

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»  
(Томский НИМЦ)

УДК: 616.1

Рег. № НИОКТР: АААА-А20-120041090008-5

Рег. № ИКРБС

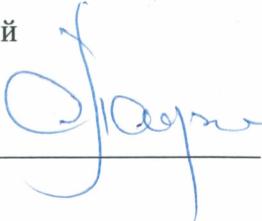
УТВЕРЖДАЮ  
Директор Томского НИМЦ  
член-корр. РАН



ОТЧЕТО НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

РАЗРАБОТКА СОВРЕМЕННЫХ ВЫСОКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО  
ЛЕЧЕНИЯ В СЕЛЕКТИВНЫХ ГРУППАХ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЯХ  
(промежуточный)

Руководитель НИР,  
Ведущий научный сотрудник отделения  
хирургического лечения сложных нарушений  
ритма сердца и электрокардиостимуляции  
НИИ кардиологии Томского НИМЦ,  
д-р мед. наук

  
С.Е.Пекарский

## СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

### Руководитель НИР

Вед. науч. сотр. отделения  
хирургического лечения сложных  
нарушений ритма сердца и  
электрокардиостимуляции НИИ  
кардиологии, д-р мед. наук

  
15.12.20  
подпись, дата

С.Е. Пекарский  
(Введение, основная  
часть, заключение)

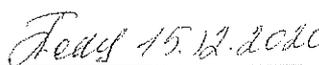
### Ответственные исполнители

И.о. зав. отделением артериальных  
гипертоний НИИ кардиологии, канд.  
мед. наук

  
15.12.20  
подпись, дата

А.Ю. Фальковская  
(Раздел 3, список  
использованных  
источников)

Ст. науч. сотр. отделения  
атеросклероза и хронической  
ишемической болезни сердца НИИ  
кардиологии, д-р мед. наук

  
15.12.2020  
подпись, дата

А.А. Бощенко  
(Раздел 1)

Зам. директора по лечебной и  
научной работе НИИ кардиологии,  
д-р мед. наук

  
15.12.20  
подпись, дата

В.В. Рябов  
(Раздел 2)

Зав. отделением сердечно-  
сосудистой хирургии НИИ  
кардиологии, д-р мед. наук

  
15.12.2020  
подпись, дата

Б.Н. Козлов  
(Раздел 4)

### Исполнители

Отделение хирургического лечения  
сложных нарушений ритма сердца и  
электрокардиостимуляции НИИ  
кардиологии

Мл. науч. сотр., канд. мед. наук

  
15.12.2020  
подпись, дата

С.И. Винтизенко  
(Раздел 4)

Мл. науч. сотр., канд. мед. наук

  
15.12.2020  
подпись, дата

Ю.И. Богданов  
(Раздел 1, 4)

Мл. науч. сотр., канд. мед. наук

  
15.11.2020  
подпись, дата

М.Г. Тарасов  
(Раздел 3,4)

Отделение рентгенохирургических  
методов диагностики и лечения НИИ  
кардиологии

Зав. отделением, канд. мед. наук

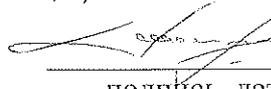
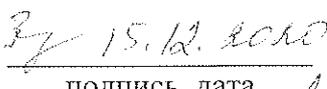
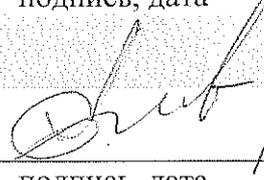
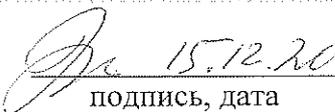
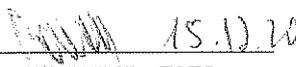
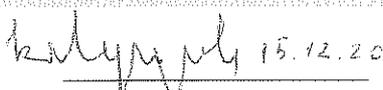
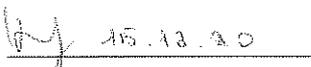
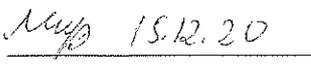
  
15.12.2020  
подпись, дата

А.Е. Баев  
(Разделы 2, 3, 4)

Врач, канд. мед. наук

  
15.12.2020  
подпись, дата

В.С. Шурупов  
(Раздел 2)

	_____	
	подпись, дата	
Врач	 _____ 15.12.20	Е.С. Гергерт (Раздел 2)
	подпись, дата	
Врач	 _____ 15.12.20	Р.М. Громовой (Раздел 4)
	подпись, дата	
Отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии		
Ст. науч. сотр., д-р мед. наук	 _____ 15.12.20	А.В. Врублевский (Раздел 1)
	подпись, дата	
Ординатор	 _____ 15.12.20	М.А. Зоркальцева (Раздел 1)
	подпись, дата	
Отделение сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии		
Вед. науч. сотр., д-р мед. наук	 _____ 15.12.20	Ю.Ю. Вечерский (Раздел 4)
	подпись, дата	
Отделение неотложной кардиологии НИИ кардиологии		
Вед. науч. сотр., д-р мед. наук	 _____ 15.12.20	И.В. Максимов (Раздел 2)
	подпись, дата	
Лаборант-исследователь	 _____ 15.12.20	Я.В. Соколова (Раздел 2)
	подпись, дата	
Отделение артериальных гипертензий НИИ кардиологии		
Вед. науч. сотр., д-р мед. наук, профессор	 _____ 15.12.20	В.Ф. Мордовин (Раздел 3)
	подпись, дата	
Мл. науч. сотр., канд. мед. наук,	 _____ 15.12.20	И.В. Зюбанова (Раздел 3)
	подпись, дата	
Мл. науч. сотр.	 _____ 15.12.20	М.А. Манукян (Раздел 3)
	подпись, дата	
Лаборатория радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии		
Зав. отделением, д-р мед. наук,	 _____ 15.12.20	К.В. Завадовский (Раздел 1, 4)
	подпись, дата	
Отделение функциональной и лабораторной диагностики НИИ кардиологии		
Вед. науч. сотр., канд. мед. наук	 _____ 15.12.20	Т.Е. Сулова

Науч. сотр., канд. фарм. наук

\_\_\_\_\_  
подпись, дата

 15.12.20

\_\_\_\_\_  
подпись, дата

(Раздел 3)

А.М. Гусакова  
(Раздел 3)

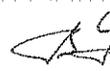
Ст. науч. сотр., канд. мед. наук

 15.12.20

\_\_\_\_\_  
подпись, дата

Т.Р. Рябова  
(Раздел 3)

Отделение рентгеновских и  
томографических методов  
диагностики НИИ кардиологии  
Зав. отделением, д-р мед. наук,  
профессор

 15.11.2020

\_\_\_\_\_  
подпись, дата

В.Ю. Усов  
(Раздел 3)

Науч. сотр., канд. мед. наук

 15.12.2020

\_\_\_\_\_  
подпись, дата

Н.И. Рюмшина  
(Раздел 3)

Нормоконтроль

 15.12.2020

\_\_\_\_\_  
подпись, дата

Л.В. Понгольская

## РЕФЕРАТ

Отчет 70 с., 2 рис., 5 табл., 53 источн.

ХРОНИЧЕСКАЯ ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА, СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИЯ, КОРОНАРНЫЙ РЕЗЕРВ, СОКРАТИТЕЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ, В-ЛИНИИ, КОРОНАРНЫЕ СТЕНОЗЫ, ФРАКЦИОННЫЙ РЕЗЕРВ КРОВОТОКА, КОРОНАРНАЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ, ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ, ТРОМБОАСПИРАЦИЯ, АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ, САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА, НЕФРОПАТИЯ, ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК, РЕНАЛЬНАЯ ДЕНЕРВАЦИЯ, ГИБРИДНАЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА, ЭНДОВАСКУЛЯРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Инновационные технологии мини-инвазивных эндоваскулярных и гибридных вмешательств обладают существенными преимуществами перед традиционной фармакотерапией и хирургией, и предоставляют возможность значительно повысить эффективность и безопасность оказания медицинской помощи, в том числе при болезнях системы кровообращения. Цель данной НИР - разработать комплекс высокотехнологичных методов эндоваскулярного и гибридного лечения сердечно-сосудистых заболеваний по широкому спектру направлений, включающих реваскуляризацию миокарда при хронической ИБС, лечение острого инфаркта миокарда, АГ и СД 2 типа, а также структурной патологии кровообращения.

За 1-й год выполнения темы получены следующие результаты. По направлению «Технология реваскуляризации миокарда у пациентов с пограничными стенозами коронарных артерий на основании оценки коронарного и миокардиального резервов кровотока» разработана методика стресс-эхокардиографии (Стресс-ЭхоКГ) с оценкой коронарного резерва (КР), при которой в качестве стресс-агентов применен аденозинтрифосфат (АТФ) и чреспищеводная электрокардиостимуляция (ЧПЭС) с расчетом нарушений локальной сократимости, оценкой КР, сократительного резерва (СР), В-линий. В исследовании, включавшем 41-го пациента, с параллельными группами стресс-ЭхоКГ с АТФ (n=32; 78%) и ЧПЭС (n=9; 22%) предварительно показано, что стандартная стресс-ЭхоКГ с АТФ и ЧПЭС и стресс-ЭхоКГ, дополненная оценкой КР, СР и В-линий, выполняемая в условиях продолжения приема антиангинальных препаратов, имеет низкую чувствительность и специфичность при диагностике коронарных стенозов  $\geq 50\%$  в передней нисходящей коронарной артерии (ПНА). Стресс-ЭхоКГ с оценкой нарушений локальной сократимости, дополненная определением коронарного резерва, является точным методом диагностики стенозов  $\geq 70\%$  и гемодинамически незначимых (ФРК  $> 0,80$ ) коронарных стенозов.

По направлению «Технология тромбоаспирации и дифференциальной диагностики поражений инфаркт-связанной коронарной артерии у пациентов с острым коронарным синдромом» разработан протокол и другая необходимая документация клинического исследования. Получено одобрение этического комитета. В исследование включено 143 пациента с ИМпST, у 53 была выполнена предварительная тромбоаспирация, 90 пациентов составили контрольную группу, в которой было выполнено прямое стентирование без предварительной тромбоаспирации. В 10 случаях были взяты пробы аспирационного содержимого для последующего анализа.

По направлению «Метод эндоваскулярного лечения нефропатии у пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом с помощью радиочастотной денервации сегментарных ветвей почечной артерии» разработан протокол и другая необходимая документация клинического исследования. Получено одобрение этического комитета. В исследование включено 13 больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа и нефропатией. В группу эндоваскулярного лечения методом радиочастотной денервации сегментарных ветвей почечной артерии - 8 пациентов, в контрольную группу - 5 больных. Шесть месяцев наблюдения закончили 7 пациентов. По результатам предварительного анализа клинических случаев выполнение денервации сегментарных ветвей почечной артерии в дополнение к стандартной фармакотерапии у больных нефропатией на фоне сочетания АГ и СД ассоциируется со стабилизацией почечной функции и отсутствием дальнейшего прогрессирования ХБП в течение 6 мес. на фоне существенного снижения АД, в отличие от пациентов, получавших только стандартную фармакотерапию, у которых наблюдалось явное ухудшение почечной функции.

По направлению «Оптимизированная стратегия гибридной реваскуляризации миокарда у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий» разработан протокол и другая необходимая документация клинического исследования. Получено одобрение этического комитета. Проводится регистрация исследования в международном регистре ClinicalTrials.gov. Осуществляется скрининг пациентов для включения в исследование. По данным ангиографических исследований сформирована выборка в объеме 35 пациентов с многососудистым атеросклерозом коронарных артерий.

В целом, итоги первого года выполнения данной темы свидетельствуют об успешном старте заявленной программы исследований по основным запланированным направлениям: Выполнена предварительная работа по планированию и организации проведения клинических исследований, начат активный набор пациентов в исследования. По ряду направлений получены предварительные результаты, часть из которых была

опубликована в российской и зарубежной печати, в т.ч. в высокорейтинговых научных журналах. Общее количество публикаций - 13, из них в высокорейтинговых журналах - 6.

## СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ.....	2
РЕФЕРАТ.....	5
СОДЕРЖАНИЕ.....	8
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	9
ВВЕДЕНИЕ.....	11
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.....	13
Раздел 1 Технология реваскуляризации миокарда у пациентов с пограничными стенозами коронарных артерий на основании оценки коронарного и миокардиального резервов кровотока.....	13
1.1 Предварительные результаты исследований.....	19
Раздел 2 Технология тромбаспирации и дифференциальной диагностики поражений инфаркт-связанной коронарной артерии у пациентов с острым коронарным синдромом..	23
Раздел 3 Метод эндоваскулярного лечения нефропатии у пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом с помощью радиочастотной денервации сегментарных ветвей почечной артерии.....	35
3.1 Клинический случай 1 (фармакотерапия).....	46
3.2 Клинический случай 2 (фармакотерапия).....	47
3.3 Клинический случай 3 (РДН).....	48
3.4 Клинический случай 2 (РДН).....	49
Раздел 4 Оптимизированная стратегия гибридной реваскуляризации миокарда у пациентов с много-сосудистым поражением коронарных артерий.....	51
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	62
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ СТАТЕЙ в 2020 г. ....	63
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	66

## ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

В настоящем отчете о НИР применяют следующие сокращения и определения:

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АТФ	аденозинтрифосфат
ГКР	гибридная коронарная реваскуляризация
ГЭР	гемодинамическая эффективность реваскуляризации
д/З	дистальный сегмент артерии
ДАД	диастолическое АД
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	искусственная вентиляция лёгких
ИМТ	индекс массы тела
иНЛС	индекс нарушения локальной сократимости
ИО	истинно отрицательные результаты
ИП	истинно положительные результаты
КАГ	коронарная ангиография
КДИ	конечный диастолический индекс
КДО	конечный диастолический объем
КР	коронарный резерв
КСИ	конечный систолический индекс
КСО	конечный систолический объем
КШ	коронарное шунтирование
ЛЖ	левый желудочек
ЛКА	левая коронарная артерия
ЛО	ложноотрицательные результаты
ЛП	ложноположительные результаты
МАССЕ	major adverse cardiac and cerebrovascular events (большие неблагоприятные кардиальные и цереброваскулярные события)
МЖП	межжелудочковая перегородка
МКШ	маммаро-коронарное шунтирование
НЛС	нарушения локальной сократимости
ОА	огибающая артерия
ОПЦ	отрицательная предсказывающая ценность

ПКА	правая коронарная артерия
ПНА	передняя нисходящая коронарная артерия
ППЦ	положительная предсказывающая ценность
РАГ	резистентная артериальная гипертензия
РДН	ренальная денервация
рСКФ	расчетная скорость клубочковой фильтрации
РЧ	радиочастотный
САД	систолическое АД
СД	сахарный диабет
СИ	сердечный индекс
СЛП	стент с лекарственным покрытием
СМАД	суточное мониторирование АД
СО	сердечный объем
СР	сократительный резерв
Стресс- ЭхоКГ	стресс-эхокардиография
СТТГ	стандартный тест толерантности к глюкозе
ТТЭхоКГ	трансторакальная эхокардиография
УИ	ударный индекс
УО	ударный объем
ФВ	фракция выброса
ФРК	фракционный резерв кровотока
ХБП	хроническая болезнь почек
ЧКВ	чрескожное коронарное вмешательство
ЧПЭС	чреспищеводная электрокардиостимуляция
ЧСС	число сердечных сокращений
эИРК	электронная индивидуальная регистрационная карта
ЭКГ	электрокардиограмма
iFR	взвешенное среднее значение (instantaneous wave free ratio)

## ВВЕДЕНИЕ

Развитие инновационных технологий мини-инвазивного катетерного лечения является одним из наиболее перспективных направлений современной медицины, в полной мере соответствующим стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 г. Катетерные технологии позволяют проводить вмешательства с хирургической точностью, но без обширных операционных травм, свойственных традиционной хирургии или множественных побочных эффектов, неизбежных при системной фармакотерапии, вследствие чего способны обеспечить существенный прорыв в лечении многих заболеваний. Разработка и внедрение новых высокотехнологичных эндоваскулярных и гибридных вмешательств с использованием катетерных технологий позволит значительно повысить эффективность и безопасность оказания медицинской помощи по многим направлениям медицины, в том числе при болезнях системы кровообращения. В рамках данной темы НИР планируется развитие новых методов высокотехнологичного катетерного лечения по целому спектру направлений, включающему стратегии реваскуляризации миокарда на основе оценки интракоронарной гемодинамики, эндоваскулярное лечение болезней, вызываемых хронической гиперактивацией симпатической системы (артериальной гипертонии, сахарного диабета, хронической болезни почек), гибридные вмешательства при многососудистом атеросклерозе коронарных артерий, структурной патологии аорты, мининвазивную транскатетерную имплантацию клапанов, а также диагностики и лечения врожденных аномалий кровообращения у детей.

В настоящее время убедительно показано, что эффективная реваскуляризация миокарда при обструктивном атеросклерозе коронарных артерий возможна только с учетом функциональной значимости имеющихся анатомических поражений коронарного русла. Существующий стандарт - неинвазивные тесты ишемии миокарда: ВЭМ, стресс-эхокардиография и перфузионная сцинтиграфия миокарда часто невыполнимы или неинформативны, требуют значительного времени, и не обеспечивают дифференцированную оценку сложных поражений, например, каскадных или бифуркационных стенозов. В то же время точная и высоко-дифференцированная оценка физиологической значимости стенозов коронарных артерий может быть выполнена методами инвазивной диагностики непосредственно при проведении вмешательства, что позволяет значительно сократить сроки и объем обследования, а также существенно улучшить исходы лечения. Транскатетерная тромбаспирация и имплантация стентов при тромботической окклюзии коронарной артерии позволяет радикально улучшить исходы инфаркта миокарда.

Эндоваскулярные технологии также способны обеспечить прорыв в решении проблемы лечения АГ, эффективность которого сегодня не превышает 50%. Эндоваскулярная радиочастотная абляция периваскулярных симпатических нервов позволяет добиться эффективного контроля артериальной гипертензии и предупредить поражение органов-мишеней в самых сложных случаях, в т.ч. при резистентности к фармакологическим препаратам и сочетании с сахарным диабетом, при котором данное вмешательство также оказывает гипогликемическое действие.

Решение части задач при хирургическом лечении заболеваний сердца, например, гибридная реваскуляризация с мини-инвазивным мамаро-коронарным шунтированием и стентированием поражений правой и огибающей артерий у пациентов с много-многососудистым атеросклерозом коронарных артерий, гибридное лечение аневризм/диссекций аорты с хирургическим протезированием дуги аорты, проксимальной части грудного отдела и эндоваскулярным стентированием более дистальных отделов аорты, транскатетерное трансапикальное протезирование клапанов значительно снижает травматичность вмешательства, время ИВЛ, длительность реабилитации, расширяет возможности проведения лечения у ослабленных пациентов, лиц старшего возраста, пациентов с высоким хирургическим риском. Катетерные технологии также потенциально способны уменьшить объем/травматичность хирургического лечения врожденных аномалий кровообращения (закрытие перегородочных дефектов, стентирование артериального Боталлова протока при гипоплазии левых отделов сердца, протезирование клапана легочной артерии и т.д.).

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### Раздел 1 Технология реваскуляризации миокарда у пациентов с пограничными стенозами коронарных артерий на основании оценки коронарного и миокардиального резервов кровотока

Актуальность проблемы. Хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущей причиной смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в мире и России [1]. Основой улучшения прогноза больных является ранняя диагностика заболевания и своевременная реваскуляризация миокарда в группе высокого риска посредством чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и аортокоронарного шунтирования [2]. Однако ЧКВ, выполненные при стабильных (хронических) коронарных синдромах (ХКС) на основании анатомического подхода, при котором в расчет принимается только ангиографическая степень стенозирования магистральных коронарных артерий без учета их функционального состояния, не оказывают существенного влияния на прогноз [3, 4]. Так, по данным исследований COURAGE и ORBITA, стентирование коронарных артерий, проведенных на основании только ангиографических находок, не снижает частоту развития больших коронарных событий (смерти и инфаркта миокарда) и не улучшает переносимость физических нагрузок по сравнению с оптимальной лекарственной терапией [3, 4]. Это объясняется тем, что даже стенозы более 90% в отдельных случаях не являются гемодинамически значимыми, то есть не сопровождаются снижением давления и/или объема кровотока дистальнее уровня поражения и не приводят к развитию ишемии миокарда в бассейне кровоснабжаемой артерии, среди пограничных стенозов (50-90%) гемодинамическую значимость демонстрируют не более половины сужений (46-52%) [5].

В настоящее время «золотым» стандартом диагностики гемодинамически значимых стенозов является интракоронарное определение фракционного резерва кровотока (ФРК), рассчитываемого на пике гиперемии как отношение уровня среднего давления в исследуемой артерии дистальнее стеноза к среднему давлению в аорте [6-10]. В отличие от анатомического подхода, стратегия коронарного стентирования, основанная не только на данных ангиографии, но и на выявлении сниженного  $\leq 0,80$  уровня ФРК в пораженной артерии демонстрирует преимущества перед стратегией стентирования, основанной только на данных ангиографии [6]. Так, по данным исследования FAME, она позволяет не только уменьшить количество использованных стентов ( $2,7 \pm 1,2$  и  $1,9 \pm 1,3$ , соответственно;  $p < 0,001$ ), но и улучшить однолетний прогноз, включающий комбинированную частоту инфаркта миокарда, сердечной смерти и повторной реваскуляризации миокарда (18,3% и 13,2%, группы с ангиографией и ангиографией+КР,

соответственно;  $p=0,02$ ). В исследовании FAME2 среди 888 лиц, у которых, по данным оценки фракционного КР, хотя бы один из стенозов был гемодинамически значимым ( $\leq 0,80$ ), выбор тактики лечения в виде стентирования с последующей оптимальной медикаментозной терапией продемонстрировал существенное преимущество перед оптимальной медикаментозной терапией. Это проявлялось четырехкратным снижением частоты развития сердечных событий при проспективном наблюдении (с 12,7% до 4,3%;  $p<0,001$ ), прежде всего за счет частоты экстренной реваскуляризации (11,1% до 1,6%;  $p<0,001$ ) [7].

Оценка функции коронарных артерий приобретает особую актуальность в спорных клинических ситуациях, в частности при диссоциации клинических и ангиографических данных, сочетанных микрососудистых изменениях при коморбидности и у пациентов, получающих антиангинальную терапию [11-13]. Вместе с тем, оценка ФРК имеет высокую стоимость, несет риски инвазивного вмешательства и значительной лучевой нагрузки (рентгеновское излучение).

В настоящее время неинвазивные визуализирующие стресс-методы (стресс-эхокардиография (Стресс-ЭхоКГ), нагрузочная однофотонная эмиссионная томография (ОФЭКТ), нагрузочная магнитно-резонансная томография (МРТ) и нагрузочная позитронная эмиссионная томография (ПЭТ)) рекомендованы в качестве методов первой линии диагностики ХКС у первичных больных с умеренной претестовой вероятностью заболевания ( $>15\%$ ) и пограничными коронарными стенозами [10, 13, 14]. Диагностика базируется на выявлении нарушений движения стенки, перфузии или метаболизма, которые отражают появление ишемии миокарда в бассейне стеноз-связанной артерии. Чувствительность и специфичность методов при диагностике стенозов  $>50\%$ , достигает 72-79% и 92-95%, соответственно [13], однако большинство валидизирующих исследований выполнено до 2005 года, данных о чувствительности и специфичности стресс-тестов в современной популяции пациентов нет. Показана также хорошая взаимосвязь уровня ФРК с размером дефекта перфузии при стресс-ОФЭКТ и стресс-ПЭТ [15], однако существенным ограничением методов является достаточно высокая лучевая нагрузка на пациента и недостаточное число центров, оснащенных эмиссионными томографами.

Недавно стандартная трансторакальная эхокардиография (ТТЭхоКГ) с использованием технологии второй тканевой гармоники показала хорошие возможности в оценке кровотока в дистальных отделах ПНА с оценкой коронарного резерва (КР) [16, 17], в т.ч. при динамической оценке эффекта стентирования сосуда [18, 19]. В мировой литературе имеются сведения о том, что уровень КР при Стресс-ЭхоКГ с аденозином

тесно связан с уровнем КР при интракоронарной доплерографии и флоуметрии, также есть единичные сообщения о том, что уровень КР хорошо отражает уровень ФРК при тесте с аденозином [20, 21]. Однако отсутствуют сведения о возможности использования ЧПЭС, как одного из самых чувствительных стресс-агентов, и аденозинтрифосфата (АТФ), как стресс-агента, замещающего дипиридабол и аденозин (не зарегистрированы в парентеральной форме в России) для оценки КР. Не разработана методика исследования, нет данных о чувствительности и специфичности методов в современной группе больных. Не проведена валидизация уровня КР при стресс-эхокардиографии с ЧПЭС и АТФ по отношению к эталонному методу ФРК. Нет сведений об эффективности реваскуляризации ПНА, выполненной на основании неинвазивного определения КР с использованием АТФ и ЧПЭС, и последующем прогнозе больных.

Обобщая все вышеизложенное, основная цель исследования была сформулирована следующим образом: определить новые неинвазивные ультразвуковые маркеры гемодинамически значимых коронарных стенозов у больных с претестовой вероятностью ишемической болезни сердца  $>15\%$  и пограничными коронарными стенозами, обладающие лучшей диагностической и/или прогностической точностью в сравнении с существующими показателями стресс-эхокардиографии, и разработать на их основе технологию реваскуляризации передней нисходящей коронарной артерии.

Задачи исследования:

1. Разработать методику стресс-эхокардиографии с оценкой коронарного резерва, при которой в качестве стресс-агентов применен АТФ и ЧПЭС.
2. Сопоставить уровень коронарного резерва при стресс-эхокардиографии с ЧПЭС и АТФ с уровнем ФРК.
3. Определить диагностическую значимость стандартных показателей и показателя КР в ПНА при стресс-эхокардиографии с ЧПЭС и АТФ при выявлении анатомически ( $>50\%$  по диаметру) и гемодинамически ( $\text{ФРК} \leq 0,80$ ) значимых стенозов ПНА.
4. Оценить дополнительную диагностическую значимость оценки КР в ПНА при стресс-эхокардиографии с ЧПЭС и АТФ, добавленных к стандартным показателям стресс-ЭхоКГ, при выявлении анатомически и гемодинамически значимых стенозов ПНА.
5. Оценить прогностическую значимость оценки КР в ПНА при стресс-эхокардиографии с ЧПЭС и аденозином изолированно и в дополнение к стандартным показателям стресс-ЭхоКГ у лиц с претестовой вероятностью ИБС  $>15\%$  и пограничными коронарными стенозами.
6. Определить значение КР в ПНА, оцененного при стресс-эхокардиографии с ЧПЭС и аденозином, способного выступить предиктором гемодинамически значимых

коронарных стенозов сосуда, неблагоприятного прогноза и основанием для проведения реваскуляризации миокарда.

Проект направлен на поиск недорогого, не с лучевой нагрузки и валидизированного путем сравнения с уровнем ФРК способа, позволяющего выявлять гемодинамически значимые стенозы ПНА и проводить адресную реваскуляризацию миокарда бассейна этой артерии.

В течение 2020 года была решена задача 1 и выполнен набор половины материала по задачам 3-4 по группе сравнения Стресс-ЭхоКГ и коронарной ангиографии, из них в подгруппу сравнения Стресс-ЭхоКГ и оценки ФРК для решения задачи 2 и второй части задач 3, 4 включено 12 пациентов.

#### Материал и методы исследования

Популяция исследования. Исследование выполнено на базе отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии Томского НИМЦ и включало 41 пациента (средний возраст  $60,2 \pm 9,6$  лет, 25 мужчин (59,5%), 16 женщин (40,5%)). Исследование проведено в полном соответствии с принципами Хельсинской декларации и одобрено Комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

В основную группу (больных ИБС) включали лиц, имеющих: 1) возраст 18-70 лет; 2) боль в левой половине грудной клетки по типу стенокардии напряжения, вероятной стенокардии или безболевою ишемию миокарда; 3) регулярный синусовый ритм; 4) запланированную на ближайшую 1 неделю коронарную ангиографию (КАГ). Критериями исключения были: 1) клинические признаки недостаточности кровообращения > I функционального класса, I класса по классификации NYHA и фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) <50%; 2) артериальная гипертензия >II степени; 4) инсулин-зависимый сахарный диабет; 5) кардиомиопатия; 6) клапанные поражения сердца; 7) острый коронарный синдром; 8) острый Q-инфаркт миокарда давностью <3 месяцев; 9) острое нарушение мозгового кровообращения любой давности в анамнезе; 10) любые предшествующие кардиохирургические и аритмологические открытые и транскатетерные вмешательства на сердце и сосудах; 11) заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие пребыванию в положении на левом боку; 12) нервно-психические заболевания, затрудняющие контакт с врачом.

#### Дизайн исследования

Исследование было выполнено в 4 этапа:

1 этап – отбор больных – заключался в определении соответствия включаемых лиц основным критериям включения и исключения на основании данных клинического обследования, включавшего:

–регистрация ЭКГ в 12 общепринятых отведениях с помощью 6/12 канального электрокардиографа Fukuda Denshi (Fukuda, Япония), Nihon Cohden 1500 (Nihon Cohden, Япония);

–трехкратная регистрация артериального давления (АД) с интервалом в 5-10 минут в положении сидя по методу Н.С. Короткова;

–оценка роста, веса, расчет индекса массы (ИМТ) тела по формуле:  $\text{ИМТ, кг/м}^2 = \text{вес/рост}^2$ . Критерием ожирения служил  $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ .

–определение уровня глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой, высокой плотности и их соотношения. Критерием гипергликемии служил уровень глюкозы  $>6,1 \text{ ммоль/л}$ , дислипидемии – уровень общего холестерина  $>5,5 \text{ ммоль/л}$  и/или холестерина липопротеидов низкой плотности  $>3,5 \text{ ммоль/л}$ .

–ТТЭхоКГ с расчетом фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), размеров и объемов полостей, оценкой структуры и функции клапанов сердца, массы миокарда ЛЖ, нарушений локальной сократимости (НЛС).

ультразвуковое исследование периферических артерий с помощью ультразвуковой диагностической системы IE33 xMatrix (Philips, Нидерланды) линейным датчиком 5-12 МГц с оценкой состояния стенки артерий, наличия, локализации, эхоморфоструктуры атеросклеротических бляшек и выраженности стенозирования

2 этап – рандомизация пациентов в группы АТФ и ЧПЭС.

3 этап - регистрация и анализ данных стресс-эхокардиографии с АТФ или ЧПЭС с визуальной оценкой нарушений локальной сократимости (НЛС), расчетом индекса НЛС (ИНЛС) и определением коронарного резерва в ПНА.

4 этап - регистрация и анализ данных рентгенконтрастной селективной коронарной ангиографии (КАГ) с определением ФРК у части больных.

Стресс-эхокардиография. Стресс-ЭхоКГ с аденозином была выполнена у 32 пациентов; (78%) ЧПЭС - у 9 (22%). Исследование выполняли за 1-7 дней до КАГ на ультразвуковых диагностических системах Vivid 9 (GE Healthcare, США) и Vivid 7 Dimension (GE Healthcare, США) с помощью широкополосных датчиков M3S (1,7-3,4 МГц) и M4S (1,5-4,3 МГц) и режима второй тканевой гармоники без эхоконтрастного усиления сигнала. В качестве стресс-агента использовали АТФ в виде инфузии 140 мг/кг/мин в течение 6 минут. При отрицательных результатах теста и отсутствии противопоказаний дополнительно инфузировали атропин в дозе 1 мг (0,1%-ного раствора

1 мл внутривенно струйно) (Pisano E. и соавт., 1999). В качестве альтернативного стресс-теста использовали ЧПЭС. Стимуляцию проводили, начиная с частоты, на 10% превышающей частоту спонтанного ритма. Далее повышали частоту стимуляции каждые 2 минуты в интервале 100-120-140-субмаксимальная ЧСС с перерывом между этапами в одну минуту. У всех пациентов в исходном состоянии и на пике нагрузки регистрировали артериальное давление, ЧСС, ЭКГ, эхокардиограмму в апикальной двух-, четырех и пятикамерной позициях, спектр коронарного кровотока в дистальных отделах ПНА. Анализировали показатели глобальной и региональной сократимости, индекс нарушений локальной сократимости (иНЛС), число В-линий, пиковую скорость кровотока ( $V_p$ ) в дистальной трети передней нисходящей артерии (ПНА). Сократительный резерв (СР) оценивали как отношение систолического артериального давления (САД) к конечному систолическому индексу (КСИ) на пике нагрузки и в покое. КР рассчитывали как отношение  $V_p$  гиперемической к  $V_p$  базальной. Критериями положительного теста были: типичная стенокардия, депрессия сегмента ST  $>1$  мм, появление зоны с НЛС (не менее 2 сегментов), значение КР  $<2,0$ , СР  $<1,1$ , прирост числа В-линий на нагрузке  $\geq 2$ .

#### Рентгенконтрастная селективная левая и правая коронарная ангиография

Коронарная ангиография являлась основным референсным методом и была выполнена всем больным ( $n=41$ ). Селективная левая и правая количественная коронарная ангиография была проведена на ангиографической системе Axiom Artis (Siemens; Erlangen, Germany) с использованием стандартных лучевого (в 95% случаев) или бедренного (в 5% случаев) доступов. Оценивали сужение артерий по диаметру. Анатомически значимыми считали стенозы более 50%. Определение ФРК осуществляли с помощью консоли ILUMIEN (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) и проводников (0,014 дюймов) с датчиком давления Aeris (St. Jude Medical). После интракоронарного введения 100 мкг нитроглицерина определяли базовое среднее давление в устье КА и на 0,5-2 см дистальнее стеноза. При наличии каскадных стенозов оценку ФРК проводили дистальнее зоны дистального стеноза. Повторное измерение интракоронарного давления проводили на пике внутривенной инфузии АФТ 140 мкг/кг/мин, выполняемой в течение 6 мин. ФРК рассчитывали как отношение среднего интракоронарного давления в устье коронарной артерии к давлению дистальнее стеноза на пике нагрузки. Значения ФРК  $\leq 0.80$  считали признаком гемодинамически значимого коронарного стеноза

#### Статистический анализ

Статистический анализ проведен с помощью пакета программ "Statistica for Windows", 10.0 (StatSoft, USA). Для оценки нормальности распределения использовались критерии Shapiro-Wilk и Lilliefors. В зависимости от нормальности распределения данные

представлены как среднее значение и стандартное отклонение от среднего ( $M \pm SD$ ) при нормальном распределении или медиана (25-75%-тили). Дихотомические и порядковые качественные данные выражены в виде частот ( $n$ ) и долей (%). При нормальном распределении для сравнения групп применялся Student's t-test, при распределении, не подчинявшемся нормальному закону – Mann-Whitney U test. Для оценки зависимых переменных использовался Wilcoxon test. Для определения диагностической точности использовали ROC-анализ. Различия считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ . Расчет 95%-ного доверительного интервала, чувствительности, специфичности, положительной (ППЦ), отрицательной предсказывающей ценности (ОПЦ) и диагностической точности метода ТТЭхоКГ проводили с использованием стандартных формул[22]

### **1.1 Предварительные результаты исследований**

Основные параметры стресс-ЭхоКГ больных со стенозами  $\geq 50\%$  и  $< 50\%$  представлены в таблице 1. Статистически значимых отличий для СР, В-линий, КР, НЛС в группах со стенозами  $\geq 50\%$  и  $< 50\%$  не выявлено. Ни один из признаков не показал необходимой точности при диагностике стенозов  $\geq 50\%$  по данным ROC-анализа (все -  $p > 0,05$ ), а площадь под кривой для комбинации признаков НЛС + КР составила:  $AUC=0,57$ ,  $CI=0,42-0,73$  ( $p=0,4$ ), для комбинации иНЛС+КР+В-линии+СР:  $AUC=0,527$ ,  $CI=0,37-0,69$  ( $p=0,7$ ). При повышении критерия стенозов до 70% комбинация иНЛС+КР показала удовлетворительные значения площади под кривой ( $AUC=0,679$ ,  $CI=0,53-0,83$ ,  $p=0,03$ ) (рисунок 1).

В группе из 12 больных, у которых было выполнено исследование ФРК, медианное значение процента стенозирования при КАГ составило 70,0 (IQR 35,0;70,0), ФРК 0,83 (0,77;0,86), иНЛС 1,0 (1,0;1,18), КР в ПНА 2,05 (1,69;2,37) (таблица 2). Десять из 12 (83%) пациентов имели пограничный стеноз ПНА (50-90%), 2 из 10 – незначительный стеноз ( $< 50\%$ ). Только 3 из 10 пациентов со стенозом ПНА 50-90% демонстрировали снижение ФРК, остальные 7 и все больные с незначительными стенозами (75%) имели нормальный уровень показателя. Конкордантные результаты были получены для КАГ и ФРК в 7 из 12 (58%) случаев, для иНЛС и ФРК в 7 из 12 (58%), случаев, для КР и ФРК в 8 из 12 (66%) случаев. Только отрицательный результат комбинации иНЛС+КР гарантировал, что ФРК будет нормальным (100% конкордантные результаты).

Таблица 1 – Показатели системной, сердечной и коронарной гемодинамики при стресс-ЭхоКГ

Показатель	Состояние	Стеноз <50% (n=17)	Стеноз >50% (n=24)	p
ЧСС, уд/мин	1	65,4±9,9	63,1±7,9	0,48
	2	111,6±35,2	91,8±18,2	0,10
САД, мм рт.ст.	1	133,2±23,9	129,9±20,7	0,78
	2	129,2±24,8	122,8±21,6	0,33
ДАД, мм рт.ст.	1	76,9±12,3	77,6±11,3	0,96
	2	79,4±23,1	75,7±20,2	0,72
КДИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	1	43,6±11,1	45,8±7,9	0,20
	2	36,1±10,9	44,3±9,5	0,03
КСИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	1	14,6±6,1	15,6±4,3	0,21
	2	10,9±4,0	13,7±4,8	0,06
ФВ ЛЖ, %	1	67,2±5,8	66,2±4,8	0,40
	2	69,8±5,5	69,5±6,3	0,97
иНЛС, усл. ед.	1	1,0±0,0	1,1±0,1	0,03
	2	1,0±0,1	1,1±0,1	0,16
В-линии, шт.	1	0,4±0,7	0,3±0,6	0,83
	2	0,7±1,5	0,6±1,1	0,99
КР	2			

Примечание - 1 – покой, 2 – пик стресс-теста, ЧСС – частота сердечных сокращений, САД и ДАД – систолическое и диастолическое артериальное давление, КСИ и КДИ – конечный систолический и диастолический индексы, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

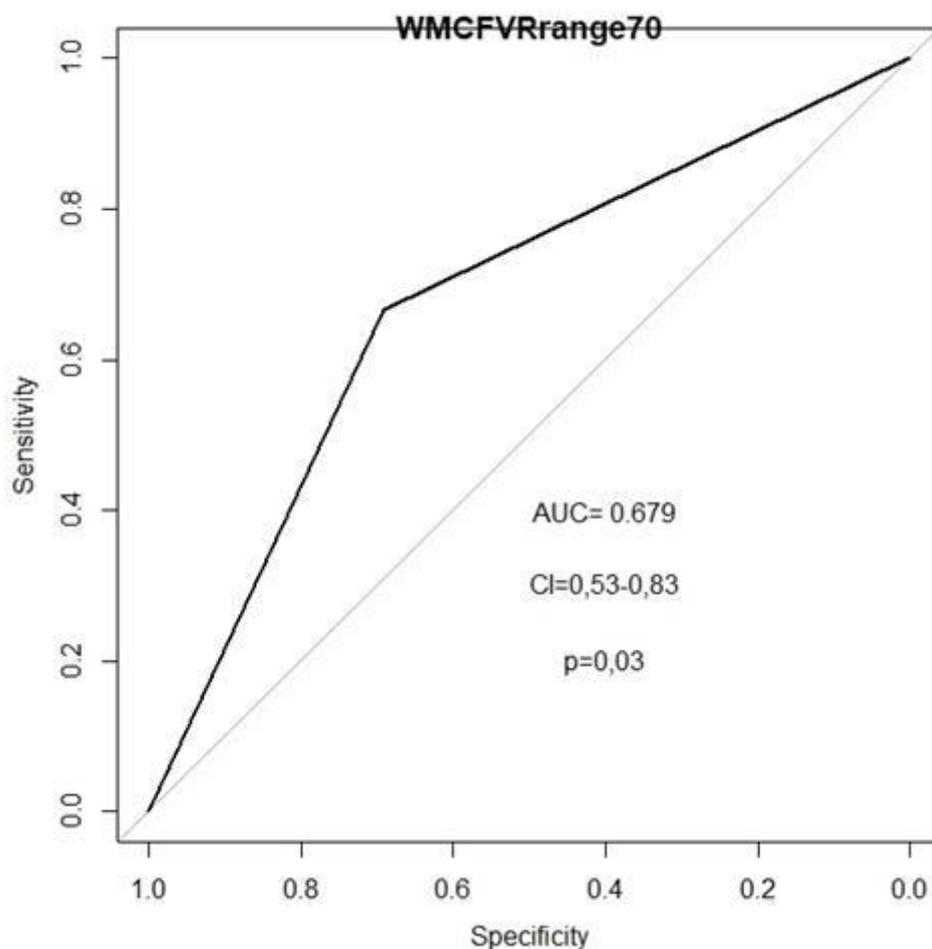


Рисунок 1 – Диагностическая точность комбинированного показателя иНЛС + КР в ПНА при диагностике стенозов  $\geq 70\%$

Таблица 2 – Данные индивидуального анализа сравнения 5 стеноза ПНА при КАГ, иНЛС, КР в ПНА и ФРК в ПНА

№ пациента	Стеноз, %, КАГ	ФРК	иНЛС	КР
1	30	0,92	1	2,4
2	70	0,85	1	2,32
3	20	0,86	1	2,04
4	40	0,84	1	1,6
5	30	0,80	1,18	3,38
6	75	0,72	1,24	1,93
7	70	0,81	0	1,78
8	70	0,86	1,18	1,41
9	70	0,91	1,18	2,35
10	75	0,82	1	2,06
11	70	0,73	1	1,56
12	60	0,62	1	3,07

Примечание - Серый цвет – норма по данным соответствующего метода оценки, оранжевый – патологический уровень.

Выводы:

1. Стандартная стресс-эхокардиография и стресс-ЭхоКГ, дополненная оценкой коронарного резерва, сократительного резерва и В-линий, выполняемая в условиях продолжения приема антиангинальных препаратов в сложной диагностической группе больных имеет невысокую чувствительность и специфичность при диагностике коронарных стенозов  $\geq 50\%$ .

2. Стандартное стресс-эхокардиографическое исследование, дополненное определением коронарного резерва, является точным методом диагностики стенозов  $\geq 70\%$  и гемодинамически незначимых (ФРК  $> 0,80$ ) коронарных стенозов.

## **Раздел 2 Технология тромбаспирации и дифференциальной диагностики поражений инфаркт-связанной коронарной артерии у пациентов с острым коронарным синдромом**

Актуальность. Разрыв атеросклеротической бляшки с последующим тромбообразованием и окклюзией сосуда является основным механизмом острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST). Быстрое восстановление коронарного кровотока позволяет спасти миокард от необратимого повреждения. Первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) по сравнению с тромболитической терапией обеспечивает более быстрое разрешение симптомов, снижение сегмента ST и сопровождается более низкой частотой повторного инфаркта и повторной окклюзии [23]. Однако, механическое воздействие при стентировании приводит к дезинтеграции тромботической окклюзии и эмболизации дистального русла фрагментами тромба и бляшки. Содержащиеся в них тромбоциты, эритроциты, фибрин, воспалительные клетки и тканевые факторы запускают в дополнение к механической эмболизации местный воспалительный и сосудосуживающий ответ, что в совокупности способно заблокировать перфузию миокарда уже на уровне дистального русла (феномен no re-flow), что сопровождается высокой частотой неблагоприятных исходов [24]. Таким образом, реальное преимущество ЧКВ перед тромболитисом может быть только при эффективном предотвращении дистальной эмболизации. Фармакологические методы решения этой проблемы, такие как системная инфузия ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa, внутрикоронарная инфузия вазодилататоров и антитромботических/тромболитических препаратов в большинстве случаев оказались неэффективными. В качестве альтернативного решения был предложен метод аспирационной тромбэктомии, с помощью которой интракоронарный тромб физически удаляется из коронарного русла полностью или частично, в т.ч. с частью атеросклеротической бляшки, что предполагает радикальное снижение интенсивности дистальной эмболизации. Однако, ожидаемый положительный эффект аспирационной тромбэктомии не удалось продемонстрировать в рандомизированных контролируемых исследованиях [25].

Причиной нейтральных результатов клинических исследований по механической (аспирационной) тромбэктомии мог стать тот факт, что в этих исследованиях в качестве эффективной тромбэктомии учитывались все случаи успешного прохождения катетера за уровень тромботической окклюзии и восстановления кровотока до ТИМІ II/III. При этом, значительная часть этих случаев не сопровождалась фактической экстракцией тромба или его части. Кровоток в этих случаях, очевидно, восстанавливался за счет разрушения

тромба и смещения его мелких частей в дистальное русло, т.е. без фактического предотвращения дистальной эмболизации. Соответственно, первоначально полученный кровоток мог значительно уменьшиться или даже прекратиться по мере развития микроэмболизации и ее последствий в виде воспаления и вазоконстрикции. Таким образом, в этих исследованиях реальная частота успешной тромбэктомии с фактической экстракцией существенной части тромба из коронарного русла могла быть значительно меньше, а присутствие значительного количества случаев неэффективного удаления тромба вполне способно объяснить отсутствие значимых различий между группой тромбэктомии и прямого стентирования.

Причинами неудачи экстракции тромба из коронарного русла могут быть преимущественно хронический атеросклеротический характер сужения коронарной артерии и, относительно малый тромботический компонент окклюзии, косвенным признаком такой ситуации может быть наличие ретроградного заполнения окклюзированной артерии, свидетельствующий о медленном предшествующем процессе стенозирования, при котором успел развиться коллатеральный кровоток. Другой важной причиной может быть несоответствие направления дистальной части/среза аспирационного катетера оси тромба в результате значительного изгиба/извитости артерии или отклонении эксцентрично расположенным проводником. При расположении конечной части катетера под углом к тромбированному участку артерии, отрицательное давление прилагается в большей степени к прилежащей стенке артерии и в меньшей степени - к тромбу. Также эффективность тромбэктомии, очевидно, может зависеть от близости расположения тромба к устью сосуда и анатомической сложности доступа к тромбированному сегменту.

Основные механизмы развития и формирования уязвимой атеросклеротической бляшки и тромбоза коронарной артерии связаны также с вовлечением медиаторов воспаления, процессами апоптоза и некроза, пролиферацией гладкомышечных клеток (ГМК). Есть факторы, которые вовлечены в рекрутирование моноцитов, сюда относятся и окружающая их среда, и специфические факторы роста, и факторы дифференцировки, сигнальные пути и факторы транскрипции. Дальнейшая дифференцировка может быть индуцирована посредством макрофагального колониестимулирующего фактора (М-КСФ) или гранулоцитарного макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ). Сложные взаимодействия между всеми звеньями процесса образования бляшки приводят к ее гетерогенной морфологии и разным клиническим исходам. Большинство бляшек остаются бессимптомными, некоторые - обструктивными (стенокардия напряжения), другие приводят к тромбозу при остром коронарном синдроме. ЛПНП вызывают

атеросклероз путем аккумуляции в интиме артерии, где они подвергаются окислению и агрегации [26]. Измененные ЛПНП выступают в роли стимуляторов внутреннего иммунного ответа. ЛПНП стимулируют эндотелиальные клетки и ГМК к экспрессии молекул адгезии на своей поверхности для привлечения макрофагов способных к экспрессии нескольких фенотипов, которые вызывают разнообразные эффекты при формировании бляшки [27].

Для выявления бляшек, имеющих риск тромбоза в последующем, необходимо принимать во внимание патологические особенности уязвимых бляшек [28]. Стоит отметить, что наличие тромбоза не означает развитие острого коронарного синдрома. Множество эрозированных и разорвавшихся бляшек являются асимптомными в краткосрочной перспективе, хотя и приводят к постепенному сужению просвета артерии [29].

Уязвимой бляшкой считается фиброатерома с тонкой покрышкой, большим некротическим ядром и макрофагальной инфильтрацией в покрышке [30]. Другими особенностями уязвимой бляшки являются большой размер бляшки, неореваскуляризация, кровоизлияние в бляшке и воспаление в адвентиции [31]. Механизм тромбоза при эрозии бляшки является наиболее важным нерешенным вопросом в исследовании атеросклероза. Эндотелий под тромбом обычно отсутствует, но никаких явных морфологических особенностей бляшки не выявлено. Эрозированные и тромбированные бляшки, являющиеся причиной внезапной сердечной смерти, редко кальцинированы, часто связаны с ремоделированием и менее подвержены воспалению, нежели разорвавшиеся бляшки [32]. Вазоспазм был предложен в качестве причины повреждения эндотелия и последующего тромбоза [33]. Согласно с гипотезой вазоспазма, эрозированные бляшки как правило имеют неповрежденную внутреннюю и наружную эластическую мембрану, а также хорошо развитый слой меди с сокращающимися ГМК, в отличие от бляшек с разрывом [34]. Разрыв атеросклеротической бляшки служит триггером агрегации тромбоцитов и увеличения образования фибрина [35]. Нейтрофилы и моноциты мигрируют в очаг тромбоза через 3 часа от начала симптомов. Через 6 часов значительно увеличивается инфильтрация Т-клетками [36]. Знания о составе воспалительных клеток в тромбе представляют большой интерес, так как известно, что воспалительные клетки играют роль в формировании и разрешении венозных тромбозов [37], но их роль в развитии артериальных тромбозов не достаточно изучена. В работе W. Fuijkschot и соавт. (2017) проанализировано содержание воспалительных клеток в тромбе у пациентов с острым коронарным синдромом в зависимости от давности тромбоза. Авторы пришли к выводу о том, что в свежих тромбах

преобладают нейтрофилы, в то время как моноциты и макрофаги были обнаружены преимущественно в лизированных тромбах. Также в работе было показано, что у пациентов моложе 50 лет в тромбе содержалось значительно большее количество нейтрофилов и моноцитов по сравнению с пациентами старше 50 лет, вне зависимости от давности наступления тромбоза [38].

Таким образом, можно обоснованно предположить, что изучение влияния вышеуказанных клинических и процедурных факторов, а также системного и локального воспаления на успех тромбоаспирации способно обеспечить существенную оптимизацию данного метода лечения и значительное повышение эффективности лечения ИМпСТ.

#### Цель работы

Разработать новую медицинскую технологию тромбоаспирации и дифференциальной диагностики поражений инфаркт-связанной коронарной артерии у пациентов с острым коронарным синдромом.

#### Задачи исследования

1. Сравнить исходы лечения ОКС с подъемом сегмента ST методом первичной ЧКВ при эффективной тромбоаспирации, подтверждаемой наличием атеротромботического содержимого в аспирате, с неудачей аспирации атеротромботического материала и при ЧКВ с прямым стентированием без предварительной тромбоаспирации.
2. Определить вклад воспалительного процесса в формирование уязвимой атеросклеротической бляшки и тромбоза коронарной артерии, а также в успех аспирационной тромбэктомии.
3. Выявить клинические и лабораторные предикторы развития уязвимой атеросклеротической бляшки и тромбоза коронарной артерии.
4. Оценить зависимость успеха тромбоаспирации, подтверждаемого наличием атеротромботического содержимого в аспирате, от присутствия коллатерального кровотока с ретроградным заполнением ниже уровня окклюзии, несоответствия направления конечной части/среза аспирационного катетера оси тромбированного сегмента артерии, расположения тромба в устье артерии/ветви, анатомической сложности доступа к тромбированному сегменту и величины подъема сегмента ST.
5. Разработать новую медицинскую технологию тромбоаспирации для лечения ОКС с подъемом сегмента ST на основе оптимизации анатомических(ангиографических) и клинических показаний/противопоказаний, методических приемов и использования инструментария для выполнения процедуры.
6. Оценить эффективность и безопасность новой стратегии оптимизированной тромбоаспирации в сравнении со стратегией прямого стентирования для лечения



5. Эффективность тромбоаспирации зависит от анатомической сложности доступа к тромбированному сегменту.
6. Эффективность тромбоаспирации зависит от величины подъема сегмента ST.
7. Использование комплекса критериев, основанных на зависимости успеха тромбоаспирации от анатомических и клинических факторов позволяет оптимизировать стратегию тромбоаспирации при первичной ЧКВ у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST. .

Дизайн исследования:

Проспективное клиническое наблюдение

Группы сравнения:

1. Пациенты с ОКС с подъемом сегмента ST, подвергнутые ЧКВ с предварительной стандартной тромбоаспирацией
  - 1) Подгруппа с эффективной тромбоаспирацией, подтверждаемой наличием атеротромботического содержимого в аспирате.
  - 2) Подгруппа с неудачей аспирации атеротромботического содержимого.
2. Пациенты с ОКС и подъемом сегмента ST, перенёвшие ЧКВ с оптимизированной предварительной тромбоаспирацией.
3. Пациенты с ОКС с подъемом сегмента ST, подвергнутые ЧКВ с прямым стентированием без предварительной тромбоаспирации.

Популяция исследования:

Исходную популяцию для отбора участников исследования составят пациенты НИИ кардиологии, поступившие с диагнозом ОКС.

Критерии включения:

1. Мужчины и женщины старше 40 лет с наличием признаков ОКС с подъемом ST поступившие в первые сутки от начала симптомов;
2. Подписанное информированное согласие на выполнение КАГ и рентген-хирургической операции тромбоаспирации и стентирования КА.

Критерии исключения:

1. Беременные или женщины детородного возраста, планирующие беременность на время проведения исследования;
2. Недееспособные пациенты по психо-неврологическим состояниям;
3. Пациенты, имеющие известные системные воспалительные заболевания или острый инфекционный процесс, требующий лечения антибиотиками и НПВС.
4. Пациенты, имеющие документированные онкологические заболевания.

Конечные точки исследования:

1. Различия в частоте неблагоприятных исходов (больших сердечно-сосудистых событий: смерти от всех причин, инсульта, повторного инфаркта миокарда, реваскуляризации, госпитализации по поводу ОКС) в течение 12 мес. после индексной процедуры между группами пациентов с эффективной предварительной тромбoаспирацией, подтверждаемой наличием атеротромботического содержимого в аспирате и прямым стентированием без предварительной тромбoаспирации.

2. Различия между группами эффективной и неэффективной тромбoаспирации (по наличию атеротромботического содержимого в аспирате в дополнение к восстановлению кровотока до TIMI 3):

1) в частоте ретроградного заполнения ниже уровня окклюзии;

2) в частоте разных локализаций тромба (проксимальные отделы ПКА, ПНА и ОА; средние и дистальные отделы ПКА, ПНА и ОА, ДА. ВТК);

3) в величине подъема сегмента ST;

3. количественные показатели (в модели множественной регрессии) зависимости успеха тромбoаспирации от:

1) типа среза конечной части устройства, используемого для тромбoаспирации (прямой, косой);

2) локализаций тромба (проксимальные, непроксимальные);

3) наличия ретроградного заполнения ниже уровня окклюзии;

4) величины подъема сегмента ST;

4. Различия в частоте эффективной тромбoаспирации, подтверждаемой наличием атеротромботического содержимого в аспирате в дополнение к восстановлению кровотока до TIMI 3, между группами оптимизированной и стандартной методики тромбoаспирации.

5. Различия в частоте неблагоприятных исходов (больших сердечно-сосудистых событий: смерти от всех причин, инсульта, повторного инфаркта миокарда, реваскуляризации, госпитализации по поводу ОКС) в течение 12 мес. после индексной процедуры между группами пациентов, перенёвших ЧКВ с оптимизированной предварительной тромбoаспирацией, и прямым стентированием без предварительной тромбoаспирации.

6. Выраженность воспалительных изменений в образцах полученных в ходе тромбoаспирации (характеристика субпопуляций макрофагов «CD 14, CD 16, CD 68», спектр нейтрофилов, экспрессия провоспалительных цитокинов «TNF alpha; IL-6; IL-10;» и экспрессия молекул адгезии «ICAM-1; VCAM-1»).

7. Зависимость частоты неблагоприятных исходов в течение 12 мес. после индексной процедуры от выраженности воспалительных изменений в тромбоаспиратах.

#### Процедуры исследования

Процедурами данного исследования будут сбор и регистрация данных обследования и лечения пациентов, которые будут приводиться в соответствии с утвержденными стандартами оказания медицинской помощи пациентам с ОИМ, и не будут являться частью исследования. Исключение составят телефонные контакты врача-исследователя с пациентом через 30 дней, 6 и 9 мес. после вмешательства. Первичным источником данных будут истории болезни, опросники, заполненные по результатам телефонного контакта.

Данные из первичных источников информации будут вноситься в электронную индивидуальную регистрационную карту (эИРК, eCRF) пациента в составе программного обеспечения управления данными исследования, которое будет располагаться на компьютерах НИИ кардиологии. Для обеспечения возможности последующего анализа дополнительных данных, не включенных в эИРК будет создан фото-архив историй болезни. С этой целью врач-исследователь, ответственный за регистрацию данных, будет перед выпиской фотокопировать истории болезни всех участников исследования.

Персональные данные, полученные в ходе исследования, будут храниться, и обрабатываться в обезличенном виде. Обезличивание персональных данных будет обеспечено посредством присвоения идентификационного кода. Запись, систематизация, накопление, хранение, уточнение (обновление, изменение) и извлечение персональных данных будет осуществляться с использованием баз данных, находящихся в НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Хранение персональных данных без использования средств автоматизации, будет осуществляться в условиях, обеспечивающих их сохранность и исключающих несанкционированный к ним доступ. Защита персональных данных клинического исследования, предотвращающая несанкционированный доступ к данным, будет обеспечена посредством утверждения списка лиц, имеющих доступ к данным клинического исследования с правом внесения в них изменений и резервного копирования данных.

Скрининг. Отбор пациентов в исследование будет проводиться на основе оценки соответствия данных медицинского обследования, проводимого в рамках оказания экстренной помощи пациентам с острым коронарным синдромом, установленным критериям включения/исключения.

Включение пациентов в исследование. В исследование будут включаться пациенты с ОКС, у которых во время ангиографического исследования была выявлена

тромботическая окклюзия (локальный кровоток ТІМІ 0-1 в артерии соответствующей ЭКГ-, ЭхоКГ-признакам ишемии миокарда). На первом этапе исследования будут включаться пациенты, у которых выполнялась попытка тромбоаспирации. В результате будут сформированы группы с успешной и неуспешной тромбоаспирацией для выявления предикторов успеха тромбэктомии и путей оптимизации процедуры аспирации. На втором этапе пациенты с ОКС и признаками тромботической окклюзии будут рандомизироваться в соотношении 1:1 в 2 группы. Пациентам 1-й группы будет выполняться оптимизированная тромбоаспирация с последующим стентированием инфаркт-связанной артерии. Пациентам 2-й группы будет выполняться прямое стентирование инфаркт-связанной артерии без предварительной тромбоаспирации. В случае успешной аспирации тромба из коронарного русла, при наличии возможности будет выполняться морфологическое и ИГХ исследование, после соответствующей подготовки (материал немедленно промывается в физиологическом растворе и с помощью гистопроцессора фиксируется в 10% нейтральном формалине в течение суток. После фиксации следует стандартная гистологическая проводка и заливка в парафин в аппарате Thermo Scientific Excelsior ES. Окрашивание парафиновых срезов производится гематоксилином-эозином). В ходе анализа материала будут определяться:

- антитела к макрофагам (CD 68, CD 14, CD 15, CD 163, Stabilin - 1);
- экспрессия провоспалительных цитокинов в изучаемых образцах TNF alpha; IL-6; IL-10;
- молекулы адгезии ICAM-1; VCAM-1;
- общая популяция нейтрофилов;
- экспрессия антигенов следующих вирусов : Герпес 1 и 2 типа, Герпес 6 типа, Энтеровирус, Парвовирус В19, Аденовирус, Эбштейн-Барр, Цитомегаловирус.

Также будут регистрироваться данные клинического обследования, необходимые для оценки конечных точек исследования, включая Эхо-КГ в М-, В- доплер режимах, результаты тестов на биохимические маркеры активности системного воспаления (высокоточного СРБ, IL-6, клеточных маркеров воспаления).

Клиническое наблюдение. Составит 12 мес. Через 30 дней, 6 и 9 мес. после выполнения реваскуляризации миокарда с участниками исследования будет установлен телефонный контакт для получения информации о течении заболевания и возникновении конечных точек исследования. Если по итогам телефонного контакта будут выявлены показания для стационарного обследования и лечения, пациент будет направлен на госпитализацию. Через 12 мес. в соответствии с локальными стандартами оказания мед.

помощи в НИИ кардиологии пациенты будут направляться на стационарное обследование.

Анализа данных исследования.

Первый этап анализа данных будет заключаться в проверке серии связанных гипотез о том, что стратегия тромбоаспирации для лечения тромботической окклюзии коронарной артерии у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST зависит от ряда анатомических, методических и клинических параметров, а также о том, что успешная тромбоаспирация с последующим стентированием сопровождается меньшей частотой неблагоприятных исходов, чем прямое стентирование без предварительной тромбоаспирации.

На втором этапе будет протестирована эффективность новой стратегии тромбоаспирации, оптимизированной на основе результатов анализа первого этапа, в частности будет проверена гипотеза о том, оптимизированная стратегии тромбоаспирации превосходит по эффективности стратегию прямого стентирования (superiority trial)

В качестве способа проверки гипотез исследования о зависимости эффективности тромбоаспирации от параметров, выраженных бинарными переменными, будут рассчитаны 95% доверительные интервалы для соответствующих конечных точек исследования (различия в частотах между группами).

В качестве способа проверки гипотез исследования о зависимости эффективности тромбоаспирации от параметров, выраженных количественными переменными будут рассчитаны 95% доверительные интервалы для различий в величине данных параметров между группами эффективной и неэффективной тромбоаспирации. В дополнение к этому, влияние указанных параметров на вероятность эффективной тромбоаспирации будет оцениваться в модели множественной регрессии.

Для проверки гипотез о различиях в исходах лечения между разными стратегиями вмешательства (тромбоаспирация с последующим стентированием, прямое стентирование без предварительной тромбоаспирации, оптимизированная тромбоаспирация со стентированием) будут рассчитаны 95% доверительные интервалы для различий в значениях соответствующих переменных исследования попарно между указанными группами лечения.

Использование доверительных интервала межгрупповых различий позволит оценить не только статистическую значимость этих различий, но также их величину, т.е. определить клиническую релевантность этих различий.

Доверительные интервалы будут рассчитаны на основе аппроксимации полученных данных нормальным распределением с использованием следующих формул:

а) для различий качественных переменных (долей)

$$(\hat{p}_1 - \hat{p}_2) \pm z * \sqrt{\frac{\hat{p}_1(1 - \hat{p}_1)}{n_1} + \frac{\hat{p}_2(1 - \hat{p}_2)}{n_2}} \quad (1)$$

где  $\hat{p}$  – значение качественной переменной (доли) в выборке,  $n$  – численность выборки, а  $z$  – значение нормального распределения для  $\alpha/2$  ( $\alpha$  – требуемый уровень статистической значимости различий, в данном случае 0.05, так что  $z = 1.96$ );

б) для различий в количественных переменных

$$(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) \pm z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}} \quad (2)$$

где  $\bar{x}$  – среднее значение в выборке,  $\sigma$  – стандартное отклонение, а  $z_{\alpha/2}$  – значение нормального распределения для  $\alpha/2$  (1.96).

При необходимости (значительных отличиях от нормального распределения) будет использована трансформация исходных переменных в переменные с нормальным /приближенно нормальным распределением. Различия между группами будут квалифицироваться как статистически значимые, если доверительный интервал соответствующих значений будет располагаться полностью только с одной стороны от нулевого значения ( $>$  или  $<$  0). Для анализа будет использован набор данных всех пациентов включенных в исследование (full set), таким образом основной анализ будет выполнен в соответствии с принципом intention-to-treat. Дополнительно, аналогичный анализ будет выполнен в группе пациентов, закончивших исследование в соответствии с протоколом (per protocol set), результаты которого с известными ограничениями будут использованы в случае неинформативности основного анализа.

Также будет проверена гипотеза о том, в основе этиопатогенеза нестабильной атеросклеротической бляшки лежит нарушение баланса провоспалительной и противовоспалительной систем. С этой целью будут изучены фенотипические свойства макрофагов «CD 14, CD 16, CD 68», определен спектр нейтрофилов и оценена экспрессия провоспалительных цитокинов «TNF alpha; IL-6; IL-10;» и молекул адгезии «ICAM-1; VCAM-1» в тромбоаспирате, а также будет проведен контроль уровней СРБ, IL-6 и клеточных маркеров воспаления.

Выполнение исследования в 2020 г.

Разработана необходимая документация исследования: протокол, индивидуальная регистрационная карта участника исследования, форма информированного согласия.

Проведена этическая экспертиза проекта (Комитет по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томский НИМЦ, Протокол № 195 от 11 марта 2020 г.)

В исследование включено 143 пациента с диагнозом ОКС с подъемом сегмента ST. У 53 была выполнена предварительная тромбоаспирация, 90 пациентов составили контрольную группу, в которой было выполнено прямое стентирование без предварительной тромбоаспирации.

### **Раздел 3 Метод эндоваскулярного лечения нефропатии у пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом с помощью радиочастотной денервации сегментарных ветвей почечной артерии**

Актуальность. Сочетание артериальной гипертонии (АГ) и сахарного диабета (СД) сопровождается прогрессирующим повреждением органов-мишеней, в первую, очередь, почек. Закономерно, что более 70% всех случаев терминальной стадии почечной недостаточности и потребности в гемодиализе приходится именно на АГ и СД [39]. Темпы ухудшения функции почек у данной категории больных напрямую зависят от уровня артериального давления (АД), и снижение расчётной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) может превышать 10 мл/мин/год [40]. Поэтому сочетание СД с резистентной АГ (РАГ) ассоциируется с наиболее высоким риском почечных осложнений [41], и определяет неотложную потребность в поиске эффективных лечебных стратегий, направленных на сохранение структуры и функции почки.

Ключевую роль в патогенезе поражения почек у пациентов с сочетанием АГ и СД играет хроническая гиперактивность симпатической нервной системы, характерная для обоих заболеваний. Симпатическая стимуляция почек вызывает повышенную канальцевую реабсорбцию воды, при этом активная работа К-Na насоса сопровождается повышенным потреблением кислорода, и развитием относительной ишемии почечной паренхимы. Параллельно, симпатическая стимуляция повышает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), одним из эффектов которой является внутриклубочковая гипертензия, способствующая развитию гломерулосклероза. В дополнение, макро- и микрососудистая ангиопатия ухудшают почечную перфузию, усиливают тканевую гипоксию и служат самостоятельным триггером повышения активности симпатического отдела нервной системы [42]. Применение блокаторов РААС позволяет замедлить прогрессирование почечной дисфункции у больных с АГ [43]. Однако по данным больших проспективных исследований нефропротективный потенциал фармакотерапии у больных РАГ в сочетании с СД существенно ограничен, и успешный фармакотерапевтический контроль АД не всегда улучшает почечный прогноз [44]. Более того, отдельный анализ подгруппы больных СД в сочетании с РАГ, имеющих хроническую болезнь почек (ХБП) и включавшую около трёх тысяч человек, показал, что нормализация АД у таких пациентов повышала частоту неблагоприятных почечных исходов (определяемых как 30% снижение рСКФ за период наблюдения в 4 года) на 79% [45].

Системы эндоваскулярной радиочастотной абляции обеспечивают возможность транссептального электротермического повреждения периваскулярных симпатических

нервов - денервации почек, что используется для лечения резистентной артериальной гипертензии. Целью воздействия являются почечные механизмы поддержания повышенного артериального давления: вазоконстрикция, реабсорбция натрия и воды клетками канальцевого эпителия, а также секреция ренина клетками юкстагломерулярного аппарата, которые управляются симпатической системой через специальные клеточные рецепторы на поверхности соответствующих клеток. Блокада симпатической стимуляции данных рецепторов ведет к деактивации вышеуказанных механизмов, увеличению диуреза, снижению объема циркулирующей жидкости и, как следствие, артериального давления. Изначально эндоваскулярная радиочастотная абляция почечных нервов или ренальная денервация (РДН) выполнялась преимущественно на уровне общего ствола почечной артерии. Однако, дистальная денервация на уровне сегментарных артерий может иметь дополнительный нефропротективный эффект. Сегментарные почечные артерии, в отличие от основного ствола являются артериями в основном мышечного типа и участвуют в регуляции кровотока посредством изменения своего тонуса и, как следствие, просвета. Денервация мышечной оболочки артерии ведет к ее релаксации и дилатации артерии. Увеличение просвета сегментарных артерий обеспечивает пропорциональное снижение сосудистого сопротивления и увеличения объемного почечного кровотока. В свою очередь, улучшение кровообращения повышает кислородное обеспечение тканей почки и препятствует ишемическому повреждению тканей почки. Применение данного метода способно предупредить или значительно замедлить развитие гипертензивной нефропатии и почечной недостаточности у пациентов с АГ и СД независимо от степени снижения артериального давления. Вместе с тем, дистальная РДН может нести и определенные риски у пациентов с повышенной уязвимостью почек, обусловленные введением контраста непосредственно во внутрипочечные артерии, что повышает вероятность возникновения контрастной нефропатии. Объективное изучение факторов, влияющих на эффективность и безопасность дистальной РДН у пациентов с АГ и СД позволит оптимизировать методику данного вмешательства для получения максимального нефропротективного эффекта при наименьшем риске осложнений.

#### Цель работы

Разработать новую медицинскую технологию эндоваскулярного лечения нефропатии у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом с помощью радиочастотной денервации сегментарных ветвей почечной артерии».

#### Задачи исследования

1. Оценить влияние дистальной ренальной денервации на функцию почек у пациентов с АГ и СД2, имеющих ХБП, по изменениям уровней рСКФ, креатинина, цистатина С, липокалина 2 (NGAL), суточной экскреции альбумина
2. Оценить влияние дистальной ренальной денервации на уровень АД у пациентов с АГ и СД2, имеющих ХБП
3. Оценить влияние дистальной ренальной денервации на показатели углеводного обмена у пациентов с АГ и СД2, имеющих ХБП
4. Оценить изменение параметров МРТ почек (объёмов мозгового и коркового слоёв почек, а также их соотношений).

#### Материалы и методы исследования

Для решения задач по разработке новой медицинской технологии будет проведено клиническое исследование эффективности эндоваскулярного лечения нефропатии у пациентов с АГ и СД 2 типа с помощью радиочастотной денервации сегментарных ветвей почечной артерии.

### ПРОТОКОЛ

совместного внутриинститутского научного исследования

«Эндоваскулярное лечение нефропатии у пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа с помощью радиочастотной денервации сегментарных ветвей почечной артерии»

Руководитель проекта	И.о. заведующего отделением артериальных гипертоний НИИ кардиологии Томского НИМЦ, канд. мед. наук, А.Ю. Фальковская
----------------------	--

#### Гипотеза исследования:

Денервация дистального русла почечной артерии у пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом, имеющих хроническую болезнь почек, оказывает ренопротективное действие в виде замедления прогрессирования нарушений функции почек.

#### Дизайн исследования:

Перспективное наблюдение за сопоставимыми группами пациентов (открытое контролируемое исследование).

#### Первичная конечная точка:

1. Различия между группами в изменении рСКФ через 12 мес. после вмешательства.

## Вторичные конечные точки

Различия между группами в изменении:

- 2) креатинина,
- 1) цистатина С,
- 2) липокалина 2 (NGAL),
- 3) суточной экскреции альбумина,
- 4) средне-суточного (24-ч) АД,
- 5) ночного АД,
- 6) глик. гемоглобина,
- 7) индекс НОМА,
- 8) пиковой линейной скорости кровотока в почечных артериях,
- 9) количестве серьезных нежелательных явлений,

через 6 и 12 мес. наблюдения

Третичные (поисковые) конечные точки

Различия между группами в изменении параметров МРТ почек:

- 10) объём мозгового слоя почек,
- 11) объём коркового слоёв почек,
- 12) их соотношения.

через 12 мес. наблюдения.

Популяция исследования:

Исходную популяцию составят пациенты с АГ и СД 2 типа, поступившие в НИИ кардиологии для специализированного медицинского обследования, в том числе с почечной дисфункцией, определяемой как стабильный уровень рСКФ в интервале от  $<60$  до  $\geq 30$  мл/мин/кв.м. (категория G3 по номенклатуре KDIGO 2012).

Критерии включения:

1. Мужчины и женщины в возрасте 20-80 лет;
2. АГ (систолическое АД  $> 140$  или диастолическое АД  $> 90$  мм рт ст);
3. СД 2 типа (СТТГ  $> 11,0$ , HbA1c  $> 6,5\%$ );
4. рСКФ в интервале от  $< 60$  до  $\geq 30$  мл/мин/кв.м. или микроальбуминурия или протеинурия

Критерии исключения:

1. Симптоматическая АГ;
2. СД 1 типа;
3. Острая почечная недостаточность;
4. Травматическое повреждение почек;

5. Токсическое повреждение почек;
6. Предиализная и диализная стадии ХБП (G4 и G5 по номенклатуре KDIGO 2012);
7. Инфекционные заболевания, требующие активной антибактериальной и/или противовирусной терапии;
8. другие заболевания и состояния, которые, по мнению врача, могут быть причиной неоправданно высокого риска осложнений при проведении ренальной денервации.

#### Процедуры исследования

Процедурами данного исследования будут сбор и регистрация данных обследования и лечения пациентов, которые будут приводиться в соответствии с утвержденными стандартами оказания медицинской помощи пациентам с АГ и СД, и не будут являться частью исследования. Исключение составит телефонный контакт врача-исследователя с пациентом через 30 дней после включения пациента в исследование. Первичным источником данных будет история болезни. Источником информации о течении заболевания через 30 дней будет опросник, заполненный по результатам телефонного контакта.

Данные из первичных источников информации будут вноситься в электронную индивидуальную регистрационную карту (эИРК, eCRF) пациента в составе программного обеспечения управления данными исследования, которое будет располагаться на компьютерах НИИ кардиологии. Для обеспечения возможности последующего анализа дополнительных данных, не включенных в эИРК будет создан фото-архив историй болезни. С этой целью врач-исследователь, ответственный за регистрацию данных, будет перед выпиской фотокопировать истории болезни всех участников исследования.

Персональные данные, полученные в ходе исследования, будут храниться, и обрабатываться в обезличенном виде. Обезличивание персональных данных будет обеспечено посредством присвоения идентификационного кода. Запись, систематизация, накопление, хранение, уточнение (обновление, изменение) и извлечение персональных данных будет осуществляться с использованием баз данных, находящихся в НИИК ТНИМЦ. Хранение персональных данных без использования средств автоматизации, будет осуществляться в условиях, обеспечивающих их сохранность и исключаящих несанкционированный к ним доступ. Защита персональных данных клинического исследования, предотвращающая несанкционированный доступ к данным, будет обеспечена посредством утверждения списка лиц, имеющих доступ к данным

клинического исследования с правом внесения в них изменений и резервного копирования данных.

#### Скрининг

Длительность 3-5 дней. Врач-исследователь будет оценивать соответствие критериям отбора по результатам клинико-инструментального обследования, проводимого в соответствии с существующими стандартами клинической практики и протоколами НИИ кардиологии для данной категории пациентов, включающим в том числе количественное определение содержания цистатина С, липокалина 2 (NGAL), свободного метанефрина и норметанефрина в образцах сыворотки/плазмы и экскреции микроальбумина в суточной моче, суточное мониторирование АД, УЗ доплерографии почечных артерий, МРТ почек. При соответствии критериям отбора врач-исследователь будет проводить процедуру получения информированного согласия пациента на участие в исследовании, которое будет документировано в соответствующей бумажной форме. После получения согласия пациент будет включаться в исследование, данные его предоперационного обследования будут регистрироваться в ЭИРК.

#### Распределение на группы

Для каждого пациента, включенного в группу дистальной ренальной денервации, будет подбираться сопоставимый по клиническим характеристикам (пол, возраст, диагноз, уровень АД, гликированного гемоглобина, рСКФ) участник контрольной группы.

#### Ренальная денервация

Ренальная денервация будет выполняться в соответствии с утвержденными стандартами медицинской практики и номенклатурой медицинских услуг, с использованием зарегистрированной в Российской Федерации системы ренальной денервации Symplicity Spinal.

#### Медикаментозное лечение

В активной и контрольной группе будет проводиться лекарственная терапия, в соответствии с утвержденными стандартами для пациентов с АГ, СД 2 типа и ХБП

#### Клиническое наблюдение

Составит 12 мес. после включения в исследование. В течение этого периода будет собираться информация о течении заболевания и исходах лечения. Через 30 дней наблюдения будет проведена контрольная оценка жизненного статуса участников исследования и выявление серьезных неблагоприятных событий. Через 6 мес. и 12 мес. после выполнения дистальной ренальной денервации или включения в группу контроля пациентам будет проведено клинико-инструментальное обследование в объеме исходного

для оценки эффективности и безопасности проводимого лечения и необходимости его коррекции.

Анализ данных исследования

Первичный

Будет выполнен в виде проверки гипотезы о том, что применение дистальной ренальной денервации у больных АГ и СД 2 типа, имеющих ХБП, в дополнение к стандартному лечению предупреждает снижение рСКФ в течение 12 мес. после вмешательства.

Вторичный

Будет выполнен в виде проверки гипотез о том, что применение дистальной ренальной денервации в дополнение к стандартной терапии у больных АГ и СД 2 типа, имеющих ХБП:

I.увеличивает кровоток в почечных артериях (УЗ Допплер-флоуметрия),

II. предупреждает повышение:

- 1) креатинина,
- 2) цистатина С,
- 3) липокалина 2 (NGAL),
- 4) суточной экскреции альбумина,

III. вызывает дополнительное снижение АД:

- 1) средне-суточного (24-ч) АД,
- 2) ночного АД,

IV. показателей углеводного обмена:

- 1) глик. гемоглобина,
- 2) индекс НОМА,

через 6 и 12 мес. после вмешательства.

В качестве способа проверки гипотез исследования о превосходстве комбинированной стратегии дистальной ренальной денервации в дополнение к стандартной терапии над стратегией только стандартной терапии будут рассчитаны 95% доверительные интервалы различий в значениях соответствующих конечных точек исследования между группами с коррекцией на возможные исходные различия между группами в значениях влияющих переменных, что позволяет оценить не только статистическую значимость различий, но также их величину и определить клиническую релевантность этих различий. Доверительные интервалы будут рассчитаны на основе аппроксимации полученных данных нормальным распределением с использованием следующих формул 3 и 4:

а) для различий качественных переменных (долей)

$$(\hat{p}_1 - \hat{p}_2) \pm z * \sqrt{\frac{\hat{p}_1(1-\hat{p}_1)}{n_1} + \frac{\hat{p}_2(1-\hat{p}_2)}{n_2}} \quad (3)$$

где  $\hat{p}$  – значение качественной переменной (доли) в выборке,  $n$  – численность выборки,  $z$  – значение нормального распределения для  $\alpha/2$  ( $\alpha$  – требуемый уровень статистической значимости различий, в данном случае 0.05, так что  $z = 1.96$ );

б) для различий в количественных переменных

$$(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) \pm z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}} \quad (4)$$

где  $\bar{x}$  – среднее значение в выборке,  $\sigma$  – стандартное отклонение, а  $z_{\alpha/2}$  – значение нормального распределения для  $\alpha/2$  (1.96).

При необходимости (значительных отличиях от нормального распределения) будет использована трансформация исходных переменных в переменные с нормальным /приблизительно нормальным распределением. Различия между группами будут квалифицироваться как статистически значимые, если доверительный интервал соответствующих значений будет располагаться полностью только с одной стороны от нулевого значения ( $>$  или  $<$  0). Для анализа будет использован набор данных всех пациентов включенных в исследование (full set), таким образом, основной анализ будет выполнен в соответствии с принципом intention-to-treat. Дополнительно, аналогичный анализ будет выполнен в группе пациентов, закончивших исследование в соответствии с протоколом (per protocol set), результаты которого с известными ограничениями будут использованы в случае неинформативности основного анализа.

Выполнение исследования в 2020 г.

Разработана необходимая документация исследования: протокол, индивидуальная регистрационная карта участника исследования, форма информированного согласия.

Проведена этическая экспертиза проекта (Комитет по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томский НИМЦ, Протокол № 195 от 11 марта 2020 г.).

Протокол исследования переведен на английский язык и направлен для регистрации в международном регистре клинических исследований ClinicalTrials.gov.

Скринировано 25 человек, критериям включения соответствовали 16 человек. На этапе проведения диагностической ангиографии 3 пациента были исключены из

исследования. В одном случае причиной исключения был выраженный атеросклероз почечной артерии, который переводил соответствующий случай в симптоматическую гипертонию. В двух других случаях причиной исключения был диффузный атеросклероз почечной артерии практически на всем протяжении, который не оставлял достаточно места для проведения воздействия. Пять человек от участия в исследовании отказались. Таким образом, в группу эндоваскулярного лечения нефропатии у пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2-го типа с помощью радиочастотной денервации сегментарных ветвей почечной артерии были включены 8 больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа и нефропатией. В контрольную группу было отобрано 5 больных сопоставимых по диагнозу, полу, возрасту и др. факторам, влияющим на эффективность лечения. Шесть месяцев наблюдения завершили 5 пациентов, в группе дистальной РДН -5 , в контрольной группе фармакотерапии - 2. Пациенты были инструктированы, по возможности, не менять режим антигипертензивной и сахароснижающей терапии на протяжении исследования. Блок-схема исследования представлена на рисунке 2.

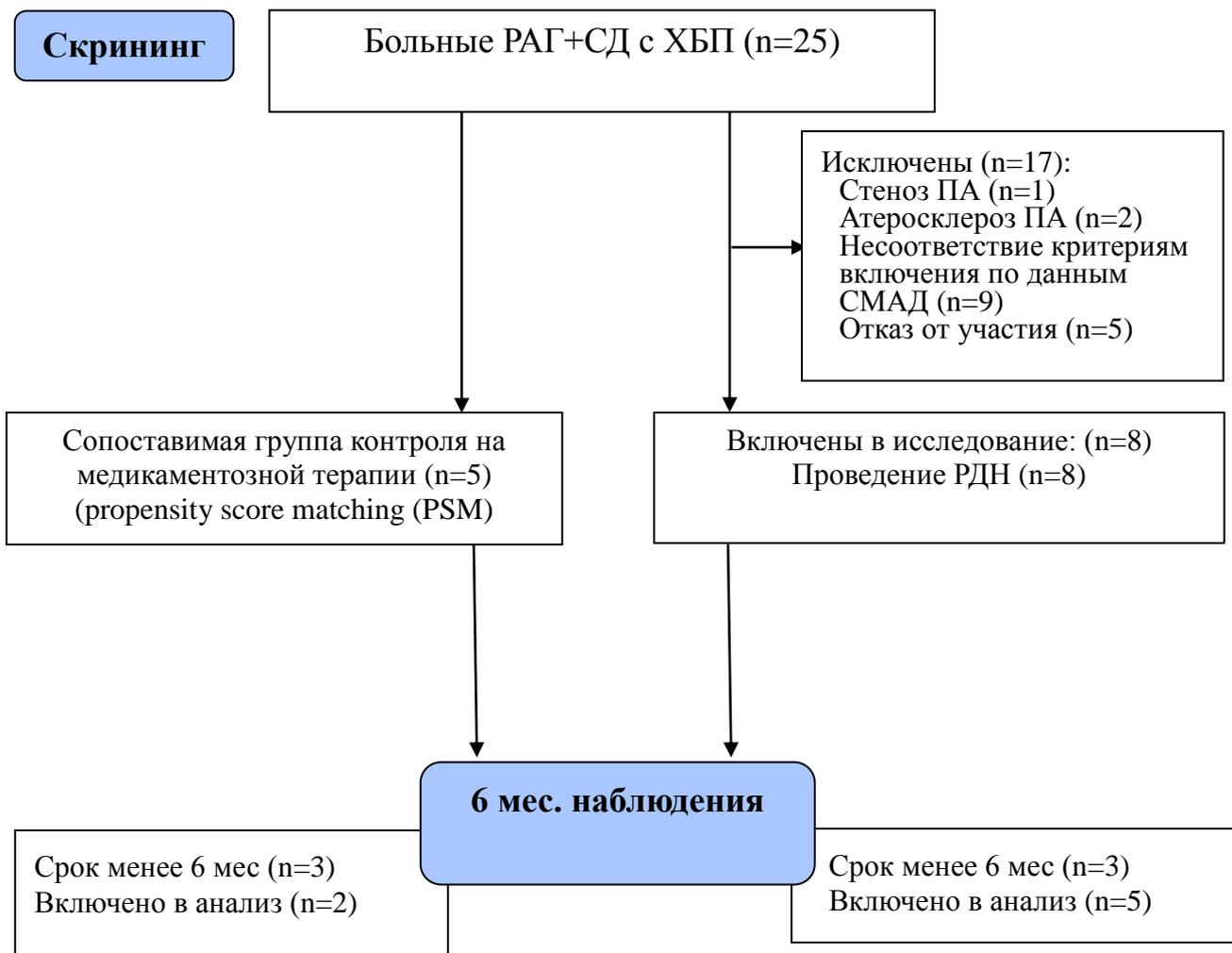


Рисунок 2 – Блок-схема исследования

Клиническая характеристика исследуемых групп представлена в таблице 3. Выборка, исследованная в данной работе, представляла собой типичных пациентов с резистентной АГ – среднего возраста, с повышенной массой тела, АГ 2–3-й степени, сохранявшейся при регулярном приеме 3–5 антигипертензивных препаратов. Основная коморбидность – ишемическая болезнь сердца с распространенностью примерно до 90%.

Таблица 3 – Исходная клиническая характеристика сравниваемых групп (M±SD, n (%))

Показатель	Исходное значение показателя	
	Группа РДН (n=8)	Группа медикаментозного контроля (n=5)
Средний возраст, лет	63,1±4,5	63,1±4,5
Мужской пол, n (%)	1 (12,5)	1 (20)
ИМТ	37,9±4,3	35,9±5,6
Количество антигипертензивных препаратов, n	4,5±1,1	4,6±1,2
Офисное САД, мм рт. ст.	175,3±23,3	166,3±21,7
Офисное ДАД, мм рт. ст.	81,3±19,2	79,4±16,8
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	163,9±17,0	158,5±15,1
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	79,9±16,5	77,7±15,6
Уровень креатинина крови, мкмоль/л	131,9±31,2	128,1±35,8
рСКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	45,8±15,5	46,3±15,5
Глюкоза крови, ммоль/л	7,6±2,7	7,4±3,5
Гликозилированный гемоглобин, %	8,5±1,5	8,1±1,4
Суточная протеинурия, г/сут.	0,9±0,5	1,0±0,4
Альбуминурия, мг/24 ч	325,8±83,4	398,8±74,6
Примечания - ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ, ХБП – хроническая болезнь почек.		

В таблице 4 представлены предварительные данные обследования пациентов из группы РДН через 6 мес. после вмешательства.

Таблица 4 – Результаты обследования группы РДН через 6 мес. после вмешательства

Показатель (M±SD)	6 мес.
Офисное САД, мм рт. ст.	153,2±23,4
Офисное ДАД, мм рт. ст.	74,4±19,0
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	160,8±21,2
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	73,0±15,6
Уровень креатинина крови, мкмоль/л	128,6±30,6
рСКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	42,4±11,9
Глюкоза крови, ммоль/л	8,2±2,2
Гликозилированный гемоглобин, %	7,6±1,3
Суточная протеинурия, г/сут.	1,3±0,8

У всех пациентов забраны образцы сывороток и суточной мочи для дальнейшего определения планируемых показателей. Перечень проведённых лабораторно-инструментальных исследований отражен в таблице 5.

Таблица 5 – Перечень выполненных лабораторно-инструментальных исследований

Параметры	Группа РД (n=8)	Группа медикаментозного контроля (n=5)
Образцы сывороток для определения биомаркеров функции почек (креатинина, цистатина С, липокалина, NGAL)	15	7
Суточная моча на альбумин, калий, натрий, метанефрины, норметанефрины	15	7
Образцы сывороток для оценки углеводного обмена (HbA1c, базальные и постпрандиальные глюкоза и инсулин для расчёта НОМА-индекса, С-пептид)	15	7
СМАД	15	7
Допплерография ПА	15	7
МРТ почек	15	5

Технический успех вмешательства составил 100%. Через 6 мес. наблюдения новых нежелательных событий, связанных с вмешательством (т.е. отдаленных осложнений), у обследованных больных выявлено не было.

Предварительные результаты представлены в виде анализа клинических случаев.

### 3.1 Клинический случай 1 (фармакотерапия)

Пациент Г., 57 лет, диагноз: Основное заболевание: Гипертоническая болезнь III стадии, при поступлении степень АГ3/достигнутая в стационаре АГ 1 ст. Гипертрофия левого желудочка. Атеросклероз сонных артерий (билатеральные стенозы до 20-25%). Сахарный диабет 2 тип, целевой уровень HbA1c <7%. Дислипидемия (медикаментозная коррекция). Диабетическая нефропатия, стадия протеинурии. Хроническая болезнь почек С3б стадии, альбуминурия А3. ИБС. Стенокардия напряжения III ФК. Ожирение I. Риск 4. Осложнения основного заболевания: ХСН I. ФК II.

Диагнозы ГБ и СД 2 типа впервые установлены в марте 2002 г. С 2012г по настоящее время регулярно принимает сахароснижающие (диабетон МВ 1 таб.) и

антигипертензивные препараты. С 2014 г. – ИБС, документирована нефропатия, ухудшение состояния в виде частых подъемов АД. На фоне приема 5 антигипертензивных препаратов (карведилол 75 мг, фозиноприл 40 мг, торасемид 15 мг, верошпирон 50 мг, фелодип 20 мг) достигнута АГ 1 степени. На момент включения в исследование: АД 150/90 мм рт. ст., уровень креатинина – 168 мкмоль/л, рСКФ 38 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (ХБП С3б стадии), суточная экскреция белка 2,21 г/сут., гликемия 5,3 ммоль/л. Через 6 мес. на стабильной фармакотерапии отмечалась отрицательная динамика: повышение АД до 157/95 мм рт. ст., ухудшение почечной функции: уровень креатинина возрос до 208 мкмоль/л, рСКФ снизилась до 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (ХБП С3б стадии), суточная экскреция белка увеличилась и составила 3,32 г/сут. Показатели углеводного обмена остались без существенной динамики. В данном случае у пациента, получавшего стабильную фармакотерапию, в течение относительно короткого периода наблюдения, составившего 6 месяцев, наблюдалась отчётливая отрицательная динамика в виде прогрессирования нефропатии.

### **3.2 Клинический случай 2 (фармакотерапия)**

Пациентка С., 64 года, диагноз: Основное заболевание: Гипертоническая болезнь II стадии, 2 степени, достигнутая нормализация АД. Сахарный диабет 2 тип, целевой HbA1c 6,0%. Диабетическая полинейропатия. Диабетическая нефропатия С3б стадии, альбуминурия А1. Атеросклероз сонных артерий, гемодинамически незначимый. Дислипидемия, скорректированная медикаментозно. Риск 4.

АГ и СД 2 типа документированы в 2003 г., начат регулярный приём антигипертензивных и сахароснижающих средств. Принимает Диабетон МВ 2 таб. утром + метформин 850 мг утром, 1000 мг вечером. В 2013 г. выявлено незначительное снижение рСКФ, с этого года регулярно принимает Карведилол 25 мг 1 таб. 2 раза в день, нолипрел би форте 1 таб. утром.

При исходном обследовании: офисное АД 150/80, среднесуточное – 129/75 мм рт. ст. на фоне лечения тремя препаратами. Уровень креатинина 92 мкмоль/л, рСКФ – 57 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (ХБП С3а стадии), глюкоза 9,2 ммоль/л, HbA1c 7%, альбуминурия 18 мг/сут. В динамике обследования офисное АД 135/75, среднесуточное – в пределах нормы. Однако, показатели почечной функции и углеводного обмена ухудшились: через 6 мес. уровень креатинина 120 мкмоль/л, рСКФ снизилась до 41 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (ХБП С3б стадии), глюкоза и гликированный гемоглобин возросли до 10,0 ммоль/л и 9,1% соответственно. В данном клиническом примере, несмотря на нормализацию АД на фоне

лечения уже через 6 мес. наблюдается прогрессирование поражения почек и ухудшение гликемического контроля.

### **3.3 Клинический случай 3 (РДН)**

Пациентка Р., 71 год, диагноз: Основной: Гипертоническая болезнь III стадии, резистентная к медикаментозной терапии. Гипертрофия левого желудочка. Атеросклероз сонных артерий: с обеих сторон в бифуркации и устье внутренней сонной артерии бляшки до 30-40%. Атеросклероз бедренных артерий: слева по ходу общей бедренной артерии 20-30%. Сахарный диабет 2 типа, целевой гликированный гемоглобин < 7,5%, достигнутый 6,5%. Нephropatia сложного генеза (гипертензивная, диабетическая). ХБП С3б стадии, альбуминурия А1. ИБС. Стенокардия напряжения ФК I. Атеросклероз коронарных артерий: I диагональная ветвь 75% (диаметр менее 2 мм). Аортокоронарное шунтирование, эндартерэктомия из ствола левой сонной артерии с аутовенозной пластикой (25.02.1997). Венозный шунт к правой коронарной артерии закрыт. Маммарный шунт к передней нисходящей артерии закрыт (от 07.02.18). Дислипидемия. Ожирение II Риск 4. Осложнение: ХСН I. ФК I по NYHA.

Из анамнеза известно, что повышение АД отмечалось с 35 лет, с 45 лет – постоянная антигипертензивная терапия. С 1997 г. установлен диагноз ИБС, выполнена операция АКШ. С 2013 г. страдает СД 2 типа, принимает сахароснижающие препараты (метформин, маннинил). С 2012 г. начались трудности в подборе терапии АГ, с 2015 г. документирован резистентный характер заболевания, на фоне приема 6 препаратов (физиотенз 0,8, леркамен 20, конкор 5, эдарби 80, диувер 10, верошпирон 50) охранялась стойкая АГ. С декабря 2018 г. документирована ХБП С3б стадии, альбуминурия А2. Пациентка дала согласие на участие в исследовании «Разработка и внедрение новых методов диагностики и лечения пациентов с артериальной гипертонией и высоким риском осложнений».

На момент включения в исследование офисное АД составляло 184/62, среднесуточное – 164/65 мм рт. ст. на фоне приема 6 препаратов (твинста 80/10, диувер 10, верошпирон 50, доксазозин 4 мг, физиотенз 0,4 мг). Уровень креатинина – 115 мкмоль/л, рСКФ 41 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Уровень гликемии 6,3 ммоль/л, гликозилированного гемоглобина – 7,3%, суточная экскреция альбумина с мочой- 41 мг/сут (альбуминурия А2), белок суточной мочи 0,07 г/сут. Пациентке была выполнена РДН сегментарных почечных артерий катетером Symplicity Spyral. Через 6 мес. после уровень офисного АД составил 141/51 мм рт. ст., среднесуточного 139/54 мм рт. ст. Изменения уровня креатинина и рСКФ: 117 мкмоль/л и 40 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, гликемия 6,4 ммоль/л,

гликогемоглобин 6,9%. Белок в утренней порции мочи не определялся, суточная экскреция белка составила 0,12 г/сут, суточная экскреция альбумина с мочой исходно - 3 мг/сут. Таким образом, через год после вмешательства, несмотря на значимое снижение АД и ухудшение гликемического контроля, прогрессирования почечной дисфункции отмечено не было, а альбуминурия уменьшилась практически в 8 раз.

### **3.4 Клинический случай 4 (РДН)**

Пациентка Н., 65 лет, Основное заболевание: Гипертоническая болезнь III стадии, резистентная к фармакотерапии. Дислипидемия IIb (медикаментозная коррекция). Сахарный диабет 2 типа с потребностью в инсулине, целевой HbA1C <7,5%, достигнутый 8,1%. Диабетическая полинейропатия, диабетическая нефропатия. Хроническая болезнь почек С3б стадии, альбуминурия А2. Диабетическая непролиферативная ретинопатия. ИБС. Стенокардия напряжения II ФК. Атеросклероз коронарных сосудов (стеноз передней нисходящей артерии—в проксимальном сегменте- субокклюзия, в переднем- окклюзия, стеноз правой коронарной артерии- в проксимальной трети до 50%, в дистальной трети- 75%, окклюзия ветви тупого края). Маммаро-коронарное шунтирование передней нисходящей артерии, аортокоронарное шунтирование задней межжелудочковой ветви, ветви тупого края, диагональной артерии (24.09.12 г). Маммарокоронарные шунты к передней нисходящей артерии, аортокоронарные шунты задней межжелудочковой ветви, диагональной артерии – функционируют, аортокоронарный шунт к ветви тупого края- закрыт (МСКТ коронаро-шунтография (06.06.2018). Атеросклероз сонных артерий (с обеих сторон в бифуркации общей сонной артерии и устье внутренней сонной артерии стеноз до 25%). Ожирение 2 ст. Риск 4. Осложнения: Пароксизмальная форма фибрилляций предсердий. Пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия. ХСН 1 ст. ФК II (NYHA).

Регулярная антигипертензивная терапия более 13 лет. 24.08.2010 перенесла ОНМК (госпитализация в инсультный центр). Во время госпитализации в феврале 2014 г на фоне приема 4 препаратов (карведилол 50 мг, амзаар 5/10 мг, амлодипин 5 мг, тригрим 10 мг) документирована резистентность к фармакотерапии, было принято решение о фармакотерапии (с добавлением верошпирона), что позволило добиться целевого уровня АД. Ухудшение состояния с декабря 2017 г в виде стойких подъёмов АД более 160/80, а с 2018 г верошпирон был отменён в связи с ухудшением почечной функции. СД 2 типа верифицирован в 2000 г., последние 2 года - на инсулинотерапии + метформин; с 2010 г. - боли в сердце по типу стенокардии. В 2012 г. при обследовании был выявлен многососудистый атеросклероз коронарных артерий, проведена операция АКШ. В

послеоперационном периоде несколько раз были пароксизмы ФП. Исходно: офисное АД 166/58, среднесуточное – 148/63, уровень креатинина– 133 мкмоль/л, рСКФ 36 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, суточная экскреция белка 0,11 г/сут., суточная экскреция альбумина с мочой - 155,6 мг/сут, белок в утренней порции мочи не определялся, гликемия 6,3 ммоль/л, гликогемоглобин 8,1% %. Через 6 мес. после ренальной денервации сегментарных почечных артерий методом радиочастотной абляции катетером Symplicity Srenal (и продолжения фармакотерапии) офисное АД: 130/67 мм рт. ст., среднесуточное – 144/63 мм рт. ст., уровень креатинина – 128 мкмоль/л, рСКФ 38 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, суточная экскреция белка 0,12 г/сут., суточная экскреция альбумина с мочой- 117,5мг/сут, белок в утренней порции мочи не определялся, гликемия 8,6 ммоль/л, гликогемоглобин 8,1%. Приведённый клинический пример также демонстрирует отсутствие прогрессирования почечной дисфункции и уменьшение альбуминурии после процедуры ренальной денервации, сопровождавшейся значимым антигипертензивным ответом.

Заключение. По результатам анализа клинических случаев выполнение денервации сегментарных ветвей почечной артерии в дополнение к стандартной фармакотерапии у больных нефропатией на фоне сочетания АГ и СД ассоциируется со стабилизацией почечной функции и отсутствием дальнейшего прогрессирования ХБП в течение 6 мес. на фоне существенного снижения АД, в отличие от пациентов, получавших только стандартную фармакотерапию, у которых наблюдалось явное ухудшение почечной функции.

#### **Раздел 4 Оптимизированная стратегия гибридной реваскуляризации миокарда у пациентов с много-сосудистым поражением коронарных артерий**

Актуальность. Хирургическое шунтирование коронарных артерий (КШ) обеспечивает лучшие отделенные результаты лечения пациентов, имеющих многососудистое поражение коронарных артерий с вовлечением ствола левой коронарной артерии (ЛКА) или передней нисходящей артерией (ПНА) по сравнению чрезкожными коронарными вмешательствами (ЧКВ) и медикаментозной терапией [46-48]. Основной причиной превосходства КШ является высокая эффективность анастомоза между ПНА и левой внутренней маммарной артерией (ЛВМА), демонстрирующего 10-летнюю проходимость от 95% до 98% [49]. Для поражений, не затрагивающих ПНА, при КШ традиционно используется аутовенозное шунтирование. Однако, венозные шунты менее надежны, чем артериальные, средняя частота закрытия в течение 1 года составляет в среднем 20%, и от 40% до 50% в течение последующих 10-15 лет [50]. При этом в последних клинических испытаниях нового поколения стентов с лекарственным покрытием (СЛП) частота ре-стенозов была 3,9% через 2 года, а частота реваскуляризации первичного поражения - 5,9% в течение 4-х лет. [51]. Сочетание значительно меньшей инвазивности и кратно меньшей частоты закрытия делают стентирование более предпочтительным методом лечения поражений коронарных артерий, не затрагивающих ПНА, в сравнении с венозным шунтированием. Вследствие этого, все более привлекательной становится стратегия гибридной коронарной реваскуляризации (ГКР), которая сочетает вышеуказанное маммаро-коронарное шунтирование (МКШ) и ЧКВ стенозов огибающей артерии (ОА) и правой коронарной артерии (ПКА), при которой стентирование заменяет венозное шунтирование, а МКШ выполняется мини-инвазивным доступом (левая миниторакотомия) на работающем сердце. ГКР способна обеспечить стойкий антиишемический эффект и долгосрочное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений без обширной хирургической травмы и длительного периода восстановления, характерных для традиционного КШ. ГКР сопровождается меньшим риском раневых инфекций и характеризуются меньшей длительностью пребывания в отделении интенсивной терапии.

В последнее десятилетие значительное распространение получили инвазивные методики оценки гемодинамической (функциональной) значимости поражений коронарного русла, которые могут быть использованы как для принятия решения о реваскуляризации, так и для оценки ее результатов. Данные методики могут быть использованы для оценки гемодинамической эффективности ГКР и идентификации процедурных и клинических факторов, влияющих на эту эффективность. Оценка

гемодинамической эффективности или «функциональной» полноты реваскуляризации при разных видах вмешательства, идентификации факторов, влияющих на эту эффективность, как процедурных (техника выполнения МКШ, ЧКВ, используемое оборудование и инструменты), так и клинических характеристик пациентов позволит оптимизировать стратегию ГКР и повысить ее эффективность. Также важным представляется изучение влияния функциональной полноты реваскуляризации на клинические исходы лечения в сравнении с традиционной анатомической полнотой.

Цель исследования: Разработать гемодинамически эффективную стратегию гибридной реваскуляризации миокарда.

Задачи исследования:

1. Оценить гемодинамическую эффективность гибридной реваскуляризации миокарда по данным инвазивной оценки коронарной гемодинамики в сравнении с традиционным КШ.
2. Оценить частоту серьезных неблагоприятных сердечных и цереброваскулярных событий [МАССЕ] после гибридной реваскуляризации миокарда в сравнении с традиционным КШ
3. Оценить частоту периоперационных осложнений (геморрагических, неврологических, инфекционных, аритмологических), летальность при гибридной реваскуляризации миокарда в сравнении с традиционным КШ
4. Оценить длительность ИВЛ, время пребывания в реанимационном отделении при гибридной реваскуляризации миокарда в сравнении с традиционным КШ
5. Оценить частоту повторной госпитализации после гибридной реваскуляризации миокарда в сравнении с традиционным КШ
6. Оценить частоту повторной реваскуляризации после гибридной реваскуляризации миокарда в сравнении с традиционным КШ
7. Оценить изменение класса стенокардии через год после гибридной реваскуляризации миокарда в сравнении с традиционным КШ
8. Определить процедурные, клинические и лабораторные факторы, влияющие на гемодинамическую эффективность гибридной реваскуляризации миокарда.
9. Оценить зависимость неблагоприятных клинических исходов лечения от гемодинамической эффективности (функциональной полноты) реваскуляризации у пациентов с полной анатомической реваскуляризацией.

Материалы и методы исследования

Для решения задач по разработке новой медицинской технологии будет проведено клиническое исследование гемодинамической эффективности гибридной

реваскуляризации миокарда артерий под контролем определения моментального резерва кровотока в сравнении с традиционным коронарным шунтированием у пациентов с обструктивным атеросклерозом коронарных артерий»

#### Дизайн исследования

Проспективное наблюдение за исходами гибридной реваскуляризации миокарда (мини-инвазивное МКШ + стентирование) и традиционного коронарного шунтирования в рандомизированных группах пациентов (рандомизированное контролируемое исследование в параллельных группах)

#### Популяция исследования

Исходную популяцию пациентов для отбора в данное исследование составят пациенты НИИ кардиологии с ранее установленным диагнозом ИБС, которым запланирована хирургическая реваскуляризация миокарда.

#### Критерии включения:

1. Подписанное информированное согласие.
2. Мужчины и женщины в возрасте  $\geq 40$  лет.
3. Стеноз  $\geq 70\%$  передней нисходящей артерии и / или ствола левой коронарной в сочетании, по крайней мере, с одним стенозом  $\geq 70\%$  другой эпикардальной коронарной артерии (ОА или ПКА), подходящие для реваскуляризации (решение консилиума врачей - heart team - с участием врача - сердечно-сосудистого хирурга, врача по рентген-эндоваскулярным диагностике и лечению и врача-кардиолога).
4. Умеренная и высокая сложность поражения коронарного русла, оцениваемая как значение SYNTAX  $\geq 22$ .
5. Клинические показания для коронарной реваскуляризации (рефрактерная стенокардия, преходящая ишемия миокарда по неинвазивным тестам, снижение фракции выброса левого желудочка).

#### Критерии исключения:

1. Предыдущие операции на сердце любого рода, включая КШ.
2. Предыдущая операция с вовлечением левого плеврального пространства.
3. Необходимость сопутствующей сосудистой или другой операции на сердце во время индексной госпитализации (операции на клапанах, аорте, аневризмэктомия левого желудочка, эндартерэктомия и др.).
4. Показания к применению хронической пероральной антикоагулянтной терапии во время рандомизации.
5. Хронические заболевания легких.
6. ХБП 4,5.

7. Невозможность дать информированное согласие.
8. Ожидаемая продолжительность жизни в связи с наличием несердечных заболеваний менее 1 года.

Конечные точки исследования

Первичная конечная точка:

1. Различие между группами в гемодинамической эффективности реваскуляризации миокарда по данным инвазивной оценки коронарной гемодинамики через 12 мес. после вмешательства.

Показатель гемодинамической эффективности реваскуляризации (ГЭР) будет рассчитываться как взвешенное среднее значение iFR (instantaneous wave free ratio) (отношение уровней давления в межволновой период) между аортой и сегментами коронарных артерий ниже уровня вмешательства (стента или анастомоза).

$$\text{ГЭР} = \sum C_i \cdot \text{iFR}_i), (5)$$

где  $i$  - коронарная артерия, имеющая исходно хотя бы один значимый стеноз и диаметр  $\geq 1.5$  мм,  $C_i$  -весовые коэффициенты, отражающие приблизительную долю миокарда, кровоснабжаемую соответствующей артерией, так что 100% эффективность будет соответствовать значению ГЭР = 1, т.е. отсутствию остаточных градиентов в коронарных артериях.

В случае проксимальных поражений ПНА, ОА и ПКА будут использованы коэффициенты 0,5; 0,25 и 0,25; соответственно. В случае стенозов средних и дистальных сегментов, а также ветвей в качестве весовых коэффициентов будет использоваться шкала Duke jeopardy score верифицирована более чем на 20 000 пациентов с ЧКВ или АКШ, в базе данных APPROACH [52]. Для подсчета баллов коронарное дерево делится на 6 сегментов: ПНА, диагональная ветвь ПНА, септальная перфорирующая ветвь ПНА, ОА, артерия тупого края и задняя нисходящая артерия. Каждому такому сегменту присваивается 2 балла с возможным максимумом 12/12 или 100% [53].

Вторичные конечные точки:

2. Различие в комpositной частоте основных неблагоприятных сердечных и цереброваскулярных событий (МАССЕ) между группами через 30 дней, 12, 36 и 60 мес. после вмешательства. Для целей данного исследования компоненты МАССЕ включают (1) смертность от всех причин, (2) повторную реваскуляризацию, (3) инсульт и (4) инфаркт миокарда.

3. Различие гемодинамической эффективности венозного шунтирования и эндоваскулярного стентирования поражений коронарных артерий, не затрагивающих ПНА, определяемой как средне-взвешенное значение iFR для дистальных отделов этих артерий через 12 мес. после вмешательства.
4. Различия между группами в функциональной полноте реваскуляризации, определяемой через 12 месяцев после процедуры как доля коронарных артерий со значительным iFR среди артерий, имевших исходно, по крайней мере, один значимый стеноз ( $> 70\%$  для группы КШ,  $iFR \leq 0,89$  для группы ГПК под контролем iFR) и диаметр  $\geq 1,5$  мм. Различия между группами в частоте случаев выявления значимого iFR ниже уровня анастомоза ПНА через 12 мес. после вмешательства.
5. Различие между группами в частоте других серьезных нежелательных событиях (не МАССЕ через 30 дней, 12, 36 и 60 мес. после вмешательства);
6. Различие между группами в длительности ИВЛ;
7. Различие между группами в частоте хирургически ревизий из-за послеоперационного кровотечения;
8. Различие между группами в частоте раневой инфекции;
9. Различие между группами в частоте/объеме переливания крови/заменителей;
10. Различие между группами в частоте повторной госпитализации в течение 1 года после операции;
11. Различие между группами в частоте повторной реваскуляризации в течение 1 года после операции;
12. Различие между группами в классе стенокардии через год после операции;
13. Различие между группами в индексе EuroQol EQ-5D через 1 год после операции.
14. Третичные (поисковые) конечные точки
15. Зависимость частоты МАССЕ от гемодинамической эффективности реваскуляризации;
16. Зависимость частоты МАССЕ от гемодинамической эффективности реваскуляризации стенозов, не затрагивающих ПНА;
17. Зависимость МАССЕ от функциональной полноты реваскуляризации у пациентов с полной анатомической реваскуляризацией.

#### Процедуры исследования

Процедурами данного исследования будут сбор и регистрация данных обследования и лечения пациентов, которые будут приводиться в соответствии с утвержденными стандартами оказания медицинской помощи пациентам с ИБС, и не будут являться частью исследования. Исключение составит телефонный контакт врача-

исследователя с пациентом через 30 дней после вмешательства. Первичным источником данных будет история болезни. Источником информации о течении заболевания через 30 дней будет опросник, заполненный по результатам телефонного контакта.

Данные из первичных источников информации будут вноситься в электронную индивидуальную регистрационную карту (эИРК, eCRF) пациента в составе программного обеспечения управления данными исследования, которое будет располагаться на компьютерах НИИ кардиологии. Для обеспечения возможности последующего анализа дополнительных данных, не включенных в эИРК будет создан фото-архив историй болезни. С этой целью врач-исследователь, ответственный за регистрацию данных, будет перед выпиской копировать истории болезни всех участников исследования.

Персональные данные, полученные в ходе исследования, будут храниться, и обрабатываться в обезличенном виде. Обезличивание персональных данных будет обеспечено посредством присвоения идентификационного кода. Запись, систематизация, накопление, хранение, уточнение (обновление, изменение) и извлечение персональных данных будет осуществляться с использованием баз данных, находящихся в НИИК ТНИМЦ. Хранение персональных данных без использования средств автоматизации, будет осуществляться в условиях, обеспечивающих их сохранность и исключающих несанкционированный к ним доступ. Защита персональных данных клинического исследования, предотвращающая несанкционированный доступ к данным, будет обеспечена посредством утверждения списка лиц, имеющих доступ к данным клинического исследования с правом внесения в них изменений и резервного копирования данных.

#### Скрининг

Скрининговый период будет продолжаться с момента поступления пациента в стационар и до дня, предшествующего операции. Врач-исследователь будет оценивать соответствие критериям отбора по результатам рутинного клинико-инструментального обследования, проводимого в соответствии с существующими стандартами клинической практики и протоколами НИИ кардиологии для данной категории пациентов. При соответствии критериям отбора врач-исследователь будет проводить процедуру получения информированного согласия пациента на участие в исследовании, которое будет документировано в соответствующей бумажной форме. После получения согласия пациент будет включаться в исследование, данные его предоперационного обследования будут регистрироваться в эИРК.

Рандомизированный выбор стратегии инвазивного лечения.

Обоснование

Согласно имеющимся в настоящее время данным традиционное КШ обеспечивает лучший прогноз у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий в сравнении с ЧКВ, что обусловлено более высокой эффективностью МКШ, в сравнении со стентированием ПНА. С другой стороны, традиционное КШ сопровождается значительной хирургической травмой с высоким риском периоперационных осложнений и необходимостью длительной реабилитации пациентов. Гибридное вмешательство потенциально сохраняет преимущества МКШ и имеет значительно меньшую травматичность, чем традиционное КШ. В то же время создание сосудистого анастомоза происходит в более сложных условиях, что может влиять на эффективность реваскуляризации. Также ЧКВ в рамках гибридной реваскуляризации сопровождается дополнительным риском периоперационных осложнений: острый тромбоз стента, диссекция интимы, перфорация эпикардиальной артерии и т.д.). В целом, сегодня нет убедительных доказательств преимущества того или иного подхода для лечения ИБС (гибридное вмешательство или традиционное КШ) и, таким образом, случайный выбор метода лечения не создает дополнительного риска для пациентов.

#### Назначение лечения.

Независимо от рандомизации пациентов, в каждом случае решение о назначении лечения будет приниматься консилиумом врачей (heart team) после оценки индивидуальных рисков и преимуществ использования той или иной стратегии. В случае, если по мнению консилиума одна из стратегий является более предпочтительной в конкретном случае, и выбор консилиума не совпадает с результатом рандомизации, пациент будет исключаться из исследования, и ему будет проводиться стратегия реваскуляризации, рекомендованная консилиумом врачей. Это позволит исключить риски, связанные с рандомизацией пациентов.

#### Процедура рандомизации.

Все пациенты, отвечающие по результатам скрининга критериям отбора в данное исследование будут рандомизированы в соотношении 1:1 для проведения хирургического или гибридного вмешательства. С помощью компьютерной программы будет сгенерировано рандомизационное расписание, состоящее из блоков случайных последовательностей разной длины (permutation block randomization), что позволит избежать влияния на результаты исследования возможных динамических изменений клинической практики в период исследования. Рандомизация будет проводиться непосредственно перед хирургическим вмешательством.

#### Оперативное вмешательство.

Пациентам рандомизированным в группу хирургического лечения будет выполнена операция КШ в условиях искусственного кровообращения, включающая маммаро-коронарное шунтирование, а также аорто-коронарное шунтирование ОА и ПКА подкожными венами.

Пациентам, рандомизированным в группу гибридного лечения вмешательство будет выполнено в 2 этапа. На 1-м этапе будет выполнено МКШ из мини-инвазивного доступа на работающем сердце, 2-м этапом будет выполнено стентирование ОА и ПКА с использованием СЛП.

Периоперационное обследование.

Будет включать регистрацию интраоперационных данных и раннего послеоперационного периода до выписки пациента из стационара. Перед выпиской полностью заполненная и оформленная история болезни будет скопирована для хранения на электронных носителях

Период наблюдения.

Составит 60 мес. после оперативного лечения. В течение этого периода будет собираться информация о течении заболевания и исходах вмешательства. Через 30 дней после вмешательства будет проведена контрольная оценка жизненного статуса участников исследования и выявление серьезных неблагоприятных сердечных и цереброваскулярных событий (МАССЕ) (смертность от всех причин, повторную реваскуляризацию, инсульт и инфаркт миокарда). Через 12, 36 и 60 мес. после вмешательства будут регистрироваться данные соответствующих стационарных обследований.

Анализ данных исследования.

Основной анализ данных будет заключаться в проверке гипотезы о том, что по сравнению с традиционным КШ, гибридная реваскуляризация миокарда обеспечивает более высокую гемодинамическую эффективность (superiority trial), измеряемую средневзвешенным значением iFR в коронарных артериях через 1 год после вмешательства.

В рамках дополнительного анализа будут проверены гипотезы о том, что в сравнении с традиционным КШ гибридная реваскуляризация:

обеспечивает более высокую гемодинамическую эффективность реваскуляризации поражений, не затрагивающих ПНА;

сопровождается меньшей длительностью ИВЛ;

сопровождается меньшей частотой хирургически ревизий, раневой инфекции, меньшими частотой и объемом переливания крови и кровезаменителей;

сопровождается меньшей частотой повторной госпитализации и повторной реваскуляризации в течение 1 года после операции;

сопровождается меньшим классом стенокардии через 1 год после вмешательства;

сопровождается более высоким уровнем качества жизни;

сопровождается меньшей частотой серьезных неблагоприятных сердечных и цереброваскулярных событий (МАССЕ).

Частота серьезных неблагоприятных сердечных и цереброваскулярных событий (МАССЕ) связана с гемодинамической эффективностью реваскуляризации.

Также будет проведен анализ зависимости частоты серьезных неблагоприятных сердечных и цереброваскулярных событий (МАССЕ) от гемодинамической эффективности реваскуляризации, в т.ч. поражений не затрагивающих ПНА, а также от полноты реваскуляризации (по стандартному анатомическому определению).

В качестве способа проверки гипотез исследования о превосходстве гибридной реваскуляризации над традиционным КШ будут рассчитаны 95% доверительные интервалы различий в значениях соответствующих конечных точек исследования между группами с коррекцией на возможные исходные различия между группами в значениях влияющих переменных, что позволяет оценить не только статистическую значимость различий, но также их величину и определить клиническую релевантность этих различий. Доверительные интервалы будут рассчитаны на основе аппроксимации полученных данных нормальным распределением с использованием следующих формул:

а) для различий качественных переменных (долей)

$$(\hat{p}_1 - \hat{p}_2) \pm z * \sqrt{\frac{\hat{p}_1(1 - \hat{p}_1)}{n_1} + \frac{\hat{p}_2(1 - \hat{p}_2)}{n_2}} \quad (6)$$

где  $\hat{p}$  – значение качественной переменной (доли) в выборке,  $n$  – численность выборки, а  $z$  – значение нормального распределения для  $\alpha/2$  ( $\alpha$  – требуемый уровень статистической значимости различий, в данном случае 0.05, так что  $z = 1.96$ );

б) для различий в количественных переменных

$$(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) \pm z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}} \quad (7)$$

где  $\bar{x}$  – среднее значение в выборке,  $\sigma$  – стандартное отклонение, а  $z_{\alpha/2}$  – значение нормального распределения для  $\alpha/2$  (1.96).

При необходимости (значительных отличиях от нормального распределения) будет использована трансформация исходных переменных в переменные с нормальным /приближенно нормальным распределением. Различия между группами будут квалифицироваться как статистически значимые, если доверительный интервал соответствующих значений будет располагаться полностью только с одной стороны от нулевого значения ( $>$  или  $<$  0). Для анализа будет использован набор данных всех пациентов включенных в исследование (full set), таким образом основной анализ будет выполнен в соответствии с принципом intention-to-treat. Дополнительно, аналогичный анализ будет выполнен в группе пациентов, закончивших исследование в соответствии с протоколом (per protocol set), результаты которого с известными ограничениями будут использованы в случае неинформативности основного анализа.

Промежуточный анализ данных будет выполнен после того как данные 12 мес. наблюдения (по первичной конечной точке) будут получены у первых 100 пациентов.

Статистическая мощность и размер выборки.

В настоящее время отсутствуют данные о величине и вариабельности значений iFR после гибридной реваскуляризации, и, тем более, об отличии этих значений при сравнении с традиционным КШ, на основании которых можно было бы рассчитать необходимый объем выборки.

Требуемый объем выборки будет определен в ходе исследования по результатам промежуточного анализа после того как данные 12 мес. наблюдения (по первичной конечной точке) будут получены у первых 100 пациентов. Полученные фактические значения средне-взвешенного iFR в группах будут использованы для расчета объема выборки, обеспечивающего уровень статистической мощности 80%.

Первичный анализ результатов исследования (по первичной конечной точке) будет выполнен после получения данных в объеме определенном по результатам промежуточного анализа.

Окончательный анализ данных будет выполнен после получения данных 5-ти летнего наблюдения в объеме определенном по результатам промежуточного анализа.

Выполнение исследования в 2020 г.

Разработана необходимая документация исследования: протокол, индивидуальная регистрационная карта участника исследования, форма информированного согласия.

Проведена этическая экспертиза проекта (Комитет по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томский НИМЦ, Протокол № 202 от 23 сентября 2020 г.)

Протокол исследования переведен на английский язык и направлен для регистрации в международном регистре клинических исследований ClinicalTrials.gov.

Начат активный скрининг пациентов, общее количество пациентов в фазе скрининга - 35, из них 22 мужчин и 13 женщин в возрасте  $37,1 \pm 9,8$  лет с многососудистым атеросклерозом коронарных артерий

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Итоги первого года выполнения данной темы свидетельствуют об успешном старте заявленной программы исследований по 4-м основным запланированным направлениям: «Технология реваскуляризации миокарда у пациентов с пограничными стенозами коронарных артерий на основании оценки коронарного и миокардиального резервов кровотока», «Технология тромбоаспирации и дифференциальной диагностики поражений инфаркт-связанной коронарной артерии у пациентов с острым коронарным синдромом», «Метод эндоваскулярного лечения нефропатии у пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом с помощью радиочастотной денервации сегментарных ветвей почечной артерии», «Оптимизированная стратегия гибридной реваскуляризации миокарда у пациентов с много-сосудистым поражением коронарных артерий». Разработана необходимая документация для проведения клинических исследований, начат активный набор пациентов в исследования. По ряду направлений получены предварительные результаты, часть из которых была опубликована в российской и зарубежной печати, в т.ч. в высокорейтинговых научных журналах. Общее количество публикаций - 22, из них в высокорейтинговых журналах - 7.

### **Новые медицинские технологии, разрабатываемые в рамках темы ПНИ**

1. «Технология реваскуляризации миокарда у пациентов с пограничными стенозами коронарных артерий на основании оценки коронарного и миокардиального резервов кровотока».
2. «Технология тромбоаспирации и дифференциальной диагностики поражений инфаркт-связанной коронарной артерии у пациентов с острым коронарным синдромом».
3. «Метод эндоваскулярного лечения нефропатии у пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом с помощью радиочастотной денервации сегментарных ветвей почечной артерии».
4. «Оптимизированная стратегия гибридной реваскуляризации миокарда у пациентов с много-сосудистым поражением коронарных артерий».

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ СТАТЕЙ В 2020 г.

1. Bombardini T., Zagatina A., Ciampi Q., Cortigiani L., D'Andrea A., Daros C.B., Boshchenko A., Ryabova T., Picano E. on behalf of the Stress Echo 2020 study group of the Italian Society of Echocardiography and Cardiovascular Imaging. Feasibility and value of two-dimensional volumetric stress echocardiography // *Minerva Cardioangiologica* – 2020 Jul 10. <https://doi.org/10.23736/S0026-4725.20.05304-9> (WoS Q4).
2. Scali M.C., Zagatina A., Ciampi Q., Cortigiani L., D'Andrea A., Daros C.B., Boshchenko A., Vrublevsky A. et al. Stress Echo 2020 Study Group of the Italian Society of Echocardiography and Cardiovascular Imaging. Lung Ultrasound and Pulmonary Congestion During Stress Echocardiography // *JACC: Cardiovascular Imaging*. – 2020 – Vol. 13, No. 10. – P. 2096-2098. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.04.020> (WoS Q1, Scopus Q1 IF 14, 8, РИНЦ).
3. Гудимова Е.Ю., Мейснер Л.Л., Мейснер С.Н., Шабалина О.И., Бощенко А.А., Баев А.Е., Винтизенко С.И. Экспериментальные и теоретические оценки рентгеноконтрастности проволоки эндоваскулярного назначения из TiNi сплава с микронными покрытиями на основе Ti и Ta // *ЖТФ*. – 2020. – Т.90, вып. 4. – С.671-677. <https://doi.org/10.21883/JTF.2020.04.49094.184-19> (Журнал Технической Физики, РИНЦ, IF=1,003)
4. Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Акчурин Р.С. ....Бощенко А.А., Карпов Р.С., Кошельская О.А. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации. 2020. [https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/stabilnaya-ishemicheskaya-bolezn-serdtsa\\_14287/](https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/stabilnaya-ishemicheskaya-bolezn-serdtsa_14287/).
5. Zagatina A., Ciampi Q., Cortigiani L., Gaibazzi N., Djordjevic-Dikic A., Daros C.B., Wierzbowska-Drabik K., Kasprzak J.D., Boshchenko A., Vrublevsky A., Zhuravskaya N., Dekleva M., Lattanzi F., Carpeggiani C., Picano E. Outcome prediction with regional wall motion abnormalities during stress echocardiography // *Eur. Heart J. Cardiovascular Imaging*. – 2020. – Vol. 21, Issue Supplement\_1. – P. 1791. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez319.1147> (Q1 WoS, IF – 5.26, Q1 Scopus, IF – 3.31).
6. Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Личикаки В.А., Ситкова Е.С., Бухарова Э.К., Гусакова А.М., Баев А.Е. Особенности динамики артериального давления и провоспалительных маркеров после ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертензией и различным течением коронарного атеросклероза // *Сибирский медицинский журнал*. – 2020. – Т. 35, № 1. – С. 28–37. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-28-37>.

7. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Манукян М.А., Личикаки В.А., Ситкова Е.С., Зюбанова И.В., Гусакова А.М., Баев А.Е., Рябова Т.Р., Рюмшина Н.И. Ренальная денервация как новая стратегия нефропротекции у больных резистентной артериальной гипертонией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа // Сибирский медицинский журнал. – 2020. – Т. 35, № 1. – С. 80–92. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-80-92>.
8. Pekarskiy Stanislav, Baev Andrei, Mordovin Viktor, Falkovskaya Alla, Sitkova Ekaterina, Lichikaki Valeria, Zubanova Irina, Ripp Tatiana. Easy real-time assessment of the procedural success of radiofrequency renal denervation by the impedance drop during energy delivery // Eurointervention. – 2020. – Vol.16, Supplement AC. – P. 930. PCR e-Course 2020 25-27 JUN 2020 (Q1 Scopus, IF- 3.99).
9. S Pekarskiy, A Baev, V Mordovin, A Falkovskaya, I Zubanova, E Sitkova. Electrophysiology-based assessment of the procedural success of radiofrequency renal denervation. Eur Heart J. 2020; 41(Supplement\_2):ehaa946.2783. doi:<https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.2783>
10. S Pekarskiy, A Baev, M Tarasov, V Mordovin, A Falkovskaya, I Zubanova. Efficacy of radiofrequency RDN may be significantly improved if the procedure is guided by impedance drop during the treatment. European Heart Journal, Volume 41, Issue Supplement\_2, November 2020, ehaa946.2787, <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.2787>
11. Ситкова Е.С., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Личикаки В.А., Зюбанова И.В., Баев А.Е., Рябова Т.Р., Мочула О.В., Усов В.Ю. Дистальная ренальная денервация: возможности кардиопротекции у пациентов с резистентной артериальной гипертонией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 2225. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2225>.
12. Пекарский С. Е., Баев А. Е., Фальковская А. Ю., Ситкова Е. С., Зюбанова И. В., Личикаки В. А., Мордовин В. Ф., Попов С. В. Анатомически оптимизированная дистальная ренальная денервация — стойкий гипотензивный эффект в течение 3 лет после вмешательства // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2020. – Т. 24, №. 3S. – С. 98-107. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2020-3S-98-107>.
13. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Рюмшина Н.И., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Манукян М.А., Зюбанова И.В., Личикаки В.А., Ситкова Е.С., Сусллова Т.Е., Гусакова А.М., Курлов И.О., Баев А.Е. Влияние ренальной денервации на МРТ-признаки повреждения сосудистой стенки у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа // Артериальная гипертензия. – 2020. –Т. 26, № 5. – С. 552-563. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-5-552-563>.

14. Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Фальковская А.Ю., Манукян М.А., Личикаки В.А., Пекарский С.Е., Баев А.Е., Рипп Т.М., Гусакова А.М., Рябова Т.Р. Оценка трехлетних результатов ренальной денервации: сохранение положительных тенденций. Материалы Российского национального конгресса кардиологов 2020. <https://scardio.ru/content/activities/2020/Congress/sbornik.pdf>

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А. и др. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Практические рекомендации // Кардиологический вестник. – 2015. – № 3. – С. 3–33.
2. Neumann F.-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization // Eur. Heart. J. – 2019. – Vol. 40, No. 2. – P. 87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.
3. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al. For the COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 356. – P. 1503-1516.
4. Al-Lamee R., Thompson D., Dehbi H.-M. et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial // Lancet. – 2018. – Vol. 391, No. 10115. – P. 31-40. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32714-9.
5. Melikian N., De Bondt P., Tonino P. et al. Fractional flow reserve and myocardial perfusion imaging in patients with angiographic multivessel coronary artery disease // JACC. Cardiovasc. Interv. – 2010. – Vol. 3, No. 3. – P. 307-314. doi: 10.1016/j.jcin.2009.12.010.
6. Tonino P.A., De Bruyne B., Pijls N.H. et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 213–224.
7. De Bruyne B., Pijls N.H., Kalesan B. et al. FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 367, No. 11. – P. 991-1001.
8. Johnson N.P., Toth G.G., Lai D. et al. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 64. – P. 1641–1654.
9. Barbato E., Toth G.G., Johnson N.P. et al. A prospective natural history study of coronary atherosclerosis using fractional flow reserve // J. Am. Coll. Cardiol. – 2016. – Vol. 68. – P. 2247–2255. doi:10.1016/j.jacc.2016.08.055.
10. Karthikeyan G., Guzik Salobir B., Jug B. et al. Functional compared to anatomical imaging in the initial evaluation of patients with suspected coronary artery disease: an international, multi-center, randomized controlled trial (IAEA-SPECT/CTA study) // J. Nucl. Cardiol. – 2017. – Vol. 24. – P. 507–517. doi:10.1007/s12350-016-0664-3.
11. Sicari R., Nihoyannopoulos P., Evangelista A., Kasprzak J., Lancellotti P., Poldermans D., Voigt J.U., Zamorano J.L.; European Association of Echocardiography. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography

(EAE) (a registered branch of the ESC) // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2008. – Vol. 9, No. 4. – P. 415-437.

12. Curtis J., Rodés-Cabau J., Larose E., Potvin J.M., Déry J.P., Larochellière R.D., Côté M., Cousterousse O., Nguyen C.M., Proulx G., Rinfret S., Bertrand O.F. Usefulness of coronary fractional flow reserve measurements in guiding clinical decisions in intermediate or equivocal left main coronary stenoses // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 103, No. 7. – P. 943-949.

13. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes // *Eur. Heart J.* – 2020. Vol. 41, No. 3. – P. 407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.

14. Foldyna B., Udelson J.E., Karady J. et al. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: re-evaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2018. – Vol. 20. – P. 574–581. doi:10.1093/ehjci/jey182.

15. Knuuti J., Ballo H., Juarez-Orozco L.E. et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39. – P. 3322–3330.

16. Бощенко А.А., Врублевский А.В., Карпов Р.С. Роль коронарного резерва в диагностике гемодинамически значимых стенозов передней нисходящей и правой коронарных артерий: трансторакальное ультразвуковое исследование // *Кардиология.* – 2011. – № 8. – С. 4-14.

17. Vegsundvåg J., Holte E., Wiseth R., Hegbom K., Hole T. Coronary flow velocity reserve in the three main coronary arteries assessed with transthoracic Doppler: a comparative study with quantitative coronary angiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2011. – Vol. 24, No. 7. – P. 758-767.

18. Meimoun P., Sayah S., Luyckx-Bore A. et al. Comparison between non-invasive coronary flow reserve and fractional flow reserve to assess the functional significance of left anterior descending artery stenosis of intermediate severity // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2011. – Vol. 24. – P. 374-381.

19. Meimoun P., Clerc J., Ardourel D. et al. Assessment of left anterior descending artery stenosis of intermediate severity by fractional flow reserve, instantaneous wave-free ratio, and non-invasive coronary flow reserve // *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* – 2017. – Vol. 33. –P. 999-1007.

20. Kakuta K., Dohi K., Yamada T. et al. Comparison of coronary flow velocity reserve measurement by transthoracic doppler echocardiography with 320-row multidetector computed

tomographic coronary angiography in the detection of in-stent restenosis in the three major coronary arteries // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 110. – P. 13–20.

21. Citro R., Voci P., Pizzuto F. et al. Clinical value of echocardiographic assessment of coronary flow reserve after left anterior descending coronary artery stenting in an unselected population // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. – 2008. – Vol. 9, No. 12. – P. 1254-1259.

22. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 459 с.

23. Keeley E.C., Boura J.A., Grines C.L. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361, No. 9351. – P. 13-20.

24. Lansky A.J. et al. Clinical and angiographic predictors of short and long term ischemic events in acute coronary syndromes. Results from the acute catheterization and urgent intervention triage strategy (ACUITY) trial // *Circ. Cardiovasc. Interv.* – 2014. – Vol. 3, No. 4. – P. 308-316.

25. Bavry A.A. et al. Role of adjunctive thrombectomy and embolic protection devices in acute myocardial infarction: A comprehensive Meta analysis of randomized trials // *Eur. Heart. J.* – 2008. Vol. 29, No. 24. – P. 2989-3001.

26. Jiangbing Li, Ruihong Liu, Xiaokang Ji, Hao Xue, Guang. Zhang Insight into the Spectrum of Coronary Atherosclerosis in Asymptomatic Urban Han Chinese Population by Coronary Computed Tomography Angiography // *PLoS One*. – 2015. – No. 7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132188>

27. Alan R. Tall., Laurent Yvan-Charvet. Cholesterol, inflammation and innate immunity // *Nat. Rev. Immunol.* – 2015. – Vol. 15, No. 2. – P. 104-116. doi: 10.1038/nri3793.

28. Stefanadi C., -Konstantinos Antoniou Ch. et al. Coronary Atherosclerotic Vulnerable Plaque: Current Perspectives // *Am Heart Assoc.* – 2017. – Vol. 6, No. 3. – P. e005543 doi: 10.1161/JAHA.117.005543.

29. Yoshizumi T., Nozaki S., Fukuchi K., Yamasaki K., Fukuchi T., Maruyama T., Tomiyama Y., Yamashita S., Nishimura T., Matsuzawa Y. Radiopharmaceutical tracers for cardiac imaging // *J. Nucl. Cardiol.* – 2018. – Vol. 25, No. 4). – P. 1204–1236.

30. Moroni F., Ammirati The E. Role of Monocytes and Macrophages in Human Atherosclerosis, Plaque Neoangiogenesis, and Atherothrombosis // *Hindawi*. – 2019. – Vol. 2019. – P. ID 7434376. <https://doi.org/10.1155/2019/7434376>.

31. Parma L., Baganha F. et al. Plaque angiogenesis and intraplaque hemorrhage in atherosclerosis // *Eur J Pharmacol.* – 2017. – Vol. 5. – P. 107-115. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.04.028. Epub 2017 Apr 21.

32. Spaulding C., Karam N. Sudden cardiac death and coronary thrombus // *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris)*. – 2017. – Vol. 66, No. 6. – P. 400-404. doi: 10.1016/j.ancard.2017.10.001. Epub 2017 Oct 26.
33. Slavich M., Suleman Patel R. Coronary artery spasm: Current knowledge and residual uncertainties // *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* – 2016. – Vol. 23, No. 10. – P. 47-53. doi: 10.1016/j.ijcha.2016.01.003. eCollection 2016 Mar.
34. Campbell M., Walker M. et al. Metabolic Implications when Employing Heavy Pre- and Post-Exercise Rapid-Acting Insulin Reductions to Prevent Hypoglycaemia in Type 1 Diabetes Patients: A Randomised Clinical Trial // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 23. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097143>.
35. Yunoki K., Naruko T. et al. Thrombus aspiration therapy and coronary thrombus components in patients with acute ST-elevation myocardial infarction // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2013. – Vol. 20, No. 6. – P. :524-537. doi: 10.5551/jat.17608. Epub 2013 Apr 30.
36. Ramaiola I., Padró E. et al. Changes in thrombus composition and profilin-1 release in acute myocardial infarction // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 36, No. 16. – P. 965-975. doi: 10.1093/eurheartj/ehu356. Epub 2014 Sep 12.
37. Altmann J., Sharma S., Irene M Lang. Advances in our understanding of mechanisms of venous thrombus resolution // *Expert Rev. Hematol.* – 2016. – Vol. 9, No. 1. – P. 69-78. doi: 10.1586/17474086.2016.1112264. Epub 2015 Dec 2.
38. Fuijkschot W. et al. Inflammatory cell content of coronary thrombi is dependent on thrombus age in patients with ST-elevation myocardial infarction // *J. of Cardiology*. – 2017. – Vol. 69, Issue 1. – P. 394-400
39. USRDS. 2019 Annual Data Report. US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Available from: <http://www.ursds.org/>.
40. Bakris G.L., Williams M., Dworkin L., Elliott W., Epstein M., Toto R., Tuttle K. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach // *Am. J. of Kidney Diseases*. – 2000. – Vol. 36, No. 3. – P. 646-661. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2000.16225>.
41. De Nicola L., Borrelli S., Gabbai F.B., Chiodini P., Zamboli P., Iodice C., et al. Burden of resistant hypertension in hypertensive patients with non-dialysis chronic kidney disease // *Kidney and Blood Pressure Research*. – 2011. – Vol. 34. – P. 58–67. doi: 10.1159/000322923.
42. Iyngkaran P., Anavekar N., Majoni W., Thomas M.C. The role and management of sympathetic overactivity in cardiovascular and renal complications of diabetes // *Diabetes & Metabolism*. — 2013. — Vol. 39 — P.290–298.

43. De Nicola L., Borrelli S., Gabbai F.B., Chiodini P., Zamboli P., Iodice C., et al. Burden of resistant hypertension in hypertensive patients with non-dialysis chronic kidney disease // *Kidney and Blood Pressure Research*. – 2011. – Vol. 34. – P. 58–67. doi: 10.1159/000322923.
44. Viazzi F., Piscitelli P., Ceriello A., Fioretto P., Giorda C., Guida P. et al. Resistant hypertension, time-updated blood pressure values and renal outcome in type 2 diabetes mellitus // *Am. Heart Assoc.* – 2017. – Vol. 6. – P. e006745. doi:10.1161/JAHA.117.006745.
45. Viazzi F., Greco E., Ceriello A., Fioretto P., Giordano C., Guidag P., et al. Apparent treatment resistant hypertension, blood pressure control and the progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes // *Kidney Blood Press Res.* – 2018. – Vol. 43. – P. 422–438. doi: 10.1159/000488255.
46. Mohr F.W., Morice M-C, Kappetein A.P., 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. – Vol. 381. P. 629–638.
47. BARI investigators. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – 49. – P. 1600–1606.
48. Farkouh M.E., Domanski M., Sleeper L.A. et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367. – P. 2375–2384.
49. Byrne J.G., Leacche M., Vaughan D.E. et al. Hybrid cardiovascular procedures // *JACC. Cardiovasc. Interv.* – 2008. – Vol. 1. – P. 459–468.
50. Byrne J.G., Leacche M., Vaughan D.E. et al. Hybrid cardiovascular procedures // *JACC. Cardiovasc. Interv.* – 2008. – Vol. 1. – P. 459–468.
51. Papakonstantinou N.A., Baikoussis N.G., Dedeilias P. et al. Cardiac surgery or interventional cardiology? Why not both? Let's go hybrid // *J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 69. – P. 46–56.
52. McLellan C.S., Ghali W.A., Labinaz M., Davis R.B., Galbraith P.D., Southern D.A., Shrive F.M., Knudston M.L. Association between completeness of percutaneous coronary revascularization and postprocedure outcomes // *Am. Heart J.* – 2005. – Vol. 150. – P. 800–806.
53. Califf R.M., Phillips H.R., Hiindman M.C. et al. Prognostic value of a coronary artery jeopardy score // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1985. – Vol. 5. – P. 1055–1063.