framework of the fundamental research project of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Grant/Award Number 0419-2022-0001.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of NII KPSSZ (protocol No. 20 from 24.11.2016).
For citation:	Sinitskaya A.V., Sinitsky M.Yu., Khutornaya M.V., Kazachek Y.V., Evtushenko A.V., Ponasenko A.V. Expression of oxidative stress markers in native heart valves obtained from patients with infective endocarditis. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(2):98–104. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-98-104 .

Введение

Инфекционный эндокардит (ИЭ) – заболевание, приводящее к нарушению функции клапанов сердца и занимающее одну из лидирующих позиций среди причин смертности населения. Развитие ИЭ – многофакторный процесс, компоненты которого определяют течение и исход данного заболевания. Несмотря на то, что заболеваемость ИЭ не высока, данное патологическое состояние представляет собой жизнеугрожающее заболевание с высокой степенью развития осложнений [1].

Зачастую развитие ИЭ ассоциировано с бактериальной инфекцией, которая изначально поражает эндокардиальную поверхность сердца. Течение ИЭ зависит от активности воспалительного процесса, патогена, а также от реакции организма пациента [2]. Среди патогенов, поражающих клапанные структуры сердца, в большинстве случаев превалирует золотистый стафилококк, проникающий в эндотелиальные клетки, что впоследствии может приводить к повреждению эндотелиального слоя. Повреждение эндотелия стимулирует образование фибрин-тромбоцитарных агрегатов, без воспалительного процесса и бактерий. Кроме того, эндокард активно экс-

прессирует интегрин, создавая адгезивную поверхность для циркулирующих патогенов [3]. Кроме того, стоит отметить, что эндотелиальные клетки наиболее чувствительны к различным повреждающим факторам, таким как свободные радикалы, воспалительные белки и др.

Молекулярно-генетические исследования развития ИЭ в основном сосредоточены на изучении однонуклеотидных замен. Так, ранее нашей научной группой показано, что полиморфные варианты rs1143634 гена *IL1b*, rs3212227 гена *IL12* и rs1130864 гена *CRP* обладают протективным эффектом в отношении развития ИЭ [4]. Также отмечено, что экспрессия провоспалительных цитокинов более выражена в створках нативных клапанов сердца, пораженных ИЭ, по сравнению с другой клапанной патологией. Ю.С. Бахарева и соавт. в своем исследовании показали значимую роль генов, кодирующих матриксную металлопротеиназу 9 и эндотелиальную синтазу азота, в отношении развития эндокардитов как инфекционной, так и неинфекционной природы [5]. Отмечается, что молекулы межклеточной адгезии, представляющие собой мембранные рецепторы, играют важную роль как в нормальных, так и в патофизиологических процессах, связанных с транспортом и взаимодействием между клетками. Кроме

того, С. Golias и соавт. в своем обзоре, опубликованном в 2011 г., предложили идею о том, что молекулы клеточной адгезии играют важную роль в патофизиологии ИЭ [6]. В работах отечественных исследователей установлена роль эндотелиальной дисфункции при инфекционном эндокардите [7]. В одной из наших работ, также показано, что минорный аллель Т полиморфного варианта rs5370 *EDN1* ассоциирован с увеличением риска развития ИЭ [8]. Таким образом, на основании литературных данных нами была сформулирована цель исследования, которая заключалась в оценке вклада генов *SOD1*, *CAT*, *PXDN1*, *NOS3*, *EDN1*, *VCAM*, *ICAM*, *PECAM*, *SELE* и *SELP* в патогенез инфекционного эндокардита у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство.

Материал и методы

В исследование включены 25 пациентов (средний возраст – 55 лет) с уточненным диагнозом «инфекционный эндокардит» и 12 пациентов (средний возраст – 62 года) с другой клапанной патологией, проходивших лечение на базе НИИ КПССЗ (Кемерово). Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ. Все участники подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Сбор материала и выделение РНК

Для избегания деконтаминации все рабочие поверхности были обработаны раствором для деконтаминации RNaseZap™ RNase Decontamination Solution (Invitrogen, США).

Полученный участок створки клапана лизировали в 900 мкл реагента TRIzol (Invitrogen, США) с последующей гомогенизацией ткани. Выделение РНК осуществляли коммерческим набором компании Qiagen в соответствии с предоставляемым протоколом производителя (Qiagen, кат. номер: 74104, Германия). При помощи спектрофотометра Qubit 4 Fluorometer (Invitrogen, США) определяли целостность выделенной РНК, а также ее количество и качество. Выделенные образцы РНК хранили при температуре –80 °С.

Проведение кПЦР

Синтез комплементарной ДНК (кДНК) проводили при помощи реакции обратной транскрипции коммерческим набором в соответствии с протоколом производителя (Applied Biosystems, кат. номер: 4374967, США). На спектрофотометре NanoDrop™ 2000 (ThermoScientific, США) проводили оценку качества и количество синтезированной кДНК. До начала следующего этапа эксперимента синтезированную кДНК хранили при температуре –20 °С.

Экспрессию генов *PXDN1*, *NOS3*, *EDN1*, *VCAM*, *ICAM*, *PECAM*, *SELE*, *SELP* оценивали с помощью количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР) с детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени с флуоресцентным красителем SYBR Green (таблица), а генов *SOD1*, *CAT* – с помощью кПЦР с праймерами TaqMan™ Gene Expression Assays (Applied Biosystems, США) на амплификаторе ViiA 7 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США).

Таблица. Характеристика праймеров, использованных в эксперименте
Table. The characteristics of primers used in the experiment

Ген Gene	Последовательность/Референсный номер Sequence/Reference number	Белок Protein
ACTB	Прямой/Forward: 5'-CATCGAGCACGGCATCGTCA-3' Обратный/Reverse: 5'-TAGCACAGCCTGGACAGCAAC-3'	Актин/Actin
GAPDH	Прямой/Forward: 5'-AGCCACATCGCTCAGACAC-3' Обратный/Reverse: 5'-GCCAATACGACCAAATCC-3'	Глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа/ Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase
B2M	Прямой/Forward: 5'-TCCATCCGACATTGAAGTTG-3' Обратный/Reverse: 5'-CGGCAGGCATACTCATCTT-3'	Микроглобулин бета-2/Beta-2-microglobulin
VCAM1	Прямой/Forward: 5'-CGTCTTGGTCAGCCCTTCCCT-3' Обратный/Reverse: 5'-ACATTCATATACTCCCGCATCCTTC-3'	Молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 Vascular cell adhesion protein 1
ICAM1	Прямой/Forward: 5'-TTGGGCATAGAGACCCCGTT-3' Обратный/Reverse: 5'-GCACATTGCTCAGTTCATACACC-3'	Молекула межклеточной адгезии 1-го типа Intercellular adhesion molecule 1
PECAM1	Прямой/Forward: 5'-AAGGAACAGGAGGGAGAGTATTA-3' Обратный/Reverse: 5'-GTATTTTGCTTCTGGGGACACT-3'	Молекула адгезии тромбоцитов к эндотелиальным клеткам/Platelet endothelial cell adhesion molecule
SELE	Прямой/Forward: 5'-ACCCTGGCTTCACTGGACTC-3' Обратный/Reverse: 5'-TGCTTGGCAGGTAACCCCTAT-3'	Е-селектин/E-selectin
SELP	Прямой/Forward: 5'-ATGGGTGGGAACCAAAAGG-3' Обратный/Reverse: 5'-GGCTGACGGACTCTTGATGAT-3'	P-селектин/P-selectin
EDN1	Прямой/Forward: 5'-TGCCACCTGGACATCATTTGG-3' Обратный/Reverse: 5'-GTCTGTTGCCTTGTGGGAAG-3'	Эндотелин 1/Endothelin-1
NOS3	Прямой/Forward: 5'-GTGATGGCGAAGCGAGTGAAG-3' Обратный/Reverse: 5'-CCGAGCCGGAACACACAGAAC-3'	Эндотелиальная синтаза азота Nitric oxide synthase, endothelial
PXDN	Прямой/Forward: 5'-AGCCAGCCATCCTGGAAAC-3' Обратный/Reverse: 5'-TTCCGGGCCACACACTCATA-3'	Пероксидазин/Peroxidasin homolog
CAT	Hs00156308_m1	Каталаза/Catalase
SOD1	Hs00533490_m1	Супероксиддисмутаза 1/Superoxide dismutase

На каждый образец готовили 10 мкл реакционной смеси, содержащей 5 мкл мастер-микса PowerUp™ SYBR® Green Master Mix (Applied Biosystems, США), смесь прямого и обратного праймеров в конечной концентрации

500 нМ и 10 нг кДНК. ПЦР проводили в 96-луночной оптической плашке, содержащей помимо анализируемых образцов пять стандартов с двукратным разведением и отрицательный контроль (реакционная смесь без кДНК).

Каждый исследуемый образец, стандарт и отрицательный контроль анализировали в трех технических повторах. Амплификацию осуществляли по следующей схеме: 2 мин при 50 °С, 2 мин при 95 °С, 15 с при 95 °С и 1 мин при 60 °С (40 циклов). Специфичность и эффективность реакции проверяли путем анализа кривых плавления и графиков амплификации в программе QuantStudio™ Real-Time PCR Software v.1.3 (Applied Biosystems, США). Результаты кПЦР нормировали с помощью трех референсных генов *ACTB*, *GAPDH*, *B2M* (см. таблицу) в соответствии с имеющимися рекомендациями. Экспрессию изучаемых генов рассчитывали по методу $2^{-\Delta\Delta Ct}$ и выражали в виде кратного изменения относительно контрольных образцов.

Иммунофлуоресцентное окрашивание

Из замороженных образцов на криотоме Microm HM 525 (Thermo Scientific, США) изготавливали срезы толщиной 8 мкм, которые окрашивали с применением специфических первичных антител к нитротирозину (кат. номер: 39В6). На образцы с антителами к нитротирозину наносили смесь вторичных антител к IgG ослы, конъюгированные с AlexaFluor555 (A-31570, Invitrogen, США). Все срезы докрашивали ядерным красителем DAPI (Sigmaaldrich, США). Автофлуоресценцию удаляли с помощью реагента Autoouorescence Eliminator Reagent (Millipore, США) согласно инструкции производителя и заключали в ProLong (LifeTechnologies, США) под покровное стекло. Исследование препаратов осуществляли на конфокальном лазерном сканирующем микроскопе LSM 700 (Carl Zeiss, Германия).

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы GraphPad Prism 8 (Graph Pad Software,). Нормальность распределения оценивали при помощи теста Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка. В случае если распределение отклонялось от нормального, сравнение двух групп проводили при помощи критерия Манна – Уитни. Сравнение более двух групп осуществляли с помощью теста Краскела – Уоллиса. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В проведенном исследовании выделены образцы РНК (диапазон концентраций – от 168,7 до 247,1 нг/мкл) с высоким уровнем чистоты ($A_{260}/_{230} > 1,90$; $A_{260}/_{280} > 2,00$; RIQ индекс $> 9,5$). На основе полученных образцов РНК синтезировано более 1500 нг/мкл кДНК ($A_{260}/_{230} > 1,90$ и $A_{260}/_{280} > 1,80$).

Сравнительный анализ экспрессии генов *PXDN1*, *SOD1* и *CAT*, а также *NOS3* и *EDN* в створках нативных клапанов пациентов с ИЭ и контролем показал, что уровень мРНК в створках, пораженных ИЭ, был статистически значимо ниже по сравнению с контролем (рис. 1).

Стоит отметить, что экспрессия генов *VCAM* и *SELP* также статистически значимо снижена в створках, пораженных ИЭ, по сравнению с контрольными образцами (рис. 2). Достоверных различий по другим генам получено не было.

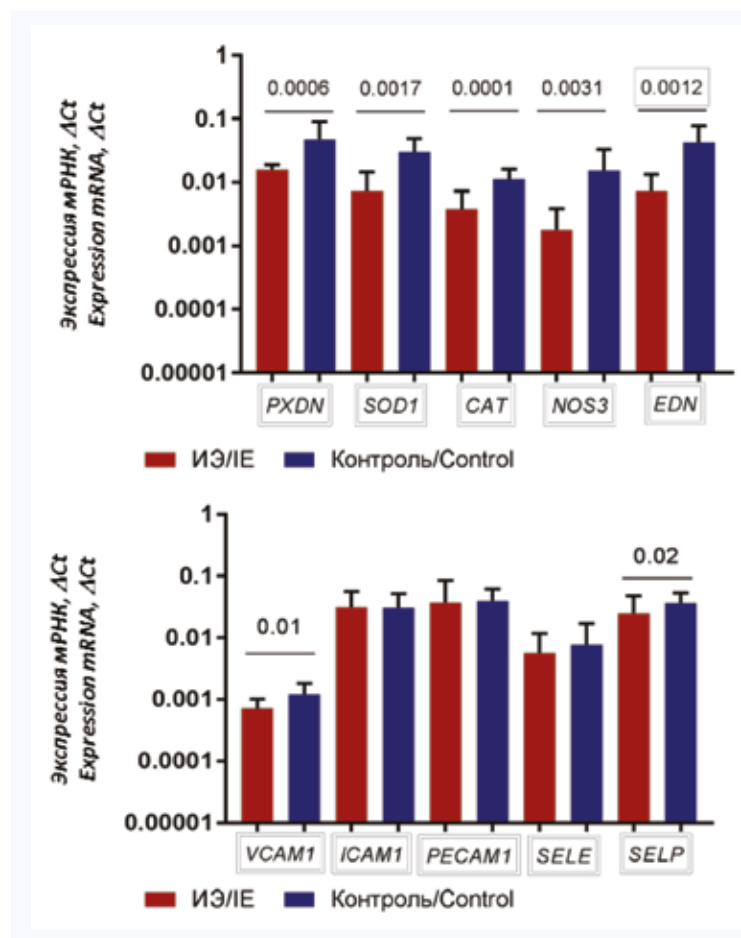


Рис. 1. Уровень экспрессии *PXDN1*, *SOD1*, *CAT*, *NOS3*, *EDN1*
Fig. 1. The expression levels of *PXDN1*, *SOD1*, *CAT*, *NOS3*, *EDN1*

Рис. 2. Экспрессия генов *VCAM*, *ICAM*, *PECAM*, *SELE*, *SELP*
Fig. 2. The expression levels of *VCAM*, *ICAM*, *PECAM*, *SELE*, *SELP*

При помощи иммунофлуоресцентного окрашивания антителами к нитротирозину показано, что створки клапанов отличались по уровню экспрессии данного белка. Так,

в створке клапана, пораженного ИЭ, наблюдалось более слабое окрашивание нитротирозином (1) по сравнению с контрольными образцами клапанов (2–4), рисунок 3.

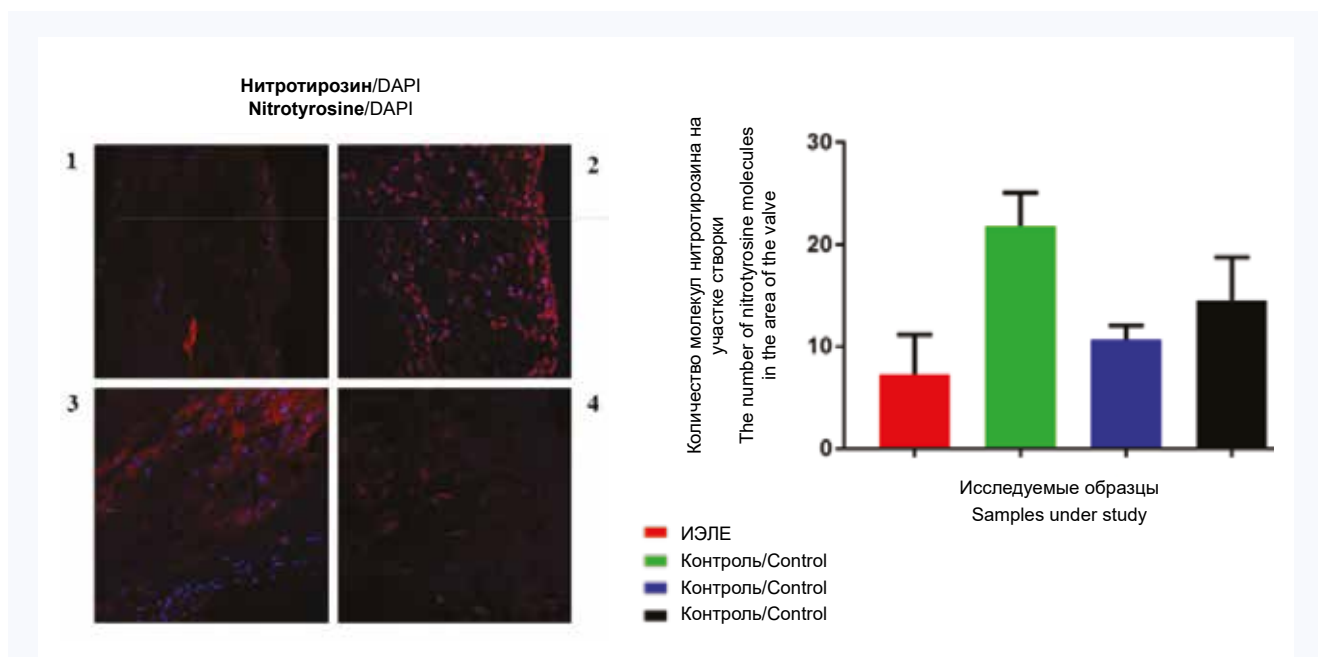


Рис. 3. Изображение конфокальной микроскопии нативных створок клапанов сердца, а – окраска на нитротирозин (красный) и DAPI (синий), цифрами обозначены образцы клапанов: 1 – клапан, пораженный ИЭ; 2, 3, 4 – клапаны без ИЭ; б – количественный анализ изображения (данные представлены в виде медианы). В качестве контроля представлены клапаны без ИЭ. Для сравнения данных использовался тест Краскела – Уоллиса с поправкой на множественные сравнения

Fig. 3. Confocal microscopy imaging of native heart valves, а – nitrotyrosine (red) and DAPI (blue) staining with the heart valve specimens marked by numerals: 1 – heart valve from infective endocarditis patient; 2, 3, 4 – control; б – quantitative analysis of images presented as median. The heart valves obtained from patients without infective endocarditis were used as control. Kruskal – Wallis test with correction on multiple was applied for data comparison

Несмотря на значительные успехи в области кардиологии и кардиохирургии, ежегодно количество дисфункций как нативных, так и биопротезов клапанов продолжает неуклонно расти. Стоит отметить, что на сегодняшний день значительное внимание уделяется изучению нарушений функций биопротезов клапанов сердца [9], в то же время механизмы дисфункции нативных клапанов не до конца изучены. Учитывая тяжесть заболевания и рост заболеваемости ИЭ особое значение приобретает изучение патофизиологических путей развития данного состояния. Одним из важнейших звеньев патогенеза ИЭ является повреждение эндотелия клапана сердца или пристеночного эндокарда, возникающее вследствие дегенеративных и воспалительных изменений. Повреждение эндотелиального слоя провоцирует каскад патологических процессов с участием про- и противовоспалительных факторов. Кроме того, прогрессирует тканевая гипоксия, а также происходит нарушение в системе гемостаза [10]. Также отмечается роль окислительного стресса и хронического воспаления на начальных этапах развития клапанной патологии [11].

Полученные нами данные дополняют ранее опубликованную работу, посвященную роли сывороточных уровней молекул клеточной адгезии и эндотелина, а также полиморфных вариантов генов, кодирующих данные молекулы, в патогенез ИЭ [8]. В нашем исследовании мы установили, что уровень генной экспрессии молекул кле-

точной адгезии, за исключением *VCAM1*, был одинаков в нативных створках независимо от патологии клапана сердца. Ранее показано, что при воздействии на эндотелий клапана сердца наблюдается усиление экспрессии молекул адгезии сосудистых клеток (*VCAM1*) и молекул внутриклеточной адгезии (*ICAM1*) [12]. Известным фактом является то, что сосудистый эндотелий подвержен действию различных факторов (свободные радикалы, воспалительные белки и др.), однако система синтеза оксида азота является важным звеном поддержания сосудистого тонуса. Так, в одной из отечественных работ отмечается, что наличие генотипа 4b/4b гена *NOS3* уменьшает вероятность возникновения эндокардита как инфекционной, так и неинфекционной природы [5]. В нашем исследовании отмечается статистически значимый сниженный уровень генной экспрессии в нативных клапанах сердца, пораженных ИЭ, по сравнению с контрольными образцами клапанов.

Основная масса научных исследований молекулярных механизмов развития дисфункции клапанов посвящена изучению процессов воспаления. Группа ученых, используя метод иммуногистохимического окрашивания, показала, что во время активного воспалительного ответа в створках клапана содержится значительное количество IL-8 и TNF α [13]. Неоднократно показано, что ИЭ сопровождается местным и системным воспалением с увеличением концентраций следующих цитокинов: IL-6,

IL-2R и IL-1 β [14, 15]. Кроме того, установлено, что цитокины наряду с продуктами бактериального происхождения способны усиливать продукцию активных форм кислорода полиморфно-ядерными лейкоцитами и моноцитами путем активации НАДФН-оксидазы [16]. В одной из последних работ предложена гипотеза о том, что дисфункция клапанов сердца может быть связана с дефектом митохондрий, сопровождающимся увеличением супероксидных радикалов, являющихся предшественниками перекиси водорода.

В исследовании отмечается, что высвобождение перекиси водорода в образцах миокарда пациентов с ИЭ в 2,14 раза выше по сравнению с образцами миокарда,

полученными от пациентов с другой клапанной патологией [17].

В целом, в проведенном исследовании впервые показан профиль генной экспрессии маркеров окислительного стресса, а также молекул межклеточной адгезии, что может свидетельствовать о нарушении эндотелиального слоя клапанных структур.

Заключение

Створки нативных клапанов сердца, пораженных инфекционным эндокардитом, характеризуются сниженной экспрессией генов, вовлеченных в процессы окислительного стресса и генов, кодирующих молекулы клеточной адгезии.

Литература

1. Del Giudice C., Vaia E., Liccardo D., Marzano F., Valletta A., Spagnuolo G. et al. Infective endocarditis: A focus on oral microbiota. *Microorganisms*. 2021;9(6):1218. DOI: 10.3390/microorganisms9061218.
2. Faraji R., Behjati-Ardakani M., Faraji N., Moshtaghion S.M., Kalantar S.M., Pedarzadeh A. et al. Molecular diagnosis of bacterial definite infective endocarditis by real-time polymerase chain reaction. *Cardiol. Res.* 2018;9(2):99–106. DOI: 10.14740/cr687w.
3. Que Y.A., Haefliger J.A., Piroth L., François P., Widmer E., Entenza J.M. et al. Fibrinogen and fibronectin binding cooperate for valve infection and invasion in staphylococcus aureus experimental endocarditis. *J. Exp. Med.* 2005;201(10):1627–1635. DOI: 10.1084/jem.20050125.
4. Ponasenko A.V., Kutikhin A.G., Khutornaya M.V., Rutkovskaya N.V., Kondyukova N.V., Odarenko Y.N. et al. Inherited variation in cytokine, acute phase response, and calcium metabolism genes affects susceptibility to infective endocarditis. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:7962546. DOI: 10.1155/2017/7962546.
5. Бахарева Ю.С., Максимов В.Н., Акиншина Е.И., Чапаева Н.Н. Ассоциация полиморфизма некоторых генов-кандидатов с развитием эндокардитов неинфекционной и инфекционной этиологии. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(10):83–87. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-10-83-87.
6. Golias C., Batistatou A., Bablekos G., Charalabopoulos A., Peschos D., Mitsopoulos P. et al. Physiology and pathophysiology of selectins, integrins, and IgSF cell adhesion molecules focusing on inflammation. A paradigm model on infectious endocarditis. *Cell Commun. Adhes.* 2011;18(3):19–32. DOI: 10.3109/15419061.2011.606381.
7. Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Эндотелин в норме и при патологии. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;10(2):210–214.
8. Понасенко А.В., Цепкина А.В., Кутихин А.Г., Кудрявцева Ю.А. Полиморфизм генов белков, связанных с функцией эндотелия, у пациентов с инфекционным эндокардитом. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(10):88–97. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-10-88-97.
9. Глушкова Т.В., Костюнин А.Е. Структура кальцификатов в биопротезах клапанов сердца, консервированных диглицидиловым эфиром этиленгликоля. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2021;10(2):16–24. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-2-16-24.
10. Nunes M.C.P., Araújo I.R., Carvalho A.T., Andrade L.A., Resende M.H.L., Silva J.L.P. et al. Do cytokines play a role in predicting some features and outcome in infective endocarditis? *Adv. Infect. Dis.* 2013;3(2):115–119. DOI: 10.4236/aid.2013.32018.
11. Branchetti E., Sainger R., Poggio P., Grau J.B., Patterson-Fortin J., Bavaria J.E. et al. Antioxidant enzymes reduce DNA damage and early activation of valvular interstitial cells in aortic valve sclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013;33:e66–e74. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300177.
12. Roberts S., Kosanke S., Dunn S.T., Jankelov D., Duran C.M.G., Cunningham M.W. Pathogenic mechanisms in rheumatic carditis: Focus on valvular endothelium. *J. Infect. Dis.* 2001;183(3):507–511. DOI: 10.1086/318076.
13. Ekdahl C., Bromqvist M., Franzén S., Ljunghusen O., Maller R., Sander B. IL-8 and tumor necrosis factor alpha in heart valves from patients with infective endocarditis. *Scand. J. Infect. Dis.* 2008;34(10):759–762. DOI: 10.1080/00365540210147912.
14. Watkin R.W., Harper L.V., Vernallis A.B., Lang S., Lambert P.A., Rana-singhe A.M. et al. Pro-inflammatory cytokines IL6, TNF-alpha, IL1beta, procalcitonin, lipopolysaccharide binding protein and C-reactive protein in infective endocarditis. *J. Infect.* 2007;55(3):220–225. DOI: 10.1016/j.jinf.2007.05.174.
15. Alter P., Hoeschen J., Ritter M., Maisch B. Usefulness of cytokines interleukin-6 and interleukin-2R concentrations in diagnosing active infective endocarditis involving native valves. *Am. J. Cardiol.* 2002;89(12):1400–1404. DOI: 10.1016/s0002-9149(02)02353-6.
16. Ostrowski S., Kasielski M., Kordiak J., Nowak D. Elevated resting and agonist-induced whole blood chemiluminescence in patients with active infective endocarditis. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2009;8(1):12–16. DOI: 10.1510/icvts.2008.183285.
17. Ostrowski S., Kasielski M., Kordiak J., Zwolinska A., Wlodarczyk A., Nowak D. Myocardial oxidative stress in patients with active infective endocarditis. *Int. J. Cardiol.* 2013;167(1):270–276. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.12.102.

References

1. Del Giudice C., Vaia E., Liccardo D., Marzano F., Valletta A., Spagnuolo G. et al. Infective endocarditis: A focus on oral microbiota. *Microorganisms*. 2021;9(6):1218. DOI: 10.3390/microorganisms9061218.
2. Faraji R., Behjati-Ardakani M., Faraji N., Moshtaghion S.M., Kalantar S.M., Pedarzadeh A. et al. Molecular diagnosis of bacterial definite infective endocarditis by real-time polymerase chain reaction. *Cardiol. Res.* 2018;9(2):99–106. DOI: 10.14740/cr687w.
3. Que Y.A., Haefliger J.A., Piroth L., François P., Widmer E., Entenza J.M. et al. Fibrinogen and fibronectin binding cooperate for valve infection and invasion in staphylococcus aureus experimental endocarditis. *J. Exp. Med.* 2005;201(10):1627–1635. DOI: 10.1084/jem.20050125.
4. Ponasenko A.V., Kutikhin A.G., Khutornaya M.V., Rutkovskaya N.V., Kondyukova N.V., Odarenko Y.N. et al. Inherited variation in cytokine, acute phase response, and calcium metabolism genes affects susceptibility to infective endocarditis. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:7962546. DOI: 10.1155/2017/7962546.
5. Bakhareva Yu.S., Maksimov V.N., Akinshina E.I., Chapaeva N.N. Association of polymorphism of some candidate genes with the development of non-infectious and infectious endocarditis. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(10):83–87. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-10-83-87.
6. Golias C., Batistatou A., Bablekos G., Charalabopoulos A., Peschos D., Mitsopoulos P. et al. Physiology and pathophysiology of selectins, integrins, and IgSF cell adhesion molecules focusing on inflammation. A paradigm model on infectious endocarditis. *Cell Commun. Adhes.* 2011;18(3):19–32. DOI: 10.3109/15419061.2011.606381.
7. Dremina N.N., Shurygin M.G., Shurygina I.A. Endothelin is normal and with pathology. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2016;10(2):210–214. (In Russ.).
8. Ponasenko A.V., Tsepokina A.V., Kutikhin A.G., Kudryavtseva Yu.A. Polymorphism of protein genes associated with endothelial function in patients with infective endocarditis. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(10):88–97. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-10-88-97.
9. Glushkova T.V., Kostyunin A.E. Calcification of bioprosthetic heart valves treated with ethylene glycol diglycidyl ether. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2021;10(2):16–24. (In Russ.). DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-2-16-24.

- Nunes M.C.P., Araújo I.R., Carvalho A.T., Andrade L.A., Resende M.H.L., Silva J.L.P. et al. Do cytokines play a role in predicting some features and outcome in infective endocarditis? *Adv. Infect. Dis.* 2013;3(2):115–119. DOI: 10.4236/aid.2013.32018.
- Branchetti E., Sainger R., Poggio P., Grau J.B., Patterson-Fortin J., Bavaria J.E. et al. Antioxidant enzymes reduce DNA damage and early activation of valvular interstitial cells in aortic valve sclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013;33:e66–e74. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300177.
- Roberts S., Kosanke S., Dunn S.T., Jankelow D., Duran C.M.G., Cunningham M.W. Pathogenic mechanisms in rheumatic carditis: Focus on valvular endothelium. *J. Infect. Dis.* 2001;183(3):507–511. DOI: 10.1086/318076.
- Ekdahl C., Broqvist M., Franzén S., Ljunghusen O., Maller R., Sander B. IL-8 and tumor necrosis factor alpha in heart valves from patients with infective endocarditis. *Scand. J. Infect. Dis.* 2008;34(10):759–762. DOI: 10.1080/00365540210147912.
- Watkin R.W., Harper L.V., Vernallis A.B., Lang S., Lambert P.A., Rana-singhe A.M. et al. Pro-inflammatory cytokines IL6, TNF-alpha, IL1beta, procalcitonin, lipopolysaccharide binding protein and C-reactive protein in infective endocarditis. *J. Infect.* 2007;55(3):220–225. DOI: 10.1016/j.jinf.2007.05.174.
- Alter P., Hoeschen J., Ritter M., Maisch B. Usefulness of cytokines interleukin-6 and interleukin-2R concentrations in diagnosing active infective endocarditis involving native valves. *Am. J. Cardiol.* 2002;89(12):1400–1404. DOI: 10.1016/s0002-9149(02)02353-6.
- Ostrowski S., Kasielski M., Kordiak J., Nowak D. Elevated resting and agonist-induced whole blood chemiluminescence in patients with active infective endocarditis. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2009;8(1):12–16. DOI: 10.1510/icvts.2008.183285.
- Ostrowski S., Kasielski M., Kordiak J., Zwolinska A., Wlodarczyk A., Nowak D. Myocardial oxidative stress in patients with active infective endocarditis. *Int. J. Cardiol.* 2013;167(1):270–276. DOI: 10.1016/j.ij-card.2011.12.102.

Информация о вкладе авторов

Синицкая А.В. – определение уровня экспрессии генов, интерпретация данных, написание первого варианта статьи.

Синицкий М.Ю. – определение уровня экспрессии нитротирозина, интерпретация данных.

Хуторная М.В. – определение уровня экспрессии генов, интерпретация данных.

Казачек Я.В. – описание группы исследования, набор группы исследования.

Евтушенко А.В. – проведение хирургического вмешательства, набор группы исследования.

Понасенко А.В. – концепция исследования, окончательное утверждение рукописи.

Сведения об авторах

Синицкая Анна Викторовна, научный сотрудник, лаборатория геномной медицины, отдел экспериментальной медицины, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-4467-8732.

E-mail: cepoav1991@gmail.com.

Синицкий Максим Юрьевич, канд. биол. наук, старший научный сотрудник, лаборатория геномной медицины, отдел экспериментальной медицины, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-4824-2418.

E-mail: sinitsky.maxim@gmail.com.

Хуторная Мария Владимировна, младший научный сотрудник, лаборатория геномной медицины, отдел экспериментальной медицины, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-9714-4080.

E-mail: masha_hut@mail.ru.

Казачек Яна Владимировна, канд. мед. наук, главный фармаколог, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-1491-0799.

E-mail: kazachek@kemcardio.ru.

Евтушенко Алексей Валерьевич, д-р мед. наук, заведующий лабораторией пороков сердца, отдел хирургии сердца и сосудов, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0001-8475-4667.

E-mail: ave@kemcardio.ru.

Понасенко Анастасия Валериевна, канд. мед. наук, заведующий лабораторией геномной медицины, отдел экспериментальной медицины, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-3002-2863.

E-mail: ponaav@kemcardio.ru.

✉ **Синицкая Анна Викторовна**, e-mail: cepoav1991@gmail.com.

Information on author contributions

Sinitskaya A.V. – gene expression level assessment, data interpretation, and writing the first draft of the article.

Sinitskiy M.V. – nitrotyrosine expression level assessment and data interpretation.

Khutornaya M.V. – gene expression level assessment and data interpretation.

Kazachek Ya.V. – description and enrolment of study group.

Evtushenko A.V. – surgical intervention and enrolment of study group.

Ponassenko A.V. – research concept and final approval of the manuscript.

Information about the authors

Anna V. Sinitskaya, Research Scientist, Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-4467-8732.

E-mail: cepoav1991@gmail.com.

Maxim Yu. Sinitskiy, Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Scientist, Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-4824-2418.

E-mail: sinitsky.maxim@gmail.com.

Maria V. Khutornaya, Junior Research Scientist, Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-9714-4080.

E-mail: masha_hut@mail.ru.

Yana V. Kazachek, Cand. Sci. (Med.), Chief Pharmacologist, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-1491-0799.

E-mail: kazachek@kemcardio.ru.

Alexei V. Evtushenko, Dr. Sci. (Med.), Head of Laboratory for Valvular Heart Disease, Department of Cardiac and Vascular Surgery, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0001-8475-4667.

E-mail: ave@kemcardio.ru.

Anastasia V. Ponassenko, Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-3002-2863.

E-mail: ponaav@kemcardio.ru.

✉ **Anna V. Sinitskaya**, e-mail: cepoav1991@gmail.com.

Received January 27, 2022

Поступила 27.01.2022



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-105-111>
УДК 616.153.915:577.125.8:615.272.4

Триметазидин как модификатор доксорубицин-циклофосфамидной гипердислипидемии

А.А. Авагимян^{1,2}, Л.В. Кактурский²

¹ Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Гераци, 0025, Армения, Ереван, ул. Корюна, 2

² Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына, 117418, Российская Федерация, Москва, ул. Цюрупы, 3

Аннотация

Цель настоящего экспериментального исследования: изучение проатерогенного потенциала доксорубицин-циклофосфамидного (АС) режима химиотерапии с одновременным обоснованием применения триметазида как модификатора вызванных изменений.

Материал и методы. Проведенное исследование характеризуется как фундаментальное, рандомизированное, контролируемое, экспериментальное, *in vivo*. С целью проведения экспериментальной работы было задействовано 80 инбредных крыс линии Wistar, которые были рандомно разделены на 4 равные группы. Курсовая дозировка доксорубицина была равна 15 мг/кг, циклофосфамида – 150 мг/кг, а триметазида – 42 мг/кг. Продолжительность эксперимента составила 14 дней. В качестве вероятного стабилизатора функционирования эндотелия был выбран триметазидин.

Результаты. В рамках настоящего исследования оценены девиации следующих параметров: общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), а также липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП). Также проанализированы такие прогностические показатели, как коронарный и атерогенный индекс. Спустя 2 нед. от начала АС-режима химиотерапии зарегистрированы статистически значимые межгрупповые различия со стороны липидограммы (one-way ANOVA, $p < 0,0001$). Примечательно, что АС-режим химиотерапии вызывал дестабилизацию всех исследуемых параметров метаболизма холестерина, в то время как триметазидин статистически достоверно и патогенетически значимо проявлял свое мягкое гиподислипидемическое воздействие. Показано, что в группе 2 концентрация коэффициента атерогенности (КА) выше на 187,4 и 172,8%, индекс коронарного риска (ИКР) выше на 115,8 и 113,9%, чем в группах 1 и 4 соответственно. В ходе сравнительной характеристики групп 3 и 2 отмечено, что применение триметазида ассоциировано со снижением КА на 55,5% и ИКР на 44,2% (post-hoc тест Тьюки, $p < 0,05$).

Заключение. 1. АС-режим химиотерапии – индуктор атерогенной гипердислипидемии. 2. Триметазидин обладает гиподислипидемическим эффектом.

Ключевые слова:	кардиотоксичность, доксорубицин, атеросклероз, триметазидин.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах..
Соответствие принципам этики:	все манипуляции проводились в соответствии с положениями Европейской конвенции о защите позвоночных, используемых в экспериментальных и других научных целях (Страсбург, 1986 г.; ред. Страсбург, 2006 г.), и с законодательством о защите животных, используемых в научных целях (Директива 2010/63/ЕС). Исследование одобрено этическим комитетом НИИ морфологии человека им. А.П. Авцына (протокол № 14 от 07.02.2022 г.).
Для цитирования:	Авагимян А.А., Кактурский Л.В. Триметазидин как модификатор доксорубицин-циклофосфамидной гипердислипидемии. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(2):105–111. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-105-111 .

Trimetazidine as a modifier of doxorubicin+cyclophosphamide-induced hyperdyslipidemia

Ashot A. Avagimyan^{1, 2}, Lev V. Kakturskiy²

¹ Yerevan State Medical University named after M. Heratsi,
2, Koryun str., Yerevan, 0025, Republic of Armenia

² A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology,
3, Tsyurupa str., Moscow, 117418, Russian Federation

Abstract

Aim. The present work aimed at studying the proatherogenic potential of doxorubicin-cyclophosphamide (AC) chemotherapy regimen while simultaneously substantiating the use of trimetazidine as a modifier of the changes induced.

Material and Methods. The fundamental, randomized, controlled, experimental *in vivo* study was conducted. To perform the experimental work, 80 inbred Wistar rats were randomly divided into four groups with equal numbers of animals in each group. The course dosages doxorubicin, cyclophosphamide, and trimetazidine were 15, 150, and 42 mg/kg, respectively. The experiment lasted for 14 days. Trimetazidine was chosen as a probable stabilizer of endothelial functioning.

Results. The deviations of the following parameters were evaluated in the framework of this study: total cholesterol, triglycerides, high-density lipoproteins, and low-density lipoproteins. Coronary index and atherogenic index (CA) were also analyzed as prognostic indicators. Statistically significant intergroup differences were recorded in lipid profiles (one-way ANOVA, $p < 0.0001$) two weeks after beginning the AC chemotherapy regimen. It is worthy of note that the AC chemotherapy regimen caused destabilization of all studied parameters of cholesterol metabolism while trimetazidine showed statistically and pathogenetically significant mild hypolipidemic effect. The study showed that the concentration of CA in group 2 was higher by 187.4 and 172.8%, and the values of coronary risk index (CRI) were higher by 115.8 and 113.9% than the corresponding parameters in groups 1 and 4, respectively. Comparative analysis of groups 3 and 2 showed that the use of TMZ was associated with decreases in CA by 55.5% and in CRI by 44.2% (Tukey's post-hoc test, $p < 0.05$).

Conclusions. (1) AC chemotherapy regimen was an inducer of atherogenic hyperdyslipidemia, and (2) trimetazidine had a hypolipidemic effect.

Keywords:	cardiotoxicity, doxorubicin, atherosclerosis, trimetazidine.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	all manipulations were carried out following the European Convention's provisions for the Protection of Vertebrates Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986; ed. Strasbourg, 2006) and legislation on the protection of animals used for scientific purposes (Directive 2010/63 / EU). The study was approved by the Ethics Committee of A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology (protocol No. 14 from 07.02.2022).
For citation:	Avagimyan A.A., Kakturskiy L.V. Trimetazidine as a modifier of doxorubicin+cyclophosphamide-induced hyperdyslipidemia. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(2):105–111. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-105-111 .

Введение

Кардиоонкология представляет собой актуальное и междисциплинарное направление в современной медицине [1]. Проблема кардиотоксичности химиопрепаратов остро стоит в реальной клинической практике [2]. Несмотря на более чем полувековое изучение данной проблемы, решение до сих пор отсутствует [3]. Согласно данным общеевропейского регистра CARDIOTOX-2020, при сравнении с представителями общей популяции риск развития сердечно-сосудистой патологии в разы выше среди пациентов со злокачественными новообразованиями различных локализаций [4].

При ведении таких пациентов был отмечен факт того, что среди молодых пациенток с отсутствием каких-либо факторов риска развития кардиотоксичности (предложенные со стороны ESC [5]) в исходе назначения химиотерапии в режиме AC в связи с раком молочной железы

при усредненных кумулятивных дозах развивается целый спектр кардиологической симптоматики. Нами подробно описаны клинические случаи развития фибрилляции предсердий (ФП) [6], липоматоза миокарда [7], микроваскулярной стенокардии [8] и атерогенной гипердислипидемии [9].

В связи с вышеотмеченным было решено исследовать кардиотоксический и проатерогенный потенциал AC-режима химиотерапии. Нашей рабочей группой уже опубликованы данные соматометрии миокарда [10] и взаимосвязи между введением AC и развитием гипергомоцистеинемии [11], наряду с системным обзором патогенеза антрациклиновой кардиотоксичности [12]. В настоящей статье мы затрагиваем такое звено сердечно-сосудистого континуума AC-режима химиотерапии, как гипердислипидемия. Схематическое изображение механизмов компонентов кардиотоксичности AC-режима химиотерапии изображено на авторских схемах (рис. 1).

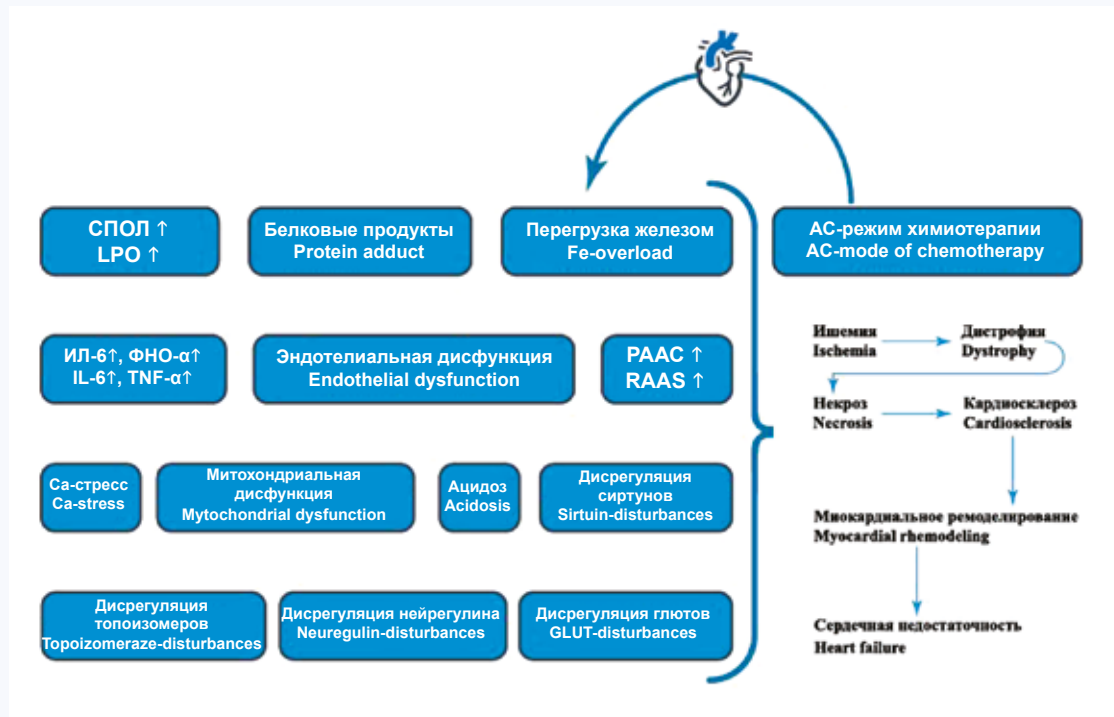


Рис. 1. Патогенетический континуум развития сердечной недостаточности, развившейся на фоне введения химиотерапии в АС-режиме
 Fig. 1. Pathogenetic continuum of heart failure development in the presence of chemotherapy administered in AC mode

При анализе методологии проведения аналогичных экспериментальных исследований был отмечен факт повсеместного изучения только одного химиотерапевтического препарата, в то время как в современной онкологии монотерапия, как правило, не используется [13]. В настоящем исследовании экспериментальным животным вводили полный режим химиотерапии, что делает результаты более экстраполятивными и максимально сопоставимыми с реальной клинической практикой.

В качестве модификатора химиотерапией индуцированных осложнений был выбран единственный кардиопротектор триметазидин (TMZ), признанный со стороны Российского кардиологического общества и включенный в руководство Минздрава РФ по ведению пациентов с ишемической болезнью сердца [14]. Фармакологическое действие TMZ связано с ингибированием митохондриальной 3-кетоацил-КоА-тиолазы и проявляется антиоксидантным, цитопротекторным и антигипоксическим эффектом [15].

Материал и методы

С целью проведения исследования были изучены 80 инбредных крыс линии Wistar (половозрелые самцы массой 280–300 г). Животных содержали в виварии в обычных условиях, а именно в пластиковых клетках с щепой, по 5 особей в каждой, при температуре 22–24 °С, в условиях 12-часового светового дня, со свободным доступом к пище (стандартная диета) и воде (вволю). Исследование на экспериментальных животных проводилось в соответствии со строгими рекомендациями, изложенными в «Руководстве по уходу и использованию лабораторных животных – НПД, 2012». Все манипуляции проводились в соответствии с положениями Европейской конвенции о защите позвоночных, используемых в экспе-

риментальных и других научных целях (Страсбург, 1986 г.; ред. Страсбург, 2006 г.), и с законодательством о защите животных, используемых в научных целях (Директива 2010/63/ ЕВРОПА).

В начале исследования подопытные животные методом простой рандомизации с помощью функции RAND Microsoft Excel, были распределены на 4 равные группы по 20 крыс в каждой:

Группа 1 – крысам вводили внутрибрюшинно физиологический раствор в дозе 10 мл/кг однократно 3 раза в неделю в течение 2 нед.

Группа 2 – назначенная схема химиотерапии АС, проводившаяся внутрибрюшинным введением DOX-гидрохлорида в разовой дозе 2,5 мг/кг и CY-моногидрата в разовой дозе 25 мг/кг 3 раза в неделю в течение 2 нед.

Группа 3 – применяли АС-режим химиотерапии по аналогичной схеме (DOX+ CY) с дополнительным и ежедневным внутрижелудочным введением измельченного дигидрохлорида TMZ в разовой дозе 3,0 мг/кг.

Группа 4 – крысам аналогично вводили TMZ дигидрохлорид в указанной ранее дозировке, а также физиологический раствор внутрибрюшинно по схеме группы 1 в течение 2 нед.

Дизайн составлен с учетом рекомендаций ARRIVE. Кумулятивная доза DOX составила 15 мг/кг и CY 150 мг/кг, TMZ 42 мг/кг [11]. В дни, совпадающие с введением химиопрепаратов, TMZ вводили за час до внутрибрюшинных инъекций химиопрепаратов.

За 12 ч до забора крови кормление животных прекращали. Доступ к питью был свободным. Перед забором биоматериала крыс подвергали глубокой анестезии телазолом 20 мг/кг внутримышечно (в/м) и ксиланитом 6 мг/кг в/м. После этого выполняли торакотомию с после-

дующим забором крови из предсердия одноразовым стерильным шприцем на 10 мл (в среднем от каждой крысы получали 5–6 мл крови). С целью получения сыворотки 4 мл крови (от каждого животного) помещали в вакуумные пробирки объемом 4 мл с активатором свертывания (SiO_2) и гелем на 30 мин, после чего центрифугировали при 2000 g при температуре +4 °C в течение 10 мин. Из каждой пробы цельной крови (4 мл) получали в среднем 2–2,3 мл сыворотки.

Полученные образцы делили на аликвоты. Сыворотку, четыре криопробирки по 1,0 мл, по 500 мкл сыворотки на каждую, хранили в морозильной камере при температуре –80 °C. Образцы повторно не замораживали. Проведение биохимических анализов осуществлялось посредством микропланшетного считывателя SpectraMax 250 (Molecular Devices).

Количественное определение концентрации общего холестерина (ОХС) в сыворотке крови проводили колориметрическим методом при помощи тест-системы Total Cholesterol Colorimetric Assay Kit (E-BC-K109-M, Elabscience Biotechnology, Китай). Диапазон измерения тест-системы – 0,29–25,85 ммоль/л. Чувствительность тест-системы – 0,29 ммоль/л.

Количественное определение концентрации триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови проводили колориметрическим методом при помощи тест-системы Triglyceride Colorimetric Assay Kit (E-BC-K238, Elabscience Biotechnology, Китай). Диапазон измерения тест-системы – 0,001–9,04 ммоль/л.

Количественное определение концентрации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови проводили колориметрическим методом при помощи тест-системы Low-density Lipoprotein Cholesterol Colorimetric Assay Kit (E-BC-K205, Elabscience Biotechnology, Китай). Диапазон измерения тест-системы – 0,20–12,0 ммоль/л.

Количественное определение концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови про-

водили колориметрическим методом при помощи тест-системы High-density Lipoprotein Cholesterol Colorimetric Assay Kit (E-BC-K109-M, Elabscience Biotechnology, Китай). Диапазон измерения тест-системы – 0,065–3,80 ммоль/л.

Предварительно перед определением коэффициента атерогенности (КА) и индекса коронарного риска (ИКР) проводили пересчет результатов ЛПНП, ЛПВП и ОХС из ммоль/л в мг/дл. КА рассчитывали как отношение ЛПНП к ЛПВП (мг/дл). ИКР рассчитывали как отношение ОХС к ЛПВП (мг/дл).

Проведенное исследование характеризуется как фундаментальное, рандомизированное, контролируемое, экспериментальное *in vivo*. Статистический анализ был проведен с помощью программного обеспечения GraphPadPrism 7 (GraphPad Company, США) и STATISTICA 13 (StatSoft Inc, США). Все полученные результаты представлены в виде средних значений (M) ± стандартное отклонение среднего (SD). С целью оценки статистической значимости межгрупповых различий при сравнении трех и более групп по исследуемому показателю применяли однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA), определением F – критерия и последующим апостериорным тестом Тьюки с использованием SPSS 22. Уровнем статистической значимости, при котором принималась альтернативная гипотеза, во всех случаях считали $p < 0,05$.

Результаты

Спустя 2 нед. от начала АС-режима химиотерапии в сыворотке крови крыс зарегистрированы статистически значимые межгрупповые различия со стороны таких показателей липидограммы, как ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, КА и ИКР (one-way ANOVA, $p < 0,0001$) (таблица). В ходе проведения попарных сравнений между группами 1 (контроль) и № 4 (TMZ) по уровню исследуемых показателей липидограммы статистически значимых различий не выявлено (post-hoc тест Тьюки, $p > 0,05$).

Таблица. Характеристика влияния триметазидина на показатели липидограммы спустя 2 недели от начала АС-режима химиотерапии

Table. Characteristics of trimetazidine impact on the lipid profile parameters two weeks after beginning the chemotherapy administered in AC mode

Показатели Parameters	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3	Группа 4 Group 4	Тест Тьюки Tukey's test
ОХС, ммоль/л Ch mmol/L F = 101,80 $p < 0,0001$	2,02 ± 0,47	4,73 ± 0,92	3,62 ± 0,44	2,01 ± 0,35	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{1-4} = 0,9999$ $p_{2-3} = 0,0001$ $p_{2-4} = 0,0001$ $p_{3-4} = 0,0001$
ТГ, ммоль/л TG, mmol/L F = 65,12 $p < 0,0001$	0,69 ± 0,16	1,62 ± 0,29	1,01 ± 0,30	0,63 ± 0,23	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0008$ $p_{1-4} = 0,8742$ $p_{2-3} = 0,0001$ $p_{2-4} = 0,0001$ $p_{3-4} = 0,0001$
ЛПНП, ммоль/л LDL, mmol/L F = 255,00 $p < 0,0001$	0,34 ± 0,11	2,34 ± 0,47	1,59 ± 0,28	0,27 ± 0,08	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{1-4} = 0,8609$ $p_{2-3} = 0,0001$ $p_{2-4} = 0,0001$ $p_{3-4} = 0,0001$
ЛПВП, ммоль/л HDL, mmol/L F = 23,06 $p < 0,0001$	1,45 ± 0,24	0,90 ± 0,17	1,08 ± 0,25	1,40 ± 0,30	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{1-4} = 0,9163$ $p_{2-3} = 0,1005$ $p_{2-4} = 0,0001$ $p_{3-4} = 0,0005$

Обсуждение

Наиболее выраженные по отношению к группе 1 (контроль) и группе 4 (TMZ) отклонения показателей липидного профиля крови выявлены на фоне изолированного применения АС-режима химиотерапии (post-hoc тест Тьюки, $p < 0,05$).

В группе 2 концентрация ОХС выше на 80,3 и 80,7%, ТГ выше на 80,5 и 88,0%, ЛПНП выше на 149,3 и 158,6%, ЛПВП ниже на 46,8 и 43,5%, КА выше на 187,4 и 172,8%, ИКР выше на 115,8 и 113,9%, чем в группах 1 и 4 соответственно (рис. 2).

В группе 3 применение TMZ на фоне АС-режима химиотерапии сопровождалось отчетливой тенденцией к

нормализации показателей липидного обмена. В ходе сравнения групп 3 и 2 отмечено, что применение TMZ ассоциировано со снижением концентрации ОХС на 26,6%, ТГ на 46,4%, ЛПНП на 38,2%, с ростом ЛПВП на 18,2%, а также снижением КА на 55,5% и ИКР на 44,2% (post-hoc тест Тьюки, $p < 0,05$).

Полученные результаты $КА < 0,5$ у.е. и $ИКР < 2$ у.е. указывают на нормальное состояние липидного обмена у крыс: как в контроле, так и на фоне применения TMZ. О тяжести дислипидемии в группе 2 можно судить по росту КА в 5,2 раза и ИКР в 2,6 раза по отношению к верхней границе нормы данных показателей у крыс (рис. 3).

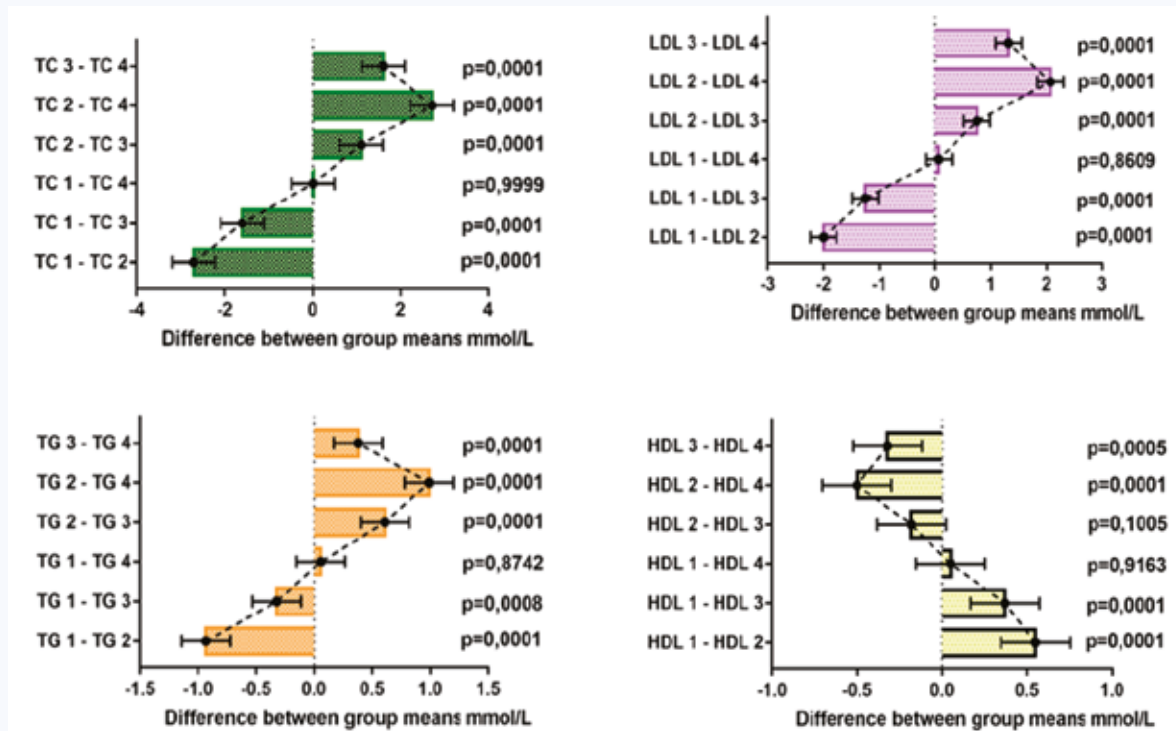


Рис. 2. Межгрупповые различия в концентрации параметров липидограммы: ОХС, ТГ, ЛПНП и ЛПВП через 2 недели от начала АС-режима химиотерапии (разница средних, ± 95% ДИ, one-way ANOVA, post-hoc тест Тьюки)
 Fig. 2. Intergroup differences in the concentrations of lipid profile parameters: total cholesterol, triglycerides, LDL, and HDL two weeks after beginning the AC chemotherapy regimen (mean difference, ± 95% CI, one-way ANOVA, Tukey's post-hoc test)

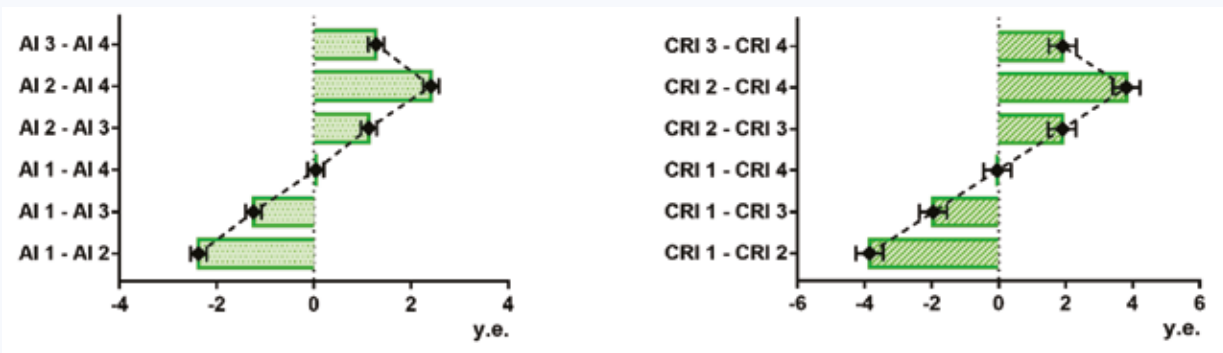


Рис. 3. Межгрупповые различия коэффициента атерогенеза и индекса коронарного риска через 2 недели от начала АС-режима химиотерапии (разница средних, ± 95% ДИ, one-way ANOVA, post-hoc тест Тьюки)
 Fig. 3. Intergroup differences in the atherogenesis ratio and coronary risk index two weeks after beginning the AC chemotherapy regimen (mean difference, ± 95% CI, one-way ANOVA, post-hoc Tukey test)

Примечательно, что при поиске аналогичных изданий в библиотеке Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци, а также при анализе данных, представленных в системе Scopus, PubMed, Elibrary, аналогичных работ не зафиксировано. Следовательно, методология проведения эксперимента, наряду с полученными данными, является принципиально актуальной и оригинальной. По сути, обнаружено новое плеiotропное воздействие триметазида.

При всестороннем изучении метаболизма холестерина, а также фармакодинамики и фармакокинетики используемых лекарственных средств нами был предложен ряд гипотез:

1. Можно предположить, что триметазин, помимо митохондриальной 3-кетоацил-КоА-тиолазы [16], ингибирует ацетоацетил-КоА-тиолазу мевалонового пути синтеза холестерина, несколько ограничивая биосинтез последнего.

2. Доксорубин вызывает воспаление и эндотелиальную дисфункцию [17]. Основываясь на воспалительной теории атерогенеза проведены клинические исследования эффективности применения

метотрексата и колхицина среди пациентов с атеросклерозом.

3. Можно предположить, что АС-режим химиотерапии напрямую или опосредованно стимулирует экспрессию ферментов биосинтеза холестерина либо служит положительным метаболическим регулятором его синтеза.

4. Имеются данные касательно эффективности воздействия триметазида на жировой обмен гепатоцитов при неалкогольной жировой болезни печени [18]. Известно, что доксорубин и циклофосфамид – гепатотоксичные препараты [19, 20], следовательно, нарушения внутрипеченочного обмена холестерина также могут быть вероятной причиной развития гипердислипидемии.

Заключение

АС-режим химиотерапии на *in vivo* модели хронической кардиотоксичности химиотерапии в сравнении с контролем обладал статистически значимым (*post-hoc* тест Тьюки, $p < 0,05$) проатерогенным потенциалом, во время как триметазин обесценил тенденцию к нормализации параметров липидограммы, расширив тем самым диапазон своего плеiotропного потенциала.

Литература

1. Meilhac A., Cautela J., Thuny F. Cancer therapies and vascular toxicities. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2022;23(3):333–347. DOI: 10.1007/s11864-022-00964-2.
2. Briasoulis A., Chasouraki A., Sianis A., Panagioutou N., Kourek C., Ntalianis A. et al. Cardiotoxicity of non-anthracycline cancer chemotherapy agents. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2022;9(3):66. DOI: 10.3390/jcdd9030066.
3. Brickler M., Raskin A., Ryan T.D. Current State of Pediatric Cardio-Oncology: A Review. *Children (Basel).* 2022;9(2):127. DOI: 10.3390/children9020127.
4. López-Sendón J., Álvarez-Ortega C., Zamora Auñon P., Buño Soto A., Lyon A.R., Farmakis D. et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. *Eur. Heart J.* 2020;41(18):1720–1729. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa006.
5. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D., Aboyans V., Astegiano R., Galderisi M. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. J. Heart Fail.* 2017;19(1):9–42. DOI: 10.1002/ehfj.654.
6. Авагимян А.А., Мкртчян Л.Г., Геворкян А.А., Конончук Н.Б., Кактурский Л.В., Джндоян З.Т. Взаимосвязь между химиотерапией и фибрилляцией предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2021;17(5):785–791. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-10-17.
7. Авагимян А.А., Мкртчян Л.Г., Конончук Н.Б., Кактурский Л.В., Агати Л. Химиотерапия как возможный триггер развития липоматоза миокарда. *Артериальная гипертензия.* 2021;27(6):706–712. DOI: 10.18705/1607-419X-2021-27-6-706-712.
8. Avagimyan A., Mkrtychyan L., Abrahamovich O., Sheibani M., Guevorkyan A., Sarrafzadegan N. et al. AC-Mode of Chemotherapy as a Trigger of Cardiac Syndrome X: A Case Study. *Curr. Probl. Cardiol.* 2021;100994. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100994.
9. Avagimyan A., Mkrtychyan L. Cardiotoxicity of Chemotherapeutic Drugs (Literature Review and Clinical Case Description). *Lviv Clinical Bulletin.* 2019;4(28):56–62. DOI: 10.25040/lkv2019.04.051.

References

1. Meilhac A., Cautela J., Thuny F. Cancer therapies and vascular toxicities. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2022;23(3):333–347. DOI: 10.1007/s11864-022-00964-2.
2. Briasoulis A., Chasouraki A., Sianis A., Panagioutou N., Kourek C., Ntalianis A. et al. Cardiotoxicity of non-anthracycline cancer chemotherapy agents. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2022;9(3):66. DOI: 10.3390/jcdd9030066.
3. Brickler M., Raskin A., Ryan T.D. Current State of Pediatric Cardio-Oncology: A Review. *Children (Basel).* 2022;9(2):127. DOI: 10.3390/children9020127.

10. Avagimyan A., Kakturskiy L. The impact of trimetazidine on the anthropometric parameters of doxorubicin-cyclophosphamide mode in chemotherapy-induced heart alteration. *Georgian Med. News.* 2022;(322):158–161.
11. Avagimyan A. Hyperhomocysteinemia as a link of chemotherapy-related endothelium impairment. *Curr. Probl. Cardiol.* 2021;100932. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100932.
12. Avagimyan A., Kakturskiy L., Heshmat-Ghahdarjani K., Pogossova N., Sarrafzadegan N. Anthracycline associated disturbances of cardiovascular homeostasis. *Curr. Probl. Cardiol.* 2021;47(5):100909. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100909.
13. Hu C., Zhang X., Song P., Yuan Y.P., Kong C.Y., Wu H.M. et al. Meteorin-like protein attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity via activating cAMP/PKA/SIRT1 pathway. *Redox Biol.* 2020;37:101747. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101747.
14. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):40–76. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076.
15. Кочеткова И.В., Черных Т.М., Панюшкина Г.М. Опыт применения триетазида у пациентов с коморбидной патологией. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(3):37–42. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-3-37-42.
16. Mahajan S., Mahajan A.U. Current clinical evidence of trimetazidine in the management of heart disease in patients with diabetes. *J. Assoc. Physicians India.* 2020;68(11):46–50.
17. Libby P. Inflammation in atherosclerosis-no longer a theory. *Clin. Chem.* 2021;67(1):131–142. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa275.
18. Zhang Y., Li C., Li X., Wu C., Zhou H., Lu S. et al. Trimetazidine improves hepatic lipogenesis and steatosis in nonalcoholic fatty liver disease via AMPKChREBP pathway. *Mol. Med. Rep.* 2020;22(3):2174–2182. DOI: 10.3892/mmr.2020.11309.
19. Prasanna P.L., Renu K., Valsala Gopalakrishnan A. New molecular and biochemical insights of doxorubicin-induced hepatotoxicity. *Life Sci.* 2020;250:117599. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117599.
20. Iqbal A., Iqbal M.K., Sharma S., Ansari M.A., Najmi A.K., Ali S.M. et al. Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: Old drug with a new vision. *Life Sci.* 2019;218(1):112–131. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.12.018.

4. López-Sendón J., Álvarez-Ortega C., Zamora Auñon P., Buño Soto A., Lyon A.R., Farmakis D. et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. *Eur. Heart J.* 2020;41(18):1720–1729. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa006.
5. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D., Aboyans V., Astegiano R., Galderisi M. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. J. Heart Fail.* 2017;19(1):9–42. DOI: 10.1002/ehfj.654.

6. Avagimyan A.A., Mkrtchyan L.H., Gevorgyan A.A., Kononchuk N.B., Kaktursky L.V., Djndoyan Z.T. Relationship between chemotherapy and atrial fibrillation: Clinical case. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(5):785–791. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2021-10-17.
7. Avagimyan A.A., Mkrtchyan L.G., Kononchuk N.B., Kaktursky L.V., Agati L. Chemotherapy as a possible trigger for the myocardial lipomatosis development *Arterial Hypertension*. 2021;27(6):706–712. (In Russ.). DOI: DOI: 10.18705/1607-419X-2021-27-6-706-712.
8. Avagimyan A., Mkrtchyan L., Abrahamovich O., Sheibani M., Gevorgyan A., Sarrafzadegan N. et al. AC-Mode of Chemotherapy as a Trigger of Cardiac Syndrome X: A Case Study. *Curr. Probl. Cardiol*. 2021;100994. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100994.
9. Avagimyan A., Mkrtchyan L. Cardiotoxicity of Chemotherapeutic Drugs (Literature Review and Clinical Case Description). *Lviv Clinical Bulletin*. 2019;4(28):56–62. DOI: 10.25040/lkv2019.04.051.
10. Avagimyan A, Kakturskiy L. The impact of trimetazidine on the anthropometric parameters of doxorubicin-cyclophosphamide mode in chemotherapy-induced heart alteration. *Georgian Med. News*. 2022;(322):158–161.
11. Avagimyan A. Hyperhomocysteinemia as a link of chemotherapy-related endothelium impairment. *Curr. Probl. Cardiol*. 2021;100932. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100932.
12. Avagimyan A., Kakturskiy L., Heshmat-Ghahdarjani K., Pogossova N., Sarrafzadegan N. Anthracycline associated disturbances of cardiovascular homeostasis. *Curr. Probl. Cardiol*. 2021;47(5):100909. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100909.
13. Hu C., Zhang X., Song P., Yuan Y.P., Kong C.Y., Wu H.M. et al. Meteorin-like protein attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity via activating cAMP/PKA/SIRT1 pathway. *Redox Biol*. 2020;37:101747. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101747.
14. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):40–76. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076.
15. Kochetkova I.V., Chernykh T.M., Panyushkina G.M. An experience of trimetazidine usage in comorbidity. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(3):37–42. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-3-37-42.
16. Mahajan S., Mahajan A.U. Current clinical evidence of trimetazidine in the management of heart disease in patients with diabetes. *J. Assoc. Physicians India*. 2020;68(11):46–50.
17. Libby P. Inflammation in atherosclerosis-no longer a theory. *Clin. Chem*. 2021;67(1):131–142. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa275.
18. Zhang Y., Li C., Li X., Wu C., Zhou H., Lu S. et al. Trimetazidine improves hepatic lipogenesis and steatosis in nonalcoholic fatty liver disease via AMPKChREBP pathway. *Mol. Med. Rep*. 2020;22(3):2174–2182. DOI: 10.3892/mmr.2020.11309.
19. Prasanna P.L., Renu K., Valsala Gopalakrishnan A. New molecular and biochemical insights of doxorubicin-induced hepatotoxicity. *Life Sci*. 2020;250:117599. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117599.
20. Iqbal A., Iqbal M.K., Sharma S., Ansari M.A., Najmi A.K., Ali S.M. et al. Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: Old drug with a new vision. *Life Sci*. 2019;218(1):112–131. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.12.018.

Информация о вкладе авторов

Авагимян А.А. – проведение эксперимента и написание текста статьи.

Кактурский Л.В. – сбор информации, контроль над проведением эксперимента, утверждение окончательной версии статьи.

Information on author contributions

Avagimyan A.A. – conducting the experiments, statistical processing of data, and writing the manuscript.

Kakturskiy L.V. – collection of information, supervision, and approval of the manuscript for publication.

Сведения об авторах

Авагимян Ашот Арманович, преподаватель кафедры патологической анатомии и клинической морфологии, Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Герацци; прикрепленный соискатель, Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцина. ORCID 0000-0002-5383-8355.

E-mail: Avagimyan.cardiology@mail.ru.

Кактурский Лев Владимирович, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцина. ORCID 0000-0001-7896-2080.

E-mail: levkaktur@mail.ru.

Information about the authors

Ashot A. Avagimyan, M.D., Assistant Professor, Department of Pathological Anatomy and Clinical Morphology, Yerevan State Medical University named after M. Heratsi (Yerevan, Armenia); Postgraduate Student, Research Institute of Human Morphology (Moscow, Russia). ORCID 0000-0002-5383-8355.

E-mail: Avagimyan.cardiology@mail.ru.

Lev V. Kakturskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology (Yerevan, Armenia); President of the Russian Society of Pathology (Moscow, Russia). ORCID 0000-0001-7896-2080.

E-mail: levkaktur@mail.ru.

 **Авагимян Ашот Арманович**, e-mail: Avagimyan.cardiology@mail.ru.

 **Ashot A. Avagimyan**, e-mail: Avagimyan.cardiology@mail.ru.

Поступила 11.04.2022

Received April 11, 2022



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-112-117>
УДК 616.126-089

Клинический случай успешного одномоментного чрескожного коронарного вмешательства и эндоваскулярной пластики митрального клапана «край-в-край» устройством MitraClip G4

Б.Г. Алекян¹, Н.Г. Карапетян¹, М.А. Саидова², М.В. Кадырова¹,
М.В. Григорян¹, Н.Н. Мелешенко¹, Л.Г. Гелецян¹, Н.С. Титов¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115093, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27

² Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация 121552, Российская Федерация, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Аннотация

Митральная регургитация (МР) занимает одно из лидирующих мест среди клапанных пороков у взрослого населения. Приблизительно у половины пациентов этиология данного порока напрямую связана с обструктивным поражением коронарных артерий. Как правило, высокий периоперационный риск у таких пациентов является основной причиной отказа в выполнении традиционных открытых вмешательств. На основании данных доступной литературы представлен первый опыт успешного одномоментного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и транскатетерной пластики митрального клапана «край-в-край» устройством MitraClip G4 у 77-летнего пациента с тяжелой МР, который ранее перенес инфаркт миокарда и пароксизмальную форму фибрилляции предсердий. Продемонстрированы преимущества подобного подхода к лечению и актуализирована необходимость его дальнейшего изучения для системного внедрения.

Ключевые слова:	митральная регургитация, MitraClip, стентирование.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Алекян Б.Г., Карапетян Н.Г., Саидова М.А., Кадырова М.В., Григорян М.В., Мелешенко Н.Н., Гелецян Л.Г., Титов Н.С. Клинический случай успешного одномоментного чрескожного коронарного вмешательства и эндоваскулярной пластики митрального клапана «край-в-край» устройством MitraClip G4. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(2):112–117. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-112-117 .

A clinical case of successful simultaneous percutaneous coronary intervention and endovascular mitral valve repair “edge-to-edge” with the MitraClip G4 device

Bagrat G. Alekyan¹, Narek G. Karapetyan¹, Marina A. Saidova²,
Madina V. Kadyrova¹, Marina V. Grigoryan¹, Nikolai N. Meleshenko¹,
Lilit G. Gyoletsyanyan¹, Nikita S. Titov¹

¹ National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky, 27, Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow, 117997, Russian Federation

² National Medical Research Centre of Cardiology named after academician E.I. Chazov, 15a, str. 3rd Cherepkovskaya, Moscow, 121552, Russian Federation

Титов Никита Сергеевич, e-mail: realnikitatitov@gmail.com.

Abstract

Mitral regurgitation is one of the prevalent entities among valvular defects in the adult population. In approximately half of the patients, the etiology of this defect is directly related to obstructive coronary artery disease. As a rule, the high perioperative risk in such patients is the main reason for the refusal to perform traditional open interventions. According to the available literature, the first experience of successful simultaneous percutaneous coronary intervention and transcatheter mitral valve repair “edge-to-edge” with the MitraClip G4 device is presented in a 77-year-old patient with severe mitral regurgitation who had previously suffered myocardial infarction and paroxysmal atrial fibrillation. The advantages of such an approach to treatment are demonstrated, and the need for its further study for systemic implementation is actualized.

Keywords:	mitral regurgitation, MitraClip, stenting.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Alekyan B.G., Karapetyan N.G., Saidova M.A., Kadyrova M.V., Grigoryan M.V., Meleshenko N.N., Gyoletsyan L.G., Titov N.S. A clinical case of successful simultaneous percutaneous coronary intervention and endovascular mitral valve repair “edge-to-edge” with the MitraClip G4 device. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(2):112–117. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-112-117 .

Введение

В зависимости от причины возникновения митральной регургитации (МР) выделяют две ее формы – первичную и вторичную. Первичная форма, также именуемая органической, обусловлена структурной патологией клапанного аппарата. Причиной возникновения вторичной, или функциональной, формы является дисфункция левого желудочка (ЛЖ), чаще всего развивающаяся при ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнениях, а также различных формах кардиомиопатий и более редких состояниях, таких как, например, апикальный пейсинг правого желудочка [1].

МР является одним из самых распространенных приобретенных пороков сердца. Из 5219 пациентов, включенных в крупное проспективное мультицентровое исследование Valvular Heart Disease Survey II, изучавшее применение на практике рекомендаций по ведению пациентов с тяжелыми клапанными пороками, МР имела место у 1114 пациентов, что составило 21,3%. Таким образом, по частоте встречаемости в европейской популяции она занимает 2-е место после аортального стеноза. Вторичная форма МР обнаружена у 368 пациентов, среди которых ишемический генез был у 190 (51,6%), неишемический – у 178 (48,4%) пациентов [2].

На основании данных 63463 эхокардиографических (ЭхоКГ) исследований авторы европейского регистра EuMiClip выявили МР любой степени у 15 501 пациента. На долю умеренной и тяжелой степени МР пришлось 3309 пациентов, среди которых 1010 (30,1%) имели вторичную форму. Кроме того, в 51,4% случаев вторичной формы МР в качестве этиологии был выявлен именно ишемический фактор [3].

Хотя открытые операции остаются золотым стандартом в коррекции тяжелой МР, около половины кандидатов получали отказ из-за высокого хирургического риска [5]. По данным того же исследования Valvular Heart Disease Survey II, пациенты со вторичной формой МР по показателям индекса коморбидности Чарльсон сравнимы только с группой аортального стеноза и имеют наиболее высокие показатели шкалы риска хирургических вмешательств Euroscore II по сравнению с другими изолированными приобретенными пороками сердца [2].

Как было показано выше, ИБС нередко выступает в качестве этиологического фактора МР. Следовательно, данная категория пациентов требует коррекции как МР, так и ИБС.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК) по реваскуляризации миокарда (2018 г.), пациентам, у которых имеются показания к выполнению как коронарного шунтирования (КШ), так и открытой операции на митральном клапане, оба вмешательства должны быть выполнены одномоментно (класс рекомендаций I, уровень доказательности С). Данные рекомендации касаются пациентов с тяжелой степенью как первичной, так и вторичной МР [4].

Обращаясь к рекомендациям ЕОК по клапанным заболеваниям сердца (2021 г.), можно обнаружить, что для пациентов, которые признаны консилиумом «сердечной команды» не подходящими для выполнения симультанного КШ и открытого вмешательства на клапане, следует рассмотреть чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с последующим выполнением транскатетерной коррекции «край-в-край» в случае сохранения тяжелой степени вторичной МР (IIa класс рекомендаций и уровень доказательности B) [6].

Тем не менее, несмотря на большое количество выполняемых в мире ежегодно операций транскатетерной коррекции «край-в-край», при анализе доступной литературы мы обнаружили крайне малое количество исследований и клинических случаев одномоментного транскатетерного лечения ИБС и МР. Одним из наиболее крупных исследований является работа К. Giffit и соавт. Авторы данного ретроспективного исследования изучили более 2500 пациентов, которым была выполнена эндоваскулярная коррекция МР устройством MitraClip. Приблизительно две трети из них имели сопутствующую ИБС, что было ассоциировано с более высокой частотой внутрибольничного инфаркта миокарда. При субанализе подгруппы из 40 пациентов, которым в ту же госпитализацию выполнено ЧКВ, по сравнению с пациентами, подвергшимися только установке MitraClip, были выше внутрибольничная смертность от всех причин (2,5 против 2,0%, $p < 0,01$), срок госпитализации (21,5 против 5,1 койко-дней), острое почечное повреждение (55 против 13,7%, $p < 0,01$) и инсульт (10 против 0,6%, $p < 0,01$) [7].

Другое ретроспективное исследование J. Shamekhi и соавт., оценивавшее коронарный статус у 444 пациентов с запланированной эндоваскулярной коррекцией МР и, при необходимости, ЧКВ, показало, что тяжесть остаточного поражения коронарных артерий у пациентов, перенесших ЧКВ и имплантацию MitraClip, была независимым предиктором смертности от всех причин. Летальность в течение года после вмешательства у пациентов, чей резидуальный SYNTAX Score был больше 0, составила 31,4 против 9,9% в группе пациентов, у которых резидуальный SYNTAX Score был равен 0. Стоит отметить, что пациенты, получившие полную реваскуляризацию миокарда, имели наиболее благоприятные результаты независимо от этиологии МР [8].

Хотя к этим противоречивым данным и следует относиться с осторожностью, учитывая многочисленные ограничения ретроспективного подхода, они подтверждают распространенность ИБС у пациентов с МР и указывают на необходимость проспективных рандомизированных исследований для выработки надежного подхода к таким пациентам. Кроме того, в вышеперечисленных работах рассматривались пациенты только с этапными вмешательствами на митральном клапане и коронарных артериях.

На момент написания данной статьи в доступной нам литературе мы не обнаружили ни одного случая simultaneous транскатетерного вмешательства на коронарных артериях и митральном клапане.

Клинический случай

Цель данной публикации: представить клинический случай успешного одномоментного ЧКВ и эндоваскулярной пластики митрального клапана «край-в-край» с помощью устройства MitraClip G4.

Пациент 77 лет, мужчина, некурящий, с длительным коронарным анамнезом: 21 год назад был выставлен диагноз «постинфарктный кардиосклероз». Коронарография впервые была проведена 19 лет назад, по данным которой уже было выявлено многососудистое поражение, однако реваскуляризация миокарда не была осуществлена. Была подобрана консервативная терапия с положительным эффектом. За 2 мес. до госпитализации в наш Центр пациент без клиники предшествующей стенокардии был госпитализирован с диагнозом «острый коронарный синдром без подъема сегмента ST» в одну из больниц г. Москвы, где выполнена коронарография. У пациента был выявлен правый тип кровоснабжения миокарда, стеноз 90% в средней трети промежуточной ветви (ПВ), окклюзия огибающей ветви (ОВ) в дистальной трети, стеноз 85% средней трети правой коронарной артерии (ПКА). Последняя расценена как инфаркт-связанная артерия, выполнено ее стентирование в той же клинике. Кроме того, при дообследовании выявлена МР тяжелой степени (площадь поперечного сечения струи (EROA) = 0,61 см², объем МР (RVol) = 85 мл, фракция регургитации (RF) = 67%) и пароксизм фибрилляции предсердий неизвестной давности (рис. 1, 2).

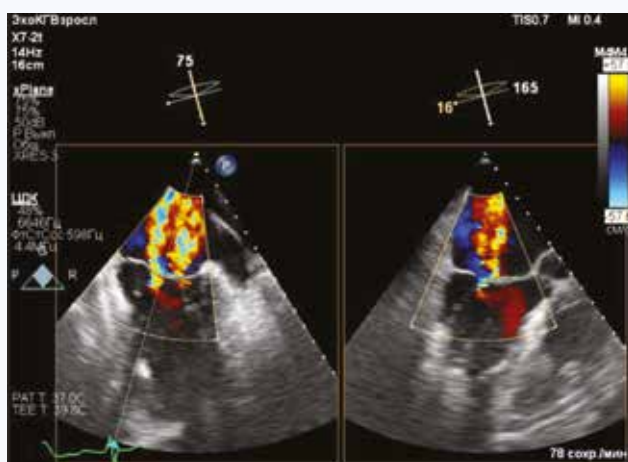


Рис. 1. Первичная чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ). Определяется тяжелая МР (2 струи, центральные, ширина наибольшей – 4,8 мм)
Fig. 1. Primary transesophageal echocardiogram. Severe MR is detected (two jets, central, the width of the largest 4.8 mm)

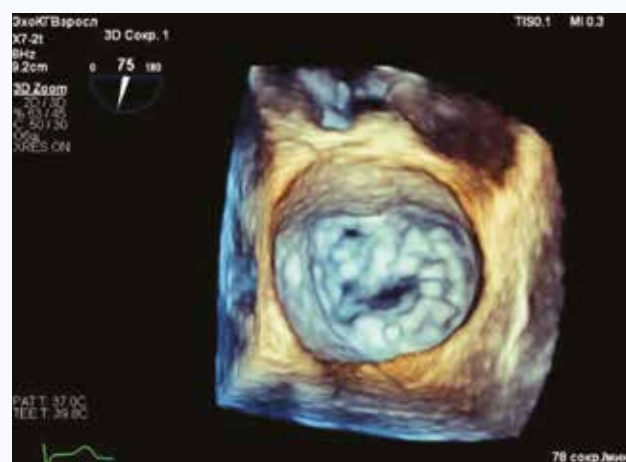


Рис. 2. 3D-реконструкция при первичной ЧПЭхоКГ. Отмечаются дегенеративные изменения створок митрального клапана с пролапсированием сегмента А2
Fig. 2. 3D-reconstruction during primary transesophageal echocardiogram. Degenerative changes of the mitral valve flaps with prolapse of the A2 segment are detected

Для выполнения полной реваскуляризации миокарда и определения тактики лечения клапанного порока пациент был переведен в наш Центр, где обсужден на консилиуме «сердечной команды». Ввиду высокого риска сочетанного вмешательства в объеме КШ и пластики митрального клапана (7,18% по шкале Euroscore II) принято решение выполнить эндоваскулярное вмешательство: чрескожное вмешательство (ЧКВ) крупной промежуточной артерии и пластику митрального клапана по типу «край-в-край» устройством MitraClip G4. Учитывая техническую возможность проведения вмешательств в рамках

одного анестезиологического пособия, а также потенциальные преимущества данного подхода в виде уменьшения срока госпитализации и, следовательно, снижения также и финансовых затрат, риска внутрибольничной инфекции, решено выполнить simultaneous операцию.

Пациенту подобрана тройная антитромботическая терапия в соответствии с рекомендациями ЕОК по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий. Она включала в себя апиксабан (2,5 мг дважды в день), клопидогрел (75 мг один раз в день) и ацетилсалициловую кислоту (75 мг один раз в день).

Под эндотрахеальным наркозом трансрадиальным артериальным доступом справа пациенту первым этапом выполнено прямое стентирование средней трети промежуточной ветви. Имплантирован стент с лекарственным покрытием Xience Alpine 2,5 x 18 мм (Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA) (рис. 3, 4).



Рис. 3. Коронарограмма бассейна левой коронарной артерии. Визуализируется стеноз 90% в средней трети крупной промежуточной ветви (указано стрелками)
Fig. 3. Coronary angiogram of the left coronary artery. 90% stenosis is visualized in the middle third of a large intermediate branch (indicated by arrows)



Рис. 4. После ЧКВ средней трети промежуточной ветви. Проприодимость артерии восстановлена (указано стрелками)
Fig. 4. Coronary angiogram obtained after PCI of the middle third of the intermediate branch. Patency of the artery has been restored (indicated by arrows)

Далее выполнена пункция правой общей бедренной вены, установлен интродьюсер 8F, введена система Perclose ProGlide (Abbott Vascular, Abbott Park, IL, USA), выполнен предварительный сосудистый шов. С помощью интродьюсера для пункции межпредсердной перегородки, проведенного в правое предсердие, в овальной ямке выполнена трансептальная пункция на расстоянии 4,5 см от фиброзного кольца митрального клапана под контролем ЧПЭхоКГ. Далее в полость левого предсердия через ранее установленный гайд-катетер Steerable Guide Catheter 24F проведена доставляющая система MitraClip G4 XTW (Abbott, Menlo Park, CA, USA), наложена клипса

на сегменты А2 и Р2 створок МК. Однако при контрольном ЧПЭхоКГ отмечается остаточная МР среднетяжелой степени, ввиду чего принято решение о проведении и имплантации дополнительной клипсы. Аналогичным образом доставляющая система клипсы MitraClip G4 NTW (Abbott, Menlo Park, CA, USA) проведена в проекции коаптации створок митрального клапана, выполнен захват и клипирование створок в центральных сегментах. При контрольной ЧПЭхоКГ – отмечается положительная динамика в виде уменьшения степени МР до 1-й степени. Операция завершена без осложнений.

Первые сутки пациент наблюдался в отделении реанимации и интенсивной терапии. На вторые сутки переведен в общую палату профильного отделения, послеоперационный период протекал без особенностей.

При контрольном ЧПЭхоКГ через 5 дней установлено, что положение клипс оптимальное, регургитация на митральном клапане умеренной степени. Данных за стенозирование левого атриовентрикулярного отверстия не получено. Регургитация на трикуспидальном клапане 1-2-й ст. Отмечается лево-правый сброс на межпредсердной перегородке 2-3 мм. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на 12-е сут после вмешательства (рис. 5, 6).



Рис. 5. Контрольная ЧПЭхоКГ. Определяется умеренная МР, две струи
Fig. 5. Preforming transesophageal echocardiogram after the clipping. A moderate MR is determined, two jets

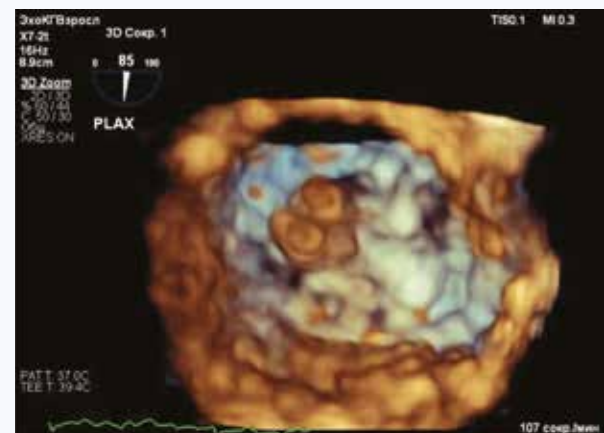


Рис. 6. 3D-реконструкция изображения при контрольной ЧПЭхоКГ. Визуализируется 2 клипсы на уровне сегментов А2, Р2
Fig. 6. 3D reconstruction of the transesophageal echocardiogram. Two clips are visualized at the level of segments A2, P2

Обсуждение

Необходимость реваскуляризации миокарда при ишемической форме МР имеет патогенетическое обоснование. Причина МР при ишемии миокарда кроется в дисбалансе между натяжением хорд и смыканием створок клапана из-за смещения папиллярных мышц. Это прямое следствие ремоделирования миокарда. В результате исходное положение створок и точка коаптации становится более апикальным, что ограничивает их движение в систолу, препятствуя полному смыканию. Наряду с этим присутствует и вносит вклад снижение сократимости и диссинхрония миокарда, дилатация фиброзного кольца, которая только усиливается по мере нарастания МР за счет дилатации ЛЖ [9, 10].

Существуют исследования, согласно которым коррекция МР при ее ишемической форме, совместно с реваскуляризацией миокарда, оправдана [11, 12].

Так, при субанализе результатов исследования STICH было показано преимущество в выживаемости у группы пациентов, которым была выполнена пластика митрального клапана с КШ по сравнению с группой, подвергшейся только реваскуляризации миокарда [11]. Исследование RIME показало, что даже пациентам со средней степенью МР аннулопластика, выполненная с КШ, может снизить уровни гормона BNP, улучшить функциональный класс хронической сердечной недостаточности и обратное ремоделирование ЛЖ, то есть ключевой аспект патогенеза ишемической МР, по сравнению с одним только КШ [12].

Заключение

Данный случай отражает возможность одномоментного эффективного проведения эндоваскулярной рева-

скуляризации миокарда и пластики митрального клапана у пациента, которому в выполнении КШ и пластики митрального клапана отказано в силу высокого хирургического риска.

Транскатетерные технологии позволяют оказать помощь большому числу пациентов высокого хирургического риска по сравнению с традиционными открытыми операциями за счет своей малой травматичности. Это крайне важно в связи с мировой тенденцией к старению населения и, следовательно, росту числа коморбидных пациентов с высоким хирургическим риском, который является главной причиной отказа в проведении оперативных вмешательств.

Технология MitraClip была специально разработана для пациентов со вторичной МР и хотя одобрена FDA только в 2013 г., уже выдержала испытание крупными рандомизированными исследованиями [13]. Несмотря на то, что данная технология в Российской Федерации начала входить в клиническую практику только в 2021 г., уже есть результаты первого отечественного исследования [14].

Совмещение этих двух вмешательств потенциально может снизить риск осложнений каждой операции по отдельности, так как все происходит в рамках одного анестезиологического пособия, и, соответственно, уменьшить ожидаемый срок госпитализации для пациентов с ИБС и ишемической МР.

Для получения достоверных доказательств эффективности и включения такого подхода в рекомендации необходимы масштабные рандомизированные контролируемые исследования, однако единичные случаи будут первым шагом на пути к этому.

Литература / References

- Wong D.T., Leong D.P., Khurana S., Puri R., Tayeb H., Sanders P. Severe mitral regurgitation due to right ventricular apical pacing. *BMJ Case Rep.* 2010;2010:bcr1220092524. DOI: 10.1136/bcr.12.2009.2524.
- Iung B., Delgado V., Rosenhek R., Price S., Prendergast B., Wendler O. et al. Contemporary presentation and management of valvular heart disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. *Circulation.* 2019;140(14):1156–1169. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041080.
- Monteagudo Ruiz J.M., Galderisi M., Buonauro A., Badano L., Aruta P., Swaans M.J. et al. Overview of mitral regurgitation in Europe: Results from the European Registry of mitral regurgitation (EuMiClip). *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2018;19(5):503–507. DOI: 10.1093/ehjci/iej011.
- Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2019;40(2):87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394.
- Russo G., Maisano F., Massaro G., Terlizze G., Mariano E., Bonanni M. et al. Challenges and open issues in transcatheter mitral valve implantation: Smooth seas do not make skillful sailors. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;8:738756. DOI: 10.3389/fcvm.2021.738756.
- Vahanian A., Beyersdorf F., Praz F., Milojevic M., Baldus S., Bauersachs J. et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2022;43(70):561–632. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab395.
- Giffit K., Omran J., Ghrair F., Allaham H., Eniezat M., Abdullah O. et al. Impact of preexisting coronary arterial disease in patients undergoing percutaneous mitral valve repair (MitraClip). *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2021;97(5):919–924. DOI: 10.1002/ccd.29404.
- Shamekhi J., Weber M., Sugiyura A., Öztürk C., Treede H., Grube E. et al. Impact of coronary artery disease on outcomes in patients undergoing percutaneous edge-to-edge repair. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2020;13(18):2137–2145. DOI: 10.1016/j.jcin.2020.05.031.
- Varma P.K., Krishna N., Jose R.L., Madkaiker A.N. Ischemic mitral regurgitation. *Ann. Card. Anaesth.* 2017;20(4):432–439. DOI: 10.4103/aca.ACA_58_17.
- Castleberry A.W., Williams J.B., Daneshmand M.A., Honeycutt E., Shaw L.K., Samad Z. et al. Surgical revascularization is associated with maximal survival in patients with ischemic mitral regurgitation: A 20-year experience. *Circulation.* 2014;129(24):2547–2556. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005223.
- Deja M.A., Grayburn P.A., Sun B., Rao V., She L., Krejca M. et al. Influence of mitral regurgitation repair on survival in the surgical treatment for ischemic heart failure trial. *Circulation.* 2012;125(21):2639–2648. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.072256.
- Chan K.M., Punjabi P.P., Flather M., Wage R., Symmonds K., Rousin I. et al. Coronary artery bypass surgery with or without mitral valve annuloplasty in moderate functional ischemic mitral regurgitation: Final results of the Randomized Ischemic Mitral Evaluation (RIME) trial. *Circulation.* 2012;126(21):2502–2510. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.143818.
- Stone G.W., Lindenfeld J., Abraham W.T., Kar S., Lim D.S., Mishell J.M. et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2018;379(24):2307–2318. DOI: 10.1056/NEJMoa1806640.
- Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Кучин И.В., Саидова М.А., Колгаев А.С., Makeev M.I. и др. Транскатетерная пластика митрального клапана по методу “край-в-край” у больных с митральной регургитацией тяжелой степени (результаты исследования “MitraClip Russia”). *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(2):4689. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4689.
- Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Кучин И.В., Саидова М.А., Колгаев А.С., Makeev M.I. et al. Transcatheter mitral valve edge-to-edge repair in patients with severe mitral regurgitation: Data from the MitraClip Russia Trial. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(2):4689. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4689.

Информация о вкладе авторов

Алекян Б.Г., Карапетян Н.Г., Мелешенко Н.Н. – выполнение хирургического вмешательства, разработка концепции и дизайна, планирование методов для получения результатов, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Саидова М.А., Кадырова М.В., Григорян М.В. – выполнение интраоперационной чреспищеводной эхокардиографии, окончательное утверждение для публикации рукописи, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Гёлецыан Л.Г. – пред- и послеоперационное наблюдение за пациентом, планирование методов для получения результатов, окончательное утверждение для публикации рукописи, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Титов Н.С. – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, анализ и интерпретация данных, написание первой версии статьи, дальнейшее ее редактирование и окончательное утверждение для публикации рукописи, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Сведения об авторах

Алекян Баграт Гегамович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, руководитель Центра рентгенэндоваскулярной хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-6509-566X.
E-mail: info@endovascular.ru.

Карапетян Нарек Григорьевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, рентгенэндоваскулярный хирург, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-7623-8635.
E-mail: ngkarapetyan@gmail.com.

Саидова Марина Абдулатиповна, д-р мед. наук, профессор, руководитель лаборатории ультразвуковых методов исследования отдела новых методов диагностики Института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-3233-1862.


Кадырова Мадина Валерьевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение рентгенологии и магнитно-резонансных исследований с кабинетом УЗ-диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-8231-6866.

Григорян Марина Вруйровна, канд. мед. наук, врач-кардиолог, врач функциональной диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-0971-9615.

Мелешенко Николай Николаевич, рентгенэндоваскулярный хирург; Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-4204-1092.
E-mail: dr.meleshenko_nn@mail.ru.

Гёлецыан Лилит Генриковна, канд. мед. наук, врач-кардиолог, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-4023-4317.

Титов Никита Сергеевич, клинический ординатор Центра рентгенэндоваскулярной хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-5151-4920.
E-mail: realnikitatitov@gmail.com.

 **Титов Никита Сергеевич**, e-mail: realnikitatitov@gmail.com.

Information on author contributions

Alekyan B.G., Karapetyan N.G., Meleshenko N.N. – performing surgical intervention, development of study concept and design, methodology, verification of essential intellectual content, final approval of the manuscript for publication, and consent to be responsible for all aspects of the work.

Saidova M.A., Kadyrova M.V., Grigoryan M.V. – performing intraoperative transesophageal echocardiography, final approval of the manuscript for publication, and consent to be responsible for all aspects of the work.

Gyoletsyan L.G. – pre- and postoperative observation of the patient, final approval of the manuscript for publication, methodology, and consent to be responsible for all aspects of the work.

Titov N.S. – development of study concept and design, verification of essential intellectual content, analysis and interpretation of data, writing the first version of the article, its further editing, final approval of the manuscript for publication, and consent to be responsible for all aspects of the work.

Information about the authors

Bagrat G. Alekyan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Center for X-ray Endovascular Surgery, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky. ORCID 0000-0001-6509-566X.
E-mail: info@endovascular.ru.

Narek G. Karapetyan, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Fellow, Endovascular Surgeon, Department of X-ray endovascular surgery, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky. ORCID 0000-0002-7623-8635.
E-mail: ngkarapetyan@gmail.com.

Marina A. Saidova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Ultrasound Research Methods, Department of New Diagnostic Methods, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology named after academician E.I. Chazov. ORCID 0000-0002-3233-1862.

Madina V. Kadyrova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Radiology and Magnetic Resonance Studies with Ultrasound Diagnostics Unit, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky. ORCID 0000-0001-8231-6866.

Marina V. Grigoryan, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Doctor of Functional Diagnostics, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky. ORCID 0000-0002-0971-9615.

Nikolay N. Meleshenko, X-ray Endovascular Surgeon, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky. ORCID 0000-0002-4204-1092.
E-mail: dr.meleshenko_nn@mail.ru.

Lilit H. Gyoletsyan, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky. ORCID 0000-0002-4023-4317.

Nikita S. Titov, Clinical Resident, Center for X-ray Endovascular Surgery, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky. ORCID 0000-0002-5151-4920.
E-mail: realnikitatitov@gmail.com.

 **Nikita S. Titov**, e-mail: realnikitatitov@gmail.com.

Received June 17, 2022

Поступила 17.06.2022



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-118-123>
УДК 616.132.2-007.272-036.11-089.197.4:616.132.2-089.86

Баллонная ангиопластика рестенозов коронарных стентов в качестве «моста» к экстренному коронарному шунтированию при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST высокого риска

А.Б. Нишонов, С.М. Гусев, Р.С. Тарасов

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, 650002, Российская Федерация, Кемерово, Сосновский бульвар, 6

Аннотация

Данный клинический случай демонстрирует возможность применения баллонной ангиопластики у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) и рестенозом ранее имплантированных коронарных стентов в качестве меры, позволяющей временно стабилизировать коронарный кровоток и состояние пациента для предоперационной подготовки к последующему экстренному коронарному шунтированию (КШ).

Ключевые слова:	баллонная ангиопластика, рестеноз коронарных стентов, экстренное коронарное шунтирование, острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, многососудистое поражение.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	работы выполнены в рамках поискового научного исследования «Полная реваскуляризация миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST посредством коронарного шунтирования».
Для цитирования:	Нишонов А.Б., Гусев С.М., Тарасов Р.С. Баллонная ангиопластика рестенозов коронарных стентов в качестве «моста» к экстренному коронарному шунтированию при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST высокого риска. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(2):118–123. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-118-123 .

Balloon angioplasty for restenosis of coronary stents as a “bridge” to emergency coronary bypass grafting in non-ST segment elevation acute coronary syndrome

Aslidin B. Nishonov, Sergey M. Gusev, Roman S. Tarasov

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation

Abstract

This case demonstrates the possibility of using balloon angioplasty in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome and restenosis of previously implanted coronary stents as a measure to temporary stabilize coronary blood flow and the patient's condition for preoperative preparation for subsequent emergency coronary bypass grafting.

✉ Нишонов Аслидин Бахтиярович, e-mail: aslidin_nishonov@mail.ru.

Keywords:	balloon angioplasty, restenosis of coronary stents, emergency coronary bypass grafting, non-ST segment elevation acute coronary syndrome, multivessel disease.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study was carried out as part of a research program "Complete myocardial revascularization in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome with coronary artery bypass grafting". This information relates to research funding.
For citation:	Nishonov A.B., Gusev S.M., Tarasov R.S. Balloon angioplasty for restenosis of coronary stents as a "bridge" to emergency coronary bypass grafting in non-ST segment elevation acute coronary syndrome. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(2):118–123. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-118-123 .

Введение

Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (ОКСбпST) является одной из форм ишемической болезни сердца, субстратом которого принято считать нестабильную бляшку в коронарной артерии. Также известно, что пациенты данной группы характеризуются значимым коморбидным фоном в силу более старшего возраста в сравнении с когортой пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST [1]. Крайняя клиничко-демографическая и анатомио-ангиографическая неоднородность пациентов с ОКСбпST создает существенные трудности в вопросах выбора стратегии дальнейшего лечения пациентов. Наиболее остро это касается пациентов с ОКСбпST высокого риска, когда на выбор и реализацию дальнейшего метода реваскуляризации отводится 24 ч. В силу временных рамок, ограниченных 24 ч, в большинстве случаев пациентам с ОКСбпST высокого риска выполняется чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). В силу своей доступности и малотравматичности оно представляется методом выбора по сравнению с коронарным шунтированием (КШ). Однако необходимо помнить и о таких недостатках ЧКВ, как рестенозы стентов и повторные вмешательства в будущем, меньшие возможности по достижению полной реваскуляризации в сравнении с КШ [2]. Вместе с тем, поражение ствола левой коронарной артерии (СтЛКА) встречается у 10% пациентов, а летальность через 5 лет у данных пациентов достигает 50% [3]. Несмотря на совершенствование эндоваскулярных техник на СтЛКА, оптимальная стратегия остается предметом споров, особенно учитывая

большой объем и техническую сложность ЧКВ в ситуациях, когда стенозу СтЛКА сопутствует многососудистое поражение. В приведенном ниже клиническом случае продемонстрирована возможность применения баллонной ангиопластики (БА) у пациента с рестенозом стента в СтЛКА в качестве «моста» к ранней хирургической реваскуляризации при ОКСбпST высокого риска.

Клинический случай

Пациентка в возрасте 71 года поступила в клинику 08.06.2021 г. для выполнения плановой коронароангиографии (КАГ). Из анамнеза известно о том, что 23.04.2020 г. в рамках ОКС выполнено стентирование СтЛКА, передней нисходящей артерии (ПНА) и огибающей артерии (ОА) стентами с лекарственным покрытием (DES). После вмешательства клиника стенокардии не прослеживалась, однако в сентябре 2021 г. отмечалось возобновление стенокардии в пределах II функционального класса. Пациентка наблюдалась у кардиолога по месту жительства, направлена на плановую КАГ 08.06.2021 г. При поступлении по электрокардиограмме (ЭКГ) регистрируется синусовый ритм, ишемические изменения не определяются. На момент поступления двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТ) не получала. По результатам проведенной плановой КАГ правая и левая коронарные артерии отходили от правого коронарного синуса. Выявлены субтотальные рестенозы стентов в СтЛКА, ПНА и ОА, а также стенозы ПНА 70% и ОА 90% дистальнее стентов, устьевой значимый стеноз артерии острого края (АОК), рисунок 1.

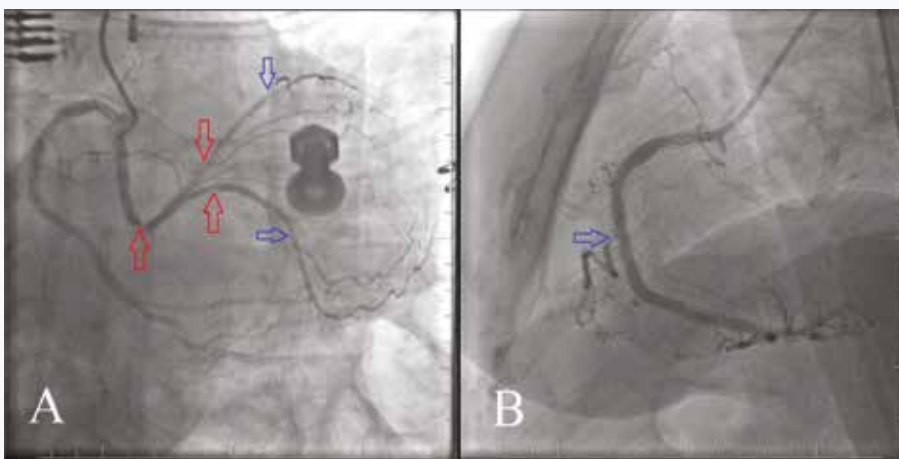


Рис. 1. А – левая косая каудальная проекция. Красными стрелками указаны рестенозы в стентах в СтЛКА, ПНА и ОА, синими – значимые стенозы дистальнее стентов в ПНА и ОА. В – правая косая каудальная проекция. Стрелкой указан устьевой стеноз артерии острого края Fig. 1. A – left oblique caudal projection. Red arrows indicate restenoses in the stents; blue arrows indicate significant stenoses distal to the stents in the PNA and OA. B – right oblique caudal projection. The arrow indicates the ostial stenosis of acute marginal artery

Состояние пациентки обсуждено кардиокомандой (кардиолог, рентгенэндоваскулярный хирург и сердечно-сосудистый хирург). Рискометрия тяжести поражения коронарного русла по Syntax score составила 44 балла (тяжелое поражение с крайне высоким риском неблагоприятных событий при выполнении ЧКВ), принято решение в пользу КШ в срочном порядке. Рекомендовано дообследование: тромбоэластография, цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ЦДС БЦА), компьютерная томография (КТ) без контрастиро-

вания восходящего отдела аорты на предмет выявления кальциноза. Пациентка для предоперационной подготовки переведена в отделение реанимации под мониторное наблюдение. В первый час пребывания в отделении реанимации у пациентки регистрировался кратковременный ангинозный приступ, купируемый нитратами. Тропонин Т < 0,05 нг/мл. Однако, по данным ЭКГ, отмечалась депрессия ST в отведениях I, AVL, V2-V3, признаки умеренной субэндокардиальной ишемии миокарда левого желудочка (рис. 2).

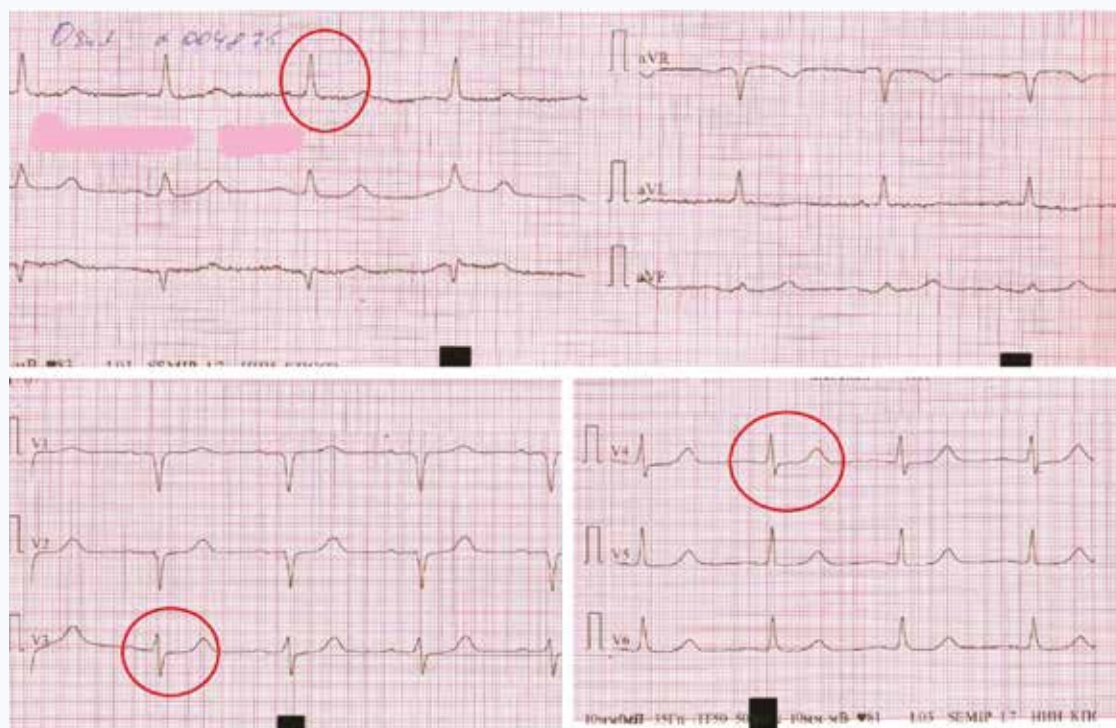


Рис. 2. Электрокардиограмма до вмешательства. Выделена депрессия ST
Fig. 2. Electrocardiogram before intervention. Highlighted ST depression

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ), фракция выброса (ФВ) левого желудочка составила 62%, нарушения локальной сократимости миокарда отсутствуют, имеются склеротические изменения на митральном клапане, регургитация 0–I степени. Учитывая повторяющиеся ангинозные приступы в состоянии покоя, отрицательную динамику по ЭКГ в дневное время 09.06.2021 г. и характер поражения коронарного русла, принято решение о повторной КАГ и последующем обсуждении состояния пациентки с ОКСбпСТ высокого риска. По данным повторной КАГ, отрицательной динамики не выявлено. Кардиокомандой рекомендована установка внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК) с последующей БА рестенозов стентов. Через общую бедренную артерию справа установлен ВАБК, затем выполнена успешная БА рестенозов с СтЛКА, ПНА и ОА. Результат успешной БА представлен на рисунке 3.

С учетом отсутствия имплантации коронарных стентов и планируемой операции КШ ДАТ не назначалась. Продолжена предоперационная подготовка пациентки к оперативному лечению.

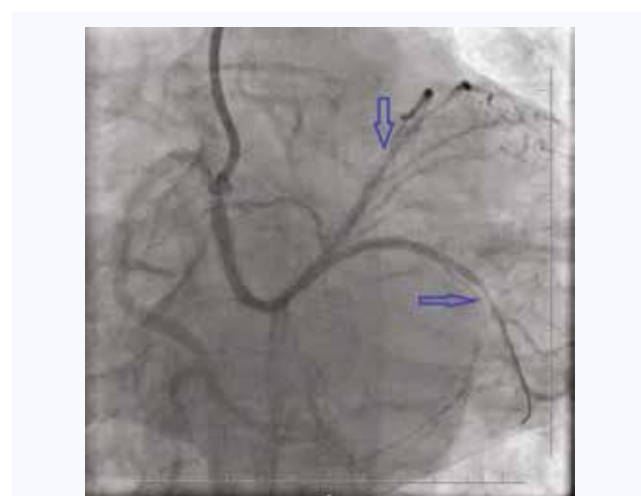


Рис. 3. Левая косая каудальная проекция. Результат баллонной ангиопластики. Остаточные стенозы указаны синей стрелкой
Fig. 3. Left oblique caudal projection. The result of balloon angioplasty. Residual stenoses are indicated by blue arrows

По данным тромбэластографии, значимых отклонений от референсных значений не выявлено ($R = 6,8$ мин, $K = 1,2$ мин, $Angle = 72$ deg, $MA = 69,1$ мм), что свидетельствует о нормаагрегации тромбоцитов. По ЦДС БЦА выявлены гемодинамически незначимые стенозы внутренних сонных артерий, окклюзия левой позвоночной артерии.

КТ восходящего отдела аорты позволила установить локальные кальцинаты надклапанной части аорты, данных за кальциноз восходящего отдела аорты не выявлено (рис. 4).

В динамике после проведенной БА рестенозов стентов состояние пациентки оставалось стабильным, ЭКГ картина прежняя, тропонин в пределах референсных значений. В утренние часы 10.06.2021 г. больная доставлена в операционную на фоне продолжающейся ВАБК. Доступ, выделение кондуитов и основной этап операции прошли без технических особенностей. В условиях искусственного кровообращения (ИК) выполнено аутовенозное аортокоронарное шунтирование ветви острого края (ВОК) и 1 ветви тупого края, маммарокоронарное

шунтирование ПНА. Время ИК составило 92 мин, время пережатия аорты – 64 мин. В клинике проведена рутинная флоуметрия (MEDISTIM VeriQ™) для контроля функции шунтов. Поток по маммарному шунту составил 40 мл/мин, пульсовой индекс (ПИ) – 2, на аутовенозных шунтах к АОК и ветви тупого края (ВТК) – 70 мл/мин, ПИ 2,5 и 30 мл/мин, ПИ – 3 соответственно. Проведены хирургический гемостаз и послойное ушивание раны. Осуществлено отлучение от ВАБК. Пациентка доставлена в отделение реанимации. Через 4 ч проведена плановая экстубация пациентки, установлена стабильная гемодинамика без инотропной поддержки. За первые сутки послеоперационного периода дренажные потери по страховочным дренажам составили 250 мл, тропонин $T = 0,17$ нг/мл, пациентка переведена в блок интенсивной терапии кардиохирургического отделения, где ей назначена ДАТ. Закономерное течение послеоперационного периода. На вторые сутки после операции по ЭКГ отмечается течение послеоперационного перикардита, очаговых изменений нет (рис. 5).



Рис. 4. Компьютерная томография восходящей аорты. Фронтальная проекция
Fig. 4. CT of the ascending aorta. Frontal projection

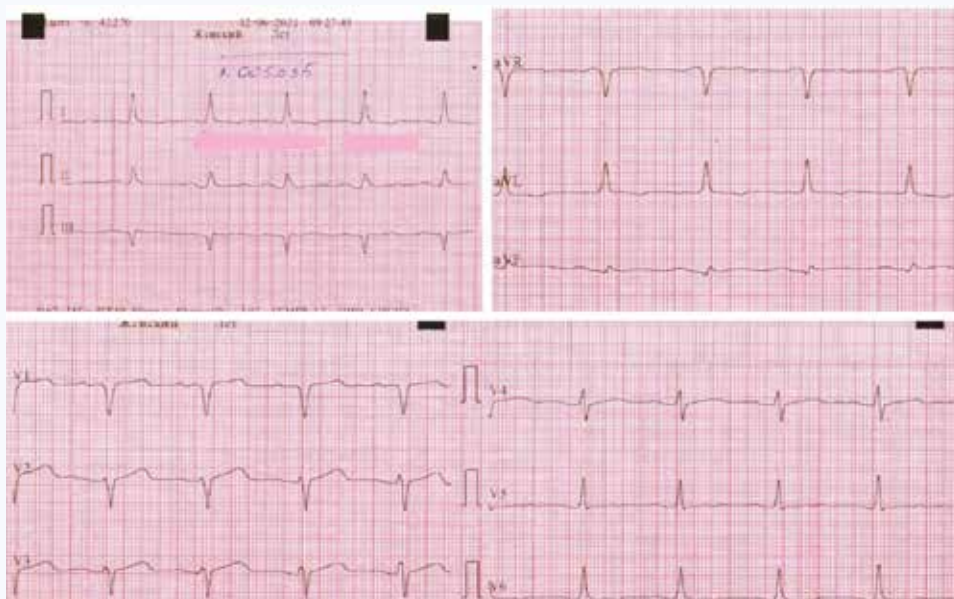


Рис. 5. Электрокардиограмма после коронарного шунтирования
Fig. 5. Electrocardiogram after coronary artery bypass grafting

Плановое удаление временных электродов и центрального катетера на 5-е сут. По данным ЭхоКГ, ФВ составляет 66%, свободной жидкости в полости перикарда не обнаружено. Пациентка в удовлетворительном состоянии выписана на 13-е сут послеоперационного периода. В последующем (время наблюдения 5 мес. после операции) пациентка не отмечает рецидивов ангинозных приступов.

Обсуждение

В современной литературе не описаны случаи использования БА в качестве меры, позволяющей устранить критические рестенозы для профилактики развития сердечно-сосудистой катастрофы при подготовке пациента на экстренную хирургическую реваскуляризацию миокарда. В целом оптимальная стратегия при рестенозе стента в настоящее время широко обсуждается [4]. Актуальные рекомендации предписывают выполнение БА, имплантацию стентов с лекарственным покрытием (ЛП), а также выполнение БА баллоном с ЛП [5, 6]. В настоящее время уделяется повышенный интерес к последнему подходу. Так, в метаанализе W. Mamuti и соавт. систематизированы исследования, посвященные проблематике лечения рестеноза стента DES простым баллоном и баллоном с ЛП. В исследование включено 5 рандомизированных исследований с суммарной выборкой, составляющей 964 пациента (468 вмешательств с простым баллоном + DES, 396 – с баллоном с ЛП). Показано, что частота MACE при применении баллона с ЛП существенно ниже, чем при применении простого баллона или повторной имплантации DES (19,7 против 32,5%, $p = 0,012$). Другими авторами представлены сопоставимые результаты применения баллона с ЛП и повторной имплантации DES [7, 8]. Тем не менее в данном клиническом случае предпочтение отдано КШ, учитывая рестеноз стентов с ЛП через 14 мес., наличие значимых стенозов ПНА и ОА дистальнее рестенозированных стентов, значимый устьевой стеноз

АОК, удовлетворительное дистальное русло, а также 44 балла по Syntax score, указывающее на предпочтительность КШ.

Современные исследования демонстрируют обнадеживающие результаты КШ по сравнению с ЧКВ. Показано, что выполнение КШ у пациентов с ОКС позволяет снизить частоту нефатальных инфарктов миокарда, а также снижает риск повторных вмешательств [9, 10]. Согласно данным американских коллег (S.H. Patlolla и соавт.), доля пациентов с ОКСбпСТ в когорте пациентов, которым проведено КШ в экстренном порядке, с 2000 по 2017 г. увеличилась с 56 до 80% ($p < 0,001$) [11]. Тем не менее, частота экстренного КШ из всех пациентов, госпитализированных с острым инфарктом миокарда ($n = 11\ 622\ 528$), составила 9,7% ($n = 1\ 071\ 156$). Авторы отмечают снижение летальности в данной группе пациентов с 5,2 до 3,5% за период наблюдения. Таким образом, у пациентов с ОКСбпСТ с многососудистым поражением выполнение КШ представляется методом выбора. Применение БА в представленном случае позволило предупредить окклюзию стентов в области субтотальных стенозов, что, в свою очередь, в сочетании с ВАБК сделало возможным выполнение дообследования на фоне стабилизации состояния и подготовку пациента к неотложному хирургическому вмешательству. Наличие значимых стенозов дистальнее стентов позволило избежать конкурентного кровотока по нативной артерии, что было подтверждено данными интраоперационной флоуметрии.

Выводы

Применение БА у пациентов с субтотальным рестенозом стентов при ОКСбпСТ высокого риска и многососудистом поражении позволяет снизить риск окклюзии рестенозированных стентов и подготовить пациента к экстренной хирургической реваскуляризации миокарда, не назначая ДАТ.

Литература / References

- Lemor A., Hernandez G.A., Patel N., Blumer V., Sud K., Cohen M.G. et al. Predictors and etiologies of 30-day readmissions in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2019;93(3):373–379. DOI: 10.1002/ccd.27838.
- Ram E., Sternik L., Klempfner R., Jakobshvili Z., Peled Y., Shlomo N. et al. Outcomes of different revascularization strategies among patients presenting with acute coronary syndromes without ST elevation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2020;160(4):926–935.e6. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.08.130.
- Tam D.Y., Bakaeen F., Feldman D.N., Kolh P., Lanza G.A., Ruel M. et al. Modality selection for the revascularization of left main disease. *Can. J. Cardiol.* 2019;35(8):983–992. DOI: 10.1016/j.cjca.2018.12.017.
- Степашок В.И., Полонецкий О.Л., Зотова О.В., Стриго Н.П., Зацепин А.О., Захаревич А.Н. и др. Эффективность рентгеноэндоваскулярной коррекции внутривенных рестенозов после успешно выполненной реканализации хронических тотальных окклюзий коронарных артерий. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2019;8(2):37–48. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-37-48.
Stelmashok V.I., Polonetskiy O.L., Zotova O.V., Strygo N.P., Zatsypin A.O., Zakharevich A.N. et al. Effectiveness of endovascular treatment of in-stent restenosis after successful chronic total coronary occlusion recanalization. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2019;8(2):37–48. (In Russ.). DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-37-48.
- Sousa-Uva M., Neumann F., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A., Benedetto U. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2019;55(1):4–90. DOI: 10.1093/ejcts/ezy289.
- Levine G.N., Bates E.R., Blankenship J.C., Bailey S.R., Bittl J.A., Cercek B. et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for percutaneous coronary intervention: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation.* 2011;124(23):e574–651. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31823ba622.
- Giacoppo D., Alfonso F., Xu B., Claessen B.E.P.M., Adriaenssens T., Jensen C. et al. Drug-coated balloon angioplasty versus drug-eluting stent implantation in patients with coronary stent restenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;75(21):2664–2678. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.006.
- Lin Y., Sun X., Liu H., Pang X., Dong S. Drug-coated balloon versus drug-eluting stent for treating *de novo* coronary lesions in large vessels: A meta-analysis of clinical trials. *Herz.* 2021;46(3):269–276. DOI: 10.1007/s00059-020-04938-8.
- Neumann A., Vöhringer L., Fischer J., Mustafi M., Schneider W., Krüger T. et al. Off-pump coronary artery bypass grafting in acute coronary syndrome: Focus on safety and completeness of revascularization. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2020;68(8):679–686. DOI: 10.1055/s-0039-1677834.
- Huckaby L.V., Sultan I., Mulukutla S., Kliner D., Gleason T.G., Wang Y. et al. Revascularization following non-ST elevation myocardial infarction in multivessel coronary disease. *J. Card. Surg.* 2020;35(6):1195–1201. DOI: 10.1111/jocs.14539.
- Patlolla S.H., Kanwar A., Cheungpasitporn W., Doshi R.P., Stulak J.M., Holmes D.R. Jr. et al. Temporal trends, clinical characteristics, and outcomes of emergent coronary artery bypass grafting for acute myocardial infarction in the United States. *J. Am. Heart Assoc.* 2021;10(15):e020517. DOI: 10.1161/JAHA.120.020517.

Информация о вкладе авторов

Нишинов А.Б. – анализ первичных медицинских документов, написание и редактирование статьи.

Гусев С.М. – оперирующий хирург, анализ первичных медицинских документов.

Тарасов Р.С. – определение концепции публикации, редактирование статьи, ее финальная правка.

Сведения об авторах

Нишинов Аслидин Бахтиярович, врач сердечно–сосудистый хирург, отделение кардиохирургии № 1, лаборант–исследователь, лаборатория рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов, очный аспирант по сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-9732-8218.

E-mail: aslidin_nishonov@mail.ru.

Гусев Сергей Михайлович, врач сердечно–сосудистый хирург, отделение кардиохирургии № 1, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-7668-6411.

E-mail: gusesm@kemcardio.ru.

Тарасов Роман Сергеевич, д-р мед. наук, доцент, заведующий лабораторией рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0003-3882-709X.

E-mail: roman.tarasov@mail.ru.

 **Нишинов Аслидин Бахтиярович**, e-mail: aslidin_nishonov@mail.ru.

Information on author contributions

Nishonov A.B. – analysis of primary medical documents, writing, and editing the manuscript.

Gusev S.M. – operating surgeon, analysis of primary medical documents.

Tarasov R.S. – definition of the concept of publication, editing of the article, its final editing.

Information about the authors

Aslidin B. Nishonov, Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiac Surgery No. 1, Research Assistant, Laboratory of Endovascular and Reconstructive Surgery of Heart and Blood Vessels, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-9732-8218.

E-mail: aslidin_nishonov@mail.ru.

Sergey M. Gusev, Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiac Surgery No. 1, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-7668-6411.

E-mail: gusesm@kemcardio.ru.

Roman S. Tarasov, Dr. Sci. (Med.), Chief of the Laboratory of Endovascular and Reconstructive Surgery of Heart and Blood Vessels, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0003-3882-709X.

E-mail: roman.tarasov@mail.ru.

 **Aslidin B. Nishonov**, e-mail: aslidin_nishonov@mail.ru.

Received November 14, 2021

Поступила 14.11.2021



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-124-128>
УДК 616.13/14-007.253-089-07-053.1-053.31

Перинатальное томографическое наблюдение случая крупной врожденной пиальной артерио-венозной фистулы до и после оперативного лечения

Н.Р. Обединская¹, В.В. Берестов^{2, 3}, К.Ю. Орлов^{2, 3}, А.М. Горностаева¹,
А.М. Коростышевская¹

¹ Международный томографический центр Сибирского отделения Российской академии наук, 630090, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Институтская, 3А

² Федеральный центр мозга и нейротехнологий, 117513, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

³ Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации, 630055, Российская Федерация, Новосибирск, Речкуновская ул., 15

Аннотация

Пиальные артериовенозные фистулы (ПАВФ) – это крайне редкий тип интракраниальных сосудистых врожденных аномалий развития. Представленный клинический случай является уникальным примером внутриутробной диагностики ПАВФ с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) плода на 30-й нед. развития, позволившей успешно провести оперативное лечение в раннем неонатальном периоде. В работе продемонстрированы возможности МРТ плода в диагностике ПАВФ и сопутствующей патологии головного мозга, полностью согласующиеся с результатами постнатальной церебральной ангиографии. На основании данных нейровизуализации, на 2-й день жизни ребенка успешно выполнена эндоваскулярная операция в объеме и эмболизации фистул отделяемыми микроспиральями. Констатирован хороший неврологический результат операции. С учетом известного неблагоприятного исхода ПАВФ, в случае несвоевременно произведенного оперативного лечения, данное наблюдение демонстрирует необходимость применения МРТ плода для пренатальной дифференциальной диагностики сосудистых мальформаций с целью снижения риска возможных осложнений и смертности в раннем неонатальном периоде.

Ключевые слова:	пиальная артериовенозная фистула, магнитно-резонансная томография плода, пренатальная диагностика.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого законного представителя пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Международного томографического центра СО РАН (протокол № 1 от 10.01.2022).
Для цитирования:	Обединская Н.Р., Берестов В.В., Орлов К.Ю., Горностаева А.М., Коростышевская А.М. Перинатальное томографическое наблюдение случая крупной врожденной пиальной артерио-венозной фистулы до и после оперативного лечения. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(2):124–128. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-124-128 .

Горностаева Алена Марковна, e-mail: am.popkova@yandex.ru.

Perinatal observation of large congenital pial arteriovenous fistula before and after surgery: A case report

Natalya R. Obedinskaya¹, Vadim V. Berestov^{2, 3}, Kirill Yu. Orlov^{2, 3},
Alyona M. Gornostaeva¹, Alexandra M. Korostyshevskaya¹

¹International Tomography Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 3A, Institutskaya str., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

²Federal Center of Brain and Neurotechnologies, 1, Ostrovityanova str., p. 10, Moscow, 117513, Russian Federation

³Meshalkin National Medical Research Center, 15, Rechkunovskaya str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation

Abstract

Pial arteriovenous fistula (PAVF) is an extremely rare type of intracranial vascular congenital anomalies. The presented clinical case is a unique example of intrauterine diagnosis of PAVF using fetal MRI at 30 weeks of gestation, which allowed successful surgical treatment in the early neonatal period. The case demonstrates the capabilities of fetal MRI in the diagnosis of PAVF and estimation of accompanying brain changes, which are fully consistent with the results of postnatal cerebral angiography. Based on neuroimaging data, endovascular embolization of the fistula with detachable microcoils was successfully performed on the 2nd day of the child's life. A good neurologic outcome of the surgery was stated. Taking into account the known unfavorable outcome of PAVF in the case of untimely surgical treatment, this observation demonstrates the need to use fetal MRI for prenatal differential diagnosis of vascular malformations in order to reduce the risk of possible complications and mortality in the early neonatal period.

Keywords:	pial arteriovenous fistula, fetal MRI, prenatal diagnosis.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from each legal representative of the patient. The study was approved by the Ethics Committee of International Tomography Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (protocol No. 1 from 01.10.2022).
For citation:	Obedinskaya N.R., Berestov V.V., Orlov K.Yu., Gornostaeva A.M., Korostyshevskaya A.M. Perinatal observation of large congenital pial arteriovenous fistula before and after surgery: A case report. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(2):124–128. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-124-128 .

Введение

Пиальные артериовенозные фистулы (ПАВФ) – это крайне редкий тип интракраниальных сосудистых врожденных аномалий, составляющих до 7,3% всех сосудистых мальформаций в детской популяции. [1, 2]. ПАВФ предполагает наличие одной или нескольких артериальных ветвей с прямым дренажом в единственную вену, обычно варикозно расширенную.

Отличием ПАВФ от артерио-венозных мальформаций (АВМ) является отсутствие патологического сосудистого «клубка». В свою очередь, отличительным признаком ПАВФ и дуральной артериовенозной фистулы считается наличие афферентов из пиальных или кортикальных артерий и их локализация вне твердой мозговой оболочки. [3]. Диагностические трудности возникают в дифференциальной диагностике ПАВФ от аневризмы вены Галены, так как в нее происходит зачастую артерио-венозный дренаж, и она, соответственно, может быть значительно расширена [4].

По данным различных авторов, без хирургического вмешательства подобные мальформации имеют неблагоприятный исход в 63% случаев. Наиболее частыми осложнениями ПАВФ является развитие застойной сердечной недостаточности, легочной гипертензии, эпилептических приступов и геморрагических инсультов [5].

Представленный ниже клинический пример демонстрирует возможности пренатальной МРТ в диагностике ПАВФ, необходимой для своевременного определения дальнейшей тактики постнатального ведения и определения прогноза.

Предоперационная диагностика

Беременная 26 лет, без отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза, первородящая. Первые косвенные признаки цереброваскулярной патологии плода были выявлены на втором ультразвуковом (УЗ) скрининге на 20-й нед. беременности. На третьем УЗ скрининге в 29 нед. беременности подтвердилось наличие крупного

интракраниального сосудистого образования, подозрительного на аневризму вены Галена. На 30-й нед. гестации выполнено МРТ плода (3T Ingenia, Philips Healthcare, Best, Netherlands) с толщиной среза 2–3 мм; протокол включал в себя T2-BFFE в трех ортогональных плоскостях, T1-FGE, EPI и DWI.

По данным фетального МРТ выявлены признаки прямого сообщения между базилярной артерией и глубокой

веной мозга с варикозным ее расширением до 20 × 28 × 26 мм (фронтальный/сагиттальный/ вертикальный) и дальнейшим сбросом в вену Галена и прямой синус с их патологическим расширением. Также отмечалась деформация и компримирование ствольных структур варикозно расширенной веной. Признаков ишемического, геморрагического поражения, по данным DWI и EPI, энцефаломалиции и гидроцефалии не выявлено (рис. 1В, Г).

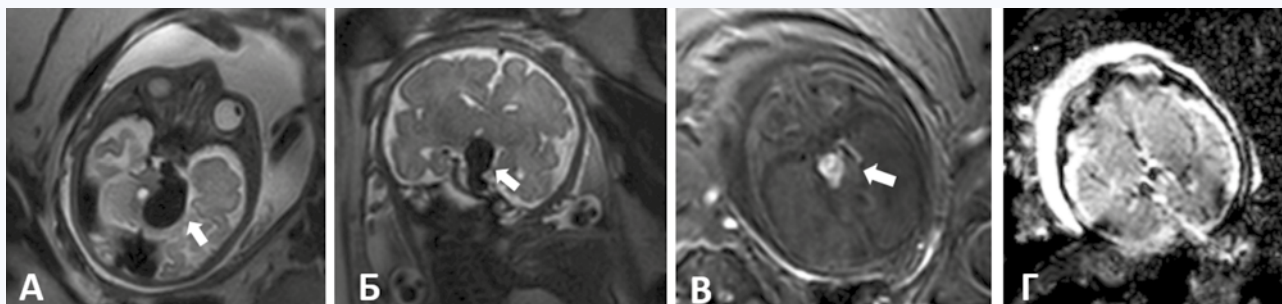


Рис. 1. МРТ плода, 30-я нед. гестационного развития. T2-BFFE изображения головного мозга плода в аксиальной (А) и фронтальной (Б) плоскостях. T1-ВИ (В) и ADC-карта (Г) головного мозга плода в аксиальной плоскости. Белой стрелкой отмечена варикозно расширенная дренирующая вена
Fig. 1. Fetal MRI, 30 weeks of gestation. T2-BFFE images of the fetal brain in the axial (A) and frontal (B) planes. Brain T1-WI (C) and ADC-map (D) in axial plane. The white arrow indicates the varicose draining vein

Плановое кесарево сечение выполнено на сроке гестации 38 нед. и 3 дня. Родоразрешение прошло без осложнений, родился мальчик, вес – 3010 г, рост – 51 см, 7/8 баллов по шкале Апгар.

Сразу после рождения ребенок проконсультирован нейрохирургом НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина. Учитывая выраженный артериовенозный сброс через фистулу, высокую степень легочной гипертензии, высокий риск кровоизлияния определены показания к экстренному эндоваскулярному лечению. По данным ЭхоКГ, у новорожденного выявлены врожденные пороки сердца: мышечный дефект межжелудочковой перегородки в стадии спонтанного закрытия, дефект межпредсердной перегородки вторичного типа диаметром 5 мм, открытый

артериальный проток в стадии спонтанного закрытия, – которые не были рассмотрены кардиохирургом как противопоказания к оперативному лечению.

Оперативное вмешательство

По данным церебральной ангиографии, выполненной перед эмболизирующей коррекцией порока, выявлено прямое сообщение базилярной артерии и патологический артериовенозный сброс из обоих каротидных бассейнов через расширенные задние соединительные артерии и P1 сегменты обеих задне-мозговых артерий в глубокую вену мозга с варикозным ее изменением, дальнейший сброс в вену Галена и прямой синус с расширением всех венозных путей оттока (рис. 2А).

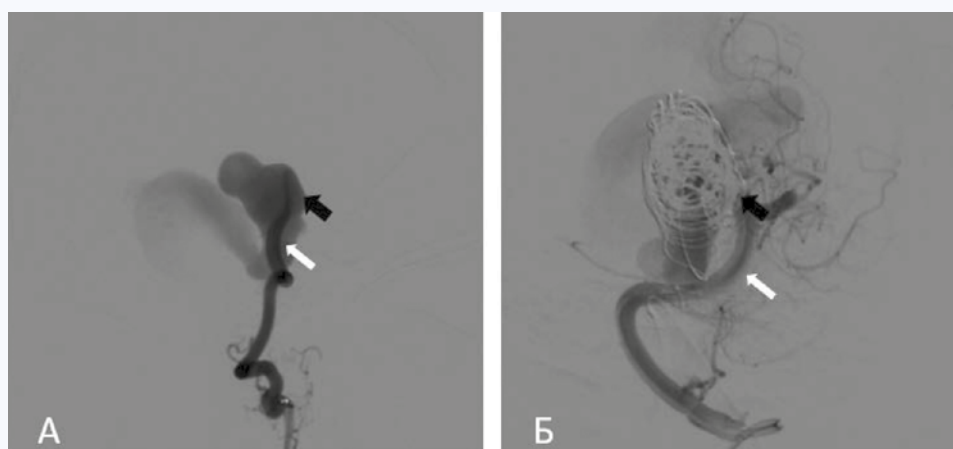


Рис. 2. Церебральные ангиограммы в прямой проекции до (А) и после эмболизации (Б) ПАВФ микроспиралями. Белой стрелкой отмечена базилярная артерия, черной стрелкой отмечена фистула с глубокой веной мозга
Fig. 2. Cerebral angiograms in direct projection before (A) and after embolization (B) of PAVF with microcoils. The white arrow indicates the basilar artery; the black arrow indicates fistula

На следующий день после рождения ребенку выполнена субтотальная эмболизация артериовенозной фистулы между основной артерией и глубокой веной мозга микро-спиралями Replumbra. В результате операции достигнуто субтотальное тромбирование фистулы со значительным снижением артериовенного сброса и улучшением контрастирования церебральных сосудов (рис. 2В).

Интраоперационно проводился доплерографический контроль церебральной гемодинамики через большой родничок. Перед эмболизацией в фистуле определяется турбулентный кровоток со скоростью 110 см/с. После эмболизации было отмечено значительное снижение скорости кровотока в фистуле: с максимальной скоростью 27 см/с.

Операция прошла без технических сложностей, по данным плоскодетекторной компьютерной томографии (ХперСТ, Philips, Netherlands), выполненной сразу после операции, признаков интракраниального кровоизлияния выявлено не было.

Послеоперационный статус

В послеоперационном периоде у ребенка был зафиксирован птоз слева, расходящееся косоглазие вследствие центрального пареза левого глазодвигательного нерва. Наиболее вероятной причиной послеоперационного неврологического дефицита явилось сдавление ствола головного мозга тромбирующейся глубокой веной мозга. Возможные церебральные осложнения исключены, по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) головного мозга на 320-срезовом томографе (Aquilion One, Toshiba Medical Systems, Japan), выполненной через 4 дня после оперативного лечения (рис. 3). Ребенок выписан из отделения на 19-е сут после операции в удовлетворительном состоянии с сохраняющимися глазодвигательными нарушениями под наблюдением невролога и педиатра по месту жительства.

Литература / References

1. Yu J., Shi L., Lv X., Wu Z., Yang H. Intracranial non-galenic pial arteriovenous fistula: A review of the literature. *Interv. Neuroradiol.* 2016;22(5):557–568. DOI: 10.1177/1591019916653934.
2. Hetts S.W., Keenan K., Fullerton H.J., Young W.L., English J.D., Gupta N. et al. Pediatric intracranial nongalenic pial arteriovenous fistulas: Clinical features, angioarchitecture and outcomes. *Am. J. Neuroradiol.* 2012;33(9):1710–1719. DOI: 10.3174/ajnr. A3194.
3. Weon Y.C., Yoshida Y., Sachet M., Mahadevan J., Alvarez H., Rodesch G.

Благодарности

Мы благодарим Министерство науки и высшего образования РФ (AAAA-A21-121012290041-9).

Информация о вкладе авторов

Обединская Н.Р., Коростышевская А.М. проводили независимую интерпретацию фетального МРТ.

Обединская Н.Р. анализировала и интерпретировала данные постнатальных изображений и результаты оперативного вмешательства, принимала участие в написании статьи, подборе иллюстративного материала.

Берестов В.В. выполнил хирургическое вмешательство и проводил послеоперационное наблюдение, предоставил клиническую информацию.

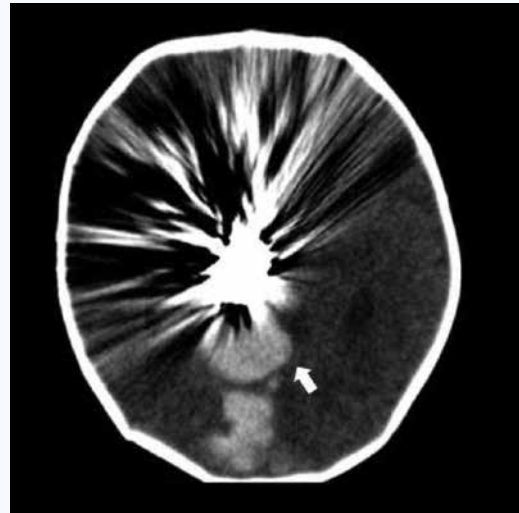


Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга, выполненная через 4 дня после оперативного вмешательства. Стрелкой обозначена тромбирующаяся дренирующая вена
Fig. 3. Brain multispiral computed tomography, performed four days after surgery. The arrow indicates a thrombosed draining vein

Назначена повторная госпитализация в нейрохирургическое отделение НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина через 6 мес. для проведения этапного оперативного лечения.

Заключение

МРТ плода со всем спектром импульсных последовательностей должна являться методом выбора для дифференциальной диагностики и уточнения степени выраженности интракраниальных сосудистых мальформаций, исходного состояния мозговых структур, определяющих тактику и успешный исход оперативного лечения.

- et al. Supratentorial cerebral arteriovenous fistulas (AVFs) in children: Review of 41 cases with 63 non choroidal single-hole AVFs. *Acta Neurochir. (Wien)*. 2005;147(1):17–31. DOI: 10.1007/s00701-004-0341-1.
4. Garel C., Azariant M., Lasjaunias P., Luton D. Pial arteriovenous fistulas: Dilemmas in prenatal diagnosis, counseling and postnatal treatment. Report of three cases. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2005;26(3):293–229. DOI: 10.1002/uog.1957.
5. Nelson P.K., Nimi Y., Lasjaunias P., Berenstein A. Endovascular embolization of congenital intracranial pial arteriovenous fistulas. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 1992;2:309–317.

Information on author contributions

Obedinskaya N.R. and Korostyshevskaya A.M. performed an independent interpretation of fetal MRI.

Obedinskaya N.R. analyzed the data, interpreted the postnatal images and the results of surgery, and made a substantial contribution to the writing of manuscript and selection of illustrative material.

Berestov V.V. performed the surgery and postoperative follow-up and provided clinical information.

Orlov K.Yu. performed the surgery and postoperative follow-up and provided clinical information.

Орлов К.Ю. выполнил хирургическое вмешательство и проводил послеоперационное наблюдение, предоставил клиническую информацию.

Горностаева А.М. внесла вклад в оформление иллюстраций, составление списка литературы, подготовила статью к публикации согласно требованиям журнала.

Коростышевская А.М. предложила концепцию статьи, выполняла общее руководство, окончательную корректировку и доработку текста.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Gornostaeva A.M. contributed to design of illustrations, compiled a list of references, and prepared the manuscript for publication according to the requirements of the journal.

Korostyshevskaya A.M. proposed the concept of the article, managed writing processes, and finalized the original text of the manuscript.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work vouching for their accuracy and impeccability.

Информация об авторах

Обединская Наталья Ростиславовна, врач-рентгенолог, лаборатория МРТ технологий, Международный томографический центр Сибирского отделения Российской академии наук. ORCID 0000-0001-8279-8738.

E-mail: n.obedinskaya@tomo.nsc.ru.

Берестов Вадим Вячеславович, врач-нейрохирург, Федеральный центр мозга и нейротехнологий; врач-нейрохирург, научно-исследовательский отдел ангионеврологии и нейрохирургии, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-2491-319X.

E-mail: vyberestov@gmail.com.

Орлов Кирилл Юрьевич, канд. мед. наук, руководитель Научно-исследовательского центра эндоваскулярной нейрохирургии, Федеральный центр мозга и нейротехнологий; врач-нейрохирург, научно-исследовательский отдел ангионеврологии и нейрохирургии, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-4832-6689.

E-mail: orlov72@mail.ru.

Горностаева Алена Марковна, младший научный сотрудник, лаборатория МРТ технологий, Международный томографический центр Сибирского отделения Российской академии наук. ORCID 0000-0001-9384-1500.

E-mail: am.popkova@yandex.ru.

Коростышевская Александра Михайловна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория МРТ технологий, заведующий диагностическим отделением, Международный томографический центр Сибирского отделения Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0095-8994.

E-mail: koro@tomo.nsc.ru.

 **Горностаева Алена Марковна**, e-mail: am.popkova@yandex.ru.

Поступила 05.02.2022

Information about the authors

Natalya R. Obedinskaya, Radiologist, Laboratory of MRI Technologies, International Tomography Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-8279-8738.

E-mail: n.obedinskaya@tomo.nsc.ru.

Vadim V. Berestov, Neurosurgeon, Federal Center of Brain and Neurotechnologies; Neurosurgeon, Research Department of Angioneurology and Neurosurgery, Meshalkin National Medical Research Center. ORCID 0000-0003-2491-319X.

E-mail: vyberestov@gmail.com.

Kirill Yu. Orlov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Research Center for Endovascular Neurosurgery, Federal Center of Brain and Neurotechnologies; Neurosurgeon, Research Department of Angioneurology and Neurosurgery, Meshalkin National Medical Research Center. ORCID: 0000-0002-4832-6689.


E-mail: orlov72@mail.ru.

Alyona M. Gornostaeva, Junior Research Scientist, Laboratory of MRI Technologies, International Tomography Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-9384-1500.

E-mail: am.popkova@yandex.ru.

Alexandra M. Korostyshevskaya, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of MRI Technologies, Head of the Department of Medical Diagnostics, International Tomography Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-0095-8994.

E-mail: koro@tomo.nsc.ru.

 **Alyona M. Gornostaeva**, e-mail: am.popkova@yandex.ru.

Received February 05, 2022



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-129-133>
УДК 616.133.32-073.53-073.756.8:616-056.43:546.15

Применение CO₂ для создания оптического окна при проведении внутрисосудистой оптической когерентной томографии у пациента с аллергической реакцией на йодсодержащий контраст

М.Г. Тарасов, С.Е. Пекарский, А.Е. Баев, Е.С. Гергерт

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Необходимым условием получения качественного изображения при оптической когерентной томографии (ОКТ) является вытеснение крови из визуализируемого сегмента сосуда для обеспечения прозрачной среды между сосудистой стенкой и фотодетектором. Традиционно для этого используется жидкий йодсодержащий контраст, что может быть опасно у пациентов с аллергией на йод или с почечной недостаточностью. Мы представляем клинический случай успешного проведения ОКТ с использованием CO₂ у пациента с анафилактической реакцией на йодсодержащий контраст. ОКТ проводили для контроля безопасности радиочастотной (РЧ) денервации почек. CO₂ вводили стандартным способом в проводниковый катетер, расположенный в почечной артерии. С помощью CO₂ удалось эффективно вытеснить кровь из почечной артерии и получить качественные ОКТ изображения микроструктуры сосудистой стенки.

Ключевые слова:	оптическая когерентная томография, ангиография, карбоксиангиография, ренальная денервация, клинический случай.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от пациента
Для цитирования:	Тарасов М.Г., Пекарский С.Е., Баев А.Е., Гергерт Е.С. Применение CO ₂ для создания оптического окна при проведении внутрисосудистой оптической когерентной томографии у пациента с аллергической реакцией на йодсодержащий контраст. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(2):129–133. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-129-133 .

The use of CO₂ to create an optical window during intravascular optical coherence tomography in a patient with an allergic reaction to iodine contrast

Mikhail G. Tarasov, Stanislav E. Pekarskiy, Andrey E. Baev, Egor S. Gergert

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

A necessary condition for obtaining a high-quality image with optical coherence tomography (OCT) is the displacement of blood from the visualized segment of the vessel to provide a transparent medium between the vascular wall and the photo detector. Traditionally, liquid iodine-containing contrast is used for this, which can be dangerous in patients with iodine allergy

✉ Тарасов Михаил Георгиевич, e-mail: m3107@rambler.ru.

or renal insufficiency. We present a clinical case of successful OCT using CO₂ in a patient with anaphylactic reaction to iodine-containing contrast. OCT was performed to monitor the safety of radiofrequency renal denervation. CO₂ was injected as standard into a guide catheter located in the renal artery. With the help of CO₂, it was possible to effectively displace blood from the renal artery and obtain high-quality OCT images of the vascular wall microstructure.

Keywords:	optical coherence tomography, angiography, carboxyangiography, renal denervation, case report.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from the patient.
For citation:	Tarasov M.G., Pekarskiy S.E., Baev A.E., Gergert E.S. The use of CO ₂ to create an optical window during intravascular optical coherence tomography in a patient with an allergic reaction to iodine contrast. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(2):129–133. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-129-133 .

Введение

Оптическая когерентная томография (ОКТ) – революционная технология визуализации в современной рентгенэндоваскулярной хирургии. Обладая высоким разрешением, ОКТ позволяет видеть структуру стенки сосуда практически на клеточном уровне. Для получения изображения оптическое устройство, располагающееся на конце специального катетера, излучает свет и регистрирует его отражение от окружающих структур. Для проведения исследования необходимо наличие прозрачной среды между оптическим устройством и визуализируемыми объектами. То есть получение изображения стенки сосуда требует полного вытеснения крови из просвета, поскольку любое количество остаточных эритроцитов вызывает ослабление сигнала. Обычно это достигается с помощью инъекции йодсодержащего контрастного вещества. При получении необходимой прозрачности система выполняет автоматическую протяжку датчика внутри оболочки катетера ОКТ и визуализирует участок артерии длиной от 4 до 6 см менее чем за 3 с. Для получения изображения используется ближний инфракрасный спектр с длиной волны в диапазоне 1250–1350 нм. Это позволяет получить изображение стенки сосуда на глубину от 1 до 3 мм, с аксиальным разрешением 12–20 мкм и латеральным 20–90 мкм [1, 2].

Высокое разрешение изображения ОКТ обеспечивает возможность интраоперационного контроля эффективности и безопасности эндоваскулярных манипуляций и воздействий. Сегодня для лечения лекарственно-резистентной артериальной гипертензии (АГ) применяют радиочастотную (РЧ) ренальную денервацию (РДН) [3]. По данным гистологических исследований, РЧ РДН вызывает локальные повреждения в точках контакта электродов со стенкой артерии, а в наблюдениях *in vivo* обнаружено, что эта процедура может вызвать диссекцию, деформацию сосудистой стенки или образование пристеночных тромбов, т. е. потенциально опасные изменения, которые могут привести к нарушению кровотока [4].

У пациентов с хронической почечной недостаточностью или аллергией на йод использование йодсодержащих контрастных веществ небезопасно. Альтернативой может быть применение углекислого газа (СО₂) в качестве контрастного агента. Использование для этих целей диоксида углерода восходит к 1920-м гг., когда газ использовали для визуализации забрюшинных структур. Однако

из-за потенциальной нейротоксичности и аритмогенности СО₂ не следует использовать для контрастирования грудной аорты, коронарных артерии и сосудов головного мозга. В отличие от жидкого контрастного вещества, которое в просвете сосуда смешивается с кровью, СО₂ вытесняет кровь. А благодаря высокой растворимости, углекислый газ за короткое время полностью растворяется и высвобождается капиллярами легких. Несмотря на разницу в физических свойствах, ангиограммы, полученные с помощью газообразного СО₂ и жидкого контрастного вещества, вполне сопоставимы [5].

Клинический случай

Пациентка Н., 73 года, поступила в плановом порядке в кардиологическое отделение № 3 НИИ кардиологии Томского НИМЦ с жалобами на ухудшение состояния в течение нескольких недель, неэффективный контроль артериального давления (АД) на фоне комбинированной антигипертензивной терапии, эпизоды дискомфорта за грудиной.

Анамнез. Гипертоническая болезнь более 10 лет с максимальным АД 240/110 мм рт. ст. Около года назад была экстренная госпитализация с диагнозом острого инфаркта миокарда (ОИМ). Выполнили стентирование передней нисходящей артерии (ПНА) (инфаркт-связанная коронарная артерия), после выписки принимала назначенные препараты. Через 3 мес. при плановой госпитализации, по данным коронарной ангиографии, стент проходим, выполнили стентирование ветви тупого края (ВТК). Процедура осложнилась анафилактикоидной реакцией II степени на йодсодержащее контрастное вещество.

При поступлении состояние удовлетворительное, АД 180/85 мм рт. ст. на фоне комбинированной антигипертензивной терапии: азилсартан 40 мг + гидрохлортиазид 25 мг + карведилол 25 мг + лерканидипин 20 мг.

Нагрузочная сцинтиграфия миокарда: достоверных данных о нарушении перфузии миокарда левого желудочка (ЛЖ) не выявлено. Эхокардиография: толщина стенок и масса миокарда ЛЖ на верхней границе нормы. Общая сократимость ЛЖ в норме, фракция выброса ЛЖ – 65%. Ультразвуковое исследование почек: паренхима нормальной толщины, дифференцируется от синусов, однородная. С обеих сторон небольшое расширение отдельных групп чашечек, конкрементов нет. Допплерография почечных артерий: кровоток симметричный, признаков стенозирования и аномалий развития не выявлено.

Биохимический анализ крови: глюкоза 7,40 ммоль/л (N = 3,80–6,10); мочевины 7,80 ммоль/л (N = 2,20–7,20); креатинин 119,00 мкмоль/л (N = 44,00–80,00).

Учитывая резистентность и отсутствие данных за симптоматический характер АГ, принято решение о выполнении РЧ РДН. Принимая во внимание указание на анафилактикоидную реакцию в анамнезе, в качестве контрастного вещества решено использовать CO₂. Кроме того, принято решение выполнить интраоперационную оценку безопасности РЧ воздействия и выявить возможные повреждения сосудистой стенки с помощью внутрисосудистой ОКТ. При этом для создания бескровного поля также было решено вместо йодсодержащего контраста использовать CO₂, а внутреннее пространство катетера ОКТ между оптоволоком и оболочкой заполнить вместо обычно используемого контрастного вещества раствором NaCl 0,9% (который во время автоматической протяжки оператор непрерывно подавал шприцем для исключения попадания крови во внутреннее пространство катетера).

Процедура РДН и ОКТ исследование

Перед процедурой РДН внутривенно ввели нефракционированный гепарин в дозе, необходимой для дости-

жения активированного времени свертывания крови более 300 с. Радиальным доступом через направляющий катетер 6F, по проводнику 0,014", катетер ОКТ Dragonfly OPTIS Kit (Abbot Medical, США) провели в зону запланированного РЧ воздействия. С помощью автоматического иньектора CO₂ ANGIODROID (Angiodroid, Италия), подключенного к направляющему катетеру, выполнили иньекцию углекислого газа. При получении бескровного поля аппарат Illumien (St. Jude Medical, США) произвел автоматическую тракцию катетера ОКТ с записью поперечных срезов почечной артерии с интервалом 0,2 мм. Следующим этапом провели саму процедуру РЧ РДН с использованием генератора Symplicity G3 и многоэлектродного катетера Symplicity Spyral (Medtronic, США) по стандартной методике, под контролем карбоксиангиографии. После этого процедуру ОКТ повторили. Основываясь на ранее опубликованных в литературе данных, мы предполагали обнаружить следующие изменения стенки артерии: отек, коагуляцию, диссекцию, спазм, тромб [4]. При сравнительной оценке поперечных срезов мы не нашли вышеуказанных изменений, однако выявили небольшие повреждения эндотелия в проекции РЧ воздействия, не видимые при ангиографии (рис. 1).

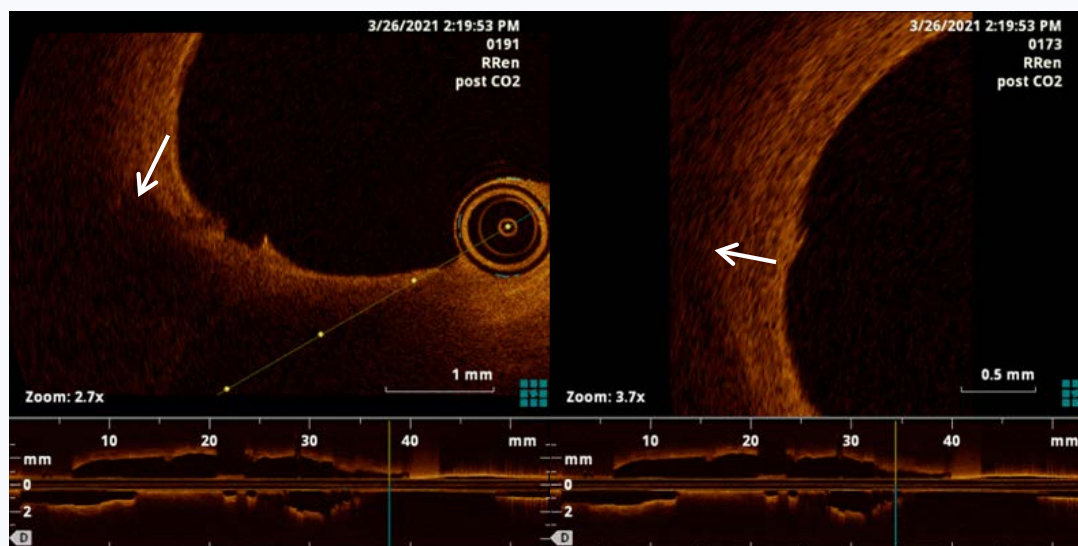


Рис. 1. Участки повреждения эндотелия (обозначены стрелкой) после РЧ РДН на поперечных ОКТ срезах правой почечной артерии, полученных с помощью иньекции углекислого газа

Fig. 1. Areas of endothelial damage (indicated by an arrow) after radiofrequency renal denervation on the cross sectional optical coherence tomography images of the right renal artery obtained with injection of carbon dioxide

Повреждения носили локальный характер, занимали < 10° окружности просвета сосуда и прослеживались на протяжении не более двух последовательных кадров. Осложнений в послеоперационном периоде выявлено не было.

Обсуждение

По нашим данным, это первое применение CO₂ для выполнения ОКТ. Нам удалось обеспечить эффективное вытеснение крови с получением качественных ОКТ изображений. Однако на некоторых поперечных срезах часть изображения просвета артерии осталась скрытой из-за остаточного объема крови между катетером ОКТ и стенкой сосуда (рис. 2).

Для преодоления этой проблемы мы предлагаем выполнять несколько протяжек ОКТ с изменением положения катетера в просвете артерии, при этом дополнительное введение инертного CO₂ не увеличивает риск вмешательства. Кроме того, на части изображений сохранялся пристеночный слой крови, который однако существенно не влиял на качество изображения, позволяя детально оценить структуру стенки артерии.

При этом следует отметить, что наличие пристеночного слоя крови может привести к занижению истинного диаметра просвета сосуда, измеренного по рентгенографическим изображениям.

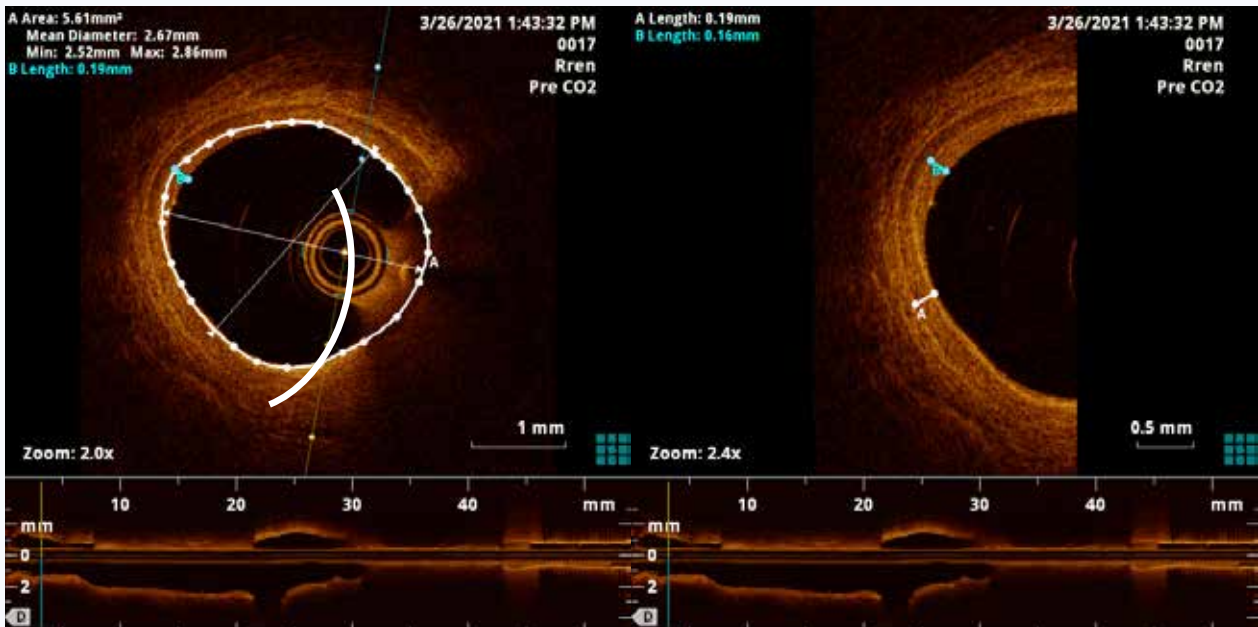


Рис. 2. Поперечный ОКТ срез правой почечной артерии, выполненный на фоне инъекции CO₂. Видно остаточный объем крови между катетером ОКТ и стенкой сосуда (обозначен дугой), измерены толщина комплекса интима-медиа (А) и остаточный пристеночный слой крови (В)

Fig. 2. Cross sectional optical coherence tomography image of the right renal artery performed with CO₂ injection. The residual volume of blood between the optical coherence tomography catheter and the vessel wall is visible (indicated by an arc); the thickness of the intima-media complex (A) and the residual wall layer of blood (B) are measured

Заключение

Таким образом, у пациентов с аллергической реакцией на йодсодержащие рентгеноконтрастные препараты внутрисосудистое ОКТ исследование можно выполнить с использованием углекислого газа в качестве агента для создания бескровного поля. При этом качество изображе-

ния позволяет провести необходимые измерения и оценить строение стенки сосуда, выявить наличие локальных повреждений, вызванных РЧ воздействием. Данную методику можно рекомендовать и пациентам с нарушением функции почек для предотвращения контраст-индуцированной нефропатии.

Литература / References

1. Lowe H.C., Narula J., Fujimoto J.G., Jang I.K. Intracoronary optical diagnostics current status, limitations, and potential. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2011;4(12):1257–1270. DOI: 10.1016/j.jcin.2011.08.015.
2. Gutierrez-Chico J.L., Alegria-Barrero E., Teijeiro-Mestre R., Chan P.H., Tsujioka H., de Silva R. et al. Optical coherence tomography: From research to practice. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2012;13(5):370–384. DOI: 10.1093/ehjci/ies025.
3. Kandzari D.E., Bohm M., Mahfoud F., Townsend R.R., Weber M.A., Pocock S. et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the

presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet.* 2018;391(10137):2346–2355. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30951-6.

4. Roleder T., Skowerski M., Wiecek A., Adamczak M., Czerwińska B., Wanha W. et al. Long-term follow-up of renal arteries after radio-frequency catheter-based denervation using optical coherence tomography and angiography. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2016;32(6):855–862. DOI: 10.1007/s10554-016-0853-9.
5. Cho K.J. Carbon dioxide angiography: Scientific principles and practice. *Vasc. Specialist Int.* 2015;31(3):67–80. DOI: 10.5758/vsi.2015.31.3.67.

Информация о вкладе авторов

Тарасов М.Г. – разработка методики оценки безопасности процедуры ренальной денервации, выполнение оптической когерентной томографии, обработка результатов, обзор литературы, написание первичного варианта статьи, окончательная редакция статьи.

Пекарский С.Е. – разработка концепции и дизайна исследования, разработка методики денервации почечных артерий, разработка методики оценки безопасности процедуры ренальной денервации, обзор литературы, рецензирование первичного варианта статьи.

Баев А.Е. – разработка концепции и дизайна исследования, разработка методики денервации почечных артерий, разработка методики оценки безопасности процедуры ренальной денервации.

Гергерт Е.С. – выполнение процедуры денервации почечных артерий, выполнение оптической когерентной томографии.

Information on author contributions

Tarasov M.G. – development of methodology for assessing the safety of the renal denervation procedure, performing optical coherence tomography, processing the results, literature review, writing the primary version of the manuscript, and final revision of the article.

Pekarsky S.E. – development of the concept and design of the study, development of methods of renal artery denervation, development of methods for assessing the safety of the renal denervation procedure, literature review, and review of the primary version of the article.

Baev A.E. – development of the concept and design of the study, development of methods of renal artery denervation, development of methods for assessing the safety of the renal denervation procedure.

Gergert E.S. – performing the procedure of renal artery denervation and optical coherence tomography.

Информация об авторах

Тарасов Михаил Георгиевич, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-5263-9488.
E-mail: m3107@rambler.ru.

Пекарский Станислав Евгеньевич, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-4008-4021.
E-mail: pekarski@cardio-tomsk.ru.

Баев Андрей Геннадьевич, канд. мед. наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-8163-1618.
E-mail: stent111@mail.ru.

Гергерт Егор Сергеевич, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: gergert-egor88@mail.ru.

 **Тарасов Михаил Георгиевич**, e-mail: m3107@rambler.ru.


Information about the authors

Mikhail G. Tarasov, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Interventional Arrhythmology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-5263-9488.
E-mail: m3107@rambler.ru.

Stanislav E. Pekarskiy, Leading Research Scientist, Department of Interventional Arrhythmology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-4008-4021.
E-mail: pekarski@cardio-tomsk.ru.

Andrei E. Baev, Cand. Sci. (Med.), Chief of the Department of Invasive Cardiology, Cardiology Research Institute, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-8163-1618.
E-mail: stent111@mail.ru.

Egor S. Gergert, Doctor for Endovascular Diagnostics and Treatment, Department of Invasive Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: gergert-egor88@mail.ru.

 **Mikhail G. Tarasov**, e-mail: m3107@rambler.ru.

Received March 04, 2022

Поступила 04.03.2022



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-134-139>
УДК616.126.52-089.844:616.329-073.43-8

Метод интраоперационной чреспищеводной эхокардиографии при выполнении операции Озаки (клинический случай)

Н.О. Сокольская, А.В. Иванов, Н.С. Копылова, Т.В. Асатрян, И.И. Скопин

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

Аннотация

Современные методы визуализации, в том числе различные технологии эхокардиографии (ЭхоКГ), прочно вошли в практику кардиохирургии. Особое значение для обеспечения безопасности пациентов при выполнении открытых операций на сердце имеет метод интраоперационной чреспищеводной эхокардиографии (ЧП ЭхоКГ), который необходим при выполнении реконструктивных вмешательств на клапанном аппарате сердца у пациентов с исходной дисфункцией миокарда для оценки анатомо-функционального состояния сердца и его структур на всех этапах оперативного лечения. Информация, получаемая в операционной с помощью ЧП ЭхоКГ, позволяет хирургу выбрать оптимальную тактику хирургического вмешательства, оценить результаты операции и прогнозировать характер течения раннего послеоперационного периода. В представленном клиническом случае показаны возможности интраоперационного применения ЧП ЭхоКГ при выполнении операции Озаки у пациента с врожденным двухстворчатым аортальным клапаном (АК).

Ключевые слова:	эхокардиография, интраоперационная чреспищеводная эхокардиография, аортальный клапан, операция Озаки.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Сокольская Н.О., Иванов А.В., Копылова Н.С., Асатрян Т.В., Скопин И.И. Метод интраоперационной чреспищеводной эхокардиографии при выполнении операции Озаки (клинический случай). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(2):134–139. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-134-139 .

Method of intraoperative transesophageal echocardiography during the Ozaki procedure (Clinical case)

Nadezhda O. Sokolskaya, Aleksey V. Ivanov, Natalya S. Kopylova,
Tigran V. Asatryan, Ivan I. Skopin

National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery named after A.N. Bakulev,
135, Rublevskoye shosse, Moscow, 121552, Russian Federation

Abstract

Modern imaging techniques including various echocardiographic technologies have become firmly established in the practice of cardiac surgery. The method of intraoperative transesophageal echocardiography (TEE) is of particular significance for ensuring the safety of patients during open heart surgery. This method is necessary for performing reconstructive interventions on the valve apparatus of the heart in patients with initial myocardial dysfunction to assess the anatomical and functional state

Сокольская Надежда Олеговна, e-mail: sokolskayanadya@mail.ru.

of the heart and its structures at all stages of surgical treatment. Information obtained in the operation room using TEE allows the surgeon to choose the optimal tactics of surgical intervention, evaluate the results of surgery, and predict the course of early postoperative period. The presented clinical case demonstrates the capabilities of intraoperative use of TEE during the Ozaki procedure in a patient with congenital bicuspid aortic valve.

Keywords:	echocardiography, intraoperative transesophageal echocardiography (TEE), aortic valve, Ozaki procedure.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Sokolskaya N.O., Ivanov A.V., Kopylova N.S., Asatryan T.V., Skopin I.I. Method of intraoperative transesophageal echocardiography during the Ozaki procedure (Clinical case). <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(2):134–139. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-134-139 .

Введение

Интраоперационная чреспищеводная эхокардиография (ЧП ЭхоКГ) в настоящее время входит в комплекс мер по обеспечению безопасности выполнения кардиохирургических операций и относится к IV классу. Согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии, которые были опубликованы в 2020 г., ЧП ЭхоКГ в условиях операционной является стандартным инструментом диагностики и мониторинга [1–4].

Данный клинический случай демонстрирует значимость интраоперационной ЧП ЭхоКГ при выполнении операции Озаки у пациента с врожденным двухстворчатым аортальным клапаном (АК) и тяжелым стенозом.

Золотым стандартом лечения патологии АК различного генеза является его протезирование. Прогресс в области кардиохирургии позволил минимизировать риск хирургического лечения пациентов с пороками АК, летальность после протезирования, по данным мировой литературы, колеблется от 0,3 до 4% [5–9].

К инновационным технологиям в хирургии порока АК следует отнести операцию, которую предложил в 2011 г. японский хирург Shigeuyuki Ozaki. Операция заключается в протезировании АК неостворками из аутоперикарда [10–13].

Описание случая

Больной Ш., 63 года, 29.09.2020 г. поступил в отделение реконструктивной хирургии клапанов сердца и коронарных артерий Института коронарной и сосудистой хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор Центра академик РАН Е.З. Голухова, директор Института коронарной и сосудистой хирургии и руководитель отделения – профессор И.И. Скопин).

При поступлении пациент предъявлял жалобы на одышку при умеренной физической нагрузке (подъем по лестнице более трех этажей), сжимающие боли в левой половине грудной клетки вне связи с физической нагрузкой, учащенное сердцебиение в покое и при физической нагрузке, перебои в работе сердца, купирующиеся самостоятельно, головокружение, слабость, утомляемость, повышение артериального давления (АД) максимально до 180/100 мм рт. ст.

Из анамнеза известно, что в течение 2019 г. пациент стал отмечать повышение АД (максимально до

180/100 мм рт. ст., адаптирован к АД 130/80 мм рт. ст.), ранее АД не контролировал. Появились вышеперечисленные жалобы. Резкое ухудшение состояния с июля 2020 г., когда стали беспокоить учащенное сердцебиение и перебои в работе сердца.

Обследовался по месту жительства, где на основании данных клинических и инструментальных исследований был поставлен диагноз: двухстворчатый АК, кальцинированный аортальный порок: тяжелый стеноз. Относительная недостаточность трехстворчатого клапана. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий.

29.09.2020 г. поступил в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава России для решения вопроса о хирургическом лечении в условиях искусственного кровообращения.

При осмотре: общее состояние средней тяжести, обусловлено основным заболеванием. Сознание ясное. Гиперстеническое телосложение. Рост – 168 см, вес – 89 кг. Площадь поверхности тела 2,05 м².

Сердечно-сосудистая система. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Шумы сердца: грубый систолический шум над всей областью сердца, максимально на аорте. АД: на левой руке – 150/90 мм рт. ст., на правой – 145/90 мм рт. ст. Пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения – 58 уд./мин.

Данные инструментальных обследований

ЭКГ: ритм синусовый, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 80 уд./мин, положение электрической оси сердца (ЭОС) нормальное, признаки гипертрофии левого желудочка (ЛЖ).

Трансторакальная эхокардиография

Левый желудочек: конечно-диастолический объем (КДО) – 88 мл, конечно-систолический объем (КСО) – 35 мл, ударный объем (УО) – 53 мл,

Фракция выброса (ФВ) – 66%. Конечно-диастолический индекс (КДИ) – 43 мл/м², конечно-систолический индекс (КСИ) – 17 мл/м², ударный индекс (УИ) – 26 мл/м², минутный объем (МО) – 4 л/мин, сердечный индекс (СИ) – 1,9 л/мин/м². Кинетика миокарда ЛЖ не нарушена.

Митральный клапан: фиброзное кольцо (ФК) – 34 мм, фиброз створок, градиент давления: пиковый 4 мм рт. ст., средний 1 мм рт. ст., регургитация незначительная.

Левое предсердие: 43 × 50 мм.

Аорта: восходящая 37 мм.

Аортальный клапан: двухстворчатый, ФК 22 мм, краевой фиброз створок, градиент давления: пиковый 78 мм рт. ст., S эффективного отверстия – 0,8 см², регургитация 1 (+).

Правое предсердие: 42 × 50 мм.

Правый желудочек: конечно-диастолический размер (КДР) – 38 мм.

Трикуспидальный клапан: ФК – 37 мм, створки подвижные, градиент давления: пиковый 3 мм рт. ст., регургитация незначительная.

Межжелудочковая перегородка: толщина 15 мм.

Толщина задней стенки ЛЖ 13 мм.

Заключение: Врожденный порок сердца: двустворчатый аортальный клапан. Кальцинированный аортальный порок: тяжелый стеноз и недостаточность 1-й степени. Сократительная способность миокарда ЛЖ сохранена (ФВ 66%).

Данные ангиокардиографии

Гемодинамически значимых стенозов не выявлено.

Клинико-биохимические показатели крови

Показатели в пределах нормы.

На основании данных клинических и инструментальных методов обследования поставлен диагноз: кальцинированный аортальный порок: тяжелый стеноз. Относительная недостаточность трехстворчатого клапана. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Гипертоническая болезнь 3 степени, риск ССО – 4. Атеросклероз брахиоцефальных артерий. НК 2А. ФК 3.

Рекомендовано хирургическое лечение.

30.09.2020 г. выполнена операция: неокуспидализация АК по методике Ozaki, пластика трикуспидального клапана по de Vega в условиях искусственного кровообращения, гипотермии (28 °С) и фармакоологической кардиopleгии. Время искусственного кровообращения – 202 мин, пережатия аорты – 156 мин.

Анестезиологическое пособие выполнялось по принятию в Центре протокола.

Протокол операции: Срединная стернотомия. Вскрыта правая плевральная полость. Произведен забор перикарда. Перикард обработан в растворе глутарового альдегида. Канюляция аорты. Раздельная канюляция полых вен. Начато искусственное кровообращение с гипотермией до 28 °С. Дренаж левых отделов через правую верхнюю легочную вену. Затянуты турникеты на полых венах. Охлаждение. Поперечно пережата и вскрыта аорта. Вскрыто правое предсердие. Кардиopleгия раствором Кустодиола. Ревизия АК – клапан 2створчатый, общая коронарная створка, комиссура между ними спаяна, но четко определяется, створки фиброзированы, спаяны по комиссурам, кальциноз 3-й ст. Клапан иссечен. Из аутоперикарда выкроены 3 неостворки (31 размер – правая, 31 размер – левая коронарная створка, 29 – некоронарная створка, согласно лекалам Ozaki. Сформирован неоклапан по технике Ozaki (рис. 1, 2). Стандартное завершение операции.

Восстановление сердечной деятельности самостоятельное, ритм синусовый с ЧСС 62 уд./мин.

После выполнения основного этапа операции и стабилизации гемодинамики (АД – 85/50 мм рт. ст., ЧСС – 100 уд./мин, ритм синусовый) на параллельной перфузии для оценки функции неоклапана и внутрисердечной гемодинамики выполнена ЧП ЭхоКГ. Исследование проводилось на ультразвуковом аппарате фирмы Philips CX 50 с использованием чреспищеводного датчика X7-2t.

Данные интраоперационной ЧП ЭхоКГ.

Левый желудочек: КДО – 60 мл, КСО – 23 мл, УО – 37 мл, МО – 3,7 л/мин, ФВ – 62%, КДИ – 29 мл/м², КСИ – 11 мл/м², УИ – 18 мл/м². СИ – 1,8 л/мин/м².

Левое предсердие: 38 мм.

Правый желудочек КДР ПЖ – 43 мм, кинетика сохранена.

Правое предсердие: 42 мм.

АК: протез представлен неостворками. Градиент давления: пиковый 9,8 мм рт. ст., S эффективного отверстия – 3 см², регургитация незначительная.

Заключение: Функция протеза АК удовлетворительная. Низкие объемные характеристики ЛЖ. Признаки гиповолемии. Насосная функция миокарда ЛЖ и правого желудочка (ПЖ) сохранена (рис. 3, 4).



Рис. 1. Выкраивание с помощью специального шаблона неостворок аортального клапана из аутоперикарда
Fig. 1. Cutting out the aortic valve neocusps from autopericardium using a special template

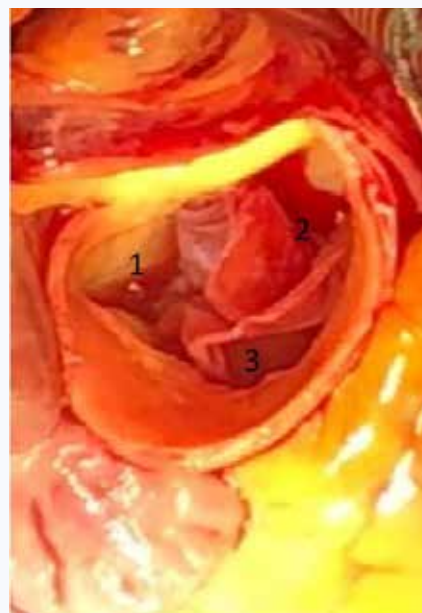


Рис. 2. Интраоперационное фото: вид неоклапана
Примечание: 1 – левая коронарная створка, 2 – правая коронарная створка, 3 – некоронарная створка.
Fig. 2. Intraoperative photo showing neovalve
Note: 1 – left coronary cusp, 2 – right coronary cusp, 3 – non-coronary cusp.

Проведен необходимый стандартный комплекс мероприятий, направленный на коррекцию гемодинамических расстройств.



Рис. 3. Интраоперационная чреспищеводная эхокардиография. Трансгастральный доступ по длинной оси левого желудочка. Пиковый градиент давления на аортальном неоклапане 9,8 мм рт. ст.

Fig. 3. Intraoperative transesophageal echocardiography. Transgastric access along the long axis of the left ventricle. The peak pressure gradient across the aortic neovalve was 9.8 mmHg



Рис. 4. Интраоперационная чреспищеводная эхокардиография. Среднепищеводный доступ по короткой оси аортального клапана:

А – открытие неостворок в систолу; Б – аортальный неоклапан в режиме цветового доплеровского картирования в диастолу – отсутствие регургитации

Fig. 4. Intraoperative transesophageal echocardiography. Mid-esophageal aortic valve short axis view:

А – Opening of neocusps during systole; Б – Aortic neovalve in color Doppler mapping mode without any regurgitation during diastole

Данные повторного ЧП ЭхоКГ исследования.

Левый желудочек: КДО – 86 мл, КСО – 36 мл, УО – 50 мл, МО – 4,0 л/мин, ФВ – 58%, КДИ – 42 мл/м², КСИ – 18 мл/м², УИ – 24 мл/м², СИ – 1,9 л/мин/м². Остальные показатели – без отрицательной динамики.

Заключение: Нормализация объемных показателей ЛЖ.

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений.

На 10-е сут после операции пациент в удовлетворительном состоянии выписан.

Обсуждение

Согласно клиническим рекомендациям, при выполнении реконструктивных вмешательств на клапанах сердца обязательным условием является использование интраоперационной ЧП ЭхоКГ. Методика позволяет оценить функцию клапана после его реконструкции, своевременно диагностировать несостоятельность выполненного вмешательства, определить этиологию и патогенез гемодинамических расстройств.

В представленном клиническом случае показаны возможности мониторинга внутрисердечной гемодина-

мики и контроля адекватности выполненной операции с помощью интраоперационной ЧП ЭхоКГ у пациента с врожденной патологией АК при выполнении операции Озаки. У пациента после успешной реконструкции АК выявлены низкие объемные показатели ЛЖ, что является ЭхоКГ критерием диагностики гиповолемии. Такие параметры ЭхоКГ в литературе образно относят к гемодинамическому профилю колибри и указывают на то, что сердце пациента недостаточно наполнено, соответственно, это приводит к низкому УО и СИ [14].

Основной компенсаторный механизм в данной ситуации – увеличение ЧСС. Вовремя не скорректированное сочетание низкого УО и тахикардии является предиктором развития миокардиального стресса, острой сердечной и полиорганной недостаточности. На основании полученных данных своевременно проведена патогенетически обоснованная интенсивная терапия, направленная на восполнение объема. На заключительном этапе мониторинга и оценки результата хирургического лечения получены показатели, характеризующие восстановление анатомо-функционального состояния ЛЖ.

Заключе́ние

Интраоперационная ЧП ЭхоКГ является основным методом визуализации при выполнении кардиохирургических операций. Метод позволяет проводить оценку внутрисердечной гемодинамики, анатомо-функционального состояния миокарда и структур сердца после выпол-

ненного хирургического вмешательства. На основании данных интраоперационной ЧП ЭхоКГ определяется результат операции, дается прогноз в отношении характера течения раннего послеоперационного периода, проводится мониторинг эффективности проводимой интенсивной терапии, направленной на коррекцию гемодинамических расстройств.

Литература

1. Nicoara A., Skubas N., Ad N., Finley A., Hahn R.T., Mahmood F. et al. Guidelines for the use of transesophageal echocardiography to assist with surgical decision-making in the operating room: A Surgery-based approach: From the American Society of Echocardiography in Collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists and the Society of Thoracic Surgeons. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2020;33(6):692–734. DOI: 10.1016/j.echo.2020.03.002.
2. Otto C.M., Nishimura R.A., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P. 3rd, Gentile F. et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2021;143(5):e72–e227. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000923.
3. Скопин И.И., Сокольская Н.О., Копылова Н.С., Иванов А.В. Интраоперационная чреспищеводная эхокардиография в диагностике инфекционного эндокардита. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2019;61(1):61–67. DOI: 10.24022/0236-2791-2019-61-1-61-67.
4. Бокерия Л.А., Алшибая М.М., Мерзляков В.Ю., Сокольская Н.О., Копылова Н.С., Скрипник Е.В. Интраоперационная чреспищеводная эхокардиография у больных с различными формами ишемической болезни сердца. *Клиническая физиология кровообращения.* 2016;13(3):139–147.
5. Kim H.J., Kim J.B., Kim H.R., Ju M.H., Kang D.Y., Lee S.A. et al. Impact of valve replacement on long-term survival in asymptomatic patients with severe aortic stenosis. *Am. J. Cardiol.* 2019;123(8):1321–1328. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.01.035.
6. Koerber J.P., Bennetts J.S., Psaltis P.J. Early valve replacement for severe aortic valve disease: Effect on mortality and clinical ramifications. *J. Clin. Med.* 2020;9(9):2694. DOI: 10.3390/jcm9092694.

References

1. Nicoara A., Skubas N., Ad N., Finley A., Hahn R.T., Mahmood F. et al. Guidelines for the use of transesophageal echocardiography to assist with surgical decision-making in the operating room: A Surgery-based approach: From the American Society of Echocardiography in Collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists and the Society of Thoracic Surgeons. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2020;33(6):692–734. DOI: 10.1016/j.echo.2020.03.002.
2. Otto C.M., Nishimura R.A., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P., Gentile F. et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2021;143(5):e72–e227. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000923.
3. Skopin I.I., Sokol'skaya N.O., Kopylova N.S., Ivanov A.V. Intraoperative transesophageal echocardiography in the diagnosis of infective endocarditis. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2019;61(1):61–67. (In Russ.). DOI: 10.24022/0236-2791-2019-61-1-61-67.
4. Bokeriya L.A., Alshibaya M.M., Merzlyakov V.Y., Sokol'skaya N.O., Kopylova N.S., Skripnik E.V. Intraoperative transesophageal echocardiography patients with various forms of ischemic heart disease. *Russian Journal of Clinical Physiology of Blood Circulation.* 2016;13(3):139–147. (In Russ.).
5. Kim H.J., Kim J.B., Kim H.R., Ju M.H., Kang D.Y., Lee S.A. et al. Impact of valve replacement on long-term survival in asymptomatic patients with severe aortic stenosis. *Am. J. Cardiol.* 2019;123(8):1321–1328. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.01.035.
6. Koerber J.P., Bennetts J.S., Psaltis P.J. Early valve replacement for severe aortic valve disease: Effect on mortality and clinical ramifications. *J. Clin. Med.* 2020;9(9):2694. DOI: 10.3390/jcm9092694.

7. Муратов Р.М., Бабенко С.И., Мидинов А.Ш., Титов Д.А., Салохиддинов М.А. Непосредственные результаты протезирования аортального клапана из мини-стернотомии у пациентов старше 70 лет. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.* 2021;22(2):282–288. DOI: 10.24022/1810-0694-2021-22-2-282-288.
8. Скопин И.И., Отаров А.М., Кяхкхян П.В., Асатрян Т.В., Курбанов Ш.М., Паронян Х.В. Протезирование аортального клапана у больных пожилого и старческого возраста: анализ предоперационных факторов риска. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2018;7(4S):24–35. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-24-35.
9. Чернов И.И., Энгиноев С.Т., Комаров Р.Н., Базылев В.В., Тарасов Д.Г., Кадыралиев К.Б. и др. Непосредственные результаты операции Ozaki: многоцентровое исследование. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(4S):4157. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4157.
10. Duran C., Gometza B., Kumar N., Gallo R., Bjornstad K. From aortic cusp extension to valve replacement with stentless pericardium. *Ann. Thorac. Surg.* 1995;60(2):S428–S432. DOI: 10.1016/0003-4975(95)00200-5.
11. Ozaki S., Kawase I., Yamashita H., Uchida S., Takatoh M., Hagiwara S. et al. Aortic valve reconstruction using autologous pericardium for aortic stenosis. *Circ. J.* 2015;79(7):1504–1510. DOI: 10.1253/circ.aj.14-1092.
12. Song M.G., Yang H.S., Choi J.B., Shin J.K., Chee H.K., Kim J.S. et al. Aortic valve reconstruction with use of pericardial leaflets in adults with bicuspid aortic valve disease: early and midterm outcomes. *Tex. Heart Inst. J.* 2014;41(6):585–591. DOI: 10.14503/thij-13-3619.
13. Ozaki S., Kawase I., Yamashita H., Uchida S., Nozawa Y., Matsuyama T. et al. Aortic valve reconstruction using self-developed aortic valve plasty system in aortic valve disease. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2011;12(4):550–553. DOI: 10.1510/icvts.2010.253682.
14. Patel A.R., Patel A.R., Singh S., Singh S., Khawaja I. Cardiac Ultrasound in the Intensive Care Unit: A Review. *Cureus.* 2019;11(5):e4612. DOI: 10.7759/cureus.4612.

7. Muratov R.M., Babenko S.I., Midinov A.Sh., Titov D.A., Salokhiddinov M.A. Immediate results of aortic valve replacement from ministernotomy in patients over 70 years of age. *The Bulletin of Bakoulev Center.* 2021;22(2):282–288. (In Russ.). DOI: 10.24022/1810-0694-2021-22-2-282-288.
8. Skopin I.I., Otarov A.M., Kakhkhtsyan P.V., Asatryan T.V., Kurbanov S.M., Paronyan K.V. Aortic valve replacement in elderly and advanced age patients: Analysis of preoperative risk factors. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018;7(4S):24–35. (In Russ.). DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-24-35.
9. Chernov I.I., Enginoyev S.T., Komarov R.N., Bazylev V.V., Tarasov D.G., Kadyraliev K.B. et al. Short-term outcomes of Ozaki procedure: a multicenter study. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(4S):4157. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4157.
10. Duran C., Gometza B., Kumar N., Gallo R., Bjornstad K. From aortic cusp extension to valve replacement with stentless pericardium. *Ann. Thorac. Surg.* 1995;60(2):S428–S432. DOI: 10.1016/0003-4975(95)00200-5.
11. Ozaki S., Kawase I., Yamashita H., Uchida S., Takatoh M., Hagiwara S. et al. Aortic valve reconstruction using autologous pericardium for aortic stenosis. *Circ. J.* 2015;79(7):1504–1510. DOI: 10.1253/circ.aj.14-1092.
12. Song M.G., Yang H.S., Choi J.B., Shin J.K., Chee H.K., Kim J.S. et al. Aortic valve reconstruction with use of pericardial leaflets in adults with bicuspid aortic valve disease: early and midterm outcomes. *Tex. Heart Inst. J.* 2014;41(6):585–591. DOI: 10.14503/thij-13-3619.
13. Ozaki S., Kawase I., Yamashita H., Uchida S., Nozawa Y., Matsuyama T. et al. Aortic valve reconstruction using self-developed aortic valve plasty system in aortic valve disease. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2011;12(4):550–553. DOI: 10.1510/icvts.2010.253682.
14. Patel A.R., Patel A.R., Singh S., Singh S., Khawaja I. Cardiac Ultrasound in the Intensive Care Unit: A Review. *Cureus.* 2019;11(5):e4612. DOI: 10.7759/cureus.4612.

Информация о вкладе авторов

Сокольская Н.О. – получение данных, проверка критически важного содержания, написание текста рукописи, анализ и интерпретация данных, утверждение рукописи для публикации.

Иванов А.В. – обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи, сбор литературных данных для статьи.

Копылова Н.С. – получение данных для анализа, проверка критически важного содержания.

Асатрян Т.В. – выполнение операции, представленной в статье, проверка критически важного содержания.

Скопин И.И. – проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Сведения об авторах

Сокольская Надежда Олеговна, д-р мед. наук, руководитель группы экстренной ультразвуковой и функциональной диагностики, ученый секретарь Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-0716-0149.

E-mail: sokolskayanadya@mail.ru.

Иванов Алексей Вячеславович, врач ультразвуковой диагностики, группа экстренной ультразвуковой и функциональной диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-5961-892X.

E-mail: lexaiva@mail.ru.

Копылова Наталья Сергеевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, группа экстренной ультразвуковой и функциональной диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-4308-3283.

E-mail: kopylova5@rambler.ru.

Асатрян Тигран Владимирович, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение реконструктивной хирургии клапанов сердца и коронарных артерий, Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-0141-5481.

E-mail: tvasatryan@bakulev.ru.

Скопин Иван Иванович, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения реконструктивной хирургии клапанов сердца и коронарных артерий, директор Института коронарной и сосудистой хирургии Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-7411-202X.

E-mail: iiskopin@bakulev.ru.

 **Сокольская Надежда Олеговна**, e-mail: sokolskayanadya@mail.ru.

Information on author contributions

Sokolskaya N.O. – obtaining the data, revising the manuscript critically for important intellectual content, writing the text of the manuscript, analyzing and interpreting data, and approving the manuscript for publication.

Ivanov A.V. – processing, analyzing, and interpreting data, writing the text of the manuscript, and collecting literature data for the article.

Kopylova N.S. – obtaining data for the analysis, writing the text of the manuscript, and revising the manuscript critically for important intellectual content.

Asatryan T.V. – performing surgery presented in the article and verifying important intellectual content.

Skopin I.I. – revising the manuscript critically for important intellectual content and approval of the manuscript for publication.

Information about the authors

Nadezhda O. Sokolskaya, Dr. Sci. (Med.), Head of the Group of Emergency Ultrasound and Functional Diagnostics, Scientific Secretary of the National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery named after A.N. Bakulev. ORCID 0000-0003-0716-0149.

E-mail: sokolskayanadya@mail.ru.

Aleksey V. Ivanov, Doctor of Ultrasound Diagnostics, Group of Emergency Ultrasound and Functional Diagnostics, National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery named after A.N. Bakulev. ORCID 0000-0001-5961-892X.

E-mail: lexaiva@mail.ru.

Natalya S. Kopylova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Group of Emergency Ultrasound and Functional Diagnostics, National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery named after A.N. Bakulev. ORCID 0000-0003-4308-3283.

E-mail: kopylova5@rambler.ru.

Tigran V. Asatryan, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Reconstructive Surgery of Heart Valves and Coronary Arteries, National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery named after A.N. Bakulev. ORCID 0000-0002-0141-5481.

E-mail: tvasatryan@bakulev.ru.

Ivan I. Skopin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Reconstructive Surgery of Heart Valves and Coronary Arteries, Director of the Institute of Coronary and Vascular Surgery, National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery named after A.N. Bakulev. ORCID 0000-0001-7411-202X.

E-mail: iiskopin@bakulev.ru.

 **Nadezhda O. Sokolskaya**, e-mail: sokolskayanadya@mail.ru.

Received April 06, 2022

Поступила 06.04.2022

В 2022 году в монографической серии будут изданы

КАРДИОЛОГИЯ: НАУКА И ПРАКТИКА

МОНОГРАФИЧЕСКАЯ СЕРИЯ

С.А. Афанасьев
И.Н. Ворожцова
Е.В. Вышлов
Д.С. Кондратьева
И.Д. Максимов

СОЧЕТАННОЕ
РАЗВИТИЕ ИБС
И САХАРНОГО
ДИАБЕТА,
ВСЁ ЛИ МЫ
ЗНАЕМ?



1'2022
№9

КАРДИОЛОГИЯ: НАУКА И ПРАКТИКА

МОНОГРАФИЧЕСКАЯ СЕРИЯ

С.И. Карась
М.Б. Аржаник
Е.В. Гракова
Э.Э. Кара-Сал

ТЕХНОЛОГИЯ
ДИСТАНЦИОННОГО
ОБРАЗОВАНИЯ
В КАРДИОЛОГИИ:
ВИРТУАЛЬНЫЕ
ПАЦИЕНТЫ



2'2022
№10



Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

2'2022
Том 37