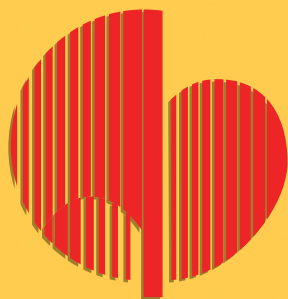


НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ



КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№4, 2020

Том XV



ISSN 2077-6764

ФГБУ «НМИЦ кардиологии»
Минздрава России
Издательство «Медиа-Сервис»

«Кардиологический вестник» — научно-практический рецензируемый журнал
Выходит 4 раза в год
Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar.

ООО «Медиа-Сервис»:

111116, г. Москва, ул. Энергетическая, д. 16, корп. 2, эт. 1, пом. 67, комн. 1.
<https://vashagazeta.com>
Тел.: +7 (495) 988-18-06
E-mail: ask@vashagazeta.com

Адрес редакции:

121552, Москва, 3-я Черепковская, д. 15а
Тел.: +7 (495) 414-72-77
e-mail: vestnik@cardio.ru
<https://cardioweb.ru/kardiologicheskij-vestnik>

Адрес для подачи статей

vestnik@cardio.ru

Сотрудники редакции:

д. м. н. А.Л. Комаров (научный редактор)
Тел.: +7 (495) 414-72-77
к. м. н. М.В. Костюкевич

Полная или частичная публикация материалов, размещенных в журнале или на сайте, допускается только с письменного разрешения редакции.

Индексы по каталогу

ООО «Агентство «Книга-Сервис»:
29573 — на год, 38935 — на полугодие,
АО «Агентство «Роспечать»:
80725 — на год, 80793 — на полугодие.

Подписано в печать 04.12.2020

Отпечатано в типографии: «Юнион Принт»,
603022, г. Нижний Новгород, ул. Окский Съезд, д. 2.

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Том XV

№4• 2020

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Е.И. Чазов (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д. м. н.

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

С.А. Бойцов (Москва, Россия), чл.-корр. РАН, профессор, д. м. н.,
И.Е. Чазова (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д. м. н.,
Р.С. Акчурин (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д. м. н.,
Е.В. Парфенова (Москва, Россия), профессор, д. м. н.

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

С.Н. Наконечников (Москва, Россия), профессор, д. м. н.,
А.А. Скворцов (Москва, Россия), профессор, д. м. н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ф.Т. Агеев (Москва, Россия), профессор, д. м. н.,
А.С. Галявич (Казань, Россия), чл.-корр. АН РТ, профессор, д. м. н.,
С.П. Голицын (Москва, Россия), профессор, д. м. н.,
В.И. Капелько (Москва, Россия), профессор, д. м. н.,
А.М. Караськов (Новосибирск, Россия), академик РАН, профессор, д. м. н.,
Р.С. Карпов (Томск, Россия), академик РАН, профессор, д. м. н.,
Ю.А. Карпов (Москва, Россия), профессор, д. м. н.,
В.В. Кухарчук (Москва, Россия), чл.-корр. РАН, профессор, д. м. н.,
И.В. Медведева (Тюмень, Россия), академик РАН, профессор, д. м. н.,
Е.В. Ощепкова (Москва, Россия), профессор, д. м. н.,
А.Н. Самко (Москва, Россия), профессор, д. м. н.,
В.Б. Сергиенко (Москва, Россия), профессор, д. м. н.,
В.Н. Смирнов (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д. б. н.,
С.Н. Терещенко (Москва, Россия), профессор, д. м. н.,
С.К. Терновой (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д. м. н.,
В.А. Ткачук (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д. б. н.,
Г.Г. Хубулава (Санкт-Петербург, Россия), чл.-корр. РАН, профессор, д. м. н.,
В.П. Ширинский (Москва, Россия), профессор, д. м. н.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

К.Г. Адамян (Ереван, Армения), академик НАН, профессор, д. м. н.,
В.А. Азизов (Баку, Азербайджан), профессор, д. м. н.,
О.Л. Барбараш (Кемерово, Россия), профессор, д. м. н.,
П.Я. Довгалевский (Саратов, Россия), профессор, д. м. н.,
А.Н. Закирова (Уфа, Россия), профессор, д. м. н.,
Р.Д. Курбанов (Ташкент, Узбекистан), профессор, д. м. н.,
В.З. Ланкин (Москва, Россия), профессор, д. б. н.,
В.П. Масенко (Москва, Россия), профессор, д. м. н.,
А.Г. Мрочек (Минск, Беларусь), академик НАН РБ, профессор, д. м. н.,
Ю.П. Никитин (Новосибирск, Россия), академик РАН, профессор, д. м. н.,
М.Ю. Огарков (Кемерово, Россия), профессор, д. м. н.,
О.Д. Остроумова (Москва, Россия), профессор, д. м. н.,
А.Ю. Постнов (Москва, Россия), д. м. н.,
А.Н. Рогоза (Москва, Россия), профессор, д. б. н.,
С.В. Шлык (Ростов-на-Дону, Россия), профессор, д. м. н.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа-Сервис».

Federal State budget organization National medical research center of cardiology of the Ministry of healthcare of the Russian Federation

Russian Cardiology Bulletin
№4' 2020
Vol. XV

Journal is indexed in RSCI (Russian Science Citation Index), Web of Science (Russian Science Citation Index — RSCI), Ulrich's

Periodicals Directory, Google Scholar. MEDIA-SERVICE Publishing Group:

Energeticheskaya st. 16/2, Moscow
111116, Russia
<https://vashagazeta.com>
Tel.: +7 (495) 988-18-06
E-mail: ask@vashagazeta.com

Address of the editorial office:

121552, Russian Federation, Moscow
3rd Cherepkovskaya, 15a
Phone: +7 (495) 414-72-77
A.L. Komarov (scientific editor)
M.V. Kostyukevich

e-mail: vestnik@cardio.ru
<https://cardioweb.ru/kardiologicheskij-vestnik>

RUSSIAN CARDIOLOGY BULLETIN

Vol. 15

№4• 2020

EDITOR-IN-CHIEF

E.I. Chazov (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

S.A. Boytsov (Moscow, Russia),
I.E. Chazova (Moscow, Russia),
R.S. Akchurin (Moscow, Russia),
E.V. Parfenova (Moscow, Russia).

EXECUTIVE SECRETARY

S.N. Nakonechnikov (Moscow, Russia),
A.A. Skvortsov (Moscow, Russia).

ASSOCIATE EDITORS

F.T. Ageev (Moscow, Russia),
A.S. Galyavich (Kazan, Russia),
S.P. Golitsyn (Moscow, Russia),
G.G. Hubulava (Saint-Petersburg, Russia),
V.I. Kapelko (Moscow, Russia),
A.M. Karaskov (Novosibirsk, Russia),
R.S. Karpov (Tomsk, Russia),
Yu.A. Karpov (Moscow, Russia),
V.V. Kuharchuk (Moscow, Russia),
I.V. Medvedeva (Tyumen, Russia),
E.V. Oshchepkova (Moscow, Russia),
A.N. Samko (Moscow, Russia),
V.B. Sergienko (Moscow, Russia),
V.P. Shirinskiy (Moscow, Russia),
V.N. Smirnov (Moscow, Russia),
S.N. Tereshchenko (Moscow, Russia),
S.K. Ternovoy (Moscow, Russia),
V.A. Tkachuk (Moscow, Russia).

EDITORIAL BOARD

K.G. Adamyan (Yerevan, Armenia), V.A. Azizov (Baku, Azerbaijan),
O.L. Barbarash (Kemerovo, Russia), P.Ya. Dovgalevsky (Saratov, Russia),
R.D. Kurbanov (Tashkent, Uzbekistan), V.Z. Lankin (Moscow, Russia),
V.P. Masenko (Moscow, Russia), A.G. Mrotchek (Minsk, Belarus),
Yu.P. Nikitin (Novosibirsk, Russia), M.Yu. Ogarkov (Kemerovo, Russia),
O.D. Ostroumova (Moscow, Russia), A.Yu. Postnov (Moscow, Russia),
A.N. Rogoza (Moscow, Russia), S.V. Shlyk (Rostov-on-Don, Russia),
A.N. Zakirova (Ufa, Russia).

- ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ 4**
Б.Г. Алекаян, Н.Г. Карапетыан, А.Б. Варавя, А.М. Норвардьян
 Critical limb ischemia combined with coronary artery disease
- ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ 10**
М.Н. Баркалов, Р.В. Атанесян, Ю.Г. Матчин
 Endovascular treatment of patients with prolonged and diffuse coronary artery lesions
- 22**
А.А. Ширяев, Д.М. Галаяудинов, В.П. Васильев, В.Ю. Зайковский, Ш.Д. Мукимов, Р.С. Акчурин
 Intraoperative ultrasonic flowmetry in patients with diffuse coronary artery disease during coronary artery bypass grafting
- ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ 28**
А.Я. Шевелев, Н.М. Каширина, Л.Н. Липатова, Е.В. Янушевская, М.М. Пекло, И.Н. Рыбалкин, П.Н. Руткевич, О.К. Чусовитина, Н.А. Скоблова, Ю.С. Скоблов, Т.Н. Власик
 Methodology of radioligand analysis for simultaneous determination of β_1 - and β_2 -adrenoreceptors in human blood cells
- 35**
Н.А. Скрыпина, А.В. Скамров, З.И. Цоколаева, Т.И. Белянко, Р.Ш. Библашвили
 Choosing of suitable animal model of arterial thrombosis to test new recombinant thrombolytic agent – modified human plasminogen
- 40**
А.Р. Заирова, А.Н. Рогоза, Г.И. Хеймец, В.И. Каминная, В.В. Кухарчук
 Development of an optimal protocol for assessing of peripheral and central blood pressure, pulse wave and arterial stiffness using a single-cuff volumetric sphygmograph in patients with cardiovascular diseases
- 48**
Н.А. Барышева, И.Н. Меркулова, М.А. Шария, М.С. Шабанова, Т.Н. Веселова, С.А. Гаман, В.М. Миронов, Р.М. Шахнович, Н.С. Жукова, Т.С. Сухинина, И.И. Староверов, С.К. Терновой
 Assessment of atherosclerotic plaques morphology and composition by computed tomography coronary angiography: comparison in patients with acute coronary syndrome and stable angina
- 57**
О.А. Погорелова, О.А. Фомичева, М.И. Трипотень, Л.Б. Круглый, Е.В. Герасимова, Ф.Ф. Шингареева, Г.И. Хеймец, Ю.А. Карпов, Т.В. Попкова, Т.В. Балахоннова
 Feasibility of contrast-enhanced ultrasonography for atherosclerotic plaques in carotid arteries in patients with rheumatoid arthritis
- 66**
М.А. Саидова, М.А. Галаева, М.И. Макеев, А.А. Авалян
 Possibilities of contrast transthoracic echocardiography in the diagnosis of thrombosis of the left atrial appendage
- 72**
Н.Т. Хачатрян, Е.М. Елфимова, О.О. Михайлова, А.Ю. Литвин, И.Е. Чазова, Л.Ю. Лайович, Т.А. Малкина, А.В. Певзнер, С.П. Голицын
 Long-term PAP- therapy in patients with various forms of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea
- 79**
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ
А.Е. Комлев, Т.Э. Имаев, М.А. Саидова, Д.В. Певзнер, Э.В. Курилина
 Transcatheter aortic valve implantation in patient with mechanical circulation support complicated with postoperative right ventricle failure
- 87**
М.Д. Муksiнова, О.Ю. Нарусов, А.В. Сычев, Т.В. Шарф, С.Н. Терещенко, А.А. Скворцов
 Clinical cases of successful treatment CHF patients under the control of the soluble ST2-receptor concentrations
- ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ 97**
INSTRUCTION FOR AUTHORS

<https://doi.org/10.36396/MS.2020.15.4.001>

Критическая ишемия нижних конечностей в сочетании с ишемической болезнью сердца

Б.Г. АЛЕКЯН, Н.Г. КАРАПЕТЯН, А.Б. ВАРАВА, А.М. НОРВАРДЯН

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России, ул. Большая Серпуховская 27, Москва, 117997, Россия

Резюме

В данной обзорной статье представлены современные тенденции лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей (КИНК) в сочетании с ишемической болезнью сердца. В статье рассмотрены различные точки зрения относительно необходимости выполнения реваскуляризации коронарных артерий (чрескожное коронарное вмешательство и коронарное шунтирование) у больных с КИНК. Также рассматривается частота поражения коронарных артерий, ампутаций и больших сердечно-сосудистых событий (смерть, инфаркт миокарда, инсульт) у данной категории пациентов, а также роль мультидисциплинарной команды в принятии решений относительно стратегии лечения этих пациентов.

Ключевые слова: чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), стентирование и баллонная ангиопластика артерий нижних конечностей, сочетанное поражение коронарных артерий и артерий нижних конечностей, мультидисциплинарная команда, критическая ишемия нижних конечностей, диабетическая стопа.

Critical limb ischemia combined with coronary artery disease (literature review)

B.G. ALEKYAN, N.G. KARAPETYAN, A.B. VARAVA, A.M. NORVARDYAN

National medical research center of surgery A.V. Vishnevsky, B. Serpukhovskaya 27, Moscow, 117997, Russia

Summary

This literature review article presents current trends in the management of patients with critical lower limb ischemia combined with coronary heart disease. The article discusses various points of view regarding the need to perform percutaneous coronary intervention (PCI) before surgery on the arteries of the lower limbs. The frequency of coronary artery damage, amputations, and mortality in this category of patients is also considered. Moreover, the role of the multidisciplinary team in making decisions about the treatment of these patients.

Keywords: percutaneous coronary intervention (PCI), stenting and balloon angioplasty of the lower limbs arteries, combined coronary artery disease and the lower limb artery disease, multidisciplinary team, critical limb ischemia (CLI), diabetic foot.

Сведения об авторах:

Алекян Баграт Гегамович (автор, ответственный за переписку) — заместитель директора по науке ФГБУ «НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского» МЗ РФ, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук; e-mail: aiknorvardyan@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6509-566X.

Карапетян Нарек Григорьевич — к. м. н., старший научный сотрудник, рентгенэндоваскулярный хирург; ORCID: 0000-0002-76-23-86-35.

Варава Алексей Борисович — младший научный сотрудник, рентгенэндоваскулярный хирург; ORCID: 0000-0002-2823-5325.

Норвардян Айк Мартиросович — аспирант центра рентгенэндоваскулярной хирургии, рентгенэндоваскулярный хирург; ORCID: 0000-0001-5465-9378.

Введение

Согласно рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий от 2017 года, критическая ишемия нижней конечности (КИНК) определяется как синдром декомпенсации хронической артериальной недостаточности конечности вследствие заболеваний артерий нижних конечностей, основными клиническими призна-

ками которого являются боль в покое, не купируемая наркотическими анальгетиками, и (или) наличие длительно заживающих трофических язв более двух недель или язвенно-некротического процесса на стопе [1].

Основной причиной смерти пациентов с заболеванием периферических артерий является ишемическая болезнь сердца (ИБС) [2]. Критическая ишемия нижних конечностей представляет собой агрессивную форму системного атеросклероза и является наиболее распространенной причиной нетравматической потери конечности и ампутации [3]. Транслюминальная баллонная

© Коллектив авторов

ангиопластика (ТЛБАП) и стентирование артерий нижних конечностей являются сегодня эффективной альтернативной стратегией лечения, направленной на спасение конечностей у пациентов с КИНК. Ввиду распространенности сахарного диабета (СД) и курения среди пациентов с КИНК велик риск развития сердечно-сосудистых событий, включая смерть. Оптимальная стратегия диагностики и лечения ИБС у пациентов с КИНК в мире в настоящее время не разработана [4, 5].

Эпидемиология

Распространенность заболеваний периферических артерий в мире, по данным различных авторов, колеблется от 3 до 10% и увеличивается из-за прогрессивного роста числа пожилого населения, погрешностей в питании и увеличения распространенности сахарного диабета [6, 7]. Патология периферических артерий часто ассоциируется с такими атеросклеротическими заболеваниями, как ИБС или поражение внутренних сонных артерий (ВСА). Ранее рядом авторов сообщалось о высокой распространенности ИБС у пациентов с заболеваниями периферических артерий [8, 9].

Согласно российским Национальным рекомендациям по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей, у 20–30% больных через 5–7 лет после манифестации атеросклеротического и диабетического поражения артерий нижних конечностей развивается КИНК [10]. Лишь у половины пациентов с установленным диагнозом КИНК проводится реваскуляризация нижних конечностей, четверть пациентов получает консервативное лечение, остальным выполняется первичная ампутация бедра или голени [10]. Таким образом, к концу первого года после постановки диагноза КИНК только у 45% больных остается шанс сохранить нижнюю конечность, около 30% производится ампутация бедра или голени, а 25% больных умирают. Эффективность консервативной терапии также невелика: только в 40% случаев нижняя конечность может быть сохранена в течение первых шести месяцев, 20% больных умирают, остальным выполняется большая ампутация [10].

Интересные данные были опубликованы Б.Г. Алекином с соавт. в 2019 году [11]. В исследовании были проанализированы все 398 пациентов, госпитализированных в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского МЗ РФ в течение 20 месяцев, с поражением артерий нижних конечностей, которым была выполнена селективная коронарография до принятия решения о стратегии реваскуляризации артерий нижних конечностей. Авторы пришли к выводу, что у 320 (80,4%) из них было выявлено поражение как минимум одной коронарной артерии (КА) более 50%; 177 (55,3%) пациентам с хронической ишемией нижних конечностей (ХИНК) и КИНК была выполнена реваскуляризация (чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или коронарное шунтирование (КШ)) миокарда [11]. Также было отмечено, что у пациентов с сочетанным поражением артерий нижних конечностей и КА при невозможности выполнения стресс-тестов необходима визуализация КА (мультиспиральная компьютерная томография, коронарная ангиография) с целью выбора оптимальной стратегии лечения.

В своей работе А. Nishijima с соавт. ретроспективно исследовали распространенность ИБС у 129 пациентов с КИНК, которым выполнялась ампутация нижних конечностей [12]. Пациенты были разделены на две группы. Первая группа: проводилась большая ампутация (ампутация выше лодыжки, $n = 36$); и 2-я группа — малая ампутация (ампутация ниже лодыжки или санация раны, $n = 93$). У 121 из 129 пациентов с КИНК была выполнена селек-

тивная коронарография. ИБС была выявлена у 83 (69%) из них: 28 (82%) из 34 пациентов составляла группа с большими ампутациями и 55 (63%) из 87 пациентов — группа с малыми ампутациями. Данное исследование показывает значительно более высокий уровень распространенности ИБС в группе больных с большими ампутациями по сравнению с группой с малыми ампутациями. Кроме того, для оценки пациентов с более легким течением заболеваний периферических артерий авторами были исследованы 566 пациентов с ХИНК, которые не подвергались открытому хирургическому лечению, но перенесли ТЛБАП и стентирование артерий нижних конечностей. Из них только у 227 (40%), по данным коронарографии, была выявлена ИБС, что значительно меньше, чем у пациентов с КИНК.

Важным результатом этого исследования было то, что распространенность ИБС была значительно выше в группе больных с большими ампутациями, чем в группе с малыми ампутациями. По мнению авторов, риск ИБС коррелировал с тяжестью ишемии конечностей. Из этого можно сделать вывод, что требуется тщательное периоперационное обследование пациентов с КИНК. Распространенность ИБС в группе с малыми ампутациями была значительно выше, чем у пациентов, которые не подвергались открытому хирургическому лечению, но перенесли ТЛБАП и стентирование артерий нижних конечностей. Следовательно, даже у пациентов, подвергающихся небольшим ампутациям или санации локализованного поражения, тщательное периоперационное обследование сердечно-сосудистой системы считается необходимым, учитывая высокий риск развития осложнений.

Выживаемость

Интерес представляет исследование Y. Soga с соавт. [13], в котором оценивалась двухгодичная выживаемость 995 пациентов с КИНК, которым выполнялись эндоваскулярные вмешательства на артериях нижних конечностей. Причины смерти у 412 (41,4%) пациентов были кардиоваскулярные (кардиальные у 121 (29%) и сосудистые — 41 (10%), внезапная смерть — 32 (8%)); некардиоваскулярные — 191 (46%); неизвестные — 27 (7%). Сердечно-сосудистая смерть, включая внезапную смерть, составила 47% (194 из 412) всех смертей. Наиболее частой причиной кардиальной смерти была сердечная недостаточность (37,1%), за которой следовали острый инфаркт миокарда (ОИМ) (22,3%) и фибрилляция желудочков (9,9%), что позволяет предположить, что лечение сердечной недостаточности и профилактика ишемических сердечных событий имеют важное значение у пациентов с КИНК. К не сердечно-сосудистым причинам смерти относились сепсис, пневмония и злокачественные опухоли. В общей сложности 142 (34,0%) пациента умерли от инфекционных заболеваний, на долю которых пришлось большинство случаев смерти, не связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [13].

Частота больших сердечно-сосудистых осложнений и ампутаций

Частота больших ампутаций у больных с КИНК исходя из крупных популяционных или национальных регистров варьирует от 120 до 500 на 1 млн населения в год [14]. В России среднее ежегодное число больших ампутаций сосудистого генеза достигает 300 на 1 млн населения в год [14]. Достаточно высоким остается и процент летальных исходов: в раннем послеоперационном периоде при трансметатарзальной ампутации стопы он достигает 5,6%, при ам-

путаниях голени — 5–10%, бедра — 15–20%. Летальность у больных с КИНК в течение 30 дней после высокой ампутации колеблется от 25 до 39%; в течение 2 лет — от 25 до 56%; через 5 лет — от 50 до 84% [14]. Таким образом, социальная значимость этих заболеваний объясняется большей частью тяжестью их течения с прогрессивным нарастанием ишемии, приводящей к ранней инвалидизации лиц работоспособного возраста.

В исследовании Ph. Goddney с соавт. была проанализирована динамика частоты ампутаций и реваскуляризаций при патологии артерий нижних конечностей за 15 лет в США [15]. Авторы доказали, что благодаря резкому увеличению количества рентгенэндоваскулярных вмешательств с 1996 по 2011 год (с 451 до 1124 на 100 тыс. пациентов) количество ампутаций нижних конечностей в США снизилось на 45%. Так, если в 1996 году выполнялось 196 ампутаций нижних конечностей на 100 тыс. населения, то в 2011 году эта цифра снизилась до 119 ампутаций [15].

Оценка ишемии миокарда. Стратегия рутинной коронарографии

По мнению ряда авторов, оценка ишемии миокарда очень важна у пациентов с КИНК [11, 16]. Нет единого мнения относительно метода скрининга для определения ишемии миокарда у данной группы больных. Пациенты с КИНК могут не сообщать о сердечных симптомах (стенокардия и одышка) из-за их ограниченной подвижности. Кроме того, по данным различных авторов, распространенность сахарного диабета у пациентов с КИНК колеблется от 75 до 83%, в связи с чем клинические признаки стенокардии могут иногда недооцениваться, учитывая развитие у пациентов вегетативной нейропатии [4, 5, 17].

Роль коронарной реваскуляризации у пациентов с заболеваниями периферических артерий, требующих сосудистой реваскуляризации, была оценена ранее. В исследовании CARP (The Coronary Artery Revascularization Prophylaxis), в котором 510 пациентов были подвергнуты реваскуляризации миокарда или медикаментозному лечению без реваскуляризации до плановой сосудистой хирургии, не было выявлено существенных различий в 30-дневной частоте инфаркта миокарда, смерти или продолжительности госпитализации [17]. Реваскуляризация и медикаментозная терапия ИБС имели аналогичные показатели смертности и через 6 лет (22% против 23%). Тем не менее ИБС у пациентов с КИНК, которым требуется срочная реваскуляризация артерий нижних конечностей, может протекать тяжелее по сравнению с ИБС у пациентов с ХИНК. В исследовании CARP только у четверти пациентов была КИНК, в связи с чем они представляли группу высокого хирургического риска.

А. Raghunathan с соавт. провели субанализ рандомизированного исследования CARP, где участвовали 143 пациента с КИНК [18]. 30-дневные летальные исходы в группе КИНК составили 3,5% (5 пациентов из 143). Авторы подчеркивают, что у пациентов с КИНК, которым выполнялась реваскуляризация миокарда (61 пациент: КШ — 28, ЧКВ — 33) на госпитальном периоде было 3 (4,9%) летальных исхода, а у пациентов, которым реваскуляризация миокарда не выполнялась (82 пациента), — 2 (2,4%, $p = 0,360$) [19]. Частота инфаркта миокарда (ИМ) в госпитальном периоде у всех пациентов с КИНК составила 8,4%, а в отдаленном периоде — 16,1%. Авторы также доказали, что у пациентов с КИНК, которым выполнялась реваскуляризация миокарда, ОИМ на госпитальном этапе

встречался у 3 (4,9%) больных, а у которых не выполнялась — у 9 (11,0%, $p = 0,024$) больных. ИМ у пациентов с КИНК в данном исследовании являлся основной причиной смерти. Кроме того, авторы указывают, что тяжелая форма ИБС — это основной фактор, определяющий периоперационные и отдаленные результаты [18]. Из вышесказанного можно сделать вывод, что выполнение коронарографии и последующей реваскуляризации миокарда у этой тяжелой группы больных предотвратило возможное развитие острого инфаркта миокарда.

В ряде исследований отмечается, что частота СД (70,4%), хронической почечной недостаточности (27,8%) и курения (от 70 до 90%) у пациентов с КИНК выше, чем в группе с ХИНК, что увеличивает риск сердечно-сосудистых событий, включая ИМ, инсульт и смерть ввиду большей частоты перечисленных факторов риска [19, 20]. Ежегодно риск смертности у пациентов с КИНК составляет 25%, выполнения ампутации — 30%, и только 45% пациентов остаются с обеими нижними конечностями. Через 5 лет риск смертности у таких пациентов уже составляет более 60% и в основном обусловлен ИМ или инсультом [2, 6, 19, 20]. Таким образом, стратегия рутинной коронарной ангиографии и последующей коронарной реваскуляризации, основанная на клинических данных, с нашей точки зрения, представляется разумной стратегией для пациентов с КИНК, которые имеют высокий риск сердечно-сосудистых событий.

Лечение

В исследовании M.S. Lee с соавт. оценивалась стратегия рутинной коронарографии и последующего ЧКВ (если она клинически показана) у пациентов с КИНК, перенесших ТЛ БАП и стентирование артерий нижних конечностей [4]. Из 286 пациентов с КИНК, которым были проведены ТЛБАП и стентирование артерий нижних конечностей, 252 (88,1%) была выполнена селективная коронарография до или после эндоваскулярного лечения артерий нижних конечностей. У 85 (33,7%) пациентов не было выявлено гемодинамически значимых поражений КА, а у 167 (66,3%) были выявлены стенозы КА более 50,0%, из которых у 145 (86,8%) стенозы более 70%. В группе со значимыми стенозами ЧКВ было выполнено 114 (78,6%) из 145 пациентов. Первичной конечной точкой было возникновение неблагоприятных кардиальных событий (МАСЕ), определяемое как смерть от всех причин, ИМ и ЧКВ в течение одного года. Пациенты в группе ИБС были старше, имели более высокую распространенность СД (включая инсулинозависимый диабет), цереброваскулярных заболеваний, более низкую фракцию выброса левого желудочка, более высокую частоту двусторонних поражений артерий нижних конечностей, требующих билатеральной реваскуляризации. В группе ИБС также был более высокий процент пациентов, перенесших ЧКВ по поводу стеноза ствола левой КА (ЛКА) — 21 (12,6%), с многососудистым поражением КА — 87 (52,0%), со стенозом ПМЖВ — 92 (55,0%) пациентов. Все операции реваскуляризации КА выполнялись эндоваскулярно. Через 1 год в группах с ИБС и без ИБС не было статистически значимых различий в частоте больших сердечно-сосудистых событий (11,9% против 5,8%; $p = 0,13$), смерти от всех причин (7,1% против 4,7%; $p = 0,45$), кардиальной смерти (2,9% против 1,1%; $p = 0,37$), некардиальной смерти (4,1% против 3,5%; $p = 0,80$), инфаркта миокарда (1,1% против 0%; $p = 0,31$) и повторного ЧКВ (4,7% против

1,1%; $p = 0,31$). Через 1 год группы с ИБС и без ИБС не имели статистически значимой разницы в повторной ТЛБАП на целевых артериях нижних конечностей (16,7% против 17,6%; $p = 0,86$), реваскуляризации целевой КА (13,7% против 14,1%; $p = 0,94$) и ампутации (19,1% против 16,4%; $p = 0,60$).

Учитывая, что сердечно-сосудистые события являются наиболее распространенной причиной смерти у пациентов с КИНК, остается вопрос, является ли стратегия рутинной превентивной коронарографии и реваскуляризации КА оправданной у этой группы пациентов, чтобы снизить риск сердечных осложнений на госпитальном этапе и в будущем. Хотя исследование CARP [17] и работа M.S. Lee [4] не продемонстрировали преимущества относительно выживаемости пациентов при плановой реваскуляризации миокарда со стабильной ИБС, в исследуемых группах наблюдались высокая распространенность стенозов ствола ЛКА и сочетание СД со множественными стенозами КА, которые, по сути, являются подгруппами высокого риска. Высокая распространенность ИБС у пациентов с КИНК подчеркивает важность диагностики ИБС и лечения этих пациентов для минимизации риска сердечных осложнений. По сравнению с группой без ИБС группа с ИБС имела аналогичные показатели смертности, несмотря на то что пациенты были старше, имели более высокую распространенность СД (включая инсулинозависимый диабет) и цереброваскулярных заболеваний и более низкую среднюю фракцию выброса [4]. Отсутствие различий в клинических исходах между двумя группами (с ИБС и без ИБС) может быть объяснено стратегией рутинной ангиографии с последующей ангиопластикой у пациентов, имеющих показания для выполнения ЧКВ, даже у бессимптомных пациентов.

У пациентов высокого хирургического риска с тяжелым сочетанным поражением КА и артерий нижних конечностей рентгенэндоваскулярные вмешательства нередко являются единственной альтернативой открытым хирургическим операциям [5]. В исследовании Б.Г. Алекияна с соавт. в НИИЦ хирургии им А.В. Вишневого МЗ РФ проводилось эндоваскулярное (ЧКВ + ангиопластика артерий нижних конечностей) лечение 44 пациентов с КИНК в сочетании с ИБС. Стратегию лечения у исследуемой группы больных, как и у всех пациентов с сердечно-сосудистой патологией, определял консилиум «сердечно-сосудистой команды», действующий в центре. Первичными конечными точками исследования являлись госпитальная смерть, ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака (ОНМК/ТИА) и тромбозы стентов коронарных и артерий нижних конечностей. Вторичными конечными точками являлись такие малые осложнения, как гематомы и псевдоаневризмы на месте доступа. На госпитальном этапе у 4 (8,5%) пациентов были выявлены большие сердечно-сосудистые осложнения: 1 (2,1%) случай смерти вследствие тромбоза стента ствола ЛКА и 2 случая (4,2%) ОИМ без подъема сегмента ST, потребовавших экстренного ЧКВ. Этим пациентам первым этапом было выполнено эндоваскулярное вмешательство на артериях нижних конечностей в связи с КИНК. У 1 (2,1%) больного произошел тромбоз стента поверхностной бедренной артерии. ОНМК/ТИА выявлено не было. В 6 (12,7%) наблюдаемых диагностированы пульсирующие гематомы места доступа, которые были пролечены консервативно. Авторы в своей работе пришли к выводу, что рентгенэндоваскулярное лечение данной категории больных нередко является единственным возможным методом, так как

из-за значимости и тяжести поражения обоих бассейнов и часто тяжелой коморбидности пациентам отказывают в выполнении этапного открытого хирургического лечения на коронарных и артериях нижних конечностей. Мультидисциплинарная команда играет ключевую роль в выборе стратегии лечения таких больных [5].

Также интересно исследование Б.Г. Алекияна с соавт. [21], в котором оценивались госпитальные результаты этапного ЧКВ и открытых реконструктивных или шунтирующих операций на артериях нижних конечностей у 43 пациентов с КИНК в сочетании с ИБС. Выбор метода лечения и этапность реваскуляризации определялись на заседании консилиума «мультидисциплинарной команды», которая включала в себя рентгенэндоваскулярного хирурга, сосудистого хирурга, кардиохирурга, кардиолога, специалиста по лечению ран и раневых инфекций, анестезиолога. За госпитальный период в исследуемой группе был отмечен 1 (2,3%) летальный исход у пациента после открытой операции на сосудах нижних конечностей из-за возникшего кровотечения из зоны анастомоза. Тромбозы шунтов артерий нижних конечностей в ближайшем послеоперационном периоде имели место у 2 (4,6%) пациентов. За период наблюдения ИМ и инсультов отмечено не было. После ЧКВ больших сердечно-сосудистых осложнений не наблюдалось. Из малых осложнений послеоперационного периода после ЧКВ были 2 (4,6%) пульсирующие гематомы плечевой и лучевой артерий, которые были пролечены консервативно. Авторы пришли к выводу, что проведение ЧКВ и реконструктивных или шунтирующих операций на артериях нижних конечностей является эффективной и безопасной стратегией лечения больных крайне высокого хирургического риска с КИНК в сочетании с поражением КА. Лечение таких больных должно выполняться в центрах с соответствующим опытом как хирургических, так и рентгенэндоваскулярных вмешательств, а также лечением ран и раневых инфекций. Выбор стратегии лечения таких больных должен быть сделан на консилиуме «мультидисциплинарной команды». Использование данного подхода и применение всех современных хирургических и рентгенэндоваскулярных технологий позволит снизить риск развития ранних послеоперационных осложнений и улучшить отдаленные результаты лечения [21].

Роль мультидисциплинарной команды в принятии решений

Основываясь на результатах опубликованных работ, можно сделать вывод, что детальная оценка состояния сердца, включая эхокардиографию и коронарную ангиографию, необходима для пациентов с КИНК, которым показано хирургическое лечение. Эти обследования заметно помогут в выборе стратегии лечения (проведение ЧКВ или КШ, эндоваскулярного или хирургического вмешательства на артериях нижних конечностей, гибридное лечение), этапности вмешательства, оптимального хирургического метода и периоперационного ведения, а также определения соответствующего метода анестезии при операциях.

Сотрудничество между сосудистыми и рентгенэндоваскулярными хирургами, кардиологами, специалистами по лечению ран и раневых инфекций, анестезиологами необходимо для ведения пациентов с КИНК и сочетанным поражением коронарных артерий.

В настоящее время как Европейские, так и Американские рекомендации по реваскуляризации миокарда стали результатом командной работы кардиологов, рентгенэндоваскулярных и сер-

дечно-сосудистых хирургов. Как следствие, концепция «сердечно-сосудистая команда» получила 1С класс рекомендаций по реваскуляризации миокарда и лечения сосудистой патологии [1, 22, 23]. Эффективность применения данного подхода также подтверждается работой Б.Г. Алякяна с соавт., в которой авторы пришли к выводу, что принятие решения о выборе стратегии лечения пациентов с мультифокальным атеросклерозом должно быть осуществлено на консилиуме «сердечно-сосудистой команды» с последующим лечением [11].

Однако мы считаем, что, несмотря на принятые рекомендации, «сердечно-сосудистая команда» как в нашей стране, так и за рубежом не получила широкого применения в рутинной клинической практике для лечения пациентов с КИНК в сочетании с ИБС. До сих пор нет единых стандартов и протоколов, по которым следует проводить заседания «сердечно-сосудистой команды» у данной группы пациентов. Некоторые считают, что концепция «сердечно-сосудистой команды» вносит задержки в принятие решений по лечению пациента, тем самым усугубляя проявления КИНК. Также остается неясным, действительно ли улучшаются клинические результаты благодаря междисциплинарному подходу.

Заключение

До настоящего времени в мире не разработана четкая стратегия лечения пациентов с КИНК в сочетании со значимым поражением венечных артерий. Решение о методе и этапности лечения должно быть принято на консилиуме «мультидисциплинарной команды». Использование данного подхода и применение всех современных хирургических и рентгенэндоваскулярных технологий позволит снизить риск развития ранних послеоперационных осложнений (смерть, ОИМ и инсульт) и улучшить результаты лечения. Разные комбинации методов реваскуляризации коронарных артерий и артерий нижних конечностей у пациентов с КИНК в сочетании с ИБС позволяют выработать персонализированный подход к каждому пациенту.

Необходимы дальнейшие рандомизированные исследования, чтобы определить, дает ли стратегия рутинной ангиографии и мультидисциплинарный подход с последующей ЧКВ клиническое преимущество по сравнению с консервативной стратегией.

Конфликт интересов не заявлен.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Aboyan V, Ricco JB, Marie-Louise EL, Bartelink ML, Martin Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet J-P, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein Ch, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Rother J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I. ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) European Heart Journal. 2018;39(9):763–816. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>
2. Jansen TS, Manninen HI, Tulla HE, Jaakkola PA, Matsi PJ. Infringuinal revascularization because of claudication: total long-term outcome of endovascular and surgical treatment. J. Vasc. Surg. 2003;37(4):808–15. <https://doi.org/10.1067/mva.2003.148>
3. Eskelinen E, Lepantalo M., Hietala E-M, Sell H, Kauppila L, Maenpaa I, Pitkanen J, Salminen-Peltola P, Leutola S, Eskelinen A, Kivioja A, Tukiainen E, Lukinmaa A, Brasken P, Railo M. Limb amputations in Southern Finland in 2000 and trends up to 2001. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2004;27(2):193–200. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2003.10.011>
4. Lee MS, Rha SW, Han SK, Choi BJ, Choi SY, Park Y, Akkala R, Li H, Im SI, Kim JB, Lee S, Na JO, Choi CU, Lim HE, Kim JW, Kim EJ, Park CJ, Seo HS, Oh DJ. Clinical outcomes of patients with critical limb ischemia who undergo routine coronary angiography and subsequent percutaneous coronary intervention. J. Invasive Cardiol. 2015;27(4):213–7.
5. Алекиян Б.Г., Покровский А.В., Карапетян Н.Г., Варава А.Б., Митиш В.А., Ушаков А.А., Новак А.А., Седгарян М.А., Норвардян А.М./ Непосредственные результаты рентгенэндоваскулярного лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей в сочетании с поражением коронарных артерий. Эндоваскулярная хирургия. 2020;7(1):24–33. [Alekyan BG, Pokrovsky AV, Karapetyan NG, Chupin AV, Varava AB, Mitish VA, Ushakov AA, Novak AJ, Sedgaryan MA, Norvardyan AM. Immediate results of endovascular treatment of patients with combined defeat of coronary arteries and low limb arteries. Endovascular surgery. 2020;7(1):24–33 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.24183/2409-4080-2020-7-1-24-33>
6. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG; TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). J. Vasc. Surg. 2007;45 Suppl S: S5–67. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.12.037>
7. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith SJ, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. Circulation. 1999;100(13):1481–92. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.13.1481>
8. Her K, Choi C, Park Y, Shin H, Won Y. Concomitant peripheral artery disease and asymptomatic coronary artery disease: a management strategy. Annals of Vascular Surgery. 2008;22(5):649–656. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2008.01.010>
9. Nilufer ED, Duran I, Gurel E, Gunduz S, Gol G, Biteker M, Ozkan M. Coronary artery disease in patients with peripheral artery disease. Heart and Lung. 2010;39(2):116–120. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2009.07.004>
10. Бокерия Л.А., Покровский А.В., Акчурин Р.С., Алекиян Б.Г., Алханова Т.В., Аракелян В.С., Ахмеджанов Н.М., Бурлева Е.П., Вачев А.Н., Гавриленко А.В., Галстян Г.Р., Гамзатов Т.Х., Ерошенко А.В., Калашников В.Ю., Затевахин И.И., Калинин Р.Е., Карпенко А.А., Кательницкий И.И., Кохан Е.П., Кузнецов М.Р., Кульчицкая Д.Б., Матюшкин А.В., Мухаммадиев И.С., Остроумова О.Д., Сапелкин С.В., Светликов А.В., Ситкин И.И., Сокуренок Г.Ю., Сорока В.В., Сучков И.А., Терехин С.А., Фокин А.А., Харазов А.Ф., Хорев Н.Г., Чернявский М.А., Чупин А.В. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей. «Ангиология и сосудистая хирургия». 2019. [Bockeria LA, Pokrovsky AV, Akchurin RS, Alekyan BG, Arkhanova TV, Arakelyan VS, Akhmedzhanov NM, Burleva EP, Vachev AN, Gavrilenko AV, Galstyan GR, Gamzatov TKh, Eroshenko AV, Kalashnikov VYu, Zatevakhin II, Kalinin RE, Karpenko AA, Katelnitskiy II, Kohan EP, Kuznetsov MR, Kulchitskaya DV, Matyushkin AV, Mukhamadeev IS, Ostroumova OD, Sapelkin SV, Svetlikov AV, Sitkin II, Sokurenko GYu, Soroka VV, Suchkov IA, Terekhin SA, Fokin AA, Kharazov AF, Khorev NG, Chernyavsky MA, Chupin AV. National guidelines for the management of patients with lower limb arteries diseases. Angiology and Vascular Surgery. 2019 (in Russ.)].
11. Алекиян Б.Г., Покровский А.В., Карапетян Н.Г., Ревивили А.Ш. Мультидисциплинарный подход в определении частоты выявления ишемической болезни сердца и стратегии лечения у пациентов с патологией аорты и периферических артерий. Российский кардиологический журнал. 2019;24(8):8–16. [Alekyan BG, Pokrovsky AV, Karapetyan NG, Revishvili A. Sh. A multidisciplinary approach in determining of prevalence of coronary artery disease and treatment strategies in patients with pathology of the aorta and peripheral arteries. Russian Journal of Cardiology. 2019;24(8):8–16]. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-8-8-16>
12. Nishijima A, Yamamoto N, Yoshida R, Hozawa K, Yanagibayashi S, Takikawa M, Hayasaka R, Nishijima J, Goshio M, Nishijima H. Coronary Artery Disease in Patients with Critical Limb Ischemia Undergoing Major Amputation or Not. Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open. 2017;5(6):e1377. <http://dx.doi.org/10.1097/GOX.0000000000001377>
13. Soga Y, Iida O, Takahaera M, Hirano K, Suzuki K, Kawasaki D, Miyashita Y, Tsuchiya T. Two-year life expectancy in patients with critical limb ischemia. JACC. Cardiovasc. Interv. 2014;7(12):1444–1449. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.06.018>
14. Ткаченко А.Н., Бахтин М.Ю., Жарков А.В., Антонов Д.В., Чачатрян Е.С., Сидоренко В.А. Прогноз летальных исходов при проведении ампутаций нижней конечности у больных пожилого и старческого возраста. Фундаментальные исследования. 2011;(92):304–308. [Tkachenko AN, Bakhtin MU, Zharkov AV, Antonov DV, Khachatryan ES, Sidorenko VA. Forecast of death in the conduct of amputation of the lower extremities in patients elderly and senile age. Fundamental research. 2011;(92): 304–308 (in Russ.)].
15. Goodney PP, Tarulli M, Faerber AE, Schanzer A, Zwolak RM. Fifteen-Year Trends in Lower Limb Amputation, Revascularisation, and Preventive Measures Among Medicare Patients. JAMA Surg. 2015;84–86. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2014.1007>
16. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, Krook SH, Hunninghake DB, Comerota AJ, Walsh ME, McDermott MM, Hiatt WR. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. JAMA. 2001;286(11):1317–1324. <https://doi.org/10.1001/jama.286.11.1317>. PMID: 11560536
17. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, Goldman S, Krupski C, Littooy F, Pierpont G, Santilli S, Rapp J, Hattler B, Shunk K, Jaenicke C, Thottapurathu L, Ellis N, Reda DJ, Henderson YG. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. N. Engl. J. Med. 2004;351(27):2795–2804. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041905>
18. Raghunathan A, Rapp JH, Littooy F, Santilli S, William MD, Krupski C, Ward HB, Thottapurathu L, Moritz T, Edward MS, McFalls O. Postoperative outcomes for patients undergoing elective revascularization for critical limb ischemia and intermittent claudication: a subanalysis of the Coronary Artery Revascularization Prophylaxis (CARP) trial. J. Vasc. Surg. 2006;43(6):1175–1182. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2005.12.069>
19. Davies MG. Critical limb ischemia: epidemiology. Methodist Debakey Cardiovasc. J. 2012;8(4):10–14. <https://doi.org/10.14797/mdcj-8-4-10>
20. Shammam NW. Epidemiology, classification, and modifiable risk factors of peripheral arterial disease. Vasc. Health Risk Manag. 2007;3(2):229–234. <https://doi.org/10.2147/vhrm.2007.3.2.229>
21. Алекиян Б.Г., Покровский А.В., Зотиков А.Е., Карапетян Н.Г., Чупин А.В., Варава А.Б., Ушаков А.А., Новак А.А., Норвардян А.М., Седгарян М.А. Госпитальные результаты чрескожных коронарных вмешательств и хирургических операций на артериях нижних конечностей у пациентов с критической ишемией нижних конечностей в сочетании с ишемической болезнью сердца. Эндоваскулярная хирургия. 2020;7(2). [Alekyan BG, Pokrovsky AV, Zotikov AE, Karapetyan NG, Chupin AV, Varava AB, Ushakov AA, Novak AJ, Norvardyan AM, Sedgaryan MA. Hospital results of percutaneous coronary interventions and surgical operations on lower limb arteries in patients with critical lower limb ischemia combined with coronary artery disease. Endovascular Surgery. 2020;7(2) (in Russ.)].
22. Domingues CT, Milojevic M, Thuijs JFM, van Mieghem NM, Daemen J, van Domburg RT, Kappetein AP, Head SJ. Heart Team decision making and long-term outcomes for 1000 consecutive cases of coronary artery disease. Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2019;28(2):206–213. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivy237>
23. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. 2019;40(2):87–165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>

<https://doi.org/10.36396/MS.2020.15.4.002>

Эндоваскулярное лечение больных с протяженными и диффузными поражениями коронарных артерий

М.Н. БАРКАЛОВ, Р.В. АТАНЕСЯН, Ю.Г. МАТЧИН

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. 3-я Черепковская 15а, Москва, 121552, Россия

Резюме

Ишемическая болезнь сердца до сих пор является основной причиной инвалидизации и смертности среди взрослого населения в развитых странах мира, в том числе в России. Несмотря на значительные успехи в развитии технологий эндоваскулярного лечения и инструментального оснащения в интервенционной кардиологии, пациенты с диффузным поражением коронарного русла по-прежнему являются одной из самых обсуждаемых групп при выборе методики реваскуляризации миокарда. С целью решения данной проблемы разрабатываются новые инструменты, в том числе появились стенты новой генерации с биодеградируемым полимером длиной до 60 мм. Первые исследования показывают высокую эффективность и безопасность использования данной технологии лечения.

В данном обзоре представлены сведения о морфологических особенностях коронарного русла пациентов с протяженным атеросклеротическим поражением и их влияние на прогноз. Также приведены данные о возможностях применения различных, в том числе современных методик эндоваскулярного лечения больных с протяженным поражением коронарных артерий. Приведен анализ результатов исследований, где сравниваются безопасность и эффективность различных методик эндоваскулярного лечения, а также особенности антитромбоцитарной терапии при лечении данной группы пациентов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, протяженное и диффузное поражение коронарных артерий, транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика, стентирование коронарных артерий.

Endovascular treatment of patients with prolonged and diffuse coronary artery lesions

M.N. BARKALOV, R.V. ATANESYAN, Y.G. MATCHIN

Federal State Budget Organization «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 3rd Cherepkovskaya Str. 15a, Moscow, 121552, Russia

Summary

Coronary heart disease is still the main cause of disability and mortality among adults in developed countries, including Russia. Despite significant advances in the development of endovascular treatment technologies and instrumental equipment in interventional cardiology, patients with diffuse coronary artery disease are still one of the most discussed groups in the choice of myocardial revascularization method. In order to solve this problem, new instruments are being developed, including new generation stents with biodegradable polymer up to 60 mm long. The First studies show the high efficiency and safety of this treatment technology.

The review presents information on the morphological features of the coronary bed of patients with prolonged atherosclerotic lesions and their impact on prognosis. The data on the possibilities of using various, including modern, methods of endovascular treatment of patients with prolonged coronary artery disease are also presented. The analysis of numerous results of researches where safety and efficiency of various methods of endovascular treatment, and also features of antiplatelet therapy at treatment of this group of patients are compared is resulted.

Key words: coronary heart disease prolonged and diffuse coronary artery disease, transluminal balloon coronary angioplasty, coronary artery stenting.

Сведения об авторах:

Баркалов Максим Николаевич (автор, ответственный за переписку) — аспирант 2-го отделения рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: Barkalov.maksim@rambler.ru; +7 (495) 414-69-83; ORCID: 0000-0002-6882-9670.

Матчин Юрий Георгиевич — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: Yumatchin@gmail.com; +7 (495) 414-68-53; ORCID: 0000-0002-0200-852X.

Атанесян Руслан Вагифович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: Atarus@bk.ru; +7 (495) 414-69-83; ORCID: 0000-0003-3522-9537.

© Коллектив авторов

Морфологические особенности поражений коронарного русла и их влияние на прогноз

Одной из главных задач рентгенэндоваскулярных методов лечения ишемической болезни сердца (ИБС) наряду с обеспечением безопасности и эффективности является расширение показаний к эндоваскулярному лечению сложных форм поражений коронарных артерий (КА). Несмотря на богатый опыт проведения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) при распространенном атеросклерозе коронарного русла, пациенты с пролонгированным и диффузным поражением КА по-прежнему являются одной из наиболее обсуждаемых групп при выборе метода реваскуляризации миокарда [1, 2]. Степень сужения и анатомическая характеристика поражения КА до использования в клинической практике стентов являлись независимыми предикторами, влияющими на непосредственный результат проведения транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики (ТБКА) [3]. Известно, что ряд морфологических характеристик коронарного русла, таких как выраженный кальциноз, извитость, протяженность пораженного участка и хроническая окклюзия коронарных артерий (ХОКА), значительно усложняют доставку устройства в целевую зону артерии, а также увеличивают риск развития интраоперационных осложнений и главных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ГНСС) в отдаленном периоде после ЧКВ [4].

Спустя 40 лет после выполнения первой ЧКВ инструментальное оснащение и технологии в интервенционной кардиологии значительно усовершенствовались. Несмотря на это, морфологическая характеристика поражения КА все еще остается одним из определяющих факторов как непосредственного технического результата ЧКВ, так и клинического успеха эндоваскулярного вмешательства [5]. В полученных результатах проведенных регистров также отмечено влияние морфологической характеристики поражения КА у больных ИБС на успех интервенционного вмешательства и риск развития осложнений после эндоваскулярной операции. Сложные стенозы (типа В или С по классификации ACC/АНА) были связаны с более высокими показателями осложнений, включая диссекцию КА, синдром no-reflow и перфорацию сосуда. Кроме того, сложная анатомия поражения сопровождалась более высокими показателями смертности и ГНСС, такими как перипроцедурный инфаркт миокарда (ИМ), кардиогенный шок и экстренное аортокоронарное шунтирование (АКШ) [6].

В 1988 году экспертами Американского колледжа кардиологов (American College of Cardiology (ACC) и Американской ассоциации сердца (American Heart Association (AHA)) была опубликована одна из первых классификаций морфологии коронарных поражений [7]. Авторы предложили термин диффузного поражения КА (протяженностью более 20 мм), который вошел в группу сложных (комплексных) морфологических поражений [8]. В свою очередь, К. Тап с соавт. отметили, что поражения, объединенные в тип С (диффузное поражение (более 20 мм), чрезмерная извитость проксимального сегмента (более 90 градусов), окклюзия КА более 3 месяцев, невозможность защиты крупной боковой ветви) по-разному влияют на успех и риски осложнений ЧКВ, в зависимости от количества неблагоприятных факторов и их сочетания. Среди других независимых неблагоприятных прогностических факторов ЧКВ диффузный характер поражения КА представляет отдельный интерес [9]. В 1992 году R. Muler с соавт. опубликовали результаты исследования, проводившегося с 1990 по 1991 год, в котором ТБКА 136 пролонгированных поражений (> 20 мм) сопровождалась высокой частотой

осложнений (диссекция КА и острая окклюзия целевой артерии) (11%) и низким успехом вмешательства (89%) [10]. В рандомизированном исследовании AMRO (Amsterdam – Rotterdam) выполнена оценка непосредственных результатов ТБКА у 151 пациента с протяженным поражением КА. Острые коронарные осложнения были выявлены в 3,3% случаев, а непосредственный успех ЧКВ составил 79% [11]. Результаты вышеперечисленных исследований подтвердили влияние протяженности поражения КА на увеличение частоты острых коронарных осложнений и снижение непосредственного успеха эндоваскулярного вмешательства. Однако некоторые исследования не показали корреляционной взаимосвязи между длиной поражения КА и риском развития осложнений [12, 13]. В работе W.R. Netman с соавт., включающей 1442 пациентов, также было отмечено, что протяженность поражения коронарного русла, по результатам множественного регрессионного анализа, не является предиктором развития ГНСС [14]. Противоречивые результаты исследований послужили поводом к более подробному анализу, в ходе которого исследователи предположили наличие погрешности в проведении количественного замера длины пораженных участков коронарного русла [15].

Последующие значимые регистры ERCTO и IRCTO, посвященные эндоваскулярному вмешательству при ХОКА, снова подтвердили важность протяженности окклюзии как предиктора неблагоприятного исхода ЧКВ [16, 17]. При анализе данных регистра ERCTO (European Registry of Chronic Total Occlusion) было выявлено, что протяженность окклюзии КА > 20 мм достоверно ассоциировалась с низким успехом реканализации ХОКА (доверительный интервал (ДИ) 0,35–0,79, $p < 0,001$, отношение рисков (ОР) 9,6; 95%) [17]. Однако ряд авторов считают, что длина поражения КА более 20 мм не является предиктором безуспешности реваскуляризации хронической окклюзии [18]. Несмотря на различные точки зрения исследователей, встречаемые в литературе, и модернизацию основных критериев успеха эндоваскулярного лечения КА, протяженное (диффузное) поражение коронарного русла, как изолированно, так и в сочетании с другими вышеперечисленными предикторами прогноза, является значимым фактором, влияющим на отдаленные результаты и непосредственный успех ЧКВ.

В настоящее время не существует единых общепринятых критериев, характеризующих протяженность поражения КА, что нередко усложняет выбор оптимального метода реваскуляризации. Актуальность данной проблемы связана как с ростом средней продолжительности жизни населения, так и с «омоложением» атеросклеротического процесса, что способствует большему выявлению сложных форм поражений коронарного русла. Известно, что в настоящее время доля больных с распространенным многососудистым поражением коронарного русла неуклонно растет и составляет более 40–50% от общего количества ЧКВ [19]. В свою очередь, из всех ежегодно выполняемых ЧКВ около 20% приходится на долю пациентов с протяженным поражением КА [20]. Под термином «многососудистое поражение» исследователями зачастую подразумевается понятие диффузного или протяженного поражения коронарного русла. Но все же большинство авторов под термином многососудистого поражения имеют в виду наличие гемодинамически значимых сужений в бассейне двух или трех крупных эпикардиальных артерий [21].

Помимо основных ангиографических критериев, которые объединены в группу сложных поражений, значимость клинических факторов, влияющих на исход реваскуляриза-

ции, не стоит недооценивать. Особое место отводится группе пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД), из-за более выраженного и агрессивного течения атеросклероза с пролонгированным поражением коронарного русла и вовлечением в атеросклеротический процесс артерий малого диаметра [22]. Особенно важно отметить, что при диффузном атероматозе зачастую поражается дистальное русло КА, что, в свою очередь, ограничивает перспективность ЧКВ и АКШ вследствие снижения эффективности и большего риска интра- и послеоперационных осложнений [23].

В настоящее время существует множество шкал стратификации риска и лишь небольшое количество из них учитывают анатомические особенности КА как основных факторов, влияющих на исход ЧКВ. Вслед за развитием технологий и усовершенствованием интервенционного оснащения была пересмотрена прогностическая значимость классификации АСС/АНА (табл. 1). При оценке более 11 ангиографических критериев поражения КА в традиционную модель рисков не были включены такие значимые параметры, как опыт оператора, технические особенности проведения процедуры, клиническая характеристика пациента и имплантация стента.

Таблица 1. Классификация поражений коронарных артерий (АСС/АНА)

Тип А: (высокий успех ЧКВ, > 85%; низкий риск ЧКВ)	
Локальный стеноз (менее 10 мм)	Незначительный кальциноз пораженного сегмента или его отсутствие
Концентрический стеноз	Неполная окклюзия
Стеноз, технически легкодоступный для лечения	Не устьевое поражение
Ангуляция пораженного сегмента (< 45°)	Отсутствие крупных ветвей в области стеноза
Ровный контур пораженного сегмента	Отсутствие пристеночного тромбоза
Тип В: (умеренный успех ЧКВ, 60–85%, умеренный риск ЧКВ)	
Тубулярный стеноз (10–20 мм)	Кальциноз пораженного сегмента средней или выраженной степени
Эксцентрический стеноз	Устьевое поражение
Незначительная извитость проксимального сегмента	Стеноз в области бифуркации, требующий применения двух проводников
Незначительный изгиб пораженного сегмента (45–90°)	Тромбоз
Неправильный контур пораженного сегмента	Тотальная окклюзия, существующая менее 3 месяцев
Тип С: (низкий успех ЧКВ, < 60%; высокий риск ЧКВ)	
Диффузный стеноз (более 20 мм)	Невозможность защиты крупных ветвей в области стеноза
Выраженная извитость проксимального сегмента	Поражение венозного шунта
Выраженный изгиб пораженного сегмента (> 90°)	Тотальная окклюзия давностью более 3 месяцев

Модифицированная классификация поражений коронарных артерий (по Ellis) [3].

Примечание. Тип В1: одна неблагоприятная характеристика поражения коронарных артерий типа В
 Тип В2: две и более неблагоприятные характеристики поражения коронарных артерий типа В
 ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство

Шкала рисков, разработанная специалистами клиники Мауо, включила в себя более полноценную информацию, опираясь на взаимосвязь не только ангиографических (стеноз основного ствола левой КА $\geq 70\%$, многососудистое поражение КА (стеноз $> 70\%$ более чем в одной крупной эпикардиальной артерии) и тромбоз КА), но и клинических факторов (возраст пациента, застойная сердечная недостаточность \geq III функционального класса (по классификации NYHA), экстренное ЧКВ, хроническая болезнь почек и кардиогенный шок), что значительно оптимизировало методику оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений [6].

В отличие от всех предшествующих шкал стратификации риска, оценивающих степень тяжести поражения коронарного русла, шкала Syntax, разработанная для выбора оптимального метода реваскуляризации у пациентов с поражением ствола левой КА или трехсосудистым поражением, впервые учитывает диффузный характер поражения КА, что является независимым предиктором главных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а также цереброваскулярных, у пациентов после ЧКВ [24].

На сегодняшний день невозможно однозначно ответить на вопрос, являются ли понятия протяженного и диффузного поражения коронарного русла взаимозаменяемыми. Однако, учитывая общепринятую морфологическую классификацию повреждений КА, диффузным поражением принято считать протяженные стенозы длиной более 20 мм [3]. Вместе с тем R.D. Safian и соавт. полагают, что понятия диффузного и протяженного повреждения КА не являются тождественными, так как протяженными стенозами они описывают поражения длиной более 10 мм, а диффузные характеризуют наличием не менее трех стенозов со степенью сужения $> 50\%$, на расстоянии 5 мм друг от друга, в одной из КА [25]. Таким образом, по данным литературы, диффузное поражение коронарного русла характеризуется сочетанием множественных гемодинамически значимых стенозов (более 50%) и/или окклюзий крупных венечных артерий, отделенных друг от друга ангиографически неизменными или малоизмененными участками в одной и той же КА; или наличием гемодинамически значимого стенозирования крупной КА на значительном протяжении [26].

Интервенционные вмешательства в лечении протяженных и диффузных поражений КА

В течение ряда десятилетий ТБКА была общепринятым стандартом эндоваскулярного лечения пациентов с однососудистым поражением коронарного русла простой морфологии. При данном виде поражения непосредственный успех ТБКА составлял более 90%, а показатели комбинированной конечной точки, включающей летальность и острый инфаркт миокарда (ОИМ), — менее 5%. Однако, несмотря на удовлетворительный первичный успех эндоваскулярного вмешательства и относительную безопасность данного метода лечения, ТБКА имела существенные ограничения в лечении пациентов с морфологически сложными вариантами поражения КА [27]. В настоящее время одним из самых сложных разделов интервенционной кардиологии остается эндоваскулярное лечение диффузных форм поражений коронарного русла [28, 29]. Однако накопление опыта специалистами, совершенствование технологий и инструментального оснащения постепенно позволяют добиться большего технического успеха вмешательства и значительно уменьшить риск осложнений, в том числе благодаря широкому использованию оперативного доступа через артерии предплечья [30, 31], что приводит к расширению показаний для эндоваскулярного лечения пациентов, страдающих ИБС с морфологически неблагоприятными формами поражений коронарного русла.

Первые исследования, посвященные эндоваскулярному лечению диффузных и протяженных поражений КА методом ТБКА, показали неоднозначные результаты [25]. В целом ряде научных исследований баллонная ангиопластика протяженных поражений КА часто приводила к развитию осложнений (диссекции и острой окклюзии КА). Острая окклюзия наблюдалась в 9–14% случаев у пациентов с поражением КА длиной > 10 мм против 1–6% у пациентов со стенозом протяженностью < 10 мм [8]. В свою очередь, другие исследования, проводившиеся в то же время, прямой корреляции между протяженностью поражения КА и частотой развития острых осложнений не выявили [13]. Неоднозначность результатов научных работ, вероятно, обусловлена особенностями рандомизации пациентов. Не приводятся документированные различия клинических параметров пациентов, морфологических критериев поражения КА, а также отсутствует информация о выборе длины баллонных катетеров или других устройств [15]. Н. James с соавт. в 1990 году опубликовали результаты исследования, где оценивались непосредственные и отдаленные результаты ТБКА у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла. Было установлено, что частота непосредственного успеха составляла 96%, а острые осложнения, включающие ОИМ, экстренное АКШ и смерть — 2,9%. Таким образом, коронарная ангиопластика была безопасной и эффективной при лечении пациентов с многососудистым поражением КА [32].

Известно, что протяженность поражения КА является независимым предиктором развития рестеноза в отдаленном периоде наблюдения после эндоваскулярного вмешательства [29]. В ходе небольшого количества клинических исследований, посвященных вышеупомянутой проблеме, ученые продолжили разработку и изучение технологий с применением длинных баллонных катетеров (30–40 мм). По данным V. Savas с соавт. (1992), при проведении баллонной ангиопластики КА с использованием длинных баллонных катетеров (> 20 мм) частота возникновения острых осложнений (диссекции, острой окклюзии КА) наблюдалась значительно реже по сравнению с группой пациентов, у которых при эндоваскуляр-

ном лечении применялись баллонные катетеры стандартной длины (10–20 мм). Это обусловлено равномерным распределением давления баллона по всему пораженному сегменту, а также в граничащих с ним участках без значимого поражения, за счет чего снижается риск диссекции интимы. В тех случаях, когда при коронароангиографии (КАГ) отмечалось значительное и резкое изменение калибра КА, некоторые авторы предложили использовать так называемые конусовидные баллонные катетеры, основное преимущество которых заключалось в уменьшении частоты возникновения острых осложнений вследствие постепенного изменения диаметра баллона (на 0,5 мм) к его длине (каждые 25 мм). Однако, несмотря на положительные непосредственные результаты ТБКА, использование длинных баллонов в рутинной практике для лечения пациентов с протяженным поражением КА не увенчалось успехом в связи с высокой частотой развития рестеноза (50–55%) в отдаленном периоде наблюдения [33]. Множество научных работ посвящено вопросам патогенеза, лечения и профилактики рестеноза КА [34]. Главными причинами рестенозирования являются гиперплазия интимального слоя, эластическое ремоделирование КА и пристеночное тромбообразование, приводящие к дилатированному участку артерии к патологическому ремоделированию. Вследствие баллонной ангиопластики КА просвет сосуда увеличивается, вместе с тем происходит уменьшение скорости кровотока в данном участке КА, что, в свою очередь, запускает процесс констриктивного ремоделирования, приводящий к уменьшению диаметра сосуда, которое вместе с неинтимальным ростом восстанавливает напряжение сдвига и скорость кровотока. Экспериментальные исследования доказали, что основная роль в развитии структурных изменений стенки сосуда принадлежит гиперплазии неинтимы из-за избыточной пролиферации гладкомышечных клеток [35]. В крупном рандомизированном исследовании M-HEART впервые была выявлена положительная корреляционная связь между протяженностью поражения коронарного русла и развитием рестеноза в дилатированном участке КА [36]. В 1990-х годах продолжались активные поиски новых методик эндоваскулярного лечения с целью уменьшения частоты развития рестеноза. Однако, несмотря на активное внедрение различных новых интервенционных технологий (использование ротационной атерэктомии, режущего баллона, лазерной ангиопластики), обнадеживающих результатов достичь не удалось [11].

Использование баллонов с лекарственным покрытием (БЛП) при эндоваскулярном лечении диффузных поражений КА

Несмотря на значительные успехи эндоваскулярного лечения с использованием стентов, проблема рестенозирования оставалась актуальной. Поиск решения данной проблемы привел к использованию баллонов с лекарственным покрытием для локального высвобождения антипролиферативного препарата.

В 2006 году B. Scheller с соавт. опубликовали результаты рандомизированного многоцентрового исследования, где оценивались эффективность и безопасность лечения внутривенных рестенозов КА с помощью паклитаксел-покрытых баллонов и баллонов без лекарственного покрытия. В исследовании было включено 52 пациента с рестенозом в стенке более 70% (без существенных различий в исходных ангиографических показателях), из которых у 26 пациентов (50%), входивших в 1-ю группу, при эндоваскулярном лечении были использованы баллоны, покрытые паклитакселом, у второй группы пациентов (n = 26, 50%) использовались баллоны без ле-

карстенного покрытия. Наблюдение за пациентами проводилось в течение 6 и 12 месяцев после ЧКВ. Первичной конечной точкой была степень поздней потери диаметра целевого сегмента КА, вторичная конечная точка включала бинарный рестеноз и ГНСС в отдаленном периоде после ЧКВ. При контрольной КАГ через 6 месяцев степень поздней потери диаметра целевого сегмента КА во 2-й группе составила $0,74 \pm 0,86$ мм, против $0,03 \pm 0,48$ мм 1-й группы ($p = 0,002$). В общей сложности 10 из 23 пациентов (43%) 2-й группы имели бинарный рестеноз, а в группе пациентов, пролеченных с помощью баллонов с лекарственным покрытием, бинарный рестеноз имел 1 из 22 пациентов (5%) ($p = 0,002$). Через 12 месяцев частота ГНСС составила 31% ($n = 7$) в 2-й группе и 4% ($n = 1$) в 1-й группе ($p = 0,01$). Таким образом, результаты данного исследования показали, что лечение внутривенного рестеноза баллонными катетерами, покрытыми паклитакселом, значительно снизило частоту повторного рестеноза, а также частоту возникновения ГНСС и повторной реваскуляризации целевого сегмента КА [37].

В 2018 году V.J. Raban с соавт. опубликовали результаты рандомизированного многоцентрового исследования, в котором оценивались безопасность и эффективность применения баллонов с лекарственным покрытием паклитаксел в сравнении с применением стента с лекарственным покрытием (СЛП) (с покрытием эверолимус или паклитаксел) при лечении пациентов с атеросклеротическим поражением КА малого диаметра (от 2 до 3 мм). В период с 10 апреля 2012 года по 1 февраля 2017 года 382 пациента были рандомизированы в группу пациентов, пролеченных с помощью БЛП, и 376 — в группу пациентов, пролеченных СЛП. Комбинированная конечная точка ГНСС включала сердечную смерть, нефатальный ИМ и реваскуляризацию целевой КА. ГНСС были сопоставимы в обеих группах при 12-месячном наблюдении и составили 7,5% в группе пациентов, пролеченных БЛП, и 7,3% в группе пролеченных с помощью СЛП. Таким образом, результаты данного исследования продемонстрировали высокую безопасность и эффективность применения БЛП у пациентов, страдающих ИБС с поражением КА малого диаметра, с сопоставимыми результатами лечения с применением СЛП [38].

Ch. Costopoulos с соавт. в 2013 году опубликовали результаты исследования, где сравнили эффективность и безопасность БЛП и СЛП II поколения при лечении пациентов с протяженным поражением КА de novo. В исследование были включены 162 пациента с протяженным поражением КА, которым проводилось ЧКВ в период с июня 2009-го по октябрь 2012 года. Больные были распределены на 2 группы: в 1-ю группу было включено 69 пациентов (93 поражения), которые были пролечены с помощью БЛП или в комбинации БЛП со СЛП, в 2-ю группу было включено 93 пациента (93 поражения), которые были пролечены только с помощью СЛП. В исследование не включались пациенты с рестенозом в стенке и с атеросклеротическим поражением КА протяженностью менее 25 мм. Тактика эндоваскулярного лечения, использование внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) и введение ингибиторов рецепторов гликопротеина IIb/IIIa во время процедуры были оставлены на усмотрение оператора. Первичная конечная точка включала в себя ГНСС (смертность от всех причин и ИМ, в том числе интраоперационный) и реваскуляризацию целевого сосуда. Продолжительность наблюдения составила 13,4–31,5 месяца (медиана — 26,1 месяца). В 1-й группе пациентов имплантация стента потребовалась в 7,4% случаев в связи с неоптимальным результатом баллонной ангиопластики. Для лечения протяженного

поражения ($67,7 \pm 13,4$ мм) в 36,6% случаев (34 поражения) применялся гибридный подход, включающий комбинацию БЛП и СЛП, в остальных случаях при эндоваскулярном лечении использовался только БЛП. Показатели ГНСС и реваскуляризации целевого сосуда при двухлетнем наблюдении между 1-й и 2-й группами существенно не отличались ($20,8 \pm 6,1\%$ против $22,7 \pm 4,5\%$, $p = 0,74$ и $14,8 \pm 5,7\%$ против $11,5 \pm 3,4\%$, $p = 0,44$ соответственно). Тромбоз стента не наблюдался ни в одной из групп [39].

Таким образом, данные исследований показывают, что использование БЛП может быть перспективной альтернативой стентированию в случаях рестенозирования стентов (голометаллические стенты (ГМС) или СЛП), а также при эндоваскулярном лечении пациентов с протяженным поражением КА de novo, как изолированно, так и в комбинации с имплантацией СЛП. Однако данных по применению БЛП при протяженных поражениях КА недостаточно, поэтому необходимо дальнейшее изучение и проведение крупных клинических исследований этой перспективной технологии.

Использование стентов в лечении протяженных поражений КА

Появление ГМС ознаменовало начало новой эры в развитии эндоваскулярной кардиологии. Имплантация ГМС позволила значительно снизить частоту рестеноза КА за счет устранения отрицательного ремоделирования стенки сосуда. Первые данные рандомизированных исследований STRESS и BENESTENT, где сравнивались результаты стентирования и баллонной ангиопластики у пациентов с локальными поражениями КА, показали большую эффективность применения ГМС. В отдаленном периоде наблюдения частота рестеноза в группе стентирования составила 31%, а в группе баллонной ангиопластики — 42,1% ($p = 0,046$) [40]. В многоцентровом рандомизированном исследовании ADVANCE были получены результаты, сопоставимые с предыдущими исследованиями. В данной работе велось наблюдение за 437 пациентами с односторонним протяженным (от 20 до 50 мм) поражением КА. Общая когорта пациентов была рандомизирована на две группы: в первую группу вошли пациенты, которым выполнялась только баллонная ангиопластика ($n = 288,66\%$), во вторую группу были включены пациенты с дополнительной имплантацией ГМС в связи с неудовлетворительным результатом непосредственно после ТБКА ($n = 149,34\%$). По истечении 9-месячного периода наблюдения частота возникновения ГНСС статистически значимо не различалась, однако в группе пациентов, которым выполнялось дополнительное стентирование, было отмечено снижение частоты рестеноза (27% против 42%, $p = 0,022$) [41].

Тем не менее результаты использования голометаллических стентов в лечении протяженных и диффузных поражений КА не показали столь обнадеживающих результатов. Y. Kobayashi с соавт. в своей работе отметили, что увеличение протяженности стентированного сегмента КА сопряжено со снижением клинической эффективности эндоваскулярного вмешательства, а также увеличением частоты возникновения рестеноза в отдаленном периоде наблюдения ($5,4 \pm 1,9$ месяца). Суммарно в данное исследование было включено 725 пациентов, которым выполнялось эндоваскулярное лечение с применением ГМС за период с 1995 по 1996 год. Пациенты были распределены на три группы в зависимости от длины стентированного участка КА: в 1-ю группу вошли 656 пациентов с протяженностью стеноза < 20 мм, в 2-ю группу включили 278 пациентов, у которых

длина поражения КА составила от 20 до 35 мм, в 3-й группе были проанализированы данные 247 пациентов с поражениями КА > 35 мм. В ходе исследования было выявлено, что частота рестеноза в 3-й группе значительно превышала частоту рестеноза в группе 1 (47,2 и 23,9% соответственно, $p < 0,01$) [42]. Аналогичные результаты были получены в другом исследовании, опубликованном в 1999 году А. Kastrati с соавт., по данным которого исследователи выявили прямую корреляционную связь между протяженностью стенозированного участка КА и вероятностью развития рестеноза [43]. В данном исследовании пациенты были рандомизированы на 2 группы: в 1-ю группу вошли пациенты с протяженностью стеноза < 15 мм, 2-я группа включала пациентов со стенозом протяженностью > 15 мм. В 2-й группе односторонняя выживаемость (80%) и частота рестеноза (36,9%) были существенно выше по сравнению с 1-й группой (73,3 и 27,9% соответственно), $p < 0,001$. По данным многофакторного логистического регрессионного анализа, протяженность поражения коронарного русла, а также увеличение количества имплантируемых ГМС являлись независимыми предикторами рестеноза и главных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде наблюдения. Таким образом, неудовлетворительные результаты имплантации «внахлест» двух и более стентов (overlapping) требовали поиска новых, более перспективных технологий лечения.

С целью снижения риска рестенозирования в области «перекрытия» краев стентов при имплантации «внахлест» А. Colombo с соавт. была предложена методика так называемого локального стентирования (spot stenting), при которой стент после баллонной ангиопластики имплантировался только в ту область, где степень резидуального стеноза был гемодинамически значима. С целью сравнения эффективности локального стентирования и последовательной имплантации стентов «внахлест» в данном исследовании проанализированы методы и результаты лечения 101 пациента с протяженными поражениями КА ($n = 130$). Важно отметить, что в случае использования методики локального стентирования оценка значимости резидуального стеноза после баллонной ангиопластики осуществлялась под контролем внутрисосудистой ультразвуковой визуализации. В течение 6-месячного периода наблюдения частота возникновения ГНСС и повторной реваскуляризации целевой артерии достоверно ниже встречались в группе, где применялось локальное стентирование по сравнению с группой контроля (22 и 19% против 38 и 34%, $p < 0,05$ соответственно). Таким образом, исследователи путем применения методики локального стентирования показали удовлетворительные результаты эндovasкулярного лечения, а также значительно снизили частоту рестеноза в отдаленном периоде [44].

Убедительные успехи в лечении пациентов рассматриваемой категории были достигнуты путем внедрения в практику эндovasкулярного лечения СЛП. В результате многочисленных исследований (C-SIRIUS, E-SIRIUS, SVET и DIRECT) было выявлено, что применение стентов, покрытых сиролимусом, у больных с пролонгированным поражением коронарного русла приводило к лучшим отдаленным результатам после стентирования по сравнению с имплантацией ГМС [45].

Результаты ряда рандомизированных исследований, посвященных использованию стентов I поколения с антипролиферативным покрытием сиролимусом и паклитакселом при диффузных поражениях, показали статистически достоверное снижение частоты рестеноза КА в отдаленном периоде по сравнению с использованием ГМС [46, 47]. Несмотря на достигнутые успехи в лечении ИБС, использование

СЛП I поколения привело к возникновению поздних (от 30 дней до 1 года после ЧКВ) и очень поздних (более 1 года после ЧКВ) тромбозов стентированных сегментов КА. При описании подобных осложнений исследователи считают, что возникновение тромбоза КА возникает вследствие замедления процессов эндотелизации поверхности стента за счет воздействия антипролиферативного препарата. В рандомизированном исследовании LONG-DES III проводился сравнительный анализ применения стентов II поколения, покрытых эверолимусом, и сиролимус-покрытых стентов I поколения в лечении пролонгированных стенозов КА. При 9-месячном наблюдении частота бинарного рестеноза в группе пациентов с эверолимус-покрытыми стентами составила 7,3%, а в группе пациентов с имплантацией сиролимус-покрытых стентов — 2,7% ($p = 0,046$). В отдаленном периоде обе группы характеризовались низкими показателями неблагоприятных событий: в группе эверолимус-покрытых стентов показатель смертности (0,4%) и частота тромбоза стента (0,4%) достоверно не отличались по сравнению с группой сиролимус-покрытых стентов (0% в обеих группах), $p = 0,5$ [48]. В конечном итоге ЧКВ с использованием СЛП стало более обоснованным и взвешенным методом реваскуляризации, учитывающим показания к эндovasкулярному лечению, клинический статус пациента, а также морфологические особенности коронарного русла. В настоящее время в качестве лекарственного покрытия, препятствующего гиперпролиферации гладкомышечных клеток и разрастанию неоинтимы, используются препараты группы лимусов (миолимус, эверолимус, сиролимус, зотаролимус, биолимус А9, такролимус).

В июне 2019 года Е. Paszek с соавт. опубликовали результаты одноцентрового исследования, где ретроспективно оценивались отдаленные клинические исходы и предикторы развития осложнений при эндovasкулярном лечении пациентов с протяженным поражением коронарного русла (≥ 30 мм), с использованием стентов II поколения с лекарственным покрытием эверолимусом и зотаролимусом в рутинной клинической практике. В исследовании учитывались ЧКВ, проведенные в период с января 2013 года по январь 2016 года, с осмотром пациентов через 4–8 недель после ЧКВ, затем ежегодно. Наблюдение за пациентами осуществлялось до 11–13 февраля 2017 года. Продолжительность наблюдения составила 390–1373 (медиана — 831) дней. В исследование было включено 290 пациентов со стабильной ИБС или острым коронарным синдромом (в том числе ИМ с подъемом сегмента ST, ОИМ без подъема сегмента ST и нестабильная стенокардия). Пациенты с кардиогенным шоком были исключены. Для большинства протяженных поражений КА использовались два стента (217 ЧКВ, 74,8% случаев). Средняя протяженность стентированного участка составила 55,5 мм. ВСУЗИ/оптико-когерентная томография (ОКТ) использовались в 17,1% случаев, некомплаенные баллоны — 88,9%. Стентирование «внахлест» использовалось в 83,1% случаев; бифуркационное поражение (боковая ветвь не менее 1,5 мм в диаметре) встречалось в 41,8%, техника «целующихся баллонов» использовалась в 22,0% процедур. Хронические протяженные окклюзии встречались в 20,0% случаев. Поражения с выраженным кальцинозом имели место в 45,2% случаев, при этом ротационная атерэктомия применялась в 6,9% случаев. Значительное число больных имело многососудистое поражение КА — 29,7%, в том числе 13,8% больных после операции АКШ. Индекс по шкале Syntax составлял от 2 до 44, с медианой 16.

Успех процедуры был достигнут в 96,2% случаев. Эмболизация дистальных отделов сосуда или окклюзия боковой ветви произошла в 6,2% случаев.

В течение периода наблюдения выявлено следующее: всего смертей – 34 (11,7%), у 21 пациента (6,9%) причина была сердечной. У 19 пациентов верифицировался ИМ (6,6%), в 12 случаях (4,1%) событие было связано с целевой артерией. Повторная реваскуляризация потребовалась 40 пациентам (13,8%), в том числе реваскуляризация целевого сосуда потребовалась в 6,2% случаев ($n = 18$). В 9 случаях (3,1%) было выявлено наличие тромбоза стента в целевой артерии, из них 3 тромбоза стента были острыми, 3 подострыми, 2 поздними и 1 очень поздним. В одном случае причиной подострого тромбоза стента являлось несоблюдение двойной антитромбоцитарной терапии. У пациентов, принимавших аспирин с тикагрелором (3,8%), тромбоза стентов не наблюдалось.

1-я конечная точка, включающая сердечную смерть, ИМ целевого сосуда, реваскуляризацию целевого сосуда, наблюдалась у 39 пациентов (13,4%), тогда как 2-я конечная точка, которая представляла собой совокупность смертности от всех причин, любого ИМ и любой повторной реваскуляризации, наблюдалась у 74 пациентов (25,5%).

Неблагоприятными предикторами исхода были хроническая болезнь почек, острый коронарный синдром, хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, многососудистое поражение и заболевание периферических артерий. Важно отметить, что ни протяженность стентированного сегмента, ни другие факторы, связанные с поражением КА, такие как бифуркация, кальциноз, хроническая окклюзия, не повлияли ни на одну из конечных точек. Также не было никаких различий в результатах лечения больных с протяженным поражением коронарного русла между эверолимус-покрытыми стентами и стентами, покрытыми зотаролимусом [49].

В октябре 2015 года Р. А. Lemos с соавт. опубликовали результаты исследования DESTINY Trial, где сравнивались клинические и ангиографические результаты эндоваскулярного лечения больных ИБС с использованием СЛП III поколения с биодеградируемым полимером, покрытых сиролимусом и биолимусом. В исследование было включено 170 пациентов (группа с использованием сиролимус-покрытых стентов составила 114 пациентов; группа с использованием биолимус-покрытых стентов составила 56 пациентов). В исследовании учитывались ЧКВ, проведенные в период с июня по декабрь 2013 года. Пациенты находились под наблюдением для оценки ГНСС, а также все пациенты были запланированы для КАГ через 9 месяцев или раньше (по клиническим показаниям). Через 9 месяцев 165 (97%) пациентам была проведена контрольная КАГ. Основная конечная точка (степень поздней потери диаметра КА) между двумя группами отличалась статистически незначимо и составила $0,20 \pm 0,29$ мм в группе пациентов, пролеченных сиролимус-покрытыми стентами, и $0,15 \pm 0,20$ мм в группе пациентов, пролеченных стентами, покрытыми биолимусом, медиана 0,12 и 0,09 мм соответственно. Также частота ГНСС (кардиальная смерть, ИМ, реваскуляризация целевой артерии) оставалась низкой для обеих групп, без существенных различий между ними: 6,3% в группе пациентов, пролеченных сиролимус-покрытыми стентами, и 9,4% в группе пациентов, пролеченных стентами, покрытыми биолимусом [50].

Технические особенности применения очень длинных стентов с лекарственным покрытием

На сегодняшний день ЧКВ с имплантацией стента является наиболее широко используемой стратегией лечения ИБС,

и последние поколения стентов с лекарственным покрытием обладают техническими характеристиками (более тонкая страта стента, улучшенный дизайн стента и ячейки, биорастворимый полимер), значительно улучшающими технический успех имплантации и клинические результаты по сравнению со стентами предыдущего поколения. Несмотря на это, ЧКВ при диффузных поражениях КА по-прежнему являются проблемой для интервенционных кардиологов, особенно при выраженном перепаде диаметра артерии (конусность) и большой протяженности поражения, требующего имплантации двух и более стентов.

Конусность артерии определяется как отношение разницы между проксимальной и дистальной площадью референсного просвета артерии к длине данного участка. Существует положительная и отрицательная конусность. Положительная конусность определяется как сужение просвета артерии на ее протяжении в дистальном направлении, отрицательная – расширение просвета [51].

В 2002 году М. Zubaid с соавт. опубликовали результаты исследования, где оценивалась величина конусовидного сужения интактных КА у 13 мужчин и 13 женщин путем оценки индекса сужения (отношения разницы между проксимальным и дистальным диаметром сегмента к диаметру проксимального сегмента артерий). Было установлено, что проксимальный и дистальный сегменты ПНА сужаются на 18,1 и 29,9% соответственно, в то время как проксимальный и дистальный сегменты ПКА сужаются на 9,1 и 7,8% соответственно как у мужчин, так и у женщин [52].

Стратегии, принятые для лечения протяженных поражений конусовидных КА, включают использование либо одного длинного, либо нескольких стентов. Имплантация одного длинного стента может быть затруднена выбором оптимального размера ввиду выраженной разницы в диаметре между проксимальным и дистальными участками целевого сегмента, так как при выборе размера стента по референсному диаметру проксимального сегмента существует риск диссекции и/или перфорации дистального сегмента артерии, а в случае выбора размера стента по референсному диаметру дистального сегмента существует риск неполного прилегания стента в проксимальной части. Стратегия имплантации двух и более стентов разного диаметра «внахлест» при протяженном поражении конусовидных КА также имеет свои недостатки. Во-первых, разрушение стента в области перекрытия в связи с ригидностью сосудистой стенки, что также повышает риск сужения боковой ветви. Во-вторых, развитие рестеноза из-за более выраженного воспалительного повреждения. В-третьих, задержка эндотелизации сосудистой стенки в связи с двойным слоем металла стентов и чрезмерным местным воздействием антипролиферативного лекарственного препарата в области стыка стентов «внахлест», что повышает риск очень поздних тромбозов и образования аневризм сосудов. Также удорожание стоимости лечения, повышенное воздействие радиации и контрастного препарата являются значимыми недостатками данной стратегии стентирования. Помимо нежелательных краткосрочных результатов имплантации стентов «внахлест» ассоциирована также с неблагоприятными долгосрочными клиническими событиями в виде увеличения показателей смертности и частоты развития ИМ [53].

В 2007 году Ю.Г. Матчин с соавт. опубликовали результаты исследования, в котором оценивались непосредственные и отда-

ленные результаты применения СЛП у больных с протяженными и диффузными поражениями КА. С 2003 по 2005 год проводилось лечение с использованием СЛП у 198 больных с протяженными стенозами КА, что составило 26% от общего количества пациентов, которым за это время проводилось ЧКВ. У 37 пациентов (19%) имелась хроническая окклюзия КА. Больные были распределены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 136 пациентов с длиной поражения от 22 до 33 мм; во 2-ю (n = 62) — пациенты, у которых длина поражения была > 33 мм. В группу контроля включили 54 пациента с протяженностью поражения < 23 мм. Средняя протяженность стентированного участка составила $27,3 \pm 3,6$ мм в 1-й группе, $44,5 \pm 9,8$ мм во 2-й группе и в группе контроля — $14 \pm 3,6$ мм. Во 2-й группе непосредственный успех эндоваскулярного вмешательства был несколько ниже по сравнению с 1-й группой (87 и 91% соответственно). Во 2-й группе (со стенозами > 33 мм) у 2 пациентов (3,2%) в течение первых 2 часов после попытки реканализации протяженных хронических окклюзий передней нисходящей артерии развились гемоперикард и гемотампонада сердца, что потребовало экстренного хирургического вмешательства; один (1,6%) пациент после ЧКВ перенес мелкоочаговый ИМ. В 1-й группе два (1,4%) пациента после эндоваскулярного вмешательства перенесли мелкоочаговый ИМ. В группе контроля осложнений не наблюдалось. Через 8 месяцев после ЧКВ ангиографически доказанный рестеноз наблюдался у 6 (5%) пациентов в 1-й группе, у 4 (8%) пациентов во 2-й группе и у одного (2%) пациента в группе контроля, однако различия не были достоверными. Частота повторной реваскуляризации целевого сегмента составила 3,5 и 0% соответственно. Таким образом, эндоваскулярное лечение пациентов с протяженным и диффузным поражением КА с использованием СЛП было эффективным и безопасным. Общая частота развития периоперационных осложнений была выше при лечении пациентов со стенозами длиной > 33 мм по сравнению со стенозами длиной 23–33 мм (6,4 против 1,4%). Вероятность рестеноза и повторной реваскуляризации целевого сегмента через 8 месяцев невысокая [28].

На сегодняшний день современный инструментарий и применяемые методики позволяют избежать необходимости в имплантации нескольких стентов при протяженном поражении КА. Так, в 2018 году для эндоваскулярного лечения КА появились сообщения об использовании новых стентов длиной 40–60 мм, в том числе конусовидных [54, 51].

Первый опыт проведенных исследований с применением новых стентов длиной 40–60 мм положительный, тем не менее в имеющихся немногочисленных исследованиях не до конца изучены технические особенности процедуры, главной из которых является доставка очень длинного стента в целевой сегмент артерии, при которой потенциально могут возникнуть технические сложности при эндоваскулярном лечении пациентов со сложными формами поражений (стенозы типа В или С по классификации АСС/АНА) из-за большей ригидности стента вследствие его большей длины. Также не до конца освещены отдаленные результаты лечения и экономические аспекты. В то же время использование очень длинных стентов для лечения пациентов с пролонгированными стенозами КА потенциально может значительно снизить вышеупомянутые риски, связанные с имплантацией стентов «внахлест», а также сократить экономические затраты на проведение процедуры.

В январе 2018 года С.К. Тап с соавт. опубликовали результаты исследования, где ретроспективно оценивались безопасность использования очень длинных стентов Xience Xpedition (Abbot Vascular) с лекарственным покрытием эверолимус длиной 48 мм при лечении пациентов с диффузным поражением КА, а также непосредственные и отдаленные результаты в течение 12-месячного наблюдения. В исследование было включено 123 пациента. Во всех случаях поражение КА соответствовало типу С по классификации АСС/АНА в силу своей протяженности, а также в 15 поражениях КА (11,6%) наблюдалась значительная извитость и 46 поражений КА (35,7%) соответствовало умеренному и тяжелому кальцинозу. Непосредственный успех имплантации стентов был достигнут в 100% случаях. ГНСС отмечались в 0,8% случаев (n = 1), 1,6% случаев (n = 2) и 3,3% случаев (n = 4) при госпитальном, 30-дневном и 12-месячном наблюдении соответственно. Несмотря на сложную характеристику поражений КА, включающую наличие бифуркаций, выраженную извитость и кальциноз КА, ЧКВ проводилось очень быстро и безопасно, с высоким непосредственным успехом и низкой частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12-месячного наблюдения [54].

В 2018 году S.V. Patted с соавт. опубликовали результаты ретроспективного нерандомизированного многоцентрового исследования, в котором оценивались безопасность и эффективность применения конусовидных стентов третьего поколения Biomime Morph (Meril Life Sciences) с ультратонкими балками и биоразлагаемым полимером, на основе молочной кислоты, имеющих антипролиферативное покрытие — сиролимус (рапамидин), длиной 40–60 мм при лечении пациентов с диффузным поражением КА. Исследование включало в общей сложности 362 пациента с 625 поражениями КА, из которых 402 (64%) составляли протяженные поражения типа С по классификации АСС/АНА со средней длиной поражения $40,25 \pm 5,54$ мм. Наблюдение за пациентами проводилось в течение 6 и 12 месяцев после ЧКВ. Непосредственный успех процедуры и имплантации стента составил 99,7 и 100% соответственно. ГНСС были представлены в 1,1% случаев (n = 4) и 2% случаев (n = 7) при 6- и 12-месячном наблюдении соответственно, а также в 0,3% случаев (n = 1) — ИМ сразу после стентирования вследствие острого тромбоза стента из-за резистентности к клопидогрелю. Данное исследование продемонстрировало высокую эффективность и безопасность как непосредственных, так и отдаленных результатов эндоваскулярного лечения конусовидными стентами третьего поколения Biomime Morph [51].

Техники усиления поддержки направляющего катетера

Учитывая, что протяженное поражение коронарного русла довольно часто сочетается с другими факторами (выраженная извитость, изгибы и кальциноз), значительно затрудняющими проведение инструментария, выбор оптимального направляющего катетера, обеспечивающего устойчивую поддержку, является первоочередной задачей интервенционного кардиолога. Основные критерии выбора оптимального направляющего катетера зависят от анатомических особенностей строения (диаметр корня аорты, расположение устьев КА, устьевое поражение левой КА (ЛКА) или правой КА (ПКА)), оперативного доступа, а также от технических характеристик самого устройства.

Оптимальный направляющий катетер должен обеспечивать устойчивую платформу для проведения инструментария в целевой сегмент через извитые артериальные сегменты и морфологически сложные поражения, не увеличивая риск развития интраоперационных осложнений.

Усиление опоры (поддержки) направляющего катетера с помощью его глубокой интубации

Глубокая интубация КА направляющим катетером (проведение кончика направляющего катетера в проксимальный или средний сегмент КА) может улучшить поддержку, необходимую для доставки интервенционного инструментария. В 1998 году R. Von Sohsten с соавторами опубликовали результаты исследования, в котором оценивались безопасность и эффективность применения глубокой интубации коронарных артерий направляющим катетером 6F (Cordis Long Brite Tip guide) для его лучшей стабилизации при невозможности проведения баллона/стента в целевой сегмент КА стандартным способом. В исследование было включено 18 пациентов (17 мужчин, 1 женщина) с 20 поражениями КА для трансрадиальной ангиопластики и стентирования. Пациенты с ОИМ были исключены. Средний возраст составил 55 лет (от 34 лет до 81 года). Баллонная ангиопластика и стентирование ПКА было выполнено в 6 из 20 случаев (30%), огибающей артерии — в 6 из 20 случаев (30%), передней нисходящей артерии — в 4 случаях из 20 (20%), венозного трансплантата — в 3 случаях из 20 (15%) и интермедиарной артерии в одном случае (5%). 17 поражений КА были простентированы, и в трех случаях выполнена только баллонная ангиопластика. Процедурный успех (остаточный стеноз — менее 20%) был получен в 19 из 20 случаев. У двух пациентов вследствие глубокой интубации произошло снижение артериального давления и развилась ишемия миокарда, которые купировались сразу после извлечения катетера. Диссекции и другие интракоронарные осложнения не наблюдались [55]. Таким образом, глубокая интубация направляющим катетером при благоприятной анатомии и большом диаметре КА может быть безопасно использована для получения лучшей поддержки при невозможности выполнения эндоваскулярного лечения стандартным способом. Однако данная техника имеет и свои ограничения в связи с риском диссекции КА, невозможностью дистального проведения направляющего катетера, а также потенциальной возможностью заклинивания с последующим возникновением сложных нарушений ритма (особенно в извитых КА и артериях малого диаметра). Снизить риск возникновения осложнений возможно контролем кривой инвазивного внутриартериального давления и аккуратными манипуляциями инструментарием.

Техника дополнительного проводника buddy wire

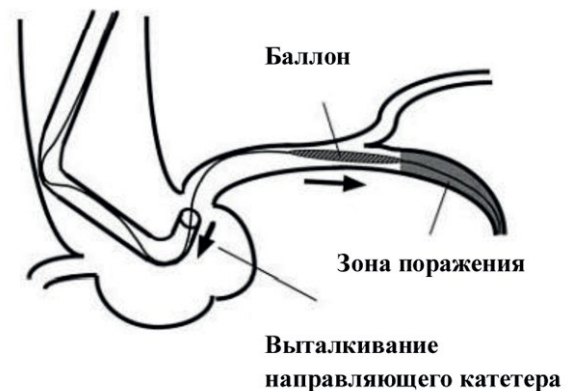
При работе с нестабильным направляющим катетером можно выполнить его стабилизацию с помощью проведения дополнительного проводника. Проведение дополнительного проводника параллельно первому позволяет выпрямить изгибы артерии в случае ее выраженной извитости, изменяет поверхность контакта проводника и баллона/стента с артериальной стенкой, обеспечивает большую стабилизацию (опору) направляющего катетера для продвижения устройства. Эта техника создает лучшую опору и позволяет при необходимости подтягивать направляющий катетер назад в полуселективную позицию без потери позиции коронарных проводников в це-

левой артерии. Она также препятствует обратному, чрезмерно агрессивному продвижению кончика направляющего катетера в КА, которое может возникать при удалении высокопрофильных баллонных катетеров после имплантации стента или постдилатации. В 1996 году J.F. Saucedo с соавторами были описаны четыре случая, в которых первоначальное продвижение системы доставки стента Palmaz-Schatz было неудачным из-за выраженной извитости или ангуляции сосуда. Использование дополнительного жесткого проводника (0,018") обеспечило дополнительную поддержку направляющему катетеру и выпрямление сосуда, что позволило доставить и имплантировать стент в целевой сегмент артерии [56].

Стабилизация направляющего катетера с фиксацией баллоном — техника заякоривания

Проведение в ближайшую боковую ветвь среднего калибра баллонного катетера диаметром (1,5–2 мм) и его дилатация до 3–4 атм. фиксируют направляющий катетер и предотвращают его выталкивание назад при продвижении инструментария по сложным участкам КА (рис. 1).

А — без использования техники заякоривания



Б — с использованием техники заякоривания

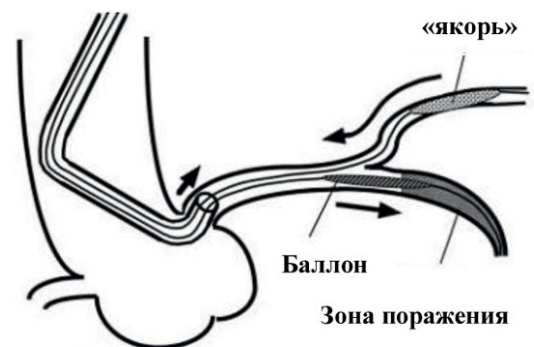


Рисунок 1. Стабилизация направляющего катетера с фиксацией баллоном — техника заякоривания в боковую ветвь

В период с мая 2001 года по июль 2002 года Sh. Fujita с соавт. было выполнено стентирование КА 17 пациентам (19 поражений). ЧКВ были выполнены с использованием метода якоря. Пяти пациентам данная методика проводилась в связи с компрометацией боковой ветви стентом, четырем пациентам — в случае хронической окклюзии КА, двум — при хронической окклюзии КА и компрометации боковой ветви стентом и шести пациентам — при сложном поражении КА. Все ЧКВ были

успешно проведены без каких-либо осложнений, таких как диссекция или перфорация КА [57].

Стабилизация направляющего катетера дополнительным катетером: система five-in-six, или mother and child

В 2004 году S. Takahashi с соавт. впервые была представлена новая революционная методика усиления поддержки направляющего катетера дополнительным направляющим катетером меньшего диаметра, названной системой five-in-six, или mother and child. В исследование были включены восемь пациентов с наличием хронической окклюзии КА, и у семи из них с помощью данной системы баллонный катетер (который не удавалось провести стандартным способом) был успешно проведен через окклюзированный участок с последующей имплантацией стента.

Направляющий катетер меньшего диаметра был введен в другой направляющий катетер с целью его усиления. Использовались прямой направляющий катетер Hearttrail ST-01 диаметром 5 Fg длиной 120 см и стандартный 6Fg-направляющий катетер длиной 100 см. Наличие у 5Fg-катетера мягкой концевой части длиной 13 см позволило выполнить глубокую канюляцию катетера за счет легкого прохождения через извитые участки коронарных артерий с минимальной угрозой повреждения. В своей работе авторы подробно описали пошаговый алгоритм данной методики в случае невозможности прохождения поражения баллоном или стентом по стандартной 6Fg-системе [58]. В последующем данная техника эволюционировала с появлением новых инструментов (Guideliner, Abbott Vascular Guide Extension Catheter, Guidezilla, Boston Scientific), выполняющих те же функции, удлиняя катетер и являясь его продолжением, обеспечивая лучшую поддержку. В 2010 году A. Mamas с соавт. впервые была описана новая методика дистальной доставки стента с помощью катетера Guideliner. В исследование были включены 13 пациентов со сложными формами поражений КА (выраженная извитость, кальциноз или хроническая окклюзия), и у всех пациентов с помощью катетера Guideliner в целевой сегмент КА были успешно доставлены и имплантированы стенты, которые невозможно было доставить в стенозированный сегмент стандартным способом [59].

Особенности антитромбоцитарной терапии при лечении пациентов с протяженным поражением КА

На сегодняшний день нет единого мнения по выбору универсальной оптимальной схемы и длительности антитромбоцитарной терапии у пациентов с ИБС и протяженным поражением КА, которые подвергаются ЧКВ, однако имеющиеся данные свидетельствуют, что индивидуализированный подход, основанный на определении потенциальной вероятности ишемических и геморрагических осложнений, является наиболее оправданным, особенно у пациентов, нуждающихся в приеме оральных антикоагулянтов (ОАК), так как по сравнению с монотерапией ОАК дополнительное назначение двойной анти-

тромбоцитарной терапии к терапии ОАК приводит к двукратному (в некоторых случаях даже трехкратному) увеличению вероятности развития геморрагических осложнений. В связи с этим данных пациентов следует рассматривать как потенциально имеющих высокий риск кровотечений. В свою очередь, пациенты с протяженным поражением КА входят в группу высокого риска ишемических событий (табл. 2), что также может затруднить выбор антитромбоцитарных препаратов и длительность их применения.

Таблица 2. Критерии высокого риска ишемических событий

Предшествующий тромбоз стента в анамнезе (на фоне адекватной антитромботической терапии)

Стентирование единственной проходимой КА

Диффузное/протяженное многососудистое поражение, особенно у пациентов с СД

Хроническая болезнь почек (снижение клиренса креатинина менее 60 мл/мин)

Как минимум три имплантированных стента

Как минимум три пролеченные области поражения

Бифуркационное стентирование с использованием двух стентов

Общая длина стентированного сегмента > 60 мм

Лечение хронической тотальной окклюзии

ИМ с подъемом сегмента ST в анамнезе

Примечание. КА – коронарная артерия, СД – сахарный диабет, ИМ - инфаркт миокарда

Таким образом, схема антитромбоцитарной терапии при ЧКВ должна подбираться индивидуально для каждого пациента, основываясь на оценке ишемического и геморрагического рисков [60].

Заключение

В настоящее время протяженные поражения КА занимают особое место в интервенционной кардиологии ввиду высокой технической сложности вмешательства, часто требующей множественной имплантации стентов с перекрытием краев стентов «внахлест», что приводит к более высокому риску осложнений. В современных условиях эндоваскулярное лечение пациентов с протяженным поражением КА посредством имплантации очень длинных стентов может являться приоритетной альтернативой при диффузном атеросклерозе с точки зрения клинической эффективности и потенциальной экономической выгоды. Все технические приемы и методики должны взвешивать риск и пользу выполнения той или иной манипуляции, а также соответствовать требованиям безопасности. Для этого требуются дополнительные исследования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jim MH, Yiu KH, Ho HH, Chan WL, Ng AK, Siu CW, Chow WH. Angiographic and clinical outcomes of everolimus-eluting stent in the treatment of extra long stenoses (AETES). *Journal of Interventional Cardiology*. 2013;26:22–28. <https://doi.org/10.1111/joic.12006>
2. Serruys PW, Chevalier B, Dudek D, Cequier A, Carrie D, Iniguez A, Dominici M, Schaaf R, Haude M, Wasungu L, Veldhof S, Peng L, Staehr P, Grundeken MJ, Ishibashi Y, Garcia-Garcia HM, Onuma Y. A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:43–54. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61455-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61455-0)
3. Ellis SG, Vandormael MG, Crowley MJ, DiSciascio G, Deligonul U, Topol EJ, Bulle TM. Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. *Circulation*. 1990; 82:1193–202. <https://doi.org/10.1161/01.cir.82.4.1193>
4. Madhavan MV, Tarigopula M, Mintz GS, Maehara A, Stone GW, Genereux P. Coronary artery calcification: pathogenesis and prognostic implications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63:1703–1714. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.017>
5. Klein LW, Krone RJ. Angiographic characterization of lesion morphology. *Cardiac Interventions Today*. 2008:44–49.
6. Singh M, Rihal CS, Lennon RJ, Garratt KN, Holmes DR. Jr. Comparison of Mayo Clinic risk score and American College of Cardiology. American Heart Association Lesion Classification in the Prediction of Adverse Cardiovascular Outcome Following Percutaneous Coronary Interventions. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44:357–61. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.03.059>
7. Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King SB, Loop FD, Peterson KL, Reeves TJ, Williams DO, Winters WL. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures. *Circulation*. 1988;78:486–502. <https://doi.org/10.1161/01.cir.78.2.486>
8. Raymenants E, Bhandari S, Stammen F, De Schreerder I, Desmet W, Piessens J. Effects of angioplasty balloon material and lesion characteristics on the incidence of coronary dissection in 2150 dilated lesions. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;21:291.
9. Tan K, Sulke N, Taub N, Sowton E. Clinical and lesion morphologic determinants of coronary angioplasty success and complications: Current experience. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;25:855–865. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)00462-y](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)00462-y)
10. Myler RK, Shaw RE, Stertzner SH, Hecht HS, Ryan C, Rosenblum J, Cumberland DC, Murphy MC, Hansell HN, Hidalgo B. Lesion morphology and coronary angioplasty: Current experience and analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;19:1641–1652. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90631-v](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90631-v)
11. Appelman YE, Piek J, Strikwerda S, Tijssen JGP, Feyter PJ, David GK, Serruys PW, Margolis JR, Koelemay MJ, van Swijndregt MEWJ, Koolen JJ. Randomised trial of excimer laser angioplasty versus balloon angioplasty for treatment of obstructive coronary artery disease. *Lancet*. 1996;347:79–84. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)90209-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)90209-3)
12. Meier B, Gruentzig A, Hollman J, Ischinger T, Bradford JM. Does length or eccentricity of coronary stenoses influence the outcome of transluminal dilatation? *Circulation*. 1983;67:497–499. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.67.3.497>
13. Savage MP, Coldberg S, Hirshfeld JW, Bass TA, MacDonald RG, Margolis JR, Taussig AS, Vetrovec G, Whitworth HB, Zaleski A. Clinical and angiographic determinants of primary coronary angioplasty success. M-HEART investigators. *Journal of the American College of Cardiology*. 1991;17:22–28. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(91\)90700-j](https://doi.org/10.1016/0735-1097(91)90700-j)
14. Hermans WR, Foley DP, Rensing BJ, Rutsch W, Heyndrickx GR, Danchin N, Mast G, Hanet C, Lablanche JM, Rafflenbeul W, Uebis R, Balcon R, de Feyte PJ, Serruys PW. Usefulness of quantitative and qualitative angiographic lesion morphology, and clinical characteristics in predicting major adverse cardiac events during and after native coronary balloon angioplasty. CARPORT and MERCATOR Study Groups. *The American Journal of Cardiology*. 1993;72:14–20. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(93\)90211-t](https://doi.org/10.1016/0002-9149(93)90211-t)
15. Huang Z, Chen HW, Katoh O, Nakamura S. Evaluation of long stent implantation in diffuse coronary lesions for octogenarians. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2005;2(1):29–35.
16. Tomasello SD, Giubilato S, Rubartelli P, Marzocchi A, Gagnor A, Garbo R, Niccoli G, Tamburino C, Galassi AR. TCT-190 Percutaneous Coronary Intervention Versus Medical Therapy For Coronary Chronic Total Occlusion: Result From The Italian Registry Of Chronic Total Occlusion (IRCTO). *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(11):190–221. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.07.231>
17. Galassi AR, Tomasello SD, Reifart N, Werner GS, Sianos G, Bonnier H, Sievert H, Ehlrad S, Bufe A, Shofer J, Gershlick A, Hildick-Smith D, Escaned J, Erglis A, Sheiban I, Thuesen L, Serra A, Christiansen E, Buettner A, Costanzo L, Barrano G, Di Mario C. In-hospital outcomes of percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion: insights from the ERCTO. (European Registry of Chronic Total Occlusion) registry. *EuroIntervention*. 2011;7(4):472–9. <https://doi.org/10.4244/eijv7i4a77>
18. Valenti R, Vergara R, Migliorini A, Parodi G, Carrabba N, Cerisano G, Dovellini EV, Antoniucci D. Predictors of Reocclusion After Successful Drug-Eluting Stent–Supported Percutaneous Coronary Intervention of Chronic Total Occlusion. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(5):545–550. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.10.036>
19. Бокерия Л.А., Алекян Б.Г., Бузишвили Ю.И., Голухова Е.З., Никитина Т.Г., Стаферов А.В., Закарян Н.В., Леонтьев Д.А. Рентгеноэндоваскулярная хирургия в лечении больных ишемической болезнью сердца с морфологически неблагоприятными формами диффузного поражения венозного русла. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2008;4:30–36. [Bokeriya LA, Alekjan BG, Buzhishvili YI, Goluhova EZ, Nikitina TG, Stafarov AV, Zakaryan NV, Leontev DA. Rentgenoenovaskulyarnaya hirurgiya v lechenii bolnih ishemicheskoi boleznyu serdca s morfologicheskimi neblagopriyatnymi formami diffuznogo porajeniya venechnogo rusla. Grudnaya i serdechno-sosudistaya hirurgiya. 2008;4:30–36. (In Russ.)].
20. Xu B, Gao RL, Zhang RY, Wang HC, Li ZQ, Yang YJ, Ma C, Han Y, Lansky AJ, Huo Y, Li W, Leonet MB. Efficacy and safety of FIREHAWK abluminal groove filled biodegradable polymer sirolimus-eluting stents for the treatment of long coronary lesions: nine-month angiographic and one-year clinical results from TARGET I trial long cohort. *Chinese Medical Journal*. 2013;126(6):1026–1032.
21. Carlo DM, Sansa M, Airoldi F, Sheiban I, Manari A, Petronio A, Piccaluga E, De Servi S, Ramondo A, Colusso S, Formosa A, Cernigliaro C, Colombo A, Nicoletta M, Bonardi MA Single vs multivessel treatment during primary angioplasty: results of the multicenter randomized HEpacoat for cuLPrit or multivessel stenting for Acute Myocardial Infarction (HELP AMI) Study. *International Journal of Cardiovascular Interventions*. 2004;6(3–4):128–133. <https://doi.org/10.1080/14628840310030441>
22. Uddin SN, Malik F, Bari MA, Siddiqui NI, Khan GK, Rahman S, Sadequzaman M. Angiographic severity and extent of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mymensingh Medical Journal*. 2005;14:32–7.
23. Shuhaiber JH, Evans AN, Massad MG, Geha AS. Mechanisms and future directions for prevention of vein graft failure in coronary bypass surgery. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2002;22:387–396. [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(02\)00253-1](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(02)00253-1)
24. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A. Coronary artery bypass graft surgery vs. percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013;381(9867):629–638. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60141-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60141-5)
25. Safian RD, Freed MS. *The Manual of Interventional Cardiology*. B.: Jones & Bartlett Learning. 2001.
26. McNeil M, Buth K, Brydie A, MacLaren A, Baskett R. The impact of diffuseness of coronary artery disease on the outcomes of patients undergoing primary and reoperative coronary artery bypass grafting. *The European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2007;31(5):827–833. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2006.12.033>
27. Wilensky RL, Selzer F, Johnston J, Laskey WK, Klugherz BD, Block P, Cohen H, Detre K, Williamset D. Relation of percutaneous coronary intervention of complex lesions to clinical outcomes (from the NHLBI Dynamic Registry). *The American Journal of Cardiology*. 2002;90:216–221. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)02457-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)02457-8)
28. Матчин Ю.Г., Лякишев А.А., Миронова И.Ю., Савченко А.П., Беленков Ю.Н. Опыт применения стентов с лекарственным покрытием у больных с протяженными и диффузными поражениями коронарных артерий. *Кардиология*. 2007;9:41–46. [Matchin YG, Lyakishev AA, Mironova IY, Savchenko AP, Belenkov YN. Opyt primeneniya stentov s lekarstvennim pokrytiem u bolnih s protyazhennymi i diffuznymi porajeniyami koronarnih arterii. *Kardiologiya*. 2007;9:41–46. (In Russ.)].
29. Chun PO, Hwan SH. Diffuse Long Coronary Artery Disease is Still an Obstacle for Percutaneous Coronary Intervention in the Second-Generation Drug-Eluting Stent Era? *Korean Circulation Journal*. 2019;49(8):721–723. <https://doi.org/10.4070/kcj.2019.0150>

30. Атанесян Р.В., Матчин Ю.Г., Шамрина Н.С., Балахонова Т.В. Опыт применения локтевой артерии в качестве оперативного доступа для проведения интервенционных вмешательств на коронарных артериях. Кардиологический вестник. 2015;10(2):22–29. [Atanesyan RV, Matchin YG, Shamrina NS, Balahonova TV. Opit primeneniya loktevoi arterii v kachestve operativnogo dostupa dlya provedeniya intervencionnih vmeshatelstv na koronarnih arteriyah. *Kardiologicheskii vestnik*. 2015;10(2):22–29. (In Russ.)].
31. Атанесян Р.В., Шамрина Н.С., Данилушкин Ю.В., Матчин Ю.Г. Повторное использование локтевого доступа для проведения интервенционных вмешательств на коронарных артериях. Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2013;35:21. [Atanesyan RV, Shamrina NS, Danilushkin YV, Matchin YG. Povtornoie ispolzovanie loktevoogo dostupa dlya provedeniya intervencionnih vmeshatelstv na koronarnih arteriyah. *Mejdunarodnii jurnal intervencionnoi kardioangiologii*. 2013;35:21. (In Russ.)].
32. O'Keefe JH Jr, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson WL Jr, Giorgi LV, Ligon RW, Shimshak TM, Hartzler GO. Multivessel coronary angioplasty from 1980 to 1989: Procedural results and long-term outcome. *Journal of the American College of Cardiology*. 1990;16(5):1097–1102. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(90\)90538-z](https://doi.org/10.1016/0735-1097(90)90538-z)
33. Tenaglia AN, Zidar JP, Jackman JD Jr, Fortin DF, Krucoff MW, Tchong JE, Phillips HR, Stack RS. Treatment of long coronary artery narrowings with long angioplasty balloon catheters. *American Journal of Cardiology*. 1993;71:1274–7. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(93\)90539-o](https://doi.org/10.1016/0002-9149(93)90539-o)
34. Komatsu R, Ueda M, Naruko T, Kojima A, Becker AE. Neointimal tissue response at sites of coronary stenting in humans: macroscopic, histological, and immunohistochemical analyses. *Circulation*. 1998;98:224–233. <https://doi.org/10.1161/01.cir.98.3.224>
35. Schwartz RS. Pathophysiology of restenosis: interaction of thrombosis, hyperplasia, and/or remodeling. *American Journal of Cardiology*. 1998;81(7A):14E–17E. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(98\)00191-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(98)00191-x)
36. Hirshfeld JW Jr, Schwartz JS, Jugo R, MacDonald RG, Goldberg S, Savage MP, Bass TA, Vetrovec G, Cowley M, Taussig AS. Restenosis after coronary angioplasty: A multivariate statistical model to relate lesion and procedure variables to restenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1991;18:647–656. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(91\)90783-6](https://doi.org/10.1016/0735-1097(91)90783-6)
37. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Hagi D, Dietz U, Bohm M, Speck U. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *The New England Journal of Medicine*. 2006;355(20):2113–2124. <https://doi.org/10.1056/nejmoa061254>
38. Jeger RV, Farah A, Ohlow MA, Mangner N, Mobius-Winkler S, Leibundgut G, Weilenmann D, Wöhrle J, Richter S, Schreiber M, Mahfoud F, Linke A, Stephan F, Mueller C, Rickenbacher P, Coslovsky M, Gilgen N, Osswald S, Kaiser C, Scheller B. Drug-coated balloons for small coronary artery disease (BASKET-SMALL 2): an open-label randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;392(10150):849–856. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31719-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31719-7)
39. Costopoulos C, Latib A, Naganuma T, Sticchi A, Figini F, Basavarajiah S, Carlino M, Chieffo A, Montorfano M, Naim C, Kawaguchi M, Giannini F, Colombo A. The Role of Drug-Eluting Balloons Alone or in Combination With Drug-Eluting Stents in the Treatment of De Novo Diffuse Coronary Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;6(11):1153–1159. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.07.005>
40. Sawada Y, Nokasa H, Kimura T, Nobuyoshi M. Initial and six-month outcome of Ralmaz-Schatz stent implantation: STRESS/BENESTENT equivalent versus nonequivalent lesions. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;27:A:252A. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(96\)81890-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(96)81890-0)
41. Serruys PW, Foley DP, Suttorp MJ, Rensing BJ, Suryapranata H, Materne P, Bos A, Benit E, Anzuini A, Rutsch W, Legrand V, Dawkins K, Cobaugh M, Bressers M, Backx B, Wijns W, Colombo A. A randomized comparison of the value of additional Stenting after optimal balloon angioplasty for long coronary lesions: final results of the additional value of NIR stents for treatment of long coronary lesions (ADVANCE) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39:393–399. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)017600](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)017600)
42. Kobayashi Y, De Gregorio J, Kobayashi N, Akiyama T, Reimers B, Finci L, Di Mario C, Colombo A. Stented segment length as an independent predictor of restenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34:651–659. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00303-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00303-4)
43. Kastrati A, Elezi S, Dirschinger J, Hadamitzky M, Neumann FJ, Schomig A. Influence of lesion length on restenosis after coronary stent placement. *The American Journal of Cardiology*. 1999;83:1617–1622. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(99\)00165-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(99)00165-4)
44. Colombo A, De Gregorio J, Moussa I, Kobayashi Y, Karvouni E, Di Mario C, Albiero R, Finci L, Moses J. Intravascular ultrasound-guided percutaneous transluminal coronary angioplasty with provisional spot stenting for treatment of long coronary lesions. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38:1427–1433. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01557-1](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01557-1)
45. Kereiakes DJ, Wang H, Popma JJ, Kuntz RE, Donohoe DJ, Schofer J, Schampaert E, Meier B, Leon MB, Moses JW. Periprocedural and late consequences of overlapping cypher sirolimus-eluting stents, pooled analysis of five clinical trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(1):21–31. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.02.058>
46. Roy P, Okabe T, Pinto Slottow TL, Steinberg DH, Smith K, Torguson R, Xue Z, Gevorkian N, Satler LF, Kent KM, Suddath WO, Pichard AD, Waksman R. Correlates of clinical restenosis following intracoronary implantation of drug-eluting stents. *The American Journal of Cardiology*. 2007;100:965–969. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.04.036>
47. Hermiller JB, Raizner A, Cannon L, Gurbel PA, Kutcher MA, Wong SC, Russell ME, Ellis SG, Mehran R, Stone GW. Outcomes with the polymer-based paclitaxel-eluting TAXUS stent in patients with diabetes mellitus: the TAXUS-IV trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45:1172–1179. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.10.075>
48. Park D, Kim Y, Song H, Ahn J, Kim W, Lee J, Kang S, Lee S, Lee CW, Park S, Yun S, Seung K, Yang T, Lee S, Lee J, Seong I, Cheong S, Lee B, Lee N, Lee S, Lee S, Lee K, Kim H, Jeon D, Kim M, Nah D, Tahk S, Park S. Comparison of Everolimus- and Sirolimus-Eluting Stents in Patients With Long Coronary Artery Lesions A Randomized LONG-DES-III (Percutaneous Treatment of LONG Native Coronary Lesions With Drug-Eluting Stent-III) Trial. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2011;4(10):1096–103. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2011.05.024>
49. Paszek E, Zajdel W, Musialek P, Sokolowski A, Guzik B, Kablak-Ziembicka A, Niewiara L, Pankowska M, Mielimonka A, Zmudka K. Percutaneous management of long and diffused coronary lesions using newer generation drug-eluting stents in routine clinical practice: long-term outcomes and complication predictors. *Polish Archives of Internal Medicine*. 2019;129(6):392–398. <https://doi.org/10.20452/pamw.14864>
50. Lemos PA, Abizaid AA, Meireles GC, Sarmento-Leite R, Prudente M, Cantarelli M, Dourado AD, Mariani Jr, Perin MA, Costantini C, Costa RA, Costa JR, Chamie D, Campos CA, Ribeiro E. Metallic Limus-Eluting Stents Abuminally Coated with Biodegradable Polymers: Angiographic and Clinical Comparison of a Novel Ultra-Thin Sirolimus Stent Versus Biolimus Stent in the DESTINY Randomized Trial. *Cardiovascular Therapeutics*. 2015;33(6):367–71. <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12159>
51. Patted SV, Jain RK, Jiwani PA, Suryavanshi S, Raghu TR, Raveesh H, Rajalakshmi S, Thakkar AS, Turiya PK, Desai PJ, Patted AS, Sharma KH. Clinical Outcomes of Novel Long-Tapered Sirolimus-Eluting Coronary Stent System in Real-World Patients With Long Diffused De Novo Coronary Lesions. *Cardiology Research*. 2018;9(6):350–357. <https://doi.org/10.14740/cr795>
52. Zubaid M, Buller C, Mancini GBJ. Normal angiographic tapering of the coronary arteries. *Canadian journal of cardiology*. 2002;18(9):973–980.
53. Raber L, Juni P, Loffel L, Wandel S, Cook S, Wenaweser P, Togni M, Vogel R, Seiler C, Eberli F, Luscher T, Meier B, Windecker S. Impact of stent overlap on angiographic and long-term clinical outcome in patients undergoing drug-eluting stent implantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(12):1178–1188. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.052>
54. Tan CK, Tin ZL, Arshad MKM, Loh JKK, Jafari FH, Ho HH, Ong PJL, Watson T. Treatment with 48-mm everolimus-eluting stents: Procedural safety and 12-month patient outcome. *Herz*. 2018;44(5):419–424. <https://doi.org/10.1007/s00059-017-4670-2>
55. Von Sohsten R, Oz R, Marone G, McCormick DJ. Deep intubation of 6 French guiding catheters for transradial coronary interventions. *Journal of Invasive Cardiology*. 1998;10:198–202.
56. Saucedo JF, Muller DWM, Moscucci M. Facilitated Advancement of the Palmaz-Schatz Stent Delivery System With the Use of an Adjacent 0.018 Stiff Wire. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis*. 1996;39:106–110.
57. Fujita S, Tamai H, Kyo E, Kosuga K, Hata T, Okada M, Nakamura T, Tsuji T, Takeda S, Hu FB, Masunaga N, Motohara S, Uehata H. New Technique for Superior Guiding Catheter Support During Advancement of a Balloon in Coronary Angioplasty: The Anchor Technique. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2003;59:482–488. <https://doi.org/10.1002/ccd.10551>
58. Takahashi S, Saito S, Tanaka S, Miyashita Y, Shiono T, Arai F, Domae H, Satake S, Itoh T. New method to increase a backup support of a 6 French guiding coronary catheter. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2004;63:452–456. <https://doi.org/10.1002/ccd.20223>
59. Mamas A, Mamas, Fath-Ordoubadi F, Fraser DG. Distal Stent Delivery With Guideliner Catheter: First in Man Experience. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2010;76:102–111. <https://doi.org/10.1002/ccd.22458>
60. Neumann F, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet J, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40:87–165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz507>

<https://doi.org/10.36396/MS.2020.15.4.003>

Интраоперационная ультразвуковая флоуметрия у пациентов с диффузным поражением коронарных артерий при выполнении аортокоронарного шунтирования

А.А. ШИРЯЕВ, Д.М. ГАЛЯУТДИНОВ, В.П. ВАСИЛЬЕВ, В.Ю. ЗАЙКОВСКИЙ, Ш.Д. МУКИМОВ, Р.С. АКЧУРИН

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, улица 3-я Черепковская 15а, Москва, 121552, Россия

Резюме

Диффузное поражение (ДП) коронарных артерий (КА) — одна из наиболее сложных ситуаций с прогностической точки зрения для выполнения операции коронарного шунтирования (КШ). Протяженное коронарное поражение является фактором риска интраоперационной несостоятельности и окклюзии шунта в отдаленном периоде. Проведен анализ 14 ретроспективных и 1 рандомизированного исследования применения интраоперационной ультразвуковой флоуметрии при КШ. Ультразвуковая флоуметрия в настоящее время эффективно используется для качественной и количественной оценки кровотока в шунтах КА и, таким образом, позволяет снизить количество технических ошибок при оперативных вмешательствах и улучшить отдаленный прогноз пациентов. При ДП КА часто отмечаются относительно невысокие показатели кровотока по шунтам, а их прогностическое значение для различных трансплантатов однозначно не определено.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, флоуметрия, диффузное поражение коронарных артерий.

Transit time flow measurement in patients with diffuse coronary artery disease during coronary artery bypass grafting

A.A. SHIRYAEV, D.M. GALYAUTDINOV, V.P. VASILIEV, V.Y. ZAIKOVSKII, SH.D. MUKIMOV, R.S. AKCHURIN

Federal State Budget Organization «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 3d Cherepkovskaya Str. 15a, Moscow, 121552, Russia

Summary

Diffuse lesion (DL) of the coronary arteries (CA) is one of the most difficult situations from a prognostic point of view for performing coronary bypass surgery. The extent of the lesion and the presence of antegrade blood flow are risk factors for intraoperative failure and graft occlusion in the long-term period. The analysis of 14 retrospective and 1 randomized study of the use of intraoperative ultrasound flowmetry or TTFM (transit time flow measurement) for coronary bypass surgery was performed. TTFM is currently effectively used for qualitative and quantitative assessment of blood flow in CA bypass grafts and thus reduces the number of technical errors during surgical interventions and improves the long-term prognosis of patients. At the same time, relatively low blood flow rates for shunts are often observed in CA DL, and their prognostic value for various transplants is not clearly defined.

Key words: coronary artery bypass grafting, transit time flow measurement, diffuse lesion of the coronary arteries.

Сведения об авторах:

Ширяев Андрей Андреевич — академик РАМН, профессор, руководитель лаборатории микрохирургии сосудов сердца отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-3325-9743.

Галяутдинов Дамир Мажитович — к. м. н., ст. научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-0257-1398.

Васильев Владислав Петрович — к. м. н., ст. научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-2297-6026.

Зайковский Владимир Юрьевич — аспирант отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-3312-9447.

Мукимов Шохрух Дишод Угли (автор, ответственный за переписку) — аспирант отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: shohruhmukimov@mail.ru; +7 (925) 856-82-32; ORCID: 0000-0001-6191-5210.

Акчури Ренат Сулейманович — академик РАМН, профессор, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-6726-4612.

Введение

Несмотря на высокую эффективность операции аортокоронарного шунтирования (АКШ), по различным данным, послеоперационный инфаркт миокарда (ИМ) после АКШ возникает в 2–15% случаев [1, 2]. При этом частота окклюзии шунтов в госпитальном периоде может достигать 5–11% [3]. В дальнейшем в течение первого года после АКШ происходит окклюзия 10–15% шунтов [3]. Большинство исследователей считают, что основным фактором, определяющим уровень неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после АКШ, является именно состоятельность трансплантата [4]. Известно, что низкие показатели кровотока в аортокоронарных шунтах при технических ошибках, конкурентном потоке и плохом дистальном русле приводят к низкой проходимости и высокому риску окклюзии шунтов. В непосредственном послеоперационном периоде это может быть связано с тромбозом шунта вследствие его перегрева, сильного натяжения кондуита и наличия стеноза или диссекции в области анастомоза.

В настоящее время для оценки проходимости шунтов используются следующие методы визуализации: интраоперационная ангиография, флуоресцентная визуализация, электромагнитная флоуметрия (ЭФ) и интраоперационная ультразвуковая флоуметрия (ИУФ). У каждого из этих методов имеются преимущества, ограничения и недостатки в применении, различия в чувствительности и специфичности.

Преимуществом метода интраоперационной ангиографии для оценки проходимости шунтов и анастомозов является высокая чувствительность. Ограничением метода является риск развития контраст-индуцированной нефропатии как следствие использования контрастного вещества [4, 5].

Метод интраоперационной флуоресцентной визуализации интересен благодаря применению индоцианина зеленого (ICG) — нерадиоактивного недорогого флуоресцентного красителя, который посредством света в спектральном разложении около инфракрасной области спектра (NIR) позволяет визуализировать перфузию и перфузионные дефекты. Недостатками метода являются минимальная информация о характеристике потока в шунтах, длительность исследования (требуется не менее 4 минут на оценку 1 кондуита), «полуколичественная оценка» проходимости шунтов, а также затруднение визуализации шунтов, выделенных в лоскуте, по сравнению со скелетированными трансплантатами.

При ЭФ магнитное поле, которое индуцируется вокруг железного магнитного сердечника зонда электрическим током, создает разность напряжений в проводящем поле. Два небольших электрода, расположенных напротив друг друга, регистрируют создаваемое напряжение и генерируют электрический сигнал, пропорциональный скорости потока. Таким образом, объем потока может быть измерен, только если известна площадь поперечного сечения сосуда. Точное измерение зависит от наличия зонда, который плотно прилегает к стенке сосуда, предварительной калибровки и сегментного воздействия на сосуд. ЭФ не может быть использована для всех видов сосудов, так как отмечаются значительные погрешности измерения. Кроме того, для получения удовлетворительного окружного контакта хирург должен полностью обнажить артерию, и это может привести к повреждению стенки трансплантата или вызвать спазм сосудов. Также должны иметься стерильные зонды различного диаметра [6].

Наиболее часто используемым методом интраоперационного исследования кровотока по шунтам в настоящее время является ИУФ, или TTFM (Transit Time Flow Measurement). К преимуществам метода относятся простота в применении, неинвазивность, экономическая эффективность и возможность гемодинамической оценки кровотока, в отличие от ангиографии [4, 7]. ИУФ выполняется после формирования шунтов и завершения искусственного кровообращения. Подбирается ультразвуковой датчик калибра, который соответствует шунту. В зависимости от хирургического вмешательства требуются датчики для венозных шунтов размером 3–5 мм, для внутригрудной артерии — 2–3 мм. Для венозных шунтов датчик устанавливается в среднем сегменте шунта. Артериальные кондуиты, такие как внутригрудная артерия, должны быть освобождены от окружающих тканей в области измерения по соответствующей ширине датчика, что составляет 1–2 см. При комбинированном и секвенциальном шунтировании последовательно оценивается каждый участок кондуита перед дистальным анастомозом [10, 11].

Первые попытки определения проходимости шунтов предпринимались в 1970-х годах [6, 8]. С тех пор принципы и особенности клинического применения методов оценки проходимости трансплантатов во время операции неоднократно оценивались и анализировались [6, 9, 11].

Согласно рекомендациям 2010 и 2014 года Европейского общества кардиологов [12, 13], использование ИУФ рекомендовано для коррекции результатов шунтирования, профилактики непроходимости шунтов и потенциального снижения смертности и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (класс рекомендаций I, уровень доказательности C). Несмотря на это, в 2017 году интраоперационная оценка проходимости шунтов проводилась лишь в 30% случаев [12].

Целью настоящего обзора является анализ влияния использования метода ИУФ на непосредственные и отдаленные результаты операции АКШ, в частности при сомнительных и пограничных значениях интраоперационных измерений.

Материал и методы

Проведен анализ литературы в поисковых системах PubMed, Google Scholar, Scopus с 1990 по 2020 год на английском и русском языках с поиском ключевых слов TTFM (Transit Time Flow Measurement), Competitive Graft Flow, «интраоперационная ультразвуковая флоуметрия», «диффузное поражение коронарных артерий», «операция коронарного шунтирования (КШ)».

В обзор включены 15 исследований, в которых описывались методики проведения интраоперационной оценки проходимости шунтов, анализировались причины низких показателей TTFM при отсутствии технических ошибок, функциональные пробы, а также непосредственные и отдаленные результаты после вмешательства с применением метода.

Результаты

В литературе представлено 15 крупных исследований, касающихся прогностической роли относительно невысоких показателей интраоперационной флоуметрии (ИФ) у пациентов во время АКШ при отсутствии технических ошибок (табл. 1) [14].

Таблица 1. Основные исследования, посвященные изучению интраоперационной флоуметрии

Авторы, год	Тип исследования	Цель исследования	Пациенты и методы
Y. Tokuda et al. [15], 2007	Ретроспективное наблюдательное исследование	Определить оптимальные критерии интраоперационной флоуметрии для предотвращения ранней несостоятельности шунтов.	123 пациента с 261 шунтом (маммарная артерия, венозные шунты, шунты из лучевых артерий).
G. Di Giammarco et al. [16], 2006	Ретроспективное наблюдательное исследование	Оценить прогностическую способность интраоперационной флоуметрии для оценки проходимости венозных шунтов.	157 пациентов с 304 шунтами (157 левых маммарных артерий, 62 правые маммарные артерии, 3 желудочно-сальниковые артерии, 2 лучевые артерии, 3 нижние эпигастральные артерии). Наблюдение: $6,7 \pm 4,8$ месяца. Ангиография.
P. Lehnert et al. [17], 2015	Ретроспективный анализ 2 рандомизированных контролируемых исследований	Оценить корреляцию между показателями интраоперационной флоуметрии и несостоятельностью шунтов через 1 год наблюдения по результатам ангиографии (интраоперационная флоуметрия не имела отношения к первичной конечной точке исследований).	345 пациентов с 982 шунтами (маммарные артерии, лучевые артерии, венозные шунты). Наблюдение: 1 год. Ангиография.
N.D. Desai et al. [22], 2006	Ретроспективное наблюдательное исследование	Сравнить диагностическую ценность различных методов интраоперационной оценки проходимости шунтов.	139 шунтов, сравнение с флуоресцентной ангиографией.
H. Nakajima et al. [23], 2006	Ретроспективное наблюдательное исследование	Оценить кровоток в шунтах через 2 недели после вмешательства и в отдаленном периоде.	Исследованы ангиограммы 2083 шунтов у 570 пациентов. Наблюдение: 3 года.
D.P. Taggart et al. [24], 2019	Проспективное мультицентровое исследование	Цель исследования — оценить влияние флоуметрии на принятие решений в ходе операции шунтирования.	В исследование включены 1016 пациентов.
М.А. Потеев с соавт. [25], 2017	Ретроспективное наблюдательное исследование	Цель исследования — изучить непосредственные результаты интраоперационной флоуметрии у больных, перенесших операцию коронарного шунтирования.	Для ретроспективного исследования были отобраны 262 пациента, которым в 2014–2016 годах было выполнено КШ, как изолированное (248 операций), так и в сочетании с коррекцией патологии клапанов (7 операций) или аневризмы левого желудочка (7 операций). Критерием включения было выполнение интраоперационной ультразвуковой доплеровской флоуметрии кровотока по шунтам.
В.В. Базылев с соавт. [26], 2015	Ретроспективное наблюдательное исследование	Цель исследования — сравнить результаты ультразвуковой флоуметрии левой внутренней грудной артерии при шунтировании передней нисходящей артерии с использованием искусственного кровообращения и на работающем сердце.	С 2010 года шунтирование выполнено у 352 пациентов. Для ретроспективного исследования больные были разделены на 2 группы: в 1-ю группу включены 120 больных, которым выполнялась операция в условиях искусственного кровообращения, в 2-ю группу — 232 больных, которым выполнялись операции на работающем сердце.

Основные результаты

Средний кровоток по шунту — 15 мл/мин, индекс пульсативности — 5,1 и % обратного тока — 4,1% были оптимальными показателями для прогноза проходимости шунтов к передней межжелудочковой артерии. Для шунтов к правой коронарной артерии оптимальными показателями были средний кровоток по шунту — 20 мл/мин, индекс пульсативности — 4,7 и % обратного тока — 4,6%. Положительная прогностическая способность метода составила 0,31–0,48 и 0,53–0,80 для передней межжелудочковой артерии. Отрицательная прогностическая способность 0,92–0,96 для обеих коронарных артерий.

Средний кровоток по шунту — 15 мл/мин., индекс пульсативности — 3,0 и % обратного тока — 3% стали независимыми предикторами несостоятельности шунта в течение первого года.

Для маммарной артерии наблюдалось снижение частоты несостоятельности шунтов на 4% с каждым увеличением показателей на 1 мл/мин (отношение шансов, 0,96; 95% доверительный интервал — 0,93–0,99; $p = 0,005$).

Для венозных шунтов наблюдалось снижение частоты несостоятельности шунтов на 2% с каждым увеличением показателей на 1 мл/мин (отношение шансов, 0,98; 95% доверительный интервал — 0,97–1,00; $p = 0,059$).

Статистически значимые различия между показателями интраоперационной флоуметрии и риском несостоятельности шунтов для лучевых артерий, секвенциальных и Y-графтов.

Чувствительность и специфичность флуоресцентной ангиографии для обнаружения стеноза шунта более 50% или его окклюзии составили 83,3% и 100% соответственно. При этом чувствительность и специфичность метода составили 25% и 98% соответственно.

Исходно кровоток определялся как антеградный, конкурентный, ретроградный или отсутствующий. Из шунтов с конкурентным кровотоком по результатам коронарографии (через 2 недели после вмешательства) 75% были окклюзированы через 56 ± 31 месяц, что достоверно превышало показатели окклюзии при антеградном кровотоке ($p < 0,001$).

Принятие решений в ходе шунтирования изменилось в 25,2% случаев ($n = 256$), и 77% этих изменений (197 из 256) базировались на показателях ультразвуковой флоуметрии.

Проведен анализ 609 проб интраоперационной флоуметрии у 262 пациентов, перенесших процедуру коронарного шунтирования. В результате было установлено, что в 519 пробах (85,3% от общего числа проб) у 185 больных (70,6% от общего числа больных) значения кровотока соответствовали показателям, которые удовлетворяли критериям адекватности. Соответственно, в 90 пробах (14,7% всех случаев проб) у 77 больных (29,4% от общего числа больных) кровоток отличался от принятых за основу «нормальных» показателей.

Операции АКШ передней нисходящей артерии в условиях искусственного кровообращения позволили достичь более высокой объемной скорости кровотока по кондиту ($p = 0,01$).

В исследовании Y. Tokuda с соавт. [15] проводилась оценка проходимости трансплантатов у 261 пациента с последующим ангиографическим контролем у 123 пациентов через 3 месяца. Результаты наблюдения продемонстрировали, что ИУФ может быть полезным методом для прогнозирования ранней недостаточности трансплантатов. Через 1 год группой исследователей проводилась оценка 104 трансплантатов у 51 пациента с последующим проведением шунтографии, выполненной через 1–4 года после операции. Это исследование также продемонстрировало, что ИУФ является качественным методом для определения прогноза промежуточных результатов АКШ.

В работе D. Giammarco с соавт. [16] было изучено 304 трансплантата у 157 пациентов, подвергшихся послеоперационной ангиографии в течение первого года наблюдения (среднее время наблюдения составило $6,7 \pm 4,8$ месяца). Из 38 нефункционирующих трансплантатов у 5 были выявлены технически неприемлемые анастомозы. В оставшихся 33 трансплантатах комбинированный набор значений трех основных параметров (средний поток, пульсативный индекс и процент обратного потока) позволил предсказать несостоятельность трансплантата (анатомическую или функциональную) в течение первого послеоперационного года с высокой вероятностью как для артериальных ($p = 0,001$), так и для венозных ($p = 0,002$) трансплантатов, что в очередной раз подчеркнуло ценность ИУФ как метода прогнозирования краткосрочной и среднесрочной проходимости трансплантата.

В исследовании P. Lehnet с соавт. [17] было включено 345 пациентов, у которых была выполнена интраоперационная оценка 982 шунтов. Через 1 год наблюдения в популяции было выявлено 12% несостоятельных шунтов по результатам шунтографии. При этом регрессионный анализ результатов продемонстрировал, что при увеличении среднего потока по результатам флоуметрии на каждый миллилитр в минуту частота несостоятельности маммарных шунтов снижалась на 4% ($p = 0,005$). Для венозных шунтов, однако, достоверного влияния ИФ на прогноз получено не было ($p = 0,059$). При этом чувствительность метода в наблюдении составила 69,5%.

Такие же результаты были получены в 4 других исследованиях: применение ИУФ не являлось независимым предиктором несостоятельности шунтов [18–20].

При анализе влияния отдельных показателей флоуметрии в большинстве исследований была продемонстрирована прямая связь между показателями среднего потока ≥ 20 мл/мин и отдаленными результатами шунтирования как для маммарной артерии, так и для венозных шунтов [14].

Анализ клинических исходов коронарного шунтирования (КШ) при выполнении интраоперационной оценки шунтов с использованием ультразвуковой флоуметрии был проведен в рандомизированном исследовании GRIIP [21]. При этом частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включавших смерть, ИМ и повторную реваскуляризацию, составила 7,7% и достоверно не отличалась в группе с применением флоуметрии и контрольной группе. Таким образом, рутинная оценка шунтов с использованием флоуметрии не приводила к снижению неблагоприятных событий через 1 год наблюдения [21].

В рандомизированном исследовании N.D. Desai с соавт. [22] ИУФ была выполнена в 139 случаях. При этом метод сравнивался с флуоресцентной ангиографией. Чувствительность и специфич-

ность флуоресцентной ангиографии для обнаружения стеноза шунта более 50% или его окклюзии составили 83,3% и 100% соответственно. При этом чувствительность и специфичность ИУФ составили 25% и 98% соответственно.

В работе Н. Nakajima с соавт. [23] проводилась оценка кровотока в шунтах методом ангиографии через 2 недели после вмешательства и в отдаленном периоде. Исходно кровоток определялся как антеградный, конкурентный, ретроградный или отсутствующий. Из шунтов с конкурентным кровотоком по результатам коронарографии (через 2 недели после вмешательства) 75% были окклюзированы через 56 ± 31 месяц. Результаты наблюдений свидетельствуют о необходимости проведения масштабных исследований для оценки влияния ИУФ на ранние послеоперационные исходы для более точного анализа чувствительности и специфичности метода.

Интересными являются результаты проспективного многоцентрового исследования, проведенного D.P. Taggart с соавт. в 2019 году [24]. Целью исследования была оценка влияния флоуметрии на принятие решений в ходе операции АКШ. В исследование было включено 1016 пациентов. Принятие решений в ходе АКШ изменилось в 25,2% случаев ($n = 256$), и 77% этих изменений (197 из 256) базировались на показателях ультразвуковой флоуметрии.

В 2017 году было представлено ретроспективное наблюдение [25], посвященное изучению непосредственных результатов ИФ у больных, перенесших операцию КШ. Для ретроспективного исследования были отобраны 262 пациента, которым в 2014–2016 годах было выполнено КШ, как изолированное (248 операций), так и в сочетании с коррекцией патологии клапанов (7 операций) или аневризмы левого желудочка (7 операций). Критерием включения было выполнение интраоперационной ультразвуковой доплеровской флоуметрии кровотока по шунтам. Был проведен анализ 609 проб интраоперационной флоуметрии у 262 пациентов, перенесших процедуру КШ. В результате было установлено, что в 519 пробах (85,3% от общего числа проб) у 185 больных (70,6% от общего числа больных) значения кровотока соответствовали показателям, которые удовлетворяли критериям адекватности. Соответственно, в 90 пробах ИУФ (14,7% всех случаев проб) у 77 больных (29,4% от общего числа больных) кровоток отличался от принятых за основу «нормальных» показателей. Из 90 флоуметрий, с результатами отличными от адекватных, 24 пробы (27%) пришлось на шунты левой внутренней грудной артерии к передней нисходящей артерии, и 66 проб (73%) пришлось на венозные шунты в бассейны огибающей артерии и правой коронарной артерии.

В.В. Базылев с соавт. [26] в 2015 году опубликовали еще одно ретроспективное наблюдательное исследование оценки результатов флоуметрии левой внутренней грудной артерии (ВГА) при шунтировании передней нисходящей артерии (ПНА) с использованием искусственного кровообращения (ИК) и на работающем сердце. С 2010 года шунтирование выполнено у 352 пациентов. Для ретроспективного исследования больные были разделены на 2 группы: в 1-ю группу включены 120 больных, которым выполнялась операция в условиях ИК, в 2-ю группу — 232 больных, которым выполнялись операции на работающем сердце. Операции шунтирования ВГА-ПНА в условиях ИК позволили достичь более высокой объемной скорости кровотока по кондуиту ($p = 0,01$).

Обсуждение

Таким образом, результаты существующих в настоящее время наблюдений и клинических исследований не дают однозначных ответов о необходимости использования ИУФ в ежедневной клинической практике. Часть исследований четко демонстрируют значимость рекомендуемых показателей потока и индекса пульсативности в определении проходимости шунта, тогда как в других исследованиях влияние ИУФ на прогноз пациентов после АКШ отсутствует [14–21].

Чувствительность и специфичность данного метода также варьируют в различных наблюдениях [14].

Такие различия в результатах применения метода могут быть связаны с рядом причин, наиболее важной из которых является разнообразие определений несостоятельности шунтов и разные сроки наблюдения для оценки влияния метода ИУФ на прогноз послеоперационных результатов [13]. Несостоятельность шунтов через 1 год наблюдения может определяться причинами, не связанными с интраоперационной состоятельностью шунтов. В упомянутом ранее рандомизированном исследовании GRIP поднимается вопрос об отсутствии влияния рутинной ИУФ на отдаленный прогноз вмешательства, и ни интраоперационная ангиография, ни ИУФ не могут обладать реальной предсказательной способностью [22].

Тем не менее ИУФ может быть полезна для оценки рисков в ранний послеоперационный период, что также было продемонстрировано в имеющихся наблюдениях [27]. Особенно важно это для маммарного шунта, поскольку его несостоятельность в большинстве случаев определяется техническими проблемами во время вмешательства.

Несмотря на простоту, доступность и перспективность метода, ИУФ остается недостаточно хорошо изученной у пациентов с диффузным поражением коронарного русла. Современные рекомендации включают ИУФ в качестве метода для оценки качества выполнения АКШ с высоким классом рекомендаций, однако с низким уровнем доказательности. Рекомендованные показатели среднего потока для аутовенозных шунтов > 20 мл/мин, для маммарных шунтов > 15 мл/мин и индекса пульсативности < 5 нашли отражение в ряде исследований, в связи с чем также внесены в рекомендации Европейского общества кардиологов 2018 года [28].

Заключение

ИУФ — простая и эффективная методика, позволяющая выявить возможные технические ошибки при выполнении КШ интраоперационно и выполнить своевременную коррекцию результатов вмешательства. В настоящее время это наиболее часто используемый способ визуализации состоятельности шунтов во время операции. Несмотря на множество клинических исследований и рекомендаций, нет единого мнения о необходимости использования ИУФ в ежедневной клинической практике. Проблема требует дальнейшего изучения, так как общепринятые представления о значении ИУФ при диффузных и дистальных поражениях коронарных артерий и пограничных показателях кровотока в различных шунтах отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kaiser GC. CABG: lessons from the randomized trials. *Ann. Thorac. Surg.* 1986;42(1):3–8. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(10\)61823-1](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(10)61823-1)
- Conley MJ, Ely RL, Kisslo J, Lee KL, McNeer JF, Rosati RA. The prognostic spectrum of left main stenosis. *Circulation.* 1978;57(5):947–952. <https://doi.org/10.1161/01.cir.57.5.947>
- McKavanagh P, Yanagawa B, Zawadowski G, Cheema A. Management and Prevention of Saphenous Vein Graft Failure: A Review. *Cardiol. Ther.* 2017; 6(2): 203–223. <https://doi.org/10.1007/s40119-017-0094-6>
- Вечерский Ю.Ю., Заголокин В.В., Манвелян Д.В., Козлов Б.Н., Шипулин В.М. Способ интраоперационной диагностики состояния дистальных анастомозов шунтов при коронарном шунтировании неокклюзированных коронарных артерий. Патент №268951. Российская Федерация. 20.05.2019. Бюл. № 16 [Vecherskiy YuYu, Zabolokin VV, Manvelyan DV, Kozlov BN, Shipulin VM. Sposob intraoperacionnoj diagnostiki sostoyaniya distal'nyh anastomozov shuntov pri koronarnom shuntirovanii neokklyuzirovannyh koronarnykh arterij. Patent №268951. Russia. 20.05.2019. Byul. № 16. (In Russ.)].
- Бокерия Л.А., Пурсанов М.Г., Петросян К.В., Соболев А.В., Варганов П.В., Бокерия О.Л., Донаканян С.А., Голубев Е.П., Караев А.В., Лосев В.В. Интраоперационная шунтография: оптимальный метод оценки проходимости коронарных шунтов и дальнейшего улучшения результатов хирургической реваскуляризации миокарда. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2018;60(3):233–241. [Bokeriya LA, Pursanov MG, Petrosyan KV, Sobolev AV, Vartanov PV, Bokeriya OL, Donakanyan SA, Golubev EP, Karaev AV, Losev VV. Intraoperacionnaya shuntografiya: optimal'nyj metod ocenki prohodimosti koronarnykh shuntov i dal'nejshego uluchsheniya rezul'tatov hirurgicheskoy revaskulyarizacii miokarda. Grudnaya i serdechno-sosudistaya hirurgiya. 2018;60(3):233–241. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24022/0236-2791-2018-60-3-233-241>
- Louagie YAG, Naxhe J-P, Buche M, Schoevaerdt J-C. Intraoperative Electromagnetic Flowmeter Measurements in Coronary Artery Bypass Grafts. *Ann. Thorac. Surg.* 1993;57(2):357–364. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(94\)90997-0](https://doi.org/10.1016/0003-4975(94)90997-0)
- Галаяудинов М., Румхижа А.М., Ширяев А.А., Акчурин Р.С. Возможности ультразвуковой флоуметрии при реваскуляризации миокарда с использованием аутоартериальных трансплантатов. Методология флоуметрии. 1997:15–22. [Galyautdinov M, Rumhizha AM, Shiryayev AA, Akchurin RS. Vozmozhnosti ul'trazvukovoj floumetrii pri revaskulyarizacii miokarda s ispol'zovaniem autoarterial'nyh transplantatov. Metodologiya floumetrii. 1997:15–22. (In Russ.)].
- Grondin CM, Meere C, Castonguay YR, Lepage G, Grondin P. Blood flow through aorta-to-coronary artery bypass grafts and early postoperative patency. A study of 100 patients. *Ann. Thorac. Surg.* 1971;12:574–81. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(10\)64792-3](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(10)64792-3)
- Balacumaraswami L, Taggart DP. Intraoperative imaging techniques to assess coronary artery bypass graft patency. *Ann. Thorac. Surg.* 2007;83(6):2251–2257. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.12.025>
- D'Ancona G, Karamanoukian HL, Ricci M, Bergsland J, Salerno TA. Graft patency verification in coronary artery bypass grafting: principles and clinical applications of transit time flow measurement. *Angiology.* 2000;51(9):725–731. <https://doi.org/10.1177/000331970005100904>
- Kieser TM, Taggart DP. The use of intraoperative graft assessment in guiding graft revision. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2018;7(5):652–662. <https://doi.org/10.1016/j.acs.2018.07.06>
- Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Wijns W et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2010;31(20):2501–2555. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq277>
- Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur. Heart J.* 2014; 35(37):2541–2619. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu278>
- Niclauss L. Techniques and standards in intraoperative graft verification by transit time flow measurement after coronary artery bypass graft surgery: a critical review. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2017;51(1):26–33. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw203>
- Tokuda Y, Song MH, Ueda Y, Usui A, Akita T. Predicting early coronary artery bypass graft failure by intraoperative transit time flow measurement. *Ann. Thorac. Surg.* 2007;84(6):1928–1933. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.07.040>
- Di Giammarco G, Pano M, Cirmeni S, Pelini P, Vitolla G, Di Mauro M. Predictive value of intraoperative transit-time flow measurement for short-term graft patency in coronary surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006;132(3):468–474. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.02.014>
- Lehnert P, Moller CH, Damgaard S, Gerds TA, Steinbruchel DA. Transit-time flow measurement as a predictor of coronary bypass graft failure at one year angiographic follow-up. *J. Card. Surg.* 2015;30(1):47–52. <https://doi.org/10.1111/jocs.12471>
- Handa T, Orihashi K, Nishimori H, Nishimori H, Fukutomi T, Yamamoto M, Kondo N, Tashiro M. Maximal blood-time flow acceleration analysis in the early diastolic phase for in situ internal thoracic artery bypass grafts: a new transit-time flow measurement predictor of graft failure following coronary artery bypass grafting. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2015;20(4):449–457. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivu448>
- Uehara M, Muraki S, Takagi N, Yanase Y, Tabuchi M, Tachibana K, Miyaki Y, Ito T, Kawaharada N, Higami T. Evaluation of gastroepiploic arterial grafts to right coronary artery using transit-time flow measurement. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2015;47(3):459–463. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu229>
- Walker PF, Daniel WT, Moss E, Thourani VH, Kilgo P, Liberman HA, Devireddy C, Guyton RA, Puskas JD, Halkos ME. The accuracy of transit time flow measurement in predicting graft patency after coronary artery bypass grafting. *Innovations (Phila).* 2013;8(6):416–419. <https://doi.org/10.1097/IMI.0000000000000021>
- Gao G, Zheng Z, Pi Y, Lu B, Lu J, Hu S. Aspirin plus clopidogrel therapy increases early venous graft patency after coronary artery bypass surgery a single-center, randomized, controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;56(20):1639–1643. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.104>
- Desai ND, Miwa S, Kodama D, Koyama T, Cohen G, Pelletier MP, Cohen EA, Christakis GT, Goldman BS, Fremes SE. A randomized comparison of intraoperative indocyanine green angiography and transit-time flow measurement to detect technical errors in coronary bypass grafts. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006;132(3):585–594. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.09.061>
- Nakajima H, Kobayashi J, Tagusari O, Niwaya K, Funatsu T, Kawamura A, Yagihara A, Kitamura S. Angiographic flow grading and graft arrangement of arterial conduits. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006;132(5):1023–1029. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.06.019>
- Taggart DP, Thuijs JFM, Di Giammarco G, Puskas JD, Wendt D, Trachiotis GD, Kieser TM, Kappetein AP, Head SJ. Intraoperative transit-time flow measurement and high-frequency ultrasound assessment in coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2020;159(4):1283–1292.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.05.087>
- Потеев М.А., Якубов Р.А. Интраоперационный менеджмент при коронарном шунтировании: флоуметрия как способ контроля качества ПМ. 2017;4(105):15–20. [Poteev MA, Yakubov RA. Intraoperacionnyj menedzhment pri koronarnom shuntirovanii: floumetriya kak sposob kontrolya kachestva.PM. 2017;4(105):15–20. (In Russ.)].
- Базылев В.В., Немченко Е.В., Карнахин В.А., Павлов А.А., Микуляк А.И. Коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения против хирургии на работающем сердце: сравнение результатов ультразвуковой флоуметрии. Вестник хирургии Казахстана. 2015;1(41):42–49. [Bazylev VV, Nemchenko EV, Karnahin VA, Pavlov AA, Mikulyak AI. Koronarnoe shuntirovanie v usloviyah iskusstvennogo krovoobrashcheniya protiv hirurgii na rabotayushchem serdce: sravnienie rezul'tatov ul'trazvukovoj floumetrii. Vestnik hirurgii Kazahstana. 2015;1(41):42–49. (In Russ.)].
- Kolozsvari R, Galajda Z, Ungvari T, Ungvari T, Szabo G, Racz I, Szerafin T, Herzfeld I, Edes I, Peterffy A, Koszegi Z. Various clinical scenarios leading to development of the string sign of the internal thoracic artery after coronary bypass surgery: the role of competitive flow, a case series. *J. Cardiothorac. Surg.* 2012;7–12. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-7-12>
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization [published correction appears in *Eur. Heart J.* 2019;40(37):3096]. *Eur. Heart J.* 2019;40(2):87–165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>

Методика радиолигандного анализа для одновременного определения содержания β_1 - и β_2 -адренорецепторов в клетках крови человека

А.Я. ШЕВЕЛЕВ¹, Н.М. КАШИРИНА², Л.Н. ЛИПАТОВА², Е.В. ЯНУШЕВСКАЯ², М.М. ПЕКЛО², И.Н. РЫБАЛКИН^{1,2}, П.Н. РУТКЕВИЧ^{1,2}, О.К. ЧУСОВИТИНА², Н.А. СКОБЛОВА³, Ю.С. СКОБЛОВ³, Т.Н. ВЛАСИК^{1,2}

¹ ЗАО «Фрамон», ул. 3-я Черепковская 15а, Москва, 121552, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. 3-я Черепковская 15а, Москва, 121552, Россия

³ ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук, ул. Миклухо-Маклая 16/10, Москва, 117997, Россия

Резюме

Во многих тканях и клетках человека присутствуют как β_1 -, так и β_2 -адренорецепторы, информация о содержании и динамике поведения которых часто является клинически значимой. В настоящем исследовании предложена методика раздельного определения обоих типов адренорецепторов на основе радиолигандного анализа с использованием 125I-йодоцианопиндолола, включающая проведение трех измерений: 1) без лигандов-конкурентов; 2) в присутствии селективного лиганда ICI 118,551 (0,25 мкМ); 3) в присутствии двух селективных лигандов ICI 118,551 и CGP 20712 (по 0,25 мкМ каждого). Методика протестирована на модельной системе из двух трансгенных линий клеток с экспрессией рекомбинантных β_1 - и β_2 -адренорецепторов. При соотношении количества β_1 -адренорецепторов к β_2 -адренорецепторам 1:10 погрешность измерения составляет около 15%. Анализ 9 клеточных линий, представляющих различные типы клеток крови, показал наличие β_2 -адренорецепторов в клетках Daudi, Raji, Dami, K-562, HL-60, U-937 и THP-1 и их отсутствие в Т-лимфоцитарных клетках Jurkat и MOLT-4. β_1 -адренорецепторы достоверно зарегистрированы лишь в клетках THP-1 моноцитарного происхождения. В остальных клетках, за исключением линии Dami, их количество оказалось ниже порога детекции, оцениваемого на уровне 250 молекул на клетку. Измерения, выполненные на мононуклеарных клетках периферической крови здоровых доноров, продемонстрировали присутствие β_2 -адренорецепторов в диапазоне от 1000 до 2500 молекул на клетку, тогда как содержание β_1 -адренорецепторов во всех случаях находилось на грани или за гранью порога детекции. По-видимому, изучение β_1 -адренорецепторов в дальнейшем следует проводить на отдельных фракциях клеток крови, в частности на фракции моноцитов.

Ключевые слова: β_1 -, так и β_2 -адренорецепторы, радиолигандный анализ, клетки человека.

Radioligand binding assay for the simultaneous determination of β_1 - and β_2 -adrenergic receptors in human blood cells

A.Y. SHEVELEV¹, N.M. KASHIRINA², L.N. LIPATOVA², E.V. YANUSHEVSKAYA², M.M. PEKLO², I.N. RYBALKIN^{1,2}, P.N. RUTKEVICH^{1,2}, O.K. CHUSOVITINA², N.A. SKOBLOVA³, YU.S. SKOBLOV³, T.N. VLASIK^{1,2}

¹ Framon Joint Stock Company, 3rd Cherepkovskaya Str. 15a, Moscow, 121552, Russia

² Federal State Budget Organization «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 3rd Cherepkovskaya Str. 15a, Moscow, 121552, Russia

³ Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, 16/10 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117997, Russia

Summary

β_1 - and β_2 -adrenergic receptors are presented in various human tissues and cells, while the information of their content and dynamic behavior is often considered as clinically significant. In this study, a method for the separate determination of both types of adrenoceptors based on radioligand binding analysis using 125I iodocyanopindolol is proposed, comprising three measurements: 1) without competing ligands; 2) in the presence of selective ligand ICI 118,551 (0.25 μ M); 3) in the presence of two selective ligands ICI 118,551 and CGP 20712 (0.25 μ M each). The technique was tested on a model system of two transgenic cell lines with the expression of recombinant β_1 - and β_2 -adrenergic receptors. If the ratio of the number of β_1 -adrenergic receptors to β_2 -adrenergic receptors is 1:10, the measurement error is about 15%. Analysis of 9 cell lines representing different types of blood cells showed the presence of β_2 -adrenergic receptors in Daudi, Raji, Dami, K-562, HL-60, U-937 and THP-1 cells and their absence in Jurkat and MOLT-4 cells. β_1 -adrenergic receptors are reliably registered only in THP-1 cells of monocytic origin. In the remaining cell lines, with the exception of Dami, the number of β_1 -adrenergic receptors was found below the detection limit, estimated as 250 molecules per cell. Measurements performed on the peripheral blood mononuclear cells of healthy donors showed the presence of β_2 -adrenergic receptors in the range from 1000 to 2500 molecules per cell, while the content of β_1 -adrenergic receptors in all cases appeared to be on the border or beyond the detection limit. Apparently, further study of β_1 -adrenergic receptors should be performed on the blood cells isolated fractions, on monocytes in particular.

Keywords: β_1 - and β_2 -adrenergic receptors, radioligand binding assay, human cells.

Сведения об авторах:

Шевелев Александр Ясенович (автор, ответственный за переписку) — к. б. н., руководитель отдела исследований и развития ЗАО «Фрамон»; e-mail: a.shevelev@gmail.com; +7 (916) 644-30-95; ORCID: 0000-0003-4305-4132.

Каширина Наталья Михайловна — научный сотрудник лаборатории клеточной инженерии; e-mail: kashka55@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0828-5325.

Липатова Людмила Николаевна — к. б. н., ст. научный сотрудник лаборатории клеточной инженерии; e-mail: Liliudon3005@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0176-5147.

Янушевская Елена Вадимовна — научный сотрудник лаборатории клеточной инженерии; e-mail: yanushevskaya@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0279-7466.

Пекло Михаил Михайлович — к. б. н., ст. научный сотрудник лаборатории клеточной инженерии; e-mail: Peclo@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5485-4683.

Рыбалкин Игорь Николаевич — научный сотрудник лаборатории клеточной инженерии; e-mail: irybalkin@yahoo.com; ORCID: 0000-0003-2721-5864.

Руткевич Павел Николаевич — научный сотрудник лаборатории клеточной инженерии; e-mail: p.rutkevich@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7295-256X.

Чусовитина Ольга Кирилловна — рук. службы изотопного анализа и радиационной безопасности; e-mail: tchuso@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5473-9722.

Скоблова Наталья Александровна — инженер изотопного блока; e-mail: sur@ibch.ru; ORCID: 0000-0002-2413-1051.

Скоблов Юрий Самойлович — д. х. н., руководитель изотопного блока; e-mail: uskoblov@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3659-3939.

Власик Татьяна Николаевна — к. б. н., вед. научный сотрудник лаборатории клеточной инженерии; e-mail: tanya.vlasik@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7058-1080.

Введение

В патогенезе сердечно-сосудистых и бронхообструктивных заболеваний важную роль играют адренергические механизмы. Пациентам, имеющим данные заболевания, часто необходимо назначение препаратов, воздействующих на β_1 - и β_2 -адренорецепторы. Основными мишенями β -агонистов и β -блокаторов являются ткани сердца и легких, труднодоступные для лабораторных анализов. Однако в ряде исследований продемонстрирована высокая степень корреляции (около 0,9) между содержанием β -адренорецепторов в лимфоцитах крови и их содержанием в ткани предсердий [1, 2]. Таким образом, открывается возможность судить о процессах, происходящих в этих тканях под воздействием применяемых в ходе лечения препаратов, наблюдая за динамикой поведения β -адренорецепторов в клетках периферической крови.

На лейкоцитах крови в основном представлены β_2 -адренорецепторы [3, 4]. Систематических сравнительных измерений содержания β_2 -адренорецепторов в клетках крови у пациентов с сердечно-сосудистыми и бронхообструктивными заболеваниями ранее не проводилось. Отсутствуют и данные о динамике поведения β_2 -адренорецепторов при сочетанном остром и длительном назначении препаратов, воздействующих на адренорецепторную систему. Что касается β_1 -адренорецепторов, то получение подобного рода информации весьма затруднено в силу крайне низкой их представленности в клетках крови. Есть косвенные свидетельства, указывающие на присутствие β_1 -адренорецепторов в моноцитах [5]. Не исключено также, что количество β_1 -адренорецепторов на Т-лимфоцитах может резко возрастать при некоторых сердечно-сосудистых патологиях [6].

Содержание β_1 - и β_2 -адренорецепторов обычно измеряют при помощи ^{125}I -меченого лиганда йодоцианопиндолола, способного одинаково эффективно связываться с обоими типами рецепторов [7]. Присутствие преобладающих количеств β_2 -адренорецепторов на лейкоцитах крови является дополнительным фактором, препятствующим наблюдению минорной фракции β_1 -адренорецепторов.

В настоящем исследовании предпринята попытка разработать методику радиолигандного анализа, позволяющую проводить одновременные измерения содержания β_1 - и β_2 -адренорецепторов на поверхности клеток человека и определить порог детекции β_1 -адренорецепторов. Для решения этой задачи были

использованы две модельные линии клеток, одна из которых экспрессирует рекомбинантный β_1 -адренорецептор, а другая — рекомбинантный β_2 -адренорецептор.

Материал и методы

Линии клеток и условия культивирования. Линия клеток ADL-7A была получена нами ранее [8] путем трансфекции клеток HEK293 эмбриональной почки человека плазмидой pMC4IPW-ADRopt, кодирующей оптимизированный ген β_1 -адренорецептора человека под контролем промотора ранних генов цитомегаловируса. Линию клеток A2R9 получали трансфекцией исходных клеток HEK293 плазмидой pC4IPW-hADRB2-EGFP, кодирующей ген β_2 -адренорецептора, соединенного на С-конце с зеленым флуоресцентным белком, который служил маркером для идентификации трансфицированных клонов. Клетки указанных линий культивировали в среде DMEM, содержащей фетальную бычью сыворотку (FBS) 10%, 2 мМ L-глутамин, 100 ЕД/мл пенициллина и 0,1 мг/мл стрептомицина (все реактивы компании Invitrogen, США) в атмосфере 5% CO_2 при 37 °С.

Для проведения реакции связывания с ^{125}I -йодоцианопиндололом клетки снимали с поверхности флаконов обработкой трипсином, реакцию протеолиза останавливали добавлением культуральной среды с 10% FBS, клетки осаждали центрифугированием 15 минут при 1100 об./мин (200 г), дважды промывали фосфатно-солевым буферным раствором (PBS) при комнатной температуре и суспендировали в PBS до конечной концентрации $10 \cdot 10^6$ кл./мл (HEK293) или 10^6 кл./мл (ADL-7A, A2R9).

Суспензионные клетки человека линий Raji, Daudi, Jurkat, K-562, U-937, MOLT-4, Dami, HL-60 и THP-1 из коллекции Института экспериментальной кардиологии НМИЦ кардиологии культивировали в среде RPMI 1640, содержащей 10% FBS, 2 мМ L-глутамин, 100 ЕД/мл пенициллина и 0,1 мг/мл стрептомицина. Для проведения радиолигандного анализа клетки осаждали центрифугированием и дважды промывали PBS.

Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC). Венозную кровь здоровых добровольцев собирали в вакуумные пробирки BD Vacutainer CPT (Becton, Dickinson and Company, США) и обрабатывали согласно инструкции производителя. Мононуклеарные клетки переносили в другие пробирки и дважды промывали PBS.

Лиганды. В работе использовали следующие лиганды: цианопиндолол хемифумарат (Bio-Techne Corporation, США), CGP 20712 (Bio-Techne Corporation, США) и ICI 118,551 (Sigma-Aldrich, США).

125I-йодоцианопиндолол. Радиоактивный изотоп йода в составе молекулы Na125I (2000 Ки/ммоль) получали от АО «Радиовый институт имени В.Г. Хлопина» (Санкт-Петербург). Внедрение атома 125I в молекулу цианопиндолола при помощи хлорамина Т проводили методом Гринвуда и Хантера [9] с некоторыми модификациями. В реакцию мечения брали 1 мкг цианопиндолола хемифумарата (Bio-Techne Corporation, США) и 1 мКи Na125I в 50 мкл 0,2 М калий-фосфатного буфера, pH 7,0. Реакцию инициировали добавлением 10 мкл раствора хлорамина Т (5 мг/мл), инкубировали при комнатной температуре 30 сек и останавливали добавлением 10 мкл тиосульфата натрия (20 мг/мл). Смесь выдерживали 5 минут при комнатной температуре, после чего добавляли 1 мкл раствора «холодного» йодида натрия (6 мг/мл).

Целевой продукт очищали при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии на колонке Диасорб 130 (5 мкм, 4*150 мм) в ион-парном режиме с элюцией в градиенте концентрации ацетонитрила от 0 до 90% в уксусной кислоте 10%. Фракции, содержащие 125I йодоцианопиндолол, объединяли, упаривали досуха, растворяли в этиловом спирте 70% и хранили при 20 °С. Долю радиоактивности во фракции, способной к связыванию с адренорецепторами (фракция bindable), оценивали в предварительных экспериментах с избыточным количеством клеток ADL-7A или A2R9.

Реакция связывания с 125I-йодоцианопиндололом. Модельные клетки смешивали с таким расчетом, чтобы в 100 мкл суспензии находилось $2 \cdot 10^5$ клеток НЕК293, выполняющих роль носителя, и дозированное число клеток ADL-7A и/или A2R9, как правило, от 100 до 5000 клеток. В случае суспензионных клеточных линий использовали от $2 \cdot 10^5$ до $2 \cdot 10^6$ клеток в 100 мкл, клетки РВМС брали в количестве от $5 \cdot 10^5$ до 10^6 в 100 мкл суспензии. Для снижения неспецифического связывания в суспензию добавляли казеиновый концентрат СВС2 (Stereospecific Detection Technologies, Германия) в разведении 1:10.

В пробирки типа «Эппендорф» последовательно вносили 100 мкл клеточной смеси, 20 мкл PBS, или 20 мкл 2,5 мкМ раствора селективного лиганда ICI 118,551, или 20 мкл смеси 2,5 мкМ ICI 118,551 и 2,5 мкМ CGP 20712, затем добавляли 80 мкл раствора 125I йодоцианопиндолола в PBS с 10% СВС2. В стандартных экспериментах количество радиоактивности во фракции bindable составляло 80 000 имп./мин на пробу. Пробирки с реакционной смесью инкубировали в течение 30 мин при 37 °С с перемешиванием на шейкере-переворачивателе.

По окончании инкубации пробирки с пробами центрифугировали при 2000 g 10 мин. Супернатант удаляли, осадок суспендировали в 200 мкл PBS, центрифугировали при 2000 g 10 минут, после чего осадок вторично суспендировали в 200 мкл PBS, центрифугировали при 10 000 g 5 минут и удаляли супернатант. Количество связанной с клетками радиоактивности определяли при помощи гамма-счетчика 2470 Wizard2 (PerkinElmer, США) с эффективностью счета 79%. Все измерения проводили в 3 или 4 параллелях.

В кинетических экспериментах по истечении времени инкубации для полной остановки реакции связывания в пробы добавляли немеченый цианопиндолол до 10 мкМ.

Результаты

Кинетические параметры реакции связывания. Корректная постановка экспериментов по радиолигандному анализу подразумевает такой выбор условий и параметров, при котором реакция связывания лиганда с рецептором доходит до состояния, близкого к равновесному [10]. На рисунке 1 представлена кинетика прямой реакции связывания 125I-йодоцианопиндолола с клетками, несущими β_1 - или β_2 -адренорецепторы, при температуре 37 °С и концентрации лиганда 400 000 (имп./мин)/мл (114 пМ). Как можно видеть, 30-минутной инкубации вполне достаточно, для того чтобы обе кривые связывания вышли на плато.

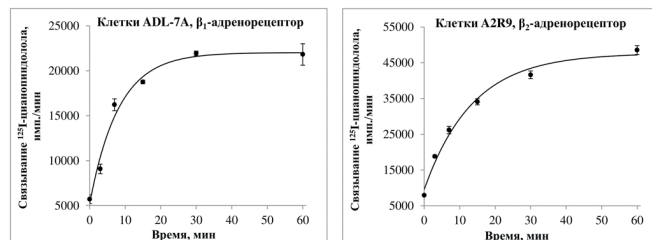


Рисунок 1. Кинетика прямой реакции связывания 125I-йодоцианопиндолола с клетками ADL-7A и A2R9 при 37 °С и концентрации лиганда 114 пМ

Кинетика обратной реакции, снятая при температуре 25 °С и 37 °С (рис. 2), демонстрирует тот факт, что за время, необходимое для проведения отмывок (около 30 минут), потеря связанной радиоактивности за счет диссоциации лиганда хотя и имеет место, но ее доля невелика.

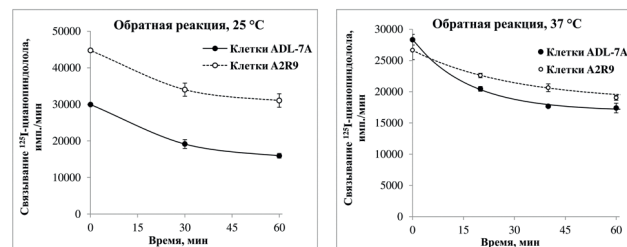


Рисунок 2. Кинетика обратной реакции диссоциации 125I-йодоцианопиндолола

Константы связывания и число рецепторов на клетку. Константы связывания 125I-йодоцианопиндолола с β_1 - и β_2 -адренорецепторами (K_d) и число рецепторов, приходящееся на одну клетку ADL-7A или A2R9 (величину B_{max}), определяли по графикам Скетчарда (рис. 3). Результаты представлены в таблице 1.

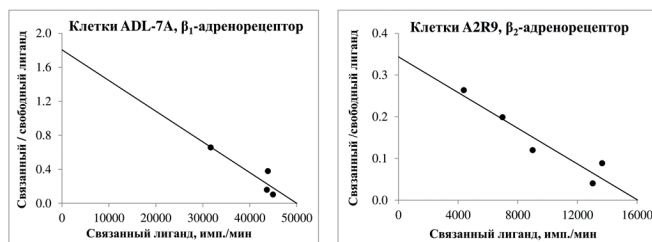


Рисунок 3. Графики Скетчарда для связывания 125I-йодоцианопиндолола с клетками ADL-7A и A2R9

Таблица 1. Константы диссоциации и содержание β_1 - и β_2 -адренорецепторов в модельных клетках

Модельные клетки	Тип адренорецептора	Константа диссоциации Kd	Число рецепторов на клетку
ADL-7A	β_1	40 пМ	4,3к106
A2R9	β_2	16 пМ	3,7к106

Ингибирование селективными лигандами. О.Ю. Агаповой и соавт. ранее была продемонстрирована возможность определения β_2 -адренорецепторов в Т-лимфоцитах по разнице сигналов связывания 125I-йодоцианопиндолола в присутствии и в отсутствие высокоселективного лиганда-конкурента ICI 118,551 [7]. Однако попытки непосредственно применить аналогичный подход для определения β_1 -адренорецепторов, используя лиганд-конкурент CGP 20712 вместо ICI 118,551, потерпели неудачу. Причина заключается в том, что селективность CGP 20712 не абсолютна: при концентрациях лиганда, в достаточной степени ингибирующих связывание 125I-йодоцианопиндолола с β_1 -адренорецепторами, имеет место хотя и небольшое, но заметное ингибирование связывания 125I-йодоцианопиндолола и с β_2 -адренорецепторами. А так как содержание β_2 -адренорецепторов в клетках крови в норме на порядок превосходит содержание β_1 -адренорецепторов, возникающая интерференция препятствует вычленению и идентификации той части разницы в сигналах, которая обусловлена присутствием именно β_1 -адренорецепторов.

С целью свести к минимуму помехи, обусловленные присутствием преобладающих количеств β_2 -адренорецепторов, мы предложили схему анализа, включающую три измерения связывания 125I-йодоцианопиндолола с клетками: 1) в отсутствие лигандов-конкурентов; 2) в присутствии лиганда ICI 118,551 в такой концентрации, которая подавляла бы связывание с β_2 -адренорецепторами почти до нуля; 3) в присутствии обоих лигандов ICI 118,551 и CGP 20712. В условиях, когда связывание с β_2 -адренорецепторами практически заблокировано, даже небольшая разница между вторым и третьим измерениями должна отражать содержание β_1 -адренорецепторов в системе. Разумеется, при расчетах необходимо учесть, что высокие концентрации ICI 118,551 до определенной степени ингибируют связывание 125I-йодоцианопиндолола с β_1 -адренорецепторами.

В рамках простой линейной модели связывание 125I-йодоцианопиндолола с клетками, несущими оба типа адренорецепторов, можно представить в виде суммы трех независимых компонентов: B0 — фонового связывания, не подверженного влиянию селективных лигандов; B1 — специфического связывания

с β_1 -адренорецепторами; B2 — специфического связывания с β_2 -адренорецепторами. Фоновое связывание включает в себя как полностью неспецифическое налипание меченого цианопиндолола на поверхность клетки, не вытесняемое высокими концентрациями немеченого лиганда, так и специфическое связывание с другими клеточными рецепторами, в частности с серотониновыми [11]. В присутствии ICI 118,551 (второе измерение) связывание с β_1 -адренорецепторами будет ослаблено до уровня $k1 \cdot B1$, а с β_2 -адренорецепторами — до уровня $k2 \cdot B2$, где коэффициенты $k1$ и $k2$ характеризуют уровни остаточного связывания 125I-йодоцианопиндолола, соответственно, с β_1 - и β_2 -адренорецепторами. В присутствии обоих селективных лигандов специфическое связывание меченого йодоцианопиндолола будет описываться аналогичными величинами $k3 \cdot B1$ и $k4 \cdot B2$. В соответствии с формулой Ченга — Пруссоффа [12] коэффициенты $k1$, $k2$, $k3$ и $k4$ зависят как от концентраций лигандов-конкурентов, так и от концентрации способного к связыванию 125I-йодоцианопиндолола в пробе, поэтому при проведении измерений эти концентрации должны быть фиксированы.

Таким образом, для результатов трех вышеуказанных измерений можно записать систему трех линейных уравнений и, зная коэффициенты $k1$ - $k4$, разрешить ее относительно неизвестных B0, B1 и B2. При условии малости доли связавшегося 125I-йодоцианопиндолола по отношению к его полному количеству в системе количества адренорецепторов каждого типа далее рассчитываются по приближенным формулам:

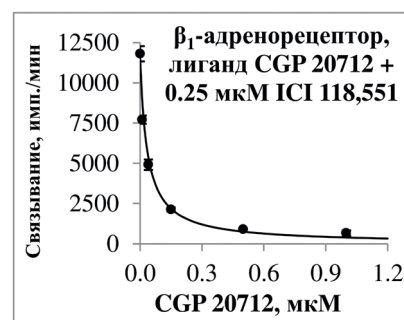
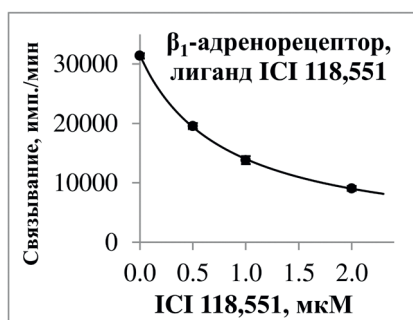
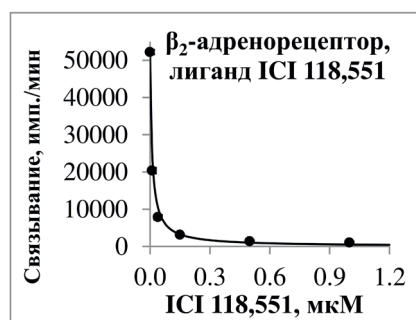
$$R1 = B1 \cdot (1 + K1/L); \quad R2 = B2 \cdot (1 + K2/L),$$

где R1 и R2 — искомые количества β_1 - и β_2 -адренорецепторов, K1 и K2 — соответствующие константы связывания, L — концентрация фракции bindable 125I-йодоцианопиндолола в пробе: 400 000 (имп./мин)/мл или 114 пМ в стандартных условиях анализа.

Рабочие концентрации селективных лигандов ICI 118,551 и CGP 20712, по 0,25 мкМ каждого, были выбраны на основании анализа кривых ингибирования (рис. 4). Соответствующие коэффициенты $k1$ - $k4$ приведены в таблице 2.

Таблица 2. Коэффициенты остаточного связывания в присутствии селективных лигандов-ингибиторов

Лиганды ингибиторы	β_1 -адренорецептор	β_2 -адренорецептор
0,25 мкМ ICI 118,551	$k1 = 0,76$	$k2 = 0,032$
0,25 мкМ ICI 118,551 + 0,25 мкМ CGP 20712	$k3 = 0,11$	$k4 = 0,032$

**Рисунок 4.** Кривые ингибирования лигандами-конкурентами связывания 125-йодоцианопиндолола с β_1 - и β_2 -адренорецепторами

Модельное смешивание клеток. Тестирование описанной выше схемы анализа проводили с использованием клеток ADL-7A и A2R9, которые смешивали друг с другом в различных пропорциях. При этом соотношение модельных клеток выбирали так, чтобы имитировать ситуацию, характерную для клеток крови: содержание β_1 -адренорецепторов существенно ниже содержания β_2 -адренорецепторов. Приготовленные смеси подвергали анализу по предложенной методике и на основании полученных данных вычисляли, сколько клеток ADL-7A и A2R9 участвовало в каждой смеси. Работоспособность методики оценивали по тому, насколько близки оказывались полученные значения к истинным количествам клеток обоих типов, использованным при составлении смесей.

Результаты трех типичных экспериментов представлены на рисунке 5. Эти и другие подобные эксперименты показали, что если соотношение β_1 - и β_2 -адренорецепторов составляет около 1:10, погрешность анализа находится в пределах 15%. Если же доля β_1 -адренорецепторов снижается до 1:40, то ошибка в их определении может достигать 40%, что превращает результат анализа в качественную оценку.

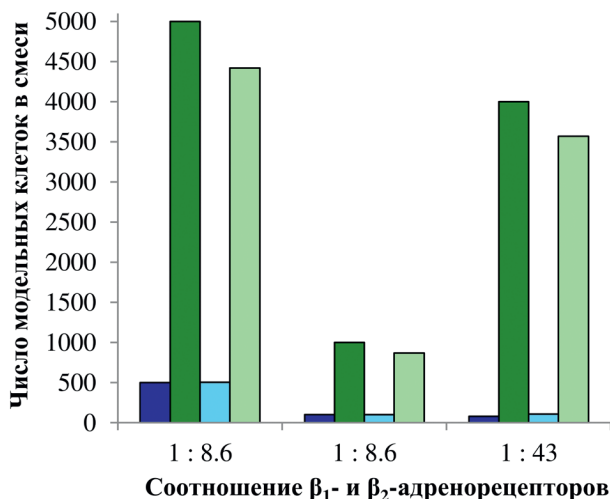


Рисунок 5. Модельное смешивание клеток ADL-7A (синие столбцы) и A2R9 (зеленые столбцы). Темный цвет — истинные количества клеток; светлый цвет — количества клеток, вычисленные по результатам эксперимента

Измерения на суспензионных клеточных культурах и РВМС здоровых доноров. Разработанная методика была применена для оценки содержания β_1 - и β_2 -адренорецепторов в клетках ряда линий, ведущих свое начало от различных типов клеток крови человека. Результаты анализа представлены в таблице 3. Как можно видеть, β_2 -адренорецепторы практически не представлены в клетках, происходящих от Т- и В-лимфоцитов (Jurkat, MOLT-4, Daudi и Raji), и относительно высоко представлены в клетках моноцитарного происхождения U-937 и THP-1. Что касается β_1 -адренорецепторов, то их присутствие достоверно выявлено в клетках THP-1 и под сомнением в клетках Dami. Для большинства остальных исследованных клеточных линий содержание β_1 -адренорецепторов оказалось ниже порога детекции, который в среднем можно оценить на уровне 250 молекул на клетку.

Таблица 3. Содержание 1- и 2 адренорецепторов в клеточных линиях

Клетки	Происхождение	β_1 -адренорецепторы (молекул на клетку)	β_2 -адренорецепторы (молекул на клетку)
Jurkat	Т-лимфоциты	менее 50	менее 30
MOLT-4	Т-лимфобласты	менее 150	менее 120
Daudi	В-лимфоциты	менее 30	130 ± 20
Raji	В-лимфоциты	менее 100	230 ± 60
Dami	мегакариоциты	480 ± 230	250 ± 120
K-562	гранулоциты	менее 300	480 ± 200
HL-60	промиелоциты	менее 500	4000 ± 300
U-937	макрофаги	менее 800	6900 ± 900
THP-1	моноциты	23000 ± 3000	6200 ± 1800

Выполненный аналогичным образом анализ содержания β_1 - и β_2 -адренорецепторов в клетках РВМС семи здоровых доноров показал (табл. 4), что количество β_2 -адренорецепторов в этих клетках варьирует от 1000 до 2500 молекул на клетку. Присутствие β_1 -адренорецепторов в клетках РВМС ни у одного из доноров достоверно зарегистрировать не удалось. По-видимому, их количество в большинстве случаев не превышает 250 молекул на клетку и находится ниже предела чувствительности метода.

Таблица 4. Содержание β_1 - и β_2 -адренорецепторов в клетках РВМС

Донор	β_1 -адренорецепторы (молекул на клетку)	β_2 -адренорецепторы (молекул на клетку)
1	менее 200	2370 ± 120
2	(60 ± 60)	1320 ± 60
3	менее 70	1260 ± 60
4	(140 ± 160)	1890 ± 150
5	менее 250	1890 ± 170
6	(240 ± 440)	1130 ± 240
7	(220 ± 460)	2030 ± 270

Примечание. В скобках указаны данные для случаев, когда погрешность измерения превышает полученное значение

Обсуждение

В настоящее время известны три типа β -адренорецепторов: β_1 , β_2 и β_3 . В лейкоцитах человека β_3 -адренорецептор не обнаружен. β_2 -адренорецептор встречается практически во всех типах белых клеток крови. Изучению представленности β -адренорецепторов в клетках крови больных и здоровых людей посвящены многочисленные исследования [4, 13–14]. По результатам этих исследований можно заключить, что содержание β_2 -адренорецепторов в мононуклеарных клетках периферической крови варьирует в диапазоне от 800 до 2500 молекул на клетку, что вполне согласуется и с нашими данными.

В большинстве органов и тканей человека β_1 - и β_2 -адренорецепторы присутствуют совместно, поэтому актуальной является

ся задача их раздельного определения. В работе A. Bundkirchen и соавт. [15] представлено одно из возможных решений этой задачи при помощи математического анализа кривых связывания 125I-йодоцианопиндолола в зависимости от концентраций лигандов-ингибиторов ICI 118,551 и CGP 20712. Построение таких кривых требует большого объема экспериментального материала, поскольку подразумевает проведение не менее 40 измерений. Предложенная нами более простая схема анализа из трех измерений имеет то преимущество, что для ее выполнения достаточно около 6 млн клеток, которые можно получить из 10–20 мл крови.

Как правило, одновременно с содержанием рецепторов получают оценки соответствующих констант диссоциации йодоцианопиндолола. В ряде работ константы диссоциации измеряли на модельных клетках, экспрессирующих тот или иной тип адreno-рецепторов [16–17]. Константы диссоциации для обоих типов рецепторов, по-видимому, близки между собой и заключены в пределах между 17 пМ и 53 пМ. Похожие значения, 40 пМ для β_1 -адreno-рецептора и 16 пМ для β_2 -адreno-рецептора, получены и в нашей работе.

Полученные нами на культурах суспензионных клеток данные имеет смысл сопоставить с результатами аналогичных исследований других групп авторов. G. Sageg и соавт. [18] измерили содержание β_2 -адreno-рецепторов в клетках HL-60. Их данные — около 2000 молекул на клетку — по порядку величины сравнимы с полученным в настоящей работе значением 4000. В работе T. Muki и соавт. [19] проведен радиолигандный анализ содержания β -адreno-рецепторов (без дифференциации по типам) в мембранных фракциях клеток ряда линий, в том числе HL-60, U-937, K-562 и Raji. Как и следовало ожидать, β -адreno-рецепторы обнаружены в клетках HL-60 и U-937, причем в сравнимых количествах. Однако в клетках K-562 и Raji при-

сутствие β -адreno-рецепторов авторами не зарегистрировано, что расходится с результатами нашего исследования. По-видимому, порог детекции в работе T. Muki и соавт. проходил выше и не позволил выявить в 5–10 раз меньшие количества β_2 -адreno-рецепторов, которые, по нашим данным, содержатся в этих клетках. Наибольшее число β_1 - и β_2 -адreno-рецепторов выявлено нами в клетках моноцитарной линии ТНР-1. В работах [5, 20] методами иммуноблоттинга и радиолигандного анализа также показано, что клетки ТНР-1 производят значительные количества β_1 - и β_2 -адreno-рецепторов. Таким образом, тестирование разработанной нами методики на клеточных линиях дало результаты, близкие к результатам других работ.

Вопрос о том, сколько β_1 -адreno-рецепторов в норме содержится в различных типах клеток крови, на сегодняшний день остается открытым. Нам удалось лишь показать, что их количество в суммарной фракции мононуклеарных клеток у большинства здоровых людей не превышает 250 молекул на клетку и не может быть достоверно измерено при помощи предложенной методики.

Заключение

По результатам настоящего исследования можно сделать вывод, что дальнейшее изучение представленности β_1 -адreno-рецепторов в клетках крови следует проводить на выделенных фракциях мононуклеарных клеток, из которых наиболее перспективной представляется фракция моноцитов. Альтернативным направлением может быть поиск таких заболеваний, для которых характерно значительное повышение содержания β_1 -адreno-рецепторов в клетках определенных типов.

Конфликт интересов не заявлен.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Michel MC, Beckeringh JJ, Ikezono K, Kretsch R, Brodde OE. Lymphocyte beta 2-adrenoceptors mirror precisely beta 2-adrenoceptor, but poorly beta 1-adrenoceptor changes in the human heart. *J Hypertens Suppl.* 1986;4(6):S215–S218.
2. Brodde OE, Kretsch R, Ikezono K, Zerkowski HR, Reidemeister JC. Human beta-adrenoceptors: relation of myocardial and lymphocyte beta-adrenoceptor density. *Science.* 1986;231(4745):1584–1585. <https://doi.org/10.1126/science.3006250>
3. Zoukos Y, Leonard JP, Thomaides T, Thompson AJ, Cuzner ML. beta-Adrenergic receptor density and function of peripheral blood mononuclear cells are increased in multiple sclerosis: a regulatory role for cortisol and interleukin-1. *Ann Neurol.* 1992;31(6):657–662. <https://doi.org/10.1002/ana.410310614>
4. Zoukos Y, Thomaides TN, Kidd D, Cuzner ML, Thompson A. Expression of beta2-adrenoceptors on peripheral blood mononuclear cells in patients with primary and secondary progressive multiple sclerosis: a longitudinal six month study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(2):197–202. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.2.197>
5. Grisanti LA, Evanson J, Marchus E, Jorissen H, Woster A, DeKrey W, Sauter E, Combs C, Porter J. Pro-inflammatory responses in human monocytes are beta1-adrenergic receptor subtype dependent. *Mol Immunol.* 2010;47(6):1244–1254. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2009.12.013>
6. Смолякова Е.В., Скоблов Ю.С., Скоблова Н.А., Агапова О.Ю., Амбатиелло Л.Г., Климова А.А., Кузнецова Т.В., Масенко В.П., Нистор С.Ю., Рвачева А.В., Чазова И.Е., Зыков К.А. Специфичность и селективность модифицированного радиолигандного метода оценки связывающей активности β_1 -адreno-рецепторов Т-лимфоцитов человека. *Биоорганическая химия.* 2019;45(3):295–301. [Smolyakova EV, Skoblov YS, Skoblova NA, Agapova OY, Ambatiello LG, Klimova AA, Kuznetsova TV, Masenko VP, Nistor SY, Rvacheva AV, Chazova IE, Zykov KA. Specificity and Selectivity of a Modified Radioligand Method for Estimating the Binding Activity of β_1 -Adrenergic Receptors in Human T-Lymphocytes. *Bioorganicheskaya Khimiya.* 2019;45(3):295–301. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/S1068162019020134>
7. Агапова О.Ю., Скоблов Ю.С., Зыков К.А., Рвачева А.В., Бейлина В.Б., Масенко В.П., Чазова И.Е. Радиолигандный метод оценки рецепторной активности β -адreno-рецепторов Т-лимфоцитов человека. *Биоорганическая химия.* 2015;41(5):592–598. [Agapova OY, Skoblov YS, Zykov KA, Rvacheva AV, Beilina VB, Masenko VP, Chazova IE. Radioligand Method of Assessment of β -Adrenoceptor's Activity on Human T-Lymphocytes. *Bioorganicheskaya Khimiya.* 2015;41(5):592–598. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/s1068162015050027>
8. Шевелев А.Я., Каширина Н.М., Кузнецова И.Б., Шарф Т.В., Мамочкина Е.Н., Агапова О.Ю., Гурская Т.Х., Липатова Л.Н., Пекло М.М., Руткевич П.Н., Янушевская Е.В., Рыбалкин И.Н., Скоблов Ю.С., Ефремов Е.Е., Власик Т.Н., Зыков К.А. Линия клеток с экспрессией рекомбинантного β_1 -адreno-рецептора для определения уровня аутоантител-агонистов методом конкурентного иммуноферментного анализа. *Вестник биотехнологии и физико-химической биологии имени Ю.А. Овчинникова.* 2015;11(4):5–14. [Shevelev AY, Kashirina NM, Kuznetsova TB, Sharf TV, Mamochkina EN, Agapova OY, Gurskaya TKh, Lipatova LN, Peklo MM, Rutkevich PN, Yanushevskaya EV, Rybalkin IN, Skoblov YS, Efremov EE, Vlasik TN, Zykov KA. Cell line expressing recombinant β_1 -adrenergic receptor for the agonistic autoantibodies detection by a competitive enzyme-linked immunosorbent assay. *U.A. Ovchinnikov bulletin of biotechnology and physical and chemical biology.* 2015;11(4):5–14. (In Russ.)].
9. Greenwood FC, Hunter WM, Glover JS. The Preparation of ^{131}I -Labelled Human Growth Hormone of High Specific Radioactivity. *Biochem J.* 1963;89(1):114–123. <https://doi.org/10.1042/bj0890114>
10. Hulme EC, Trevethick MA. Ligand binding assays at equilibrium: validation and interpretation. *Br J Pharmacol.* 2010;161(6):1219–1237. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00604.x>

11. Adham N, Tamm JA, Salon JA, Vaysse PJ, Weinshank RL, Branchek TA. A single point mutation increases the affinity of serotonin 5-HT1D alpha, 5-HT1D beta, 5-HT1E and 5-HT1F receptors for beta-adrenergic antagonists. *Neuropharmacology*. 1994;33(3–4):387–391. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(94\)90068-x](https://doi.org/10.1016/0028-3908(94)90068-x)
12. Cheng Y, Prusoff WH. Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (I₅₀) of an enzymatic reaction. *Biochem Pharmacol*. 1973;22(23):3099–3108. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(73\)90196-2](https://doi.org/10.1016/0006-2952(73)90196-2)
13. Brodde OE, Engel G, Hoyer D, Bock KD, Weber F. The beta-adrenergic receptor in human lymphocytes: subclassification by the use of a new radio-ligand, (+/-)-125 Iodocyanopindolol. *Life Sci*. 1981;29(21):2189–2198. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(81\)90490-2](https://doi.org/10.1016/0024-3205(81)90490-2)
14. Fujii N, Homma S, Yamazaki F, et al. Beta-adrenergic receptor number in human lymphocytes is inversely correlated with aerobic capacity. *Am J Physiol*. 1998;274(6):E1106–E1112. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1998.274.6.E1106>
15. Bundkirchen A, Brixius K, Bolck B, Nguyen Q, Schwinger RH. Beta 1-adrenoceptor selectivity of neivolol and bisoprolol. A comparison of [³H] CGP 12.177 and [¹²⁵I]iodocyanopindolol binding studies. *Eur J Pharmacol*. 2003;460(1):19–26. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(02\)02875-3](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(02)02875-3)
16. Tate KM, Briend-Sutren MM, Emorine LJ, Delavier-Klutchko C, Marullo S, Strosberg AD. Expression of three human beta-adrenergic-receptor subtypes in transfected Chinese hamster ovary cells. *Eur J Biochem*. 1991;196(2):357–361. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1991.tb15824.x>
17. Hoffmann C, Leitz MR, Oberdorf-Maass S, Lohse MJ, Klotz KN. Comparative pharmacology of human beta-adrenergic receptor subtypes – characterization of stably transfected receptors in CHO cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2004;369(2):151–159. <https://doi.org/10.1007/s00210-003-0860-y>
18. Sager G, Bang BE, Pedersen M, Aarbakke J. The human promyelocytic leukemia cell (HL-60 cell) beta-adrenergic receptor. *J Leukoc Biol*. 1988;44(1):41–45. <https://doi.org/10.1002/jlb.44.1.41>
19. Muki T, Andersson LC, Kontula KK. Expression and function of beta-adrenergic receptors in human hematopoietic cell lines. *Eur J Haematol*. 1992;49(5):263–268. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1992.tb00059.x>
20. Talmadge J, Scott R, Castelli P, Newman-Tarr T, Lee J. Molecular pharmacology of the beta-adrenergic receptor on THP-1 cells. *Int J Immunopharmacol*. 1993;15(2):219–228. [https://doi.org/10.1016/0192-0561\(93\)90098-j](https://doi.org/10.1016/0192-0561(93)90098-j)

<https://doi.org/10.36396/MS.2020.15.4.005>

Выбор экспериментальной модели артериального тромбоза на животных для тестирования нового рекомбинантного тромболитика — делеционного варианта плазминогена человека

Н.А. СКРЫПИНА, А.В. СКАМРОВ, З.И. ЦОКОЛАЕВА, Т.И. БЕЛЯНКО, Р.Ш. БИБИЛАШВИЛИ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. 3-я Черепковская 15а, Москва, 121552, Россия

Резюме

Растворение артериального тромба с помощью рекомбинантного белка — модифицированного плазмина человека — исследовали на животной модели (бедренной артерии кролика). Опробованы различные способы моделирования артериального тромбоза, и как наиболее адекватный выбран способ поражения стенки сосуда путем механического повреждения артерии.

При венозном тромбе введение рекомбинантного плазмина или рекомбинантной проурокиназы приводит к растворению тромба и восстановлению кровотока. При артериальном тромбе, полученном путем механического повреждения артерии, введение рекомбинантного плазмина или рекомбинантной проурокиназы не приводит к восстановлению кровотока в артерии кроликов из-за спазма сосуда. Введение папаверина в месте спазма устраняет спазм и восстанавливает кровоток. Это явление не описано в литературе, но служит препятствием при выборе адекватной модели артериального тромбоза.

Ключевые слова: тромболитик, тромбоз, прямой тромболитик, животная модель тромбоза, спазм сосуда.

Choosing of suitable animal model of arterial thrombosis to test new recombinant thrombolytic agent — modified human plasminogen

N.A. SKRYPINA, A.V. SKAMROV, Z.I. TSOKOLAEVA, T.I. BELYANKO, R.SH. BIBILASHVILI

Federal State Budget Organization «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 3rd Cherepkovskaya Str. 15a, Moscow, 121552, Russia

Summary

Dissolution of arterial thrombus by recombinant human modified plasmin was examined in a rabbit model of femoral artery occlusion. Various ways to model arterial thrombosis have been tested. Mechanical damage to the artery was chosen as the most adequate method to model arterial thrombosis. Recombinant plasmin or prourokinase dissolve venous thrombus and restore blood flow. Due to vascular spasm these compounds fail to restore blood flow in arterial thrombosis caused by mechanical damage to the artery. Papaverin application at the site of spasm removes it and restores blood flow. This phenomenon is not described in the literature and hinders the choice of adequate model of arterial thrombosis.

Keywords: thrombolysis, thrombosis, thrombolytic drugs, animal models of thrombosis, vascular spasm.

Сведения об авторах:

Скрыпина Наталия Алексеевна — к. б. н., биолог лаборатории генной инженерии Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: nat-skrypina@yandex.ru; +7 (495) 414-64-86; ORCID 0000-0003-4757-8961.

Скамров Андрей Викторович (автор, ответственный за переписку) — к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории генной инженерии Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: askamrov@yandex.ru; +7 (495) 414-65-39; ORCID 0000-0001-5634-7490.

Цоколаева Зоя Ивановна — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории ангиогенеза Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: Tsokolaevazoya@mail.ru; +7 (495) 414-67-83; ORCID 0000-0003-2441-6062.

Белянко Татьяна Игоревна — биолог лаборатории генной инженерии Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: tatbel5@yandex.ru; +7 (495) 414-64-86; ORCID 0000-0002-8412-3811.

Бибилашвили Роберт Шалвович — к. ф.-м. н., руководитель лаборатории генной инженерии Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: r.bibilashvili@yandex.ru; +7 (495) 414-61-03; ORCID 0000-0002-3293-7071.

Введение

Тромбозы (образование внутрисосудистых сгустков крови, препятствующих нормальному кровотоку) и их лечение — очень острая проблема в медицине. Тромбоз в системе коронарного кровообращения ведет к инфаркту миокарда, тромбоз сосудов мозга — к инсульту, тромбоз глубоких вен нижних конечностей нередко ведет к тромбоэмболии легочной артерии, и эти события — одни из основных причин смертности и инвалидизации населения в мире [1].

Несмотря на многочисленные исследования последних десятилетий, задача лечения тромбозов остается нерешенной. В настоящее время проводятся интенсивные поиски как новых методов разрушения и устранения тромбов, так и совершенствование известных лекарственных средств и протоколов их применения.

Для разработки и тестирования новых способов воздействия на тромбы требуются подходящие животные модели тромбоза. Выбор лабораторного животного для модели — компромисс между филогенетической близостью к человеку и затратами на содержание животного.

В случае развития тромба в сосудах, особенно в артериях, единственным консервативным способом восстановления кровотока является его растворение (лизис). В связи с этим тромболитические препараты являются лекарствами первого ряда в лечении инфарктов, инсультов, тромбоэмболии легочной артерии.

Опробованным способом фибринолитической терапии при инсультах и инфарктах является внутривенное введение тромболитика. При таком способе введения концентрация литического агента возле тромба оказывается низкой. Кроме того, системное распределение препарата повышает риск кровотечений в нецелевых органах и ишемизированном мозге [2]. Так, внутривенное введение тканевого активатора плазминогена (tPA) связано с симптоматическими мозговыми гемorragиями в 6% случаев.

Внутриартериальная доставка фибринолитика прямого действия (плазмина) — предлагаемая терапия, которая может дополнить механическое удаление тромба и внутривенное введение фибринолитического препарата (тканевого активатора плазминогена, урокиназы и проурокиназы [3]). Плазмин (или его генно-инженерные модификации) при таком способе введения представляется препаратом выбора. Активаторы превращают плазминоген в активную форму — плазмин, который и растворяет тромб. В местах, где очень низкий кровоток из-за тромбоза, плазминоген быстро истощается, и дальнейшая поставка активаторов становится бессмысленной, так как не приводит к увеличению литической активности [2]. В ряде работ было показано, что плазмин потенциально более пригоден и более безопасен, чем активаторы плазминогена, при растворении протяженных кровяных тромбов у человека [4]. Его единственным ожидаемым недостатком является очень короткое время жизни в кровотоке [5–7].

Цель работы — подбор адекватной модели артериального тромбоза для исследования действия прямого тромболитика — модифицированного рекомбинантного плазмина человека [8].

Материал и методы

Рекомбинантный делеционный вариант плазминогена (в дальнейшем — миниплазминоген) был получен и очищен

в лаборатории генной инженерии [8, 9]. Проурокиназа рекомбинантная (активатор плазминогена) — из препарата «Гемаза» (производство ЭП МБП НМИЦ кардиологии) — растворена до концентрации 10 мкМ (0,5 мг/мл).

Миниплазмин получен активацией миниплазминогена с добавлением проурокиназы в молярном соотношении 200:1 с последующей инкубацией 10 минут при 37 °С.

Для исследования тромболитической активности препарата миниплазмина были выбраны модели тромбоза бедренной артерии и яремной вены на кроликах. Кролики — самцы со средним весом 3,2 кг. Животных наркотизировали введением последовательно «Рометара» и «Золетила» в ушную вену, после чего обнажали кровеносный сосуд. За состоянием кровотока следили с помощью датчика электромагнитного расходомера Satham SP 2202, установленного выше места тромба, с использованием программы индикации кровотока, адаптированной для персонального компьютера.

Содержание и использование лабораторных животных соответствовало правилам, принятым в учреждении, и национальным законам.

Образование венозных тромбов стимулировали введением внутривенно раствора тромбина в количестве 1 МЕ (50 мкл) в изолированный участок вены. Через 10 минут снималась верхняя (по течению) лигатура, и далее в течение 30 минут происходило созревание тромба. Общее время окклюзии составляло 40 минут. Образовывался плотный, хорошо оформленный тромб, перекрывающий кровоток в сосуде.

После образования тромба и снятия лигатуры препарат миниплазмина вводили либо вблизи тромба (местное введение), либо в вену с другой стороны для исследования системного воздействия.

Методы образования артериального тромба

Индукция тромбоза с помощью введения раствора тромбина (1 МЕ, 50 мкл) в изолированный участок бедренной артерии. Через 10 минут снималась верхняя (проксимальная) лигатура, и далее в течение 30 минут происходило созревание тромба. Общее время окклюзии составляло 40 минут при перекрытом кровотоке с последующим ослаблением лигатур после созревания тромба.

Индукция тромбоза с помощью хлорного железа (прижиганием адвентиции) [10]. На изолированную бедренную артерию накладывали фильтр размером 3 × 3 мм, смоченный в водном растворе хлорного железа 10%, и покрывали парафином. Затем накладывали лигатуры на расстоянии 8 мм друг от друга и вводили 0,02 мл (0,5 МЕ) раствора бычьего тромбина. Через 15 минут снимали проксимальную лигатуру для доступа свежей крови. Еще через 15 минут ослабляли дистальную лигатуру. Выдерживали до 1 часа от момента наложения лигатур.

Индукция тромбоза путем механического повреждения артерий. Обнаженную артерию повреждали слабым воздействием пинцета, затем оставляли для осаждения тромбоцитов и образования тромба, перекрывая временно с помощью лигатур кровоток. Тромб созрел в течение 1 часа, затем лигатуры снимали.

Для введения препаратов непосредственно в артерию применяли иглы для мезотерапии диаметром 0,3 мм. Пробы крови для анализа отбирали из ушной вены.

Результаты

Предварительные опыты по проверке фибринолитической активности миниплазмина проводили на модели венозного тромба у кролика. При местном введении миниплазмина (в ту же вену перед тромбом по кровотоку) в количестве 1,4–2 мг вес тромба уменьшался со 130 ± 20 мг (контроль без введения препарата) до $28 \pm 8,9$ мг, извлеченный из сосуда тромб был рыхлым, кровоток восстанавливался в 100% случаев. При системном введении препарата (в ушную вену) результаты были менее впечатляющими, однако наблюдалось достоверное уменьшение веса тромба и в 60% случаев наблюдалось восстановление кровотока. Эти результаты были обнадеживающими, и за ними последовали опыты на модели артериального тромба.

На начальном этапе применялась методика (та же, что ранее для венозных тромбов) образования тромба в артерии с помощью введения 1–2 МЕ тромбина в изолированный отрезок артерии. Однако при использовании тромбина связывание образовавшегося тромба со стенкой артерии было слабым, тромб подвижным и при ослаблении лигатуры уплывал, что нехарактерно для ситуации артериального тромбоза. Методика индуцирования тромбоза с помощью введения раствора тромбина была отвергнута как неадекватная.

Еще один способ образования тромба в сосуде — использование аппликации хлорного железа [10]. Были опробованы концентрации хлорного железа от 10 до 20%, различный размер накладываемого фильтра и время аппликации, а также одновременное введение малых количеств тромбина. При использовании аппликации раствора хлорного железа 20% в течение 20 минут с последующим созреванием тромба в течение часа (4 кролика) у половины животных после введения рекомбинантного плазмина не наблюдалось реканализации сосуда или происходила реокклюзия. Извлеченный из сосуда тромб был сухим, ломким и по виду состоял из поврежденных химическим ожогом эритроцитов.

В последующих опытах концентрация используемого хлорного железа снижена до 10%, а процедура формирования тромба дополнена введением 0,5 МЕ тромбина в изолированный участок артерии. Из 10 экспериментов в 4 после введения рекомбинантного плазмина произошла полная реканализация сосуда, в остальных 6 экспериментах либо реканализации не было, либо наступала быстрая реокклюзия сосуда. В контрольных опытах с использованием известного тромболитического препарата «Пуролаза» признаки реканализации также наблюдались в 50% случаев. Извлеченный из сосуда тромб состоял по виду из поврежденных химическим ожогом эритроцитов.

При образовании тромба в сосуде после его механического повреждения в контрольных опытах (без введения тромболитических препаратов) вес образующихся тромбов составлял 4–5 мг при длине 3–5 мм. Результат применения тромболитика оказался неожиданным: при введении рекомбинантного плазмина местно в количестве 0,6–1,2 мг кровоток (по показаниям датчика) не восстанавливался (**рис. 1**), однако при иссечении артерии тромб в сосуде не обнаруживался.

Было высказано предположение, что сосуд закупоривает тромбоцитарная пробка. Для проверки этой гипотезы были проведены эксперименты с введением в ухо 2 мг интегрлина

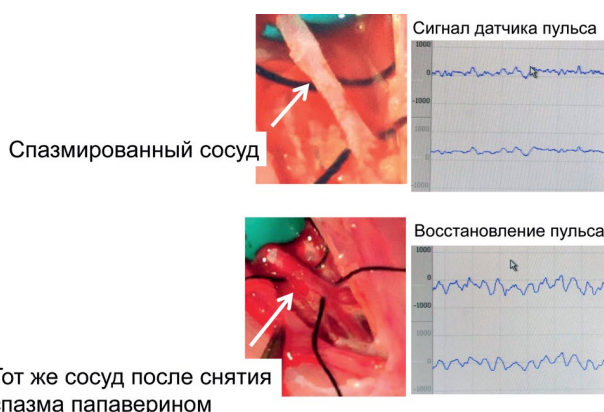


Рисунок 1. Спазм артерии кролика при растворении плазмином тромба, сформировавшегося после механического повреждения

(эптифибатид, 1 мл) как ингибитора агрегации тромбоцитов, предваряющим введение 0,3 мл (0,6 мг) плазмина. Результат: восстановления кровотока нет, тромб в артерии отсутствует либо очень мал, артерия спавшаяся. Для ингибирования возможного влияния металлопротеиназ на процессы реканализации — реокклюзии применили доксициклин. Введение 30 мг/кг накануне и в день эксперимента не оказало влияния на результаты: тромб растворялся, но сосуд оставался спазмированным и кровоток не восстанавливался.

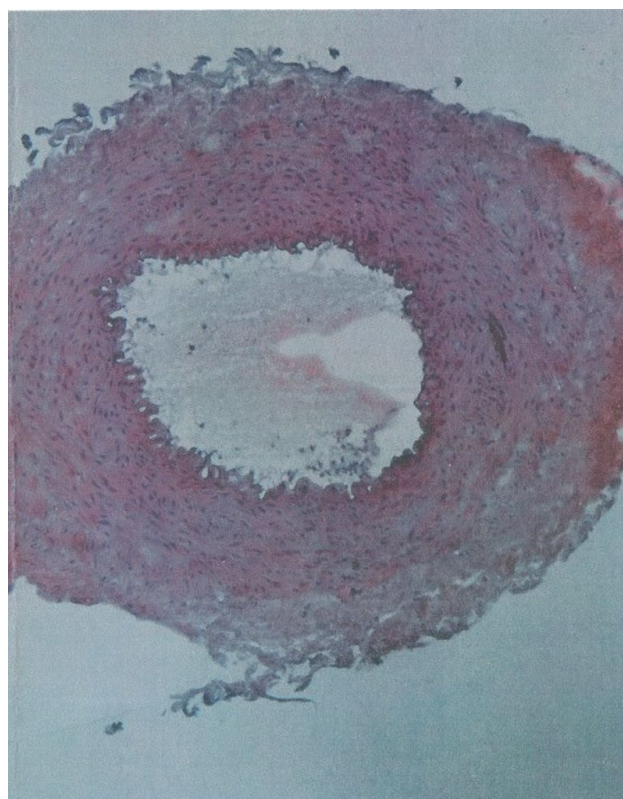


Рисунок 2. Срез спазмированной артерии кролика после механического повреждения и введения плазмина

Восстановления кровотока удалось добиться при применении папаверина, который снижает тонус гладких мышц и оказывает сосудорасширяющее и спазмолитическое действие. В контрольном опыте показано, что введение папаверина внутривенно после образования тромба в артерии не приводит к реканализации сосуда. Введение плазмينا тонкой иглой в артерию вблизи тромба также не приводит к реканализации. Сосуд выглядит побелевшим и спавшимся. Однако нанесение 0,1 мл (2 мг) раствора папаверина на поверхность сосуда восстанавливает кровоток в течение 5 минут (рис. 1, 2).

Обсуждение

В настоящей работе проведено тестирование распространенных моделей артериального тромбоза у кролика с целью выбора адекватной для исследования действия прямого тромболитика — модифицированного рекомбинантного плазмина человека [8]. Способ формирования тромба в артерии с помощью введения тромбина в изолированный отрезок артерии был отвергнут как неадекватный из-за нестабильности формирующегося тромба, в ряде экспериментов кровотоки в артерии восстанавливались самопроизвольно вскоре после образования тромба и снятия лигатуры.

Одна из наиболее широко используемых животных моделей для исследования артериальных тромбозов — Fe-индуцированный тромб [10]. Эта модель предполагает аппликацию раствора хлорного железа на артерии для индуцирования патологических условий тромбоза. Хлорное железо вызывает оксидативный стресс с образованием свободных радикалов, что приводит к перекисному окислению липидов и деструкции эндотелиальных клеток, в результате чего образуется окклюзивный тромб. Эта модель широко применялась на мышах и крысах и в меньшей степени на кроликах [12]. Для этой модели отмечалась важность для воспроизводимости результатов всех параметров: размера фильтровальной бумаги, количества и концентрации нанесенного на нее раствора, освещенности в процессе опыта и размера полученного повреждения на сосуде. Такая строгая стандартизация приводила к исключению из опыта значительной части результатов.

В наших опытах с использованием аппликации раствора соли железа извлекаемые из сосудов тромбы были сухими, лом-

кими и по виду состояли из поврежденных химическим ожогом эритроцитов. Подобные эффекты описаны в литературе и объясняются активацией ряда факторов после химического повреждения сосуда [11, 12].

Еще один способ образования тромба в сосуде — его механическое повреждение, которое приводит к активации тромбоцитов и локальному тромбозу [13]. Кровоток в поврежденной артерии замедляется, образуется слой агрегированных тромбоцитов, а при остановке кровотока — и образование фибринового тромба. При слабом механическом повреждении артерии с последующим ее перекрытием образуется эластичный тромб, который не уплывает при снятии лигатуры. Однако при введении рекомбинантного плазмина местно кровотоки не восстанавливались, хотя тромб в артерии не обнаруживался. Неудачу в восстановлении кровотока нельзя объяснить ни действием металлопротеиназ, ни образованием «тромбоцитарного гвоздя» [14]. В клинических исследованиях плазмина как препарата для лечения острого ишемического инсульта отмечалось, что при хорошей переносимости препарата успешная реканализация была достигнута лишь у ограниченного числа пациентов [15]. Возможно, это объясняется не неэффективным растворением тромба, а иными причинами. В наших экспериментах восстановление кровотока происходило при нанесении на поверхность сосуда раствора спазмолитика папаверина.

Заключение

Образование тромба в сосуде при слабом механическом повреждении артерии кролика с последующим ее перекрытием представляется наиболее адекватной моделью формирования тромба. Однако введение тромболитика (рекомбинантного плазмина или рекомбинантной проурокиназы) приводило к спазмированию сосуда, преимущественно в месте повреждения, и к остановке кровотока. Данное явление не описано в литературе. Выяснение механизма возникновения спазма артерии и путей его предотвращения при применении тромболитиков требует дополнительных исследований.

Авторы выражают глубокую благодарность лаборанту-исследователю лаборатории экспериментальной патологии сердца Жариковой Екатерине Борисовне за помощь в проведении экспериментов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Feigin V, Forouzanfar M, Krishnamurthi R, Mensah G, Connor M, Bennett D, Moran A, Sacco R, Anderson L, Truelsen T, O'Donnell M, Venketasubramanian N, Barker-Collo S, Lawes C, Wang W, Shinohara Y, Witt E, Ezzati M, Naghavi M, Murray C. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2014;383(9913):245–255. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61953-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61953-4)
2. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P, Watson T, Goyal M, Demchuk AM. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke*. 2010;41(10):2254–2258. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.110.592535>
3. Lee M, Hong K, Saver JL. Efficacy of intra-arterial fibrinolysis for acute ischemic stroke: meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2010;41(5):932–937. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.109.574335>
4. Bizjak N, Bajd F, Vidmar J, Blinc A, Marder VJ, Novokhatny V, Serua I. Comparison of local thrombolytic efficacy of plasmin and rt-PA in an in-vitro flow system; a pilot study. *Blood Coagul & Fibrinolysis*. 2013;24(7):711–714. <https://doi.org/10.1097/mbc.0b013e328361bd48>
5. Novokhatny VV, Jesmok, GJ, Landskroner KA, Marder VJ, Zimmerman TP. Locally delivered plasmin: why should it be superior to plasminogen activators for direct thrombolysis? *Trends Pharmacol. Sci. Trends Pharmacol. Sci.* 2004;25(2):72–75. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2003.12.009>
6. Shlansky-Goldberg RD, Matsumoto, AH, Baumbach, GA, Siegel JB, Raabe RD, Murphy TP, Deng C, Dawkins JR, Marder VJ. A first-in-human phase I trial of locally delivered human plasmin for hemodialysis graft occlusion. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008;6(6):944–950. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.02969.x>
7. Marder VJ. Thrombolytic therapy for deep vein thrombosis: potential application of plasmin. *Thromb Res*. 2009;123:S56–S61. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(09\)70145-8](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(09)70145-8)
8. Гурский Я.Г., Минашкин М.М., Феоктистова Е.С., Скамров А.В., Скрыпина Н.А., Библашвили Р.Ш. Экспрессия делеционного

- варианта плазминогена человека в *Escherichia coli*. Биотехнология. 2010;1:25–31. [Gurskii YaG, Minashkin MM, Feoktistova ES, Skamrov AV, Skrypina NA, Bibilashvili RSh. Expression of a deleted variant of human plasminogen in *Escherichia coli*. *Applied Biochemistry and Microbiology*. 2010;46(8):776–780. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/s0003683810080077>
9. Патент РФ на изобретение 2432397/ 27.10.2011 Бюл. №30. Белогуров А.А., Бибилашвили Р.Ш. Гурский Я.Г., Минашкин М.М., Скамров А.В. Скрыпина Н.А., Феоктистова Е.С. Рекомбинантный полипептид со свойствами плазминогена человека превращаться при активации в плазмин, который катализирует расщепление фибрина, фрагмент ДНК, кодирующий полипептид, рекомбинантная плазмидная ДНК для экспрессии полипептида и трансформированная клетка *Escherichia coli* — продуцента полипептида. [Belogurov AA, Bibilashvili RSh, Gurskij JaG, Minashkin MM, Skamrov AV, Skrypina NA, Feoktistova ES. Recombinant polypeptide with human plasminogen properties to convert into plasmin if activated which catalyses fibrin splitting, DNA fragment coding polypeptide, recombinant plasmid DNA for polypeptide expression and transformed *Escherichia coli* cell — polypeptide producer. (In Russ.)].
 10. Kurz K, Main B, Sandusky G. Rat model of arterial thrombosis induced by ferric chloride. *Thromb Res*. 1990;60(4):269–280. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(90\)90106-m](https://doi.org/10.1016/0049-3848(90)90106-m)
 11. Wang L, Miller C, Swarhout R, Rao M, Mackman N, Taubman M. Vascular smooth muscle-derived tissue factor is critical for arterial thrombosis after ferric chloride-induced injury. *Blood*. 2009;113(3):705–713. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-05-090944>
 12. Couture L, Richer L, Mercier M, Holie C, Lehoux D, Hossain SM. Troubleshooting the rabbit ferric chloride-induced arterial model of thrombosis to assess in vivo efficacy of antithrombotic drugs. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2013;67(2):91–97. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2012.11.003>
 13. Yamashita A, Furukoji E, Marutsuka K, Hatakeyama K, Yamamoto H, Tamura S, Ikeda Y, Sumiyoshi A, Asada Y. Increased Vascular Wall Thrombogenicity Combined With Reduced Blood Flow Promotes Occlusive Thrombus Formation in Rabbit Femoral Artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(12):2420–2424. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000147767.61336.de>
 14. Mata KM, Tefe-Silva C, Floriano EM, Fernandes CR, Rizzi E, Gerlach RF, Mazzuca MQ, Ramos SG. Interference of doxycycline pretreatment in a model of abdominal aortic aneurysms *Cardiovascular Pathology*. *Cardiovascular Pathology*. 2015;24(2):110–120. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2014.10.004>
 15. Mitchell PJ, Yan B, Brozman M, Ribo M, Marder V, Courtney KL, Saver JL. Plasmin (Human) Administration in Acute Middle Cerebral Artery Ischemic Stroke: Phase 1/2a, Open-Label, Dose-Escalation, Safety Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2017;26(2):308–320. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.09.022>

Оценка показателей периферического и центрального артериального давления, пульсовой волны и артериальной жесткости с использованием одноманжеточного объемного сфигмографа у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями

А.Р. ЗАИРОВА, А.Н. РОГОЗА, Г.И. ХЕЙМЕЦ, В.И. КАМИННАЯ, В.В. КУХАРЧУК

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. 3-я Черепковская 15а, Москва, 121552, Россия

Резюме

Введение. Объемные сфигмографы рекомендованы МЗ РФ в документе «Стандарт оснащения отделения функциональной диагностики». Однако отсутствуют общепринятые протоколы обследования и рекомендации по интерпретации получаемых данных.

Цель исследования. Изучить особенности оценки периферического и центрального артериального давления (АД), пульсовой волны (ПВ) и артериальной жесткости (АЖ) с использованием одноманжеточного объемного сфигмографа (ООС) у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и определить возможный вариант протокола обследования и алгоритм интерпретации получаемых данных для скрининговых исследований.

Материал и методы. Обследовано 42 пациента в возрасте от 25 до 76 ($56,8 \pm 13,9$) лет с гиперхолестеринемией (ГХС) (22 мужчины (52%), 20 женщин (48%)). Атеросклероз коронарных артерий выявлен у 48%, периферических артерий — у 76%, артериальная гипертония (АГ) — у 45% пациентов. Оценка показателей периферического и центрального АД, ПВ и АЖ проводилась с использованием ООС BPLab Vasotens® Office (ООО «Петр Телегин», г. Нижний Новгород) с регистрацией данных поочередно с правого и левого плеча по двум протоколам.

Результаты. Продемонстрирован широкий диапазон изучаемых показателей у больных ССЗ, их нестабильность, «эффект первого измерения» для систолического АД (САД) и пульсового АД, необходимость серийных измерений для точной оценки значений с определением наличия или отсутствия асимметрии. Показано, что протокол с сокращенным временем исследования может быть использован в качестве оптимального без потери точности результатов.

Заключение. Для оптимальной оценки устойчивых показателей периферического и центрального АД, ПВ и АЖ с использованием ООС у больных ССЗ предложен протокол, заключающийся в поочередной регистрации данных с правого и левого плеча (всего 5–6 раз) без дополнительной паузы между измерениями, с последующим исключением из анализа данных первого измерения, расчетом разницы значений периферического САД между измерениями для определения наличия устойчивой асимметрии и ее значимости и выбором алгоритма итоговой оценки всех изучаемых показателей.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, функциональная диагностика, объемный сфигмограф, протокол обследования.

Development of an optimal protocol for assessing of peripheral and central blood pressure, pulse wave and arterial stiffness using a single-cuff volumetric sphygmograph in patients with cardiovascular diseases

A.R. ZAIROVA, A.N. ROGOZA, G.I. KHEIMETS, V.I. KAMINNAYA, V.V. KUKHARCHUK

Federal State Budget Organization «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 3rd Cherepkovskaya Str. 15a, Moscow, 121552, Russia

Summary

Introduction. Volumetric sphygmographs are recommended by the Ministry of Healthcare of the Russian Federation in the document “Equipment Standard for the Department of Functional Diagnostics”. However, there are no generally accepted examination protocols and recommendations on the interpretation of the data obtained.

Aim. To study the features of the assessment of peripheral and central blood pressure (BP), pulse wave (PW) and arterial stiffness (AS) using a single-cuff volumetric sphygmograph (SCS) in patients with cardiovascular diseases (CVDs) and to determine a possible variant of the protocol and algorithm for interpreting the received data for screening tests.

Material and methods. 42 patients with hypercholesterolemia from 25 to 76 (56.8 ± 13.9) years old were examined – men 22 (52%), women 20 (48 %): coronary atherosclerosis was detected in 48%, peripheral arteries atherosclerosis in 76%, arterial hypertension (AH) in 45%. The peripheral and central BP, PW, AS indices were evaluated using the BPLabVasotens® Office (Petr Telegin LLC, Nizhny Novgorod) with registration of data alternately from the right and left shoulder according to two protocols.

Results. A wide range of studied parameters in patients with CVDs, instability of these parameters, the "effect of the first measurement" for systolic and pulse BP (SBP and PBP), the need for "serial" measurements for accurate estimation of values and the determination of the presence or absence of asymmetry were demonstrated. It was shown that a protocol with reduced study time can be used as optimal without loss of accuracy of the results.

Conclusion. The protocol for assessing stable indicators of peripheral and central BP, PW and AS using SCS in CVDs patients was proposed. It consists in alternate registration of data from the right and left shoulder (total 5 or 6) without an additional pause between measurements, with the subsequent exclusion from analysis the data of the first measurement, by calculating the difference in the values of the peripheral SBP between the measurements to determine the presence of stable asymmetry and its significance and the choice of the algorithm for the final assessment of all studied parameters.

Keywords: cardiovascular diseases, functional diagnostics, volumetric sphygmograph, examination protocol.

Сведения об авторах:

Заирова Алсу Рафхатовна (автор, ответственный за переписку) — к. м. н., научный сотрудник отдела новых методов диагностики; e-mail: zairova.alsu@rambler.ru; +7 (495) 414-64-17; ORCID: 0000-0001-8800-1160.

Рогоза Анатолий Николаевич — профессор, д. б. н., главный научный сотрудник, руководитель отдела новых методов диагностики; e-mail: anrogoza@gmail.com; +7 (495) 414-63-58; ORCID: 0000-0002-0543-3089.

Хеймец Григорий Иосифович — к. б. н., старший научный сотрудник отдела новых методов диагностики; e-mail: gregorykheimets@gmail.com; +7 (495) 414-64-23; ORCID: 0000-0003-3672-1830.

Кухарчук Валерий Владимирович — член-корр. РАН, профессор, д. м. н., главный научный сотрудник, руководитель отдела проблем атеросклероза; e-mail: v_kukharch@mail.ru; +7 (495) 414-60-57; ORCID: 0000-0002-7028-362X.

Каминная Виолетта Ивановна — к. м. н., младший научный сотрудник отдела проблем атеросклероза; e-mail: kaminnaya_vi@mail.ru; +7 (495) 414-72-53; ORCID: 0000-0003-1511-5719.

Введение

Комплексная инструментальная неинвазивная оценка основных гемодинамических параметров и показателей состояния сосудистой стенки в настоящее время приобретает все большее значение в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертонии (АГ) для выявления доклинических поражений органов мишеней [1–2], при уточнении степени риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [3–4], а также при диагностике заболеваний периферических артерий [5]. Способствует развитию этого направления диагностики появление на рынке и внедрение в практическое здравоохранение соответствующих отечественных и зарубежных приборов [6], таких как объемные сфигмографы, которые рекомендованы МЗ РФ в документе «Стандарт оснащения отделения функциональной диагностики» [7].

Объемная сфигмография (греч. *sphygmos* — «пульс, пульсация» + *grapho* — «писать, изображать») — метод исследования гемодинамики и свойств сосудистой стенки, основанный на регистрации с помощью манжет пульсовых волн в кровеносных сосудах при объемных изменениях исследуемого участка тела (верхние и/или нижние конечности), вызванных прохождением пульсовой волны по его артериям. Основными изучаемыми параметрами при объемной сфигмографии являются уровень артериального давления (АД): систолическое (САД), диастолическое (ДАД), среднее АД, пульсовое АД (ПАД), лодыжечно-плечевой индекс САД (ЛПИ), а также расчетные показатели, получаемые при контурном анализе пульсовой волны (ПВ): артериальная жесткость (АЖ), показатели фазового анализа сердечного цикла, значения центрального (аортального) давления, характеристики прямой и отраженной волны и другие [6, 8]. В зависимости от технических характеристик, а также количества манжет (одно-, двух- или многоманжеточные) объемные сфигмографы имеют различные функциональные возможности [6]. В настоящее время достаточ-

но широкое распространение ввиду своей доступности получили одноманжеточные приборы. Работа на них осуществляется в соответствии с прилагаемыми инструкциями, однако на практике возникает достаточно много вопросов, связанных с обоснованным протоколом обследования и интерпретацией получаемых данных.

Целью исследования явилось изучение особенностей оценки показателей периферического и центрального АД, ПВ и АЖ с использованием одноманжеточного объемного сфигмографа (ООС) у больных ССЗ и определение возможного варианта протокола обследования и алгоритма интерпретации получаемых данных для скрининговых исследований.

Материал и методы

Обследовано 42 пациента от 25 до 76 ($56,8 \pm 13,9$) лет с гиперхолестеринемией (ГХС) (мужчин — 22 (52%), женщин — 20 (48%)). У большинства обследованных диагностирован атеросклероз коронарных (20 человек, 48%) и периферических (32, 76%) артерий, АГ — у 19 (45%), в том числе рефрактерная — у 5 (12%) человек, подтвержденная семейная ГХС — у 3 (7%) пациентов. Все больные на момент обследования получали липидснижающую и при необходимости антиангинальную и антигипертензивную терапию.

Оценка показателей периферического и центрального АД, ПВ и АЖ проводилась с использованием отечественного ООС VPLab Vasotens® Office (ООО «Петр Телегин», г. Нижний Новгород), работающего на основе осциллометрического способа регистрации ПВ с плечевой артерии и совмещающего функционал аппарата суточного мониторинга АД и объемного сфигмографа с контурным анализом ПВ [9]. Автоматизированная обработка данных (программа Vasotens Office) позволяет, кроме оценки показателей частоты сердечных сокращений (ЧСС) и периферического САД (пСАД) и ДАД (пДАД), среднего и пульсового АД (срАД), на основе контурного анализа ПВ

(рис. 1) с помощью специального математического анализа рассчитывать также следующие параметры: RWTT (Reflected Wave Transit Time) — время распространения отраженной волны, PWV_{ao} (Pulse wave velocity) — оценочная скорость пульсовой волны (СПВ) в аорте, AI_x (Augmentation Index) — периферический индекс аугментации (прироста ПВ), (dP/dt) max — максимальная скорость нарастания давления в аорте, систолическое, диастолическое, среднее, пульсовое давление в аорте СА_{Дао}, ДА_{Дао}, Ср_{Дао}, ПА_{Дао}, AI_{хао} — индекс аугментации в аорте, ED (Ejection Duration) — длительность периода изгнания левого желудочка, PPA (Pulse pressure amplification) — амплификация (усиление) пульсового давления, SEVR (Subendocardial viability ratio) — индекс эффективности субэндокардиального кровотока, сосудистый возраст [10].

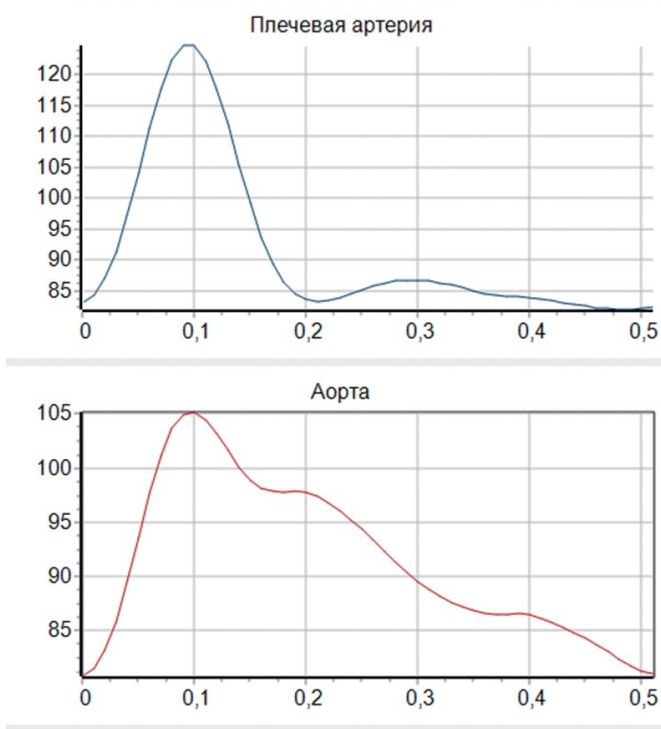


Рисунок 1. Кривая давления (мм рт. ст.) в плечевой артерии (исходная) и в аорте (восстановленная) на экране компьютера в программе Vasotens Office

С целью определения оптимального протокола обследования нами были разработаны и апробированы два варианта. Обследование пациентов проводилось в условиях, рекомендованных для измерения АД, сидя, с поддержкой спины, без скрещивания и напряжения ног, на спокойном дыхании, в комфортной обстановке, после 5 минут отдыха. При последовательных измерениях АД важным является выбор интервала между измерениями, который должен быть не менее 1–2 минут [1–2, 11]. Большие интервалы предполагают оптимальную релаксацию пациента для улучшения диагностики, однако существенно увеличивают общее время обследования.

Протокол №1 (продолженный). Манжета прибора накладывалась поочередно: вначале — на правую руку, потом после регистрации значений справа — сразу же на левую руку с регистрацией значений слева. Затем после паузы (время меж-

ду нажатиями кнопки прибора «Измерить АД» на правой руке составляет 5 минут) осуществлялся следующий цикл измерений справа-слева. Затем следующая пауза, и далее последний (третий) цикл измерений справа-слева. Всего 6 измерений, из них 1, 3, 5-е — справа и 2, 4, 6-е — слева. Общее время обследования составляло 15–17 минут.

Протокол №2 (сокращенный). Манжета прибора накладывалась поочередно: вначале — на правую руку, потом после регистрации значений справа — сразу же на левую руку с регистрацией значений слева. Затем сразу же следуют еще измерения справа-слева, и опять справа-слева с соответствующими переключением манжеты без дополнительной паузы между измерениями. Таким образом, минимально возможная техническая пауза между последующими измерениями на одноименной стороне (на переключении манжеты и программную задержку прибора при расчете показателей) составила 3 минуты. Всего 6 измерений, из них 1, 3, 5-е — справа и 2, 4, 6-е — слева. Общее время обследования при этом снижалось до 9–10 минут.

По протоколу №1 обследовано 17 человек (40%) (1-я подгруппа), по протоколу №2 — 25 пациентов (60%) (2-я подгруппа). Оптимизация работы кабинетов и отделений функциональной диагностики предполагает максимально возможное сокращение времени обследования больных без потери точности результатов [7, 12]. Поэтому перед нами стояла дополнительная задача — показать, что протокол №2 (сокращенный по времени) не уступает протоколу №1 (более продолжительному по времени) по достоверности получаемых результатов.

С помощью программы BPStat были экспортированы и статистически проанализированы следующие показатели: ЧСС, пСАД, пДАД, срАД, ПАД, СА_{Дао}, AI_x, AI_{хао}, RWTT, PWV_{ao}, (dP/dt)max, ED, PPA, SEVR.

Статистический анализ проведен с применением методов непараметрической статистики. Данные представлены в виде медианы (Me), 25 и 75 перцентилей. При сопоставлении показателей использовались методы Манна — Уитни и Вилкоксона. Относительные изменения показателей представлены на графиках в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm SE$). Статистически значимыми считались различия при значении $p < 0,05$.

Результаты

Анализ полученных результатов проводился в два этапа. На первом этапе осуществлена характеристика изучаемых параметров в целом по группе с выявлением общих закономерностей и проведены сравнения двух подгрупп, в которых применялись два протокола исследования. На втором этапе разработаны необходимые алгоритмы обработки данных для оптимального протокола обследования и оценки полученных результатов.

Общая характеристика изучаемых параметров и сравнение подгрупп

В связи с тем, что группа обследованных больных ССЗ была разнородна как по возрасту, так и по нозологическим формам заболеваний, изучаемые показатели регистрировались в широком диапазоне. Анализ показателей с использованием критерия Шапиро — Уилка не подтвердил нормальность их распределения, и данные в **таблице 1** представлены в виде медианы (Me) с 25 и 75 перцентильями.

Таблица 1. Зарегистрированные значения изучаемых показателей у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (n = 42, 252 измерения)

Показатели	Минимальное значение	Максимальное значение	Медиана, 25 и 75 проценти
пСАД, мм рт. ст.	96	241	128 (114; 138)
срАД, мм рт. ст.	69	198	99 (88; 108)
пДАД, мм рт. ст.	54	138	75 (68; 84)
ПАД, мм рт. ст.	15	135	48 (38; 59)
ЧСС, уд./мин	52	88	63 (57; 70)
RWTT, мс	90	240	127 (116; 146)
PWV _{ao} , м/с	6,6	18,2	12,4 (10,7; 13,7)
Alx, %	-82	64	-15 (-40; 0)
dp/dt (max) мм рт.ст./с	159	1303	467 (378; 600)
САД _{ao} , мм рт.ст.	93	221	121 (107; 130)
Alx _{ao} , %	-39	83	-9,5 (-25; 24)
PPA, %	110	158	123 (118; 129)
ED, мс	244	548	364 (332; 398)
SEVR, %	33	232	110 (84; 138)

Примечание. пСАД – периферическое систолическое артериальное давление, срАД – среднее артериальное давление, пДАД – периферическое диастолическое артериальное давление, ПАД – пульсовое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, RWTT – время распространения отраженной волны, PWV_{ao} – оценочная скорость пульсовой волны в аорте, Alx – периферический индекс аугментации, dp/dt (max) – максимальная скорость нарастания давления в аорте, САД_{ao} – систолическое давление в аорте, Alx_{ao} – индекс аугментации в аорте, PPA – амплификация пульсового давления, ED – длительность периода изгнания левого желудочка, SEVR – индекс эффективности субэндокардиального кровотока, сосудистый возраст

Сравнительный анализ данных больных ССЗ, обследованных по протоколу 1 и по протоколу 2 (подгруппы 1 и 2), представленный в **таблице 2**, продемонстрировал их сопоставимость.

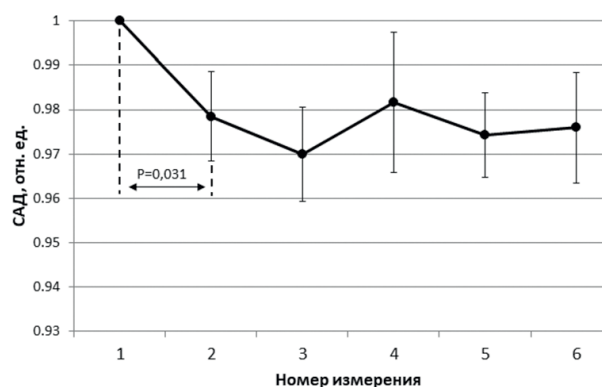


Рисунок 2. Динамика относительных (с нормированием на исходную величину) изменений пСАД (А) и пПАД (Б) в общей группе для 6 последовательных измерений (M ± SE)

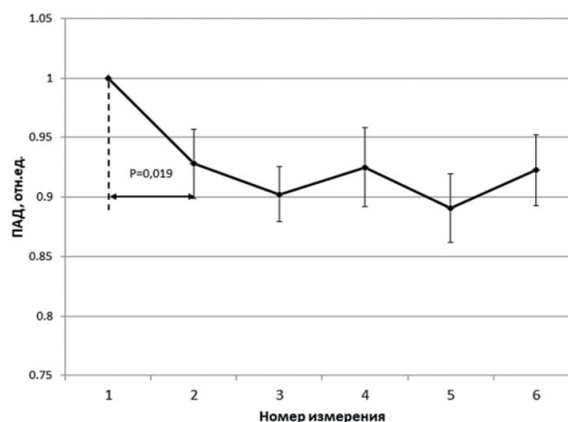
Примечание. пСАД — периферическое систолическое артериальное давление, пПАД — периферическое пульсовое артериальное давление. Анализ асимметрии изучаемых показателей на правой и левой руке проводили путем вычитания значений «справа» от значений «слева», то есть анализу подлежали 5 «разностей»: 2–1, 2–3, 4–3, 4–5, 6–5, где 1, 3, 5 — порядковый номер измерений справа; 2, 4, 6 — слева.

Таблица 2. Сопоставимость подгрупп по возрасту, росту, весу, индексу массы тела и изучаемым показателям (1-е измерение)

Показатели	1-я подгруппа	2-я подгруппа	p
Возраст, лет	57 (52; 67)	63 (47; 69)	0,53
Рост, см	172 (165; 180)	172 (164; 176)	0,50
Вес, кг	83 (70; 102)	85 (75; 91)	0,93
ИМТ, кг/м ²	27,2 (25,1; 32,2)	28,3 (26,4; 31,6)	0,62
пСАД, мм рт. ст.	125 (113; 145)	131 (118; 139)	0,87
срАД, мм рт. ст.	95 (87; 114)	99 (86; 107)	0,79
пДАД, мм рт. ст.	78 (74; 86)	74 (68; 80)	0,23
ПАД, мм рт. ст.	52 (35; 63)	50 (45; 59)	0,86
ЧСС, уд./мин	67 (63; 71)	60 (56; 69)	0,18
RWTT, мс	129 (126; 138)	128 (124; 143)	0,74
PWV _{ao} , м/с	12,3 (12; 12,9)	12,4 (10,8; 13,2)	0,94
Alx, %	-25 (-48; 7)	-8 (-28; 10)	0,21
dp/dt (max), мм рт.ст./с	503 (399; 758)	509 (438; 602)	0,95
САД _{ao} , мм рт.ст.	118 (104; 138)	122 (112; 131)	0,78
Alx _{ao} , %	4 (-14; 27)	-1 (-19; 26)	0,71
PPA, %	125 (116; 141)	121 (117; 126)	0,57
ED, мс	337 (304; 360)	349 (328; 379)	0,25
SEVR, %	135 (97; 153)	136 (90; 157)	1,0

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, пСАД – периферическое систолическое артериальное давление, срАД – среднее артериальное давление, пДАД – периферическое диастолическое артериальное давление, ПАД – пульсовое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, RWTT – время распространения отраженной волны, PWV_{ao} – оценочная скорость пульсовой волны в аорте, Alx – периферический индекс аугментации, dp/dt (max) – максимальная скорость нарастания давления в аорте, САД_{ao} – систолическое давление в аорте, Alx_{ao} – индекс аугментации в аорте, PPA – амплификация пульсового давления, ED – длительность периода изгнания левого желудочка, SEVR – индекс эффективности субэндокардиального кровотока, сосудистый возраст

Анализ динамики относительных изменений изучаемых показателей от измерения к измерению в общей группе продемонстрировал эффект первого измерения [13] для пСАД и периферического ПАД (пПАД), когда значения первого измерения завышены и выпадают из общего ряда, а в последующем наблюдается достаточно хорошая их устойчивость, что отображено на **рисунке 2**.



В таблице 3 данные асимметрии представлены в виде модуля абсолютного значения «разности» «слева» минус «справа» по всем 5 расчетам

Таблица 3. Асимметрия изучаемых показателей в обеих подгруппах

Показатели	Минимум «разности»		Максимум «разности»		Медиана (25 и 75 процентиля) «разности»		p
	1-я п/гр.	2-я п/гр.	1-я п/гр.	2-я п/гр.	1-я п/гр.	2-я п/гр.	
пСАД, мм рт. ст.	0	0	23	43	6 (3,5; 10,5)	5 (2; 11)	нд
срАД, мм рт. ст.	0	0	61	37	5 (2; 11)	6 (3; 12)	нд
пДАД, мм рт. ст.	0	0	18	14	3 (1; 6)	3 (2; 6,5)	нд
ПАД, мм рт. ст.	0	0	20	32	7 (2,5; 12,5)	6 (3; 11)	нд
ЧСС, уд./мин	0	0	8	7	1 (1; 3)	1 (1; 2)	нд
RWTT, мс	0	0	57	86	6 (0,5; 16,5)	9 (0,5; 19,5)	нд
PWV _{ао} , м/с	0	0	4,3	5,8	0,6 (0,05; 1,3)	0,7 (0,05; 1,7)	нд
AIx, %	0	0	75	80	10 (0,5; 21,5)	8 (1; 17)	нд
dp/dt (max), мм рт. ст./с	0	0	402	392	119 (38; 194)	70 (27; 125,5)	0,02
САДАо, мм рт. ст.	0	0	21	37	5 (2; 9)	5 (2; 10)	нд
AIx _{ао} , %	0	0	66	58	12 (4,5; 22)	8 (2; 18)	нд
PPA, %	0	0	17	12	2 (1; 5)	3 (2; 5)	нд
ED, мс	0	0	171	192	12 (4; 26)	16 (5; 33,5)	нд
SEVR, %	0	0	128	92	15 (4,5; 39)	22 (7,5; 40,5)	нд

Примечание. пСАД – периферическое систолическое артериальное давление, срАД – среднее артериальное давление, пДАД – периферическое диастолическое артериальное давление, ПАД – пульсовое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, RWTT – время распространения отраженной волны, PWV_{ао} – оценочная скорость пульсовой волны в аорте, AIx – периферический индекс аугментации, dp/dt (max) – максимальная скорость нарастания давления в аорте, САДАо – систолическое давление в аорте, AIx_{ао} – индекс аугментации в аорте, PPA – амплификация пульсового давления, ED – длительность периода изгнания левого желудочка, SEVR – индекс эффективности субэндокардиального кровотока, сосудистый возраст
 Значения «разности» пСАД варьировали от -34 до +43 мм рт. ст. (в среднем $0,078 \pm 10,2$ мм рт. ст., $p < 0,05$). При этом максимальная асимметрия в +43 мм рт. ст. у мужчины 40 лет с ишемической болезнью сердца и АГ зарегистрирована однократно в связи с резким подъемом АД во время 4-го измерения, вероятно, обусловленного психоэмоциональным состоянием больного. У этого же пациента наблюдалось при этом максимальное значение «разницы» по RWTT (+ 86 мс), СПВ аорты (+ 5,8 м/с), AIx аорты (+ 58%). Максимальное по модулю значение асимметрии по пДАД — 18 мм рт. ст. — наблюдалось у пациентки 65 лет с рефрактерной АГ 3-й степени. У этой же пациентки зарегистрировано максимальное значение асимметрии по среднему АД — 61 мм рт. ст. Максимальное значение асимметрии по центральному САД зарегистрировано у другой пациентки с рефрактерной АГ 3-й степени – 21 мм рт. ст.

Анализ показал, что возможны два варианта: однонаправленность асимметрии («разница» с постоянным знаком «+» или «-») и разнонаправленность, когда «разница» имеет знак как «+», так и «-». Только выявление однонаправленной «разницы» в серии

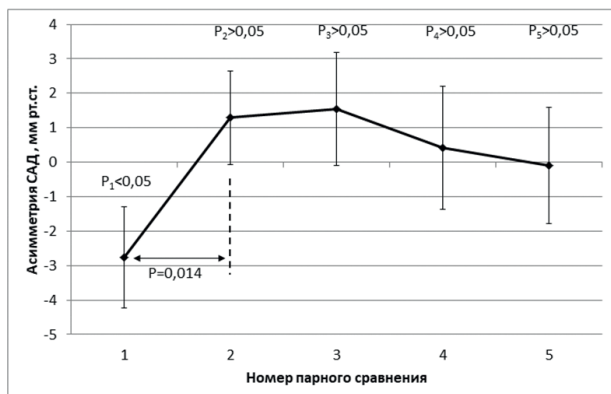


Рисунок 3. Динамика асимметрии пСАД в общей группе (M ± SE)

Примечание. пСАД - периферическое систолическое артериальное давление. По вертикальной оси абсолютные значения «разницы» пСАД «слева» минус «справа» в мм рт. ст., по горизонтальной оси номер пары сравнений: 2–1 (1), 2–3 (2), 4–3 (3), 4–5 (4), 6–5 (5)

измерений расценивается нами как необходимое условие для подтверждения устойчивой асимметрии.

В связи с тем, что абсолютное значение асимметрии по пСАД более 15 мм рт. ст. (в соответствии с европейскими и российскими Рекомендациями по АГ) [1–2, 11], и Рекомендациями по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий [5] рассматривается как маркер сосудистого заболевания и сопряжено с повышенным риском смерти, отдельно были проанализированы случаи подобной выраженной асимметрии. Хотя бы однократно она зафиксирована у 11 пациентов (26%). Однако только у одной больной (2%) 73 лет с диагнозом рефрактерной АГ эта выраженная асимметрия регистрировалась устойчиво однонаправленно во всех 5 парах сравнений.

Анализ тренда пяти последовательно получаемых значений асимметрии как в общей группе, так и в обеих подгруппах также подтвердил наличие эффекта первого измерения для пСАД, когда значения «разницы» при первой паре сравнений (2–1) выпадали из общего ряда последующих пар сравнений ($p = 0,014$ и $p > 0,05$ соответственно), что отображено на **рисунке 3**.

Таким образом, проведенный сравнительный анализ данных, полученных по протоколу №1 и протоколу №2, не выявил существенных значимых отличий в эффектах нестабильности,

что позволяет считать возможным применение оптимального по времени протокола №2 у больных ССЗ. С целью дальнейшего сокращения времени обследования может быть использован адаптивный вариант протокола №2, характеризующийся тем, что используются две предварительно наложенные плечевые манжеты и с помощью пневморазъемов обеспечивается их поочередное подключение к прибору ООС. Количество последовательных измерений может быть сокращено с 6 до 5 при определенных условиях регистрации устойчивых показателей. Проведенная оценка показала, что при этом общее время обследования может быть снижено до 7–8 минут.

Итоговый протокол обследования и алгоритм расчета устойчивых показателей имеет следующий вид:

1. Пациент сидит на стуле в комфортной обстановке и отдыхает 5 минут, руки свободно лежат на столе.
2. На оба плеча пациента накладывают пневмоманжеты.
3. Подсоединяют манжету с правого плеча к пневморазъему ООС и проводят регистрацию данных (1-е измерение), после чего отсоединяют манжету от разъема.
4. Подсоединяют манжету с левого плеча к пневморазъему ООС и проводят регистрацию данных (2-е измерение), после чего отсоединяют манжету от разъема.
5. Повторяют п. 3, п. 4., п. 3 (3, 4, 5-е измерение).
6. Рассчитывают разность значений пСАД между 2-м и 3-м, 4-м и 3-м, 4-м и 5-м измерениями (значения справа вычитают от значений слева) и при наличии устойчивой («однонаправленной») асимметрии в трех расчетах (соотношение направленности асимметрии 3:0, то есть во всех парах сравнений пСАД больше с какой-либо одной стороны: слева или справа) подтверждают наличие устойчивой асимметрии и завершают исследование.

7. При выявлении соотношения направленности асимметрии 2:1 (в двух случаях значения пСАД больше с одной стороны, в третьем случае – с другой) или 2:0 (в двух случаях значения пСАД больше с одной стороны, в третьем случае значения пСАД справа и слева равны) проводят дополнительное, 6-е измерение, рассчитывают разность пСАД между 6-м и 5-м измерениями и при итоговом соотношении направленности асимметрии 3:1 или 3:0 подтверждают наличие устойчивой асимметрии и завершают исследование.

8. При подтверждении устойчивой асимметрии в п. 6 и п. 7 определяют ее клиническую значимость: рассчитывают среднее значение для полученных 3–4 значений разности пСАД, и при ее абсолютных значениях ≥ 10 мм рт. ст. делают заключение о наличии у пациента клинически значимой асимметрии САД как дополнительного фактора риска сердечно-сосудистых событий. Итоговые значения пСАД и других показателей во врачебном заключении указывают усредненные со стороны с большими значениями. Всегда усреднение проводится без учета данных первого измерения.

9. При других соотношениях (2:2, 2:0, 2:1:0) после серии из 6 измерений делают заключение об отсутствии устойчивой асимметрии пСАД. Для врачебного заключения все значения пСАД и других показателей с обеих сторон усредняются без учета данных первого измерения.

В итоговом заключении дополнительно могут указываться усредненные значения отдельно для правой и левой стороны.

Однократное использование данного протокола обследования и алгоритма оценки полученных результатов дает возмож-

ность рекомендовать в последующем упрощенный персонализированный вариант оценки параметров АД, пульсовой волны и артериальной жесткости, а также лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) САД для каждого пациента. Так, при выявлении устойчивой асимметрии рекомендуется в последующем трехкратное измерение на стороне с большими значениями, а при отсутствии асимметрии трехкратное измерение на недоминантной руке.

Клинический пример

Больная И., 65 лет, диагноз «гипертоническая болезнь, АГ 3-й степени, атеросклероз периферических артерий».

Таблица 4. Некоторые показатели больной И., зарегистрированные при обследовании с помощью ООС (5 измерений)

Показатели	Измерения				
	1-е	2-е	3-е	4-е	5-е
пСАД, мм рт. ст.	180	164	175	160	170
пДАД, мм рт. ст.	98	90	95	90	96
пПАД, мм рт. ст.	82	74	80	70	74
САДао, мм, рт. ст.	168	155	163	150	161
RWTT, мс	95	105	100	104	102
PWVao, м/с	13,5	12,7	13,0	12,7	12,9
Разность пСАД, мм рт. ст.	2–3 = -11; 4–3 = -15; 4–5 = -10				

Примечание. пСАД – периферическое систолическое артериальное давление, срАД – среднее артериальное давление, пДАД – периферическое диастолическое артериальное давление, ПАД – пульсовое артериальное давление, САДао – систолическое давление в аорте, RWTT – время распространения отраженной волны, PWVao – оценочная скорость пульсовой волны в аорте

В примере, продемонстрированном в **таблице 4**, представлен случай выявления устойчивой значимой асимметрии по пСАД: соотношение направленности асимметрии 3:0 после 5 измерений, в связи с чем констатируется наличие устойчивой асимметрии и 6-е измерение не проводится. Для определения средних значений выбирается правая рука (с большими значениями). Итоговое заключение: по данным исследования, на обеих руках с помощью одномоментного объемного сфигмографа выявляется наличие значимой устойчивой асимметрии АД (САД справа больше, чем слева, на 12 мм рт. ст.), то есть определяется дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска. В дальнейшем рекомендуется измерение АД и других показателей на правой руке. Средние значения изучаемых показателей: пСАД = 173 мм рт. ст., пДАД = 96 мм рт. ст., пПАД = 77 мм рт. ст., САДао = 162 мм рт. ст., RWTT = 101 мс, PWVao = 13,0 м/с. Показатели периферического и центрального АД значительно превышают нормальные значения, жесткость аорты превышает 10 м/с (маркер риска).

В данном случае пациентке дана рекомендация провести дополнительное обследование для выявления причины устойчивой значимой асимметрии САД: УЗИ артерий верхних конечностей и брахиоцефального отдела.

Обсуждение

Предлагаемый протокол обследования больных ССЗ с использованием ООС и изложенный алгоритм анализа получаемых результатов может быть эффективным и доступным способом для комплексной оценки состояния сосудистой стенки и основных параметров гемодинамики как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. Оптимизация по времени в сравнении с более пролонгированным вариантом протокола не приводит к статистически значимым изменениям анализируемых показателей. В основе предлагаемого подхода лежат определение наличия асимметрии САД на руках и оценка ее значимости. В соответствии с рекомендациями асимметрия САД ≥ 15 мм рт. ст. расценивается как маркер высокого риска и неблагоприятного прогноза [1, 2, 5, 11]. Доказано, что такая асимметрия тесно связана с периферическими сосудистыми (ОШ 2,5; 95% ДИ 1,6–3,8; специфичность 96%) и цереброваскулярными (ОШ 1,6; 95% ДИ 1,1–2,4; специфичность 93%) заболеваниями, увеличением смертности от ССЗ (ОШ 1,7; 95% ДИ 1,1–2,5) и от всех причин (ОШ 1,6; 95% ДИ 1,1–2,3) [14]. Также показана вероятность развития инсульта у лиц без предшествующего анамнеза ССЗ при наличии асимметрии САД ≥ 15 мм рт. ст. на руках (ОШ 2,42; 95% ДИ 1,27–4,60; $p < 0,01$) [15]. Однако отмечается клиническая и прогностическая значимость и меньших значений асимметрии САД — более или равно 10 мм рт. ст. [14, 16, 17] или даже 5 мм рт. ст. [17, 18]. Во Фрамингемском исследовании, включавшем 3390 участников без ССЗ от 40 лет и старше, в течение наблюдения (в среднем 13,3 года) продемонстрировано, что лица с асимметрией САД ≥ 10 мм рт. ст. имеют больший риск сердечно-сосудистых событий (ССС) (ОШ 1,38; 95% ДИ 1,09–1,75) [16]. У больных с АГ при наблюдении в течение 4,7 (3,3–5,9) лет было показано, что среднее время выживания или развития ССС при наличии асимметрии САД ≥ 10 мм рт. ст. было меньше по сравнению с пациентами, у которых асимметрия САД была менее 10 мм рт. ст. (3,7 (95% ДИ: 3,2–4,2) против 4,8 (95% ДИ: 4,6–5,1) лет; $p < 0,001$; ОШ 2,5 (1,5–4,2), $p = 0,001$) [19]. У лиц с АГ наличие асимметрии САД ≥ 10 мм рт. ст. связано со смертностью от ССЗ (ОШ 2,96; 95% ДИ 1,27–6,88) и от всех причин (ОШ 1,63; 95% ДИ 1,06–2,50) [17]. Аналогичные взаимосвязи выявлены также и у больных сахарным диабетом (СД) [20], заболеваниями почек [21] и цереброваскулярными заболеваниями [22]. Наличие асимметрии САД ≥ 10 мм рт. ст. ассоциировано с подключичным стенозом (ОШ 8,8; 95% ДИ 3,6–21,2) и в целом с периферическими сосудистыми заболеваниями (ОШ 2,4; (1,5–3,9) [14] и снижением ЛПИ $< 0,9$ (ОШ 3,3; (2,1–5,2) [14, 23]. Именно в связи с вышеизложенным в предложенном нами протоколе принято решение критерием клинической значимости выявленной асимметрии САД считать значения ≥ 10 мм рт. ст. По данным метаанализа исследований распространенности асимметрии САД на руках показано, что значения ≥ 10 мм рт. ст. при АГ встречаются в 11,2% случаев (95% ДИ 9,1–13,6), при СД в 7,4% (95% ДИ 5,8–9,2) и в общей популяции взрослого населения — в 3,6% (95% ДИ 2,3–5,0) [24]. При этом указывается, что при поочередном измерении АД происходит переоценка распространенности асимметрии почти в три раза в сравнении с одномоментным измерением на обеих руках (ОШ 2,9; 95% ДИ 2,1–4,1) [24]. Отмечается переоценка асимметрии АД при применении одной пары измерений или при использовании ручных, а не автоматизированных приборов [25]. Во многих работах подчеркивается необходимость

аккуратного подхода при определении асимметрии АД на конечностях в связи с частой изменчивостью этого показателя не только от визита к визиту, но и в течение одного визита [26]. В настоящее время оптимальным методом определения асимметрии АД (золотым стандартом) считается одномоментная регистрация АД на конечностях при помощи двух- или многоманжеточных приборов [27]. Но даже при таком подходе, требующем дорогостоящей аппаратуры, необходимы многократные измерения, и чаще всего исследователи используют протокол из серии трех попарных измерений [26, 28]. Однако эксперты отмечают, что на практике при первом визите чаще всего применяют одноманжеточные приборы с поочередным измерением АД на руках [27], и этот подход, несмотря на изменчивость получаемых значений, имеет высокую специфичность, что позволяет исключить наличие значимой асимметрии АД у 80–90 % обследуемых [27]. Таким образом, предлагаемый нами метод определения устойчивой асимметрии при помощи многократного (5–6 раз) поочередного измерения показателей с использованием автоматических ООС является разумным компромиссом в данной ситуации.

Большое число исследований по вопросам асимметрии АД не означает, что ясны все патофизиологические аспекты этого феномена [29]. Продолжается изучение взаимосвязей асимметрии АД с различными факторами риска и признаками поражения сосудистой стенки, в том числе и с повышением АЖ. Продемонстрирована ассоциация наличия асимметрии САД на руках ≥ 10 мм рт. ст. с повышением СПВ плече-лодыжечной [29], СПВ каротидно-фemorальной [29, 30]. Более того, в последние годы выдвинута гипотеза о взаимосвязи между асимметрией АД и асимметрией сосудистой жесткости [29, 31]. В отличие от предшествующей гипотезы, объясняющей наличие выраженной асимметрии САД стенозирующими поражениями артерий, новая гипотеза рассматривает неравномерное повышение АЖ в сосудах конечностей как возможную причину менее выраженных проявлений асимметрии АД, а также изменчивости САД за счет меняющихся тонуса сосудов и показателей пульсовой волны [29, 31]. Таким образом, описанная нами методика комплексной оценки основных устойчивых гемодинамических параметров и показателей состояния сосудистой стенки при помощи ООС с определением асимметрии САД открывает новые возможности и в изучении патогенетических механизмов этого феномена.

Заключение

Для оптимальной оценки устойчивых показателей периферического и центрального АД, пульсовой волны, артериальной жесткости и их асимметрии с использованием одноманжеточного объемного сфигмографа у больных ССЗ предложен протокол обследования, заключающийся в поочередной регистрации данных с правого и левого плеча, с последующим исключением из анализа данных первого измерения, расчетом устойчивой асимметрии САД и определением ее значимости, выбором алгоритма итоговой оценки всех изучаемых показателей. Описанная методика может стать альтернативным вариантом золотому стандарту определения асимметрии АД с помощью малодоступных двух- или многоманжеточных приборов особенно при скрининговых исследованиях.

Конфликт интересов не заявлен.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) European Heart Journal. 2018;39:3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
2. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6–31. [Chazova IE, Zhernakova YuV on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019;16(1):6–31. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179>
3. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J. 2016;37(29):2315–2381. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
4. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7–122. [Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):7–122. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>
5. Рекомендации ЕОК/ЕОХХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017. Российский кардиологический журнал. 2018;23(8):164–221. [2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the european society for vascular surgery (ESVS). Russian Journal of Cardiology. 2018;(8):164–221. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-164-221>
6. Заирова А.Р., Рогоза А.Н. «Объемная сфигмография сегодня». Медицинский алфавит. Современная функциональная диагностика. 2018;4(36):8–18. [Zairova AR, Rogozha AN. Volume sphygmography today. Medical alphabet. 2018;4(36):8–18. (In Russ.)].
7. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 26 декабря 2016 г. № 997н «Об утверждении Правил проведения функциональных исследований». Приложение №15 «Стандарт оснащения отделения функциональной диагностики». [Prikaz Ministerstva zdavoookhraneniya RF ot 26 dekabrya 2016 g. №997n "Ob utverzhdenii Pravil provedeniya funktsional'nykh issledovaniy". Prilozhenie №15 «Standart osnashcheniya otdeleniya funktsional'noi diagnostiki». (In Russ.)].
8. Милиагин В.А., Милиагина И.В., Абраменкова Н.Ю. Неинвазивные методы исследования магистральных сосудов. Смоленск. 2012. [Milyagin VA, Milyagina IV, Abramenkova NYu. Neinvazivnye metody issledovaniya magistral'nykh sosudov. Smolensk. 2012. (In Russ.)].
9. ВРЛаб. Руководство по эксплуатации. Комплекс программно-аппаратный суточного мониторинга АД «БиПилАБ». 2018 [ВРЛаб. Rukovodstvo po ekspluatatsii. Kompleks programmo-apparatnyi sutochnogo monitorirovaniya AD «BIPILAB». 2018. (In Russ.)].
10. Технология Vasotens. Современная технология анализа пульсовых волн при осциллометрии. [Tekhnologiya Vasotens. Sovremennaya tekhnologiya analiza pul'sovykh voln pri ostsilometrii. (In Russ.)].
11. Российское кардиологическое общество (РКО). Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. 2020. [Rossiiskoe kardiologicheskoe obshchestvo (RKO). Klinicheskie rekomendatsii. Arterial'naya gipertenziya u vzroslykh. 2020. (In Russ.)].
12. Национальное руководство «Функциональная диагностика». М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». 2019. [Natsional'noe Rukovodstvo «Funktsional'naya Diagnostika». M.: Izdatel'skaya Gruppy «Geotar-Media». 2019. (In Russ.)].
13. Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В., Цагареишвили Е.В. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертонии и оценки эффективности лечения. Часть 2. Метод самоконтроля артериального давления. Атмосфера. Кардиология. 2008;2:10–16. [Rogozha AN, Oshchepkova EV, Tsagareishvili EV. Sovremennyye neinvazivnye metody izmereniya arterial'nogo davleniya dlya diagnostiki arterial'noi gipertonii i otsenki ehffektivnosti lecheniya. Chast' 2. Metod samokontrolya arterial'nogo davleniya. Atmosfera. Kardiologiya. 2008;2:10–16. (In Russ.)].
14. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2012;380(9838):218. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61710-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61710-8)
15. Tomiyama H, Ohkuma T, Ninomiya T, Mastumoto C, Kario K, Hoshide S, Kita Y, Inoguchi T, Maeda Y, Kohara K, Tabara Y, Nakamura M. Simultaneously Measured Interarm Blood Pressure Difference and Stroke: An Individual Participants Data Meta-Analysis Hypertension. 2018;71:1030–1038. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.118.10923>
16. Weinberg I, Gona P, O'Donnell CJ, Jaff MR, Murabito JM. The Systolic Blood Pressure Difference Between Arms and Cardiovascular Disease in the Framingham Heart Study. The American Journal of Medicine. 2014;127:209–15. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.10.027>
17. Clark CE, Taylor RS, Butcher I, Stewart MC, Price J, Fowkes FG, Shore AC, Campbell JL. Affiliations expand Inter-arm Blood Pressure Difference and Mortality: A Cohort Study in an Asymptomatic Primary Care Population at Elevated Cardiovascular Risk. Br J Gen Pract. 2016;66(646):e297–308. <https://doi.org/10.3399/bjgp16X684949>
18. Clark CE, Thomas D, Llewellyn DJ, Ferrucci L, Bandinelli S, Campbell JL. Systolic inter-arm blood pressure difference and risk of cognitive decline in older people: a cohort study. Br J Gen Pract. 2020;4:bjgp20X709589. <https://doi.org/10.3399/bjgp20X709589>
19. Clark CE, Campbell JL, Powell RJ. The interarm blood pressure difference as predictor of cardiovascular events in patients with hypertension in primary care: cohort study. Journal of Human Hypertension. 2007;21:633–8. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002209>
20. Clark CE, Steele AM, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. Inter-arm blood pressure difference in people with diabetes: measurement and vascular and mortality implications: a cohort study. Diabetes Care. 2014;37:1–8. <https://doi.org/10.2337/dc13-1576>
21. Quiroga B, Galan I, Garcia de Vinuesa S, Goicoechea M, Verdalles U, Luno J. Interarm systolic blood pressure as a predictor of cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2015;30:801–806. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv059>
22. Kim J, Song TJ, Song D, Lee HS, Nam CM, Nam HS, Kim YD, Heo JH. Interarm blood pressure difference and mortality in patients with acute ischemic stroke. Neurology. 2013;80:1457–1464. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828cf87c>
23. Sheng CS, Liu M, Zeng WF, Huang QF, Li Y, Wang JG. Four-Limb Blood Pressure as Predictors of Mortality in Elderly Chinese. Hypertension. 2013;61:1155–1160. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00969>
24. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Campbell JL. Prevalence of Systolic Inter-Arm Differences in Blood Pressure for Different Primary Care Populations: Systematic Review and Meta-Analysis. Br J Gen Pract. 2016;66(652):e838–e847. <https://doi.org/10.3399/bjgp16X687553>
25. Verberk WJ, Kessels AGH, Thien T. Blood Pressure Measurement Method and Inter-Arm Differences: A Meta-Analysis. Am J Hypertens. 2011;24(11):1201–8. <https://doi.org/10.1038/ajh.2011.125>
26. Vinyoles E, Tafalla M, Robledo V, Marco M, Porta I, Muñoz MA, San-Martin MIF. Interarm blood pressure measurement and the reference-arm assignment variability. Blood Press Monit. 2019;24(5):259–263. <https://doi.org/10.1097/MBP.0000000000000394>
27. Clark CE. Inter-arm Blood Pressure Measurement Needs to Be Practical and Accurate. Am J Hypertens. 2011;24(11):1189–90. <https://doi.org/10.1038/ajh.2011.139>
28. Krogager C1, Laugesen E, Rossen NB, Poulsen PL, Erlandsen M, Hansen KW. Evaluation of interarm blood pressure differences using the MicrolifeWatchBP Office in a clinical setting. Blood Press Monit. 2017;22(3):161–165. <https://doi.org/10.1097/MBP.0000000000000246>
29. Clark CE. The interarm blood pressure difference: Do we know enough yet? J Clin Hypertens (Greenwich). 2017;19(5):462–465. <https://doi.org/10.1111/jch.12982>
30. Canepa M, Milaneschi Y, Ameri P, AlGhatrif M, Leoncini G, Spallarossa P, Pontremoli R, Brunelli C, Strait JB, Lakatta EG, Ferrucci L. Relationship between inter-arm difference in systolic blood pressure and arterial stiffness in community-dwelling older adults. J Clin Hypertens (Greenwich). 2013;15:880–887. <https://doi.org/10.1111/jch.12178>
31. Giles TD. Inter-arm difference in systolic blood pressure—“the plotstiffens.” J Clin Hypertens (Greenwich). 2013;15:878–879. <https://doi.org/10.1111/jch.12193>

Сравнительный анализ структуры атеросклеротических бляшек у больных с острым коронарным синдромом и стабильной стенокардией, по данным компьютерной томографии коронарных артерий

Н.А. БАРЫШЕВА¹, И.Н. МЕРКУЛОВА¹, М.А. ШАРИЯ¹, М.С. ШАБАНОВА², Т.Н. ВЕСЕЛОВА¹, С.А. ГАМАН¹, В.М. МИРОНОВ¹, Р.М. ШАХНОВИЧ¹, Н.С. ЖУКОВА¹, Т.С. СУХИНИНА¹, И.И. СТАРОВЕРОВ¹, С.К. ТЕРНОВОЙ^{1,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. 3-я Черепковская 15а, Москва, 121552, Россия

² ФКУЗ «МСЧ МВД России по г. Москве», Клинический госпиталь, ул. Новая Ипатовка 3а, Москва, 127299, Россия

³ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, ул. Трубецкая 8, строение 2, Москва, 119991, Россия

Резюме

Цель исследования. Сравнение особенностей строения атеросклеротических бляшек (АСБ) в коронарных артериях (КА) у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) и стабильной стенокардией (СС). По данным компьютерной томографии (КТ).

Материал и методы. Исследование выполнено у 125 больных: с ОКС (n = 94) и СС (n = 31). КТ КА с использованием томографа с 64 рядами детекторов проводилась до стентирования КА. Определялись тип, протяженность, бремя АСБ, индекс ремоделирования (ИР), а также признаки нестабильности АСБ: наличие точечных кальцинатов, положительное ремоделирование артерии, неровность контура, наличие кольцевидного усиления плотности по периферии АСБ и участка низкой рентгеновской плотности <46 HU.

Результаты. В группе больных с ОКС (n = 250 АСБ) по сравнению со СС (n = 81 АСБ) достоверно чаще определялись мягкие бляшки и достоверно реже — кальцинированные: n = 127 (50,8%) и n = 26 (32,1%), p = 0,0046; n = 24 (9,6%) и n = 25 (30,9%), p = 0,0011. При сравнении совокупности мягких и комбинированных АСБ группы ОКС (n=226) и СС (n=56) в группе с ОКС значение ИР было значимо выше (1,20 [1,14; 1,32] и 1,13 [1,05; 1,25], p = 0,0008), а неровность контура определялась достоверно чаще (n = 170 (75%) и n = 30 (54%), p = 0,003). Наоборот, протяженность поражения была больше в группе больных с СС (18 [15; 21,7] мм и 13 [9; 20] мм, p < 0,0001). При ОКС симптом-связанные бляшки (ССБ, n = 87) отличались от симптом-несвязанных бляшек (СНБ, n = 139) более частым наличием неровности контура (n = 72, 83% и n = 97, 70%, p = 0,040), более высокими значениями бремени (90,0 [80,0; 99,0]% и 70,0 [60,0; 85,0]%, p = 0,0001) и протяженности (15 [10; 22] мм и 12 [8; 18] мм, p = 0,038). Достоверных различий остальных характеристик в сравниваемых подгруппах АСБ выявлено не было.

Заключение. При ОКС достоверно чаще определялись мягкие АСБ, а при СС — кальцинированные, при этом в мягких и комбинированных коронарных АСБ в группе больных с ОКС отмечались достоверно более высокий индекс ремоделирования, меньшая протяженность и более частое выявление неровности контура. У пациентов с ОКС отсутствовали достоверные различия значений большинства КТ характеристик АСБ между ССБ и СНБ, что может быть следствием генерализации процесса дестабилизации бляшек в КА.

Ключевые слова: компьютерная томография, нестабильность атеросклеротической бляшки, плотность, контур, ремоделирование, протяженность, микрокальцинаты.

Assessment of atherosclerotic plaques morphology and composition by computed tomography coronary angiography: comparison in patients with acute coronary syndrome and stable angina

N.A. BARYSHEVA¹, I.N. MERKULOVA¹, M.A. SHARIYA¹, M.S. SHABANOVA², T.N. VESELOVA¹, S.A. GAMAN¹, V.M. MIRONOV¹, R.M. SHAKHNOVICH¹, N.S. ZHUKOVA¹, T.S. SUKHININA¹, I.I. STAROVEROV¹, S.K. TERNOVOY^{1,3}

¹ Federal State Budget Organization «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 15a, 3rd Cherepkovskaya Str. 15a, Moscow, 121552, Russia

² Moscow Clinical MVD Hospital, New Ipatovka Str. 3a, Moscow, 127299, Russia

³ The First Sechenov Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation, Trubetskaya Str. 8-2, Moscow, 119991, Russia

Summary

Aim. To compare the structural features of coronary artery (CA) atherosclerotic plaques (ASP) in patients with stable angina pectoris (SAP) and acute coronary syndrome (ACS) by computed tomography (CT).

Material and methods. The study consists of 125 patients: with ACS (n = 94) and SAP (n = 31). CT angiography (Multislice CT 64; 100-120 ml contrast agent) was performed before coronary angiography. We have estimated type, length, burden of ASP, remodeling index (IR), as well as signs of plaque's vulnerability — the presence of spotty calcifications, positive remodeling of the artery, rough contour, «ring-like» enhancement and area of low X-ray density < 46 HU.

Results. In the group of patients with ACS (n = 250 ASP) compared with SAP (n = 81 ASP) frequency of soft plaques was significantly higher and calcified plaques were significantly lower: n = 127 (50,8%) and n = 26 (32,1%), p = 0,0046; n = 24 (9,6%) and n = 25 (30,9%), p = 0,0011. Comparing only soft and combined ASP in the ACS group (n = 226) and SAP (n = 56), in the ACS group, the RI was significantly higher (1,20 [1,14; 1,32] and 1,13 [1,05; 1,25], p = 0,0008), and rough contour was determined significantly more often (n = 170 (75%) and n = 30 (54%), p = 0,003). The length of the lesion was greater in the group of patients with SAP (18 [15; 21,7] mm and 13 [9-20] mm, p < 0,0001). In ACS culprit lesions (n = 87) differed from non-culprit lesions (n = 139) in more frequent presence of rough contour (n = 72, 83%, and n = 97, 70%, p = 0,040), higher values of the burden (90,0 [80,0; 99,0]% and 70,0 [60,0; 85,0]%, p = 0,0001) and length (15 [10; 22] mm and 12 [8; 18] mm, p = 0,038).

Conclusion. In ACS soft ASP were significantly more often determined, and in SAP – calcified ones. In ACS, compared with SAP, soft and combined coronary ASP had a significantly higher remodeling index, a shorter length and more frequent detection of contour irregularities. In patients with ACS, there were no significant differences in most of CT plaque's characteristics between culprit and non-culprit lesions, which may be a consequence of the "generalization of the process plaque's destabilizing".

Key words: computed tomography, atherosclerotic plaque vulnerability, density, contour, remodeling, length, spotty calcifications.

Сведения об авторах:

Барышева Наталья Александровна (автор, ответственный за переписку) — к. м. н., младший научный сотрудник отдела неотложной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: nataly-siu@mail.ru; +7(915) 294-14-92; ORCID: 0000-0003-0374-4497.

Меркулова Ирина Николаевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела неотложной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: irina_merkulova@list.ru; ORCID: 0000-0003-3577-712X.

Шария Мераб Арчилович — д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела томографии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: mershar@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0370-5204.

Шабанова Мария Сергеевна — к. м. н., врач-рентгенолог Клинического госпиталя ФКУЗ «МСЧ МВД России по г. Москве»; e-mail: shabanova03@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2657-2600.

Веселова Татьяна Николаевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела томографии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: tvesselova@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-8319-3714

Гаман Светлана Анатольевна — к. м. н., научный сотрудник отдела томографии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: svgaman@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4132-295X.

Миронов Всеволод Михайлович — к. м. н., научный сотрудник научно-организационного отдела, врач отдела рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: mironovangio@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2323-4059.

Шахнович Роман Михайлович — д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела неотложной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: shakhnovich@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3248-0224.

Жукова Наталия Семеновна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела неотложной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: cardionat@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3547-4527.

Сухинина Татьяна Сергеевна — к. м. н., научный сотрудник отдела неотложной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: sukhinina.t@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5509-6623.

Староверов Игорь Иванович — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник отдела неотложной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: i-staroverov@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0049-6101.

Терновой Сергей Константинович — д. м. н., профессор, академик РАН, главный научный сотрудник отдела томографии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: prof_ternovoy@list.ru; ORCID: 0000-0003-4374-1063.

Введение

По данным гистологических исследований, разрыв нестабильной атеросклеротической бляшки (АСБ) — самый частый патогенетический вариант развития острого коронарного синдрома (ОКС) [1–2]. По результатам ряда работ признаки нестабильности выявляются не только в симптом-связанных бляшках (ССБ)

у больных с ОКС, но и в симптом-несвязанных бляшках (СНБ), а также у пациентов со стабильной стенокардией (СС) и бессимптомным атеросклеротическим поражением коронарного русла [3]. Одной из важнейших клинических задач в настоящее время является определение на ранних этапах признаков дестабилизации АСБ, существенно повышающих риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в будущем.

Компьютерная томография (КТ) коронарных артерий (КА) является широко распространенной неинвазивной альтернативой коронароангиографии (КАГ). Метод с очень высокой специфичностью и отрицательной предсказательной ценностью выявляет гемодинамически значимые стенозы [4–5]. Современные КТ-сканеры позволяют анализировать не только степень выраженности стенозов, но и состав бляшек и признаки их нестабильности. В отличие от золотых стандартов оценки нестабильных АСБ, таких как оптико-когерентная томография (ОКТ) и внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ), КТ обладает меньшей точностью, не позволяет визуализировать место разрыва АСБ и ее покрышку, однако имеет ряд преимуществ, основные из которых — быстрота, легкость выполнения (в том числе на амбулаторном этапе), возможность визуализации всего коронарного русла за одно исследование и меньшая стоимость. Этим объясняется активный поиск в последние годы КТ-признаков нестабильности АСБ на основании работ по сравнению структуры бляшек у больных ОКС и СС и сопоставлению данных КТ коронарографии и ВСУЗИ.

Целью исследования было сравнение особенностей строения АСБ, по данным КТ КА у больных с ОКС и СС.

Материал и методы

За 2 года наблюдения (с февраля 2014 года по февраль 2016 года) путем проспективного набора КТ КА была выполнена у 273 больных с болевым синдромом в грудной клетке. На рисунке 1 представлена блок-схема формирования основных исследуемых групп с указанием критериев исключения по результатам КТ. Кроме того, еще до проведения КТ в исследование не включались пациенты с осложненным течением заболевания, в том числе наличием показаний для проведения экстренной КАГ, развитием отека легких, кардиогенного шока, аритмиями, перенесенной операцией аортокоронарного, маммаро-коронарного шунтирования или более одного имплантированного стента в анамнезе, а также аллергией на йод и йодсодержащие контрастные вещества и снижением клиренса креатинина ниже 50 мл/мин.

Таким образом, в окончательный анализ было включено 125 больных: 94 пациента с подтвержденным ОКС (86 без подъема сегмента ST и 8 с подъемом сегмента ST) в возрасте от 32 до 83 лет и 31 больной СС в возрасте от 44 до 86 лет. Диагнозы острого инфаркта миокарда (ОИМ), нестабильной и стабильной стенокардии устанавливались согласно последним клиническим рекомендациям, опубликованным в период набора больных в исследование [6–8]. Из 94 больных

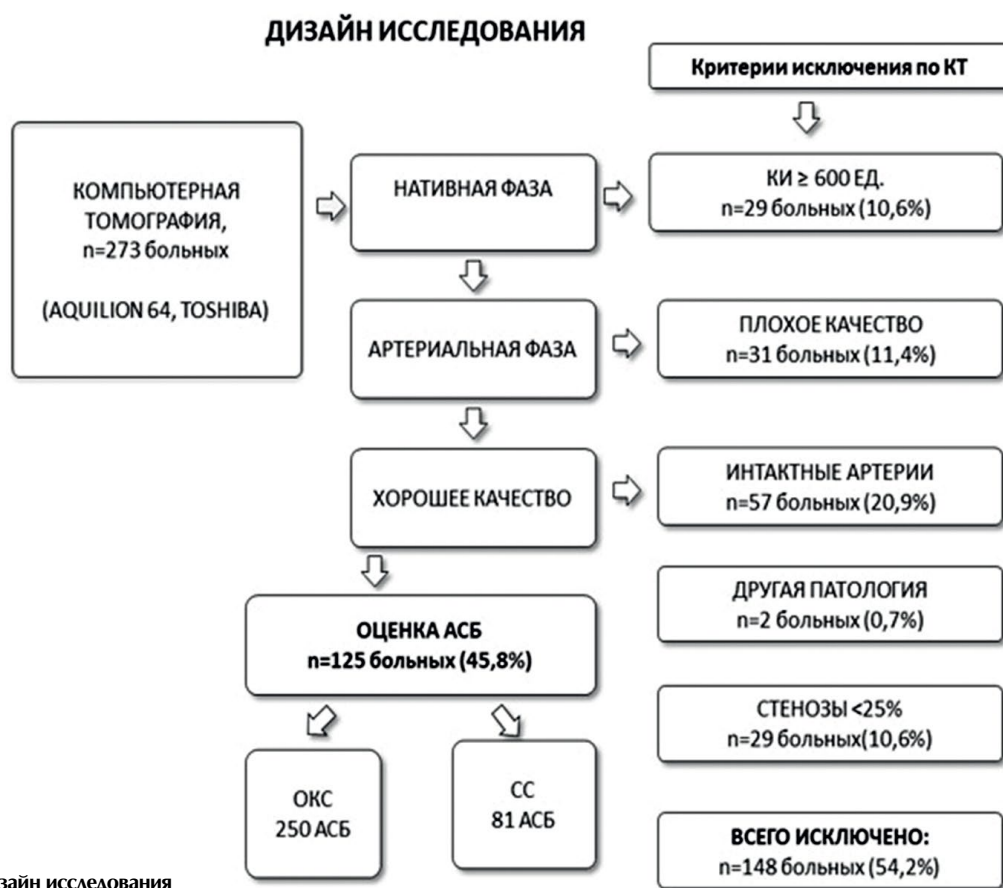


Рисунок 1. Дизайн исследования

Примечание. КИ — кальциевый индекс, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ОКС — острый коронарный синдром, СС — стабильная стенокардия

с ОКС у 40 диагностирован ОИМ без подъема сегмента ST, у 8 — ОИМ с подъемом сегмента ST, у которых не было показаний для экстренной КАГ в связи с поздними сроками поступления, у 46 диагностирована нестабильная стенокардия.

Клиническое обследование включало лабораторные исследования, в том числе определение сердечного тропонина и МВ фракции креатинфосфокиназы (КФК), регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокар-

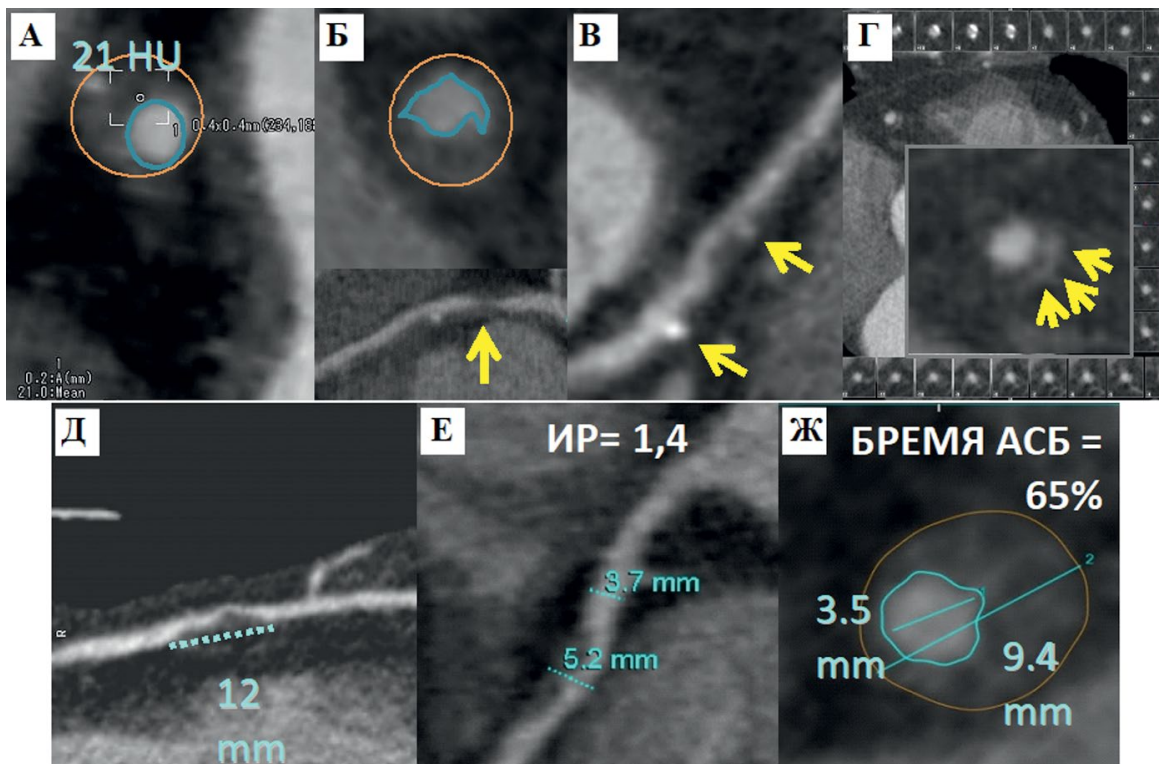


Рисунок 2. КТ-коронарография. Мультипланарные реконструкции и поперечные срезы КА в месте АСБ. КТ характеристики АСБ

Примечание. АСБ — атеросклеротическая бляшка, КА — коронарная артерия. А. Участок минимальной рентгеновской плотности (белый кружок в рамке). Б. Неровный контур АСБ (голубая кривая, уровень поперечного сечения артерии указан стрелкой). В. Точечные кальцинаты в мягкой АСБ (стрелки). Г. Симптом кольцевидного усиления (стрелки). Д. Протяженность АСБ (пунктирная линия). Е. Положительное ремоделирование артерии (указаны диаметры референтного сегмента и на уровне АСБ). Ж. Бремя АСБ (указаны общий диаметр артерии на уровне АСБ и диаметр остаточного просвета). На поперечных срезах артерии голубой линией обозначен контур АСБ, оранжевой линией — наружный контур артерии

диографию (Эхо-КГ), по показаниям — КАГ. Все исследования, включая КТ КАГ, проводились после получения информированного согласия, подписанного больным.

КТ КА выполнялась на 1–3 сутки после поступления до проведения КАГ на томографе с 64 рядами детекторов (Aquilion 64, Toshiba, Япония) с внутривенным введением неионного йодсодержащего рентгеноконтрастного препарата. Исследование включало 2 фазы: нативную (до введения контрастного препарата) и артериальную. В окончательный анализ включались только сегменты КА с хорошим качеством изображения и диаметром не менее 2 мм. При изучении продольных и поперечных срезов КА определялись типы и параметры АСБ: протяженность, контур бляшки, бремя бляшки, то есть ее площадь в % от площади артерии на поперечном срезе в месте максимального сужения [9], индекс ремоделирования (ИР), который рассчитывался по формуле: $ИР = D1/D2$, где $D1$ — диаметр по наружному контуру коронарной артерии на уровне бляшки, $D2$ — наружный диаметр референтного сегмента (ближайшего интактного сегмента артерии, расположенного проксимальнее, а при его отсутствии — дистальнее бляшки). Минимальная рентгеновская площадь бляшки определялась по минимальному значению в 5 зонах интереса размером 0,5 на 0,5 мм.

Далее приводится детальное описание основных анализируемых характеристик АСБ и признаков их нестабильности, упомянувшееся в ранее выполненной нами работе [10].

При визуальном анализе АСБ распределялись на три типа: мягкие, кальцинированные и комбинированные. При наличии в структуре

АСБ только мягкотканного компонента бляшки классифицировались как мягкие; при наличии мягкотканного компонента и кальцинатов, занимающих менее 50% объема бляшки, — как комбинированные; при наличии включений кальцинатов, занимающих 50% и более объема АСБ, — как кальцинированные [11]. Мягкотканым компонентом считался участок бляшки со значением рентгеновской плотности менее 130 HU, кальцинированным компонентом — участок со значением рентгеновской плотности равным 130 HU и более [12–13].

Анализируются следующие, ранее описанные в исследованиях КТ-признаки нестабильности бляшки. Наличие положительного ремоделирования на уровне бляшки констатировалось при $ИР \geq 1,05$ [14]. Точечные кальцинаты определялись как включения депозитов кальция диаметром менее 3 мм в мягкотканном компоненте бляшки. Кольцевидное усиление рентгеновской плотности характеризовалось наличием гиперденсного участка по периферии АСБ, рентгеновская плотность которого была выше по сравнению со смежными участками АСБ, но ниже 130 HU [15]. В тех случаях, когда по периферии бляшки определялись гиперденсные участки со значениями рентгеновской плотности более 129 HU, данный признак считался отсутствующим, а такие участки расценивались как депозиты кальция. КТ характеристики и признаки нестабильности АСБ представлены на рисунке 2.

На основании данных ЭКГ, ЭхоГК (зоны нарушения локальной сократимости), нагрузочных тестов и инвазивной КАГ определялась ССБ в артерии, кровоснабжающей зону ишемии или инфаркта миокарда (ИМ) и максимально стенозирующая ее просвет.

Статистический анализ выполнялся с использованием программы Microsoft Excel 2013 и MedCalc v. 2.7 (MedCalc Software's VAT, Бельгия).

Для количественных критериев рассчитывались значения медиан и интерквартильных размахов. При оценке межгрупповых различий использовался U-тест Манна — Уитни. При сравнении качественных показателей (частоты выявления признаков в группах) использовались методы анализа таблиц размерностью 2 x 2 с определением значимости различия по методу Фишера (Fisher) (двустороннее распределение) и частотных таблиц. Различия считались достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика групп

Клинико-демографическая характеристика групп больных представлена в **таблице 1**. Достоверные различия между группами выявлены только в количестве курильщиков ($p = 0,006$) и ранее перенесенных ИМ ($p = 0,034$).

Таблица 1. Общая характеристика больных, включенных в исследование (n = 125)

Клинические характеристики	ОКС (n = 94)	СС (n = 31)	p**
Мужской пол	72 (76,6%)	21 (67,7%)	0,348
Возраст, годы*	58 [48,5; 66,7]	62 [54; 70]	0,107
Алиментарное ожирение	25 (26,6%)	9 (29%)	0,818
Индекс массы тела, кг/м ² *	27 [25; 30]	29 [28; 31,2]	0,073
Курение	52 (55,3%)	8 (25,8%)	0,006
Отягощенный семейный анамнез	22 (23,4%)	7 (22,6%)	1,000
Артериальная гипертензия	69 (73,4%)	23 (74,2%)	1,000
Сахарный диабет*	11 (11,7%)	5 (16,1%)	0,541
Перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе	20 (21,3%)	13 (41,9%)	0,034
Повышение уровня общего холестерина	36 (38,8%)	7 (22,6%)	0,130
Уровень холестерина, ммоль/л*	5,0 [4,14; 5,68]	4,7 [4,18; 5,56]	0,645
Повышение уровня триглицеридов	12 (12,8%)	6 (19,3%)	0,383
Уровень триглицеридов, ммоль/л*	1,51 [0,96; 2,27]	1,51 [1,16; 2,45]	0,826

Примечание. ОКС — острый коронарный синдром, СС — стабильная стенокардия.* — указана медиана [нижний и верхний квартили], p** — различия считались достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$

Сравнительный анализ структуры бляшек у больных ОКС и СС

Исходя из результатов проведенного ранее нами исследования по сопоставлению данных КТ коронарографии и ВСУЗИ у больных с ОКС, выявившего наличие бляшек с признаками нестабильности не только в ССБ, но и в СНБ [16], сравнительный анализ в данном исследовании проводился между всеми АСБ у больных ОКС (n = 94) и СС (n = 31).

Для сравнения частоты выявления разных КТ типов бляшек проанализирован суммарно 331 сегмент КА: 250 АСБ у больных ОКС и 81 АСБ у больных СС. В группе больных с ОКС достоверно чаще определялись мягкие АСБ и достоверно реже — кальцинированные по сравнению с группой больных с СС (n = 127 (50,8%) и n = 26 (32,1%), $p = 0,0046$; n = 24 (9,6%) и n = 25 (30,9%), $p = 0,0011$ соответственно). Статистически значимых различий распределения комбинированных АСБ у больных ОКС и СС выявлено не было (**табл. 2**).

Таблица 2. Частота встречаемости типов АСБ у больных с ОКС и СС

Типы АСБ	ОКС (250 АСБ)	СС (81 АСБ)	p*
Мягкие	127 (50,8%)	26 (32,1%)	0,0046
Комбинированные	99 (39,6%)	30 (37,0%)	0,696
Кальцинированные	24 (9,6%)	25 (30,9%)	0,0011

Примечание. АСБ — атеросклеротическая бляшка, ОКС — острый коронарный синдром, СС — стабильная стенокардия,* — различия считались достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$

В общей группе мягких и комбинированных коронарных бляшек у больных ОКС (226 АСБ) и СС (56 АСБ) оценивались такие КТ-параметры, как протяженность, время, ИР, значение минимальной рентгеновской плотности, а также наличие КТ-признаков нестабильности бляшек (положительного ремоделирования артерии, неровности контура бляшки, точечных кальцинатов, кольцевидного усиления). Кальцинированные бляшки в анализ не включались, поскольку в бляшках этого типа определение признаков нестабильности либо невозможно, либо значительно затруднено из-за артефактов от массивных кальцинатов. Учитывая результаты проведенного нами ранее сравнительного анализа данных КТ и ВСУЗИ, также определялось наличие в АСБ «участка низкой рентгеновской плотности ≤ 46 НУ» [16]. В упомянутом исследовании сравнивалась рентгеновская плотность нестабильных и стабильных, по данным ВСУЗИ, коронарных бляшек у больных с ОКС, то есть тонкокапсульных фиброатером (ТКФА) и разорвавшихся бляшек, с одной стороны, и остальных типов АСБ — с другой. Уровень рентгеновской плотности 46 НУ оказался наиболее оптимальным разделяющим значением для дифференцировки стабильных и нестабильных бляшек, поэтому и был использован в настоящем исследовании.

Показано, что значение ИР в группе больных с ОКС было значимо выше по сравнению с группой больных с СС (1,20 [1,14; 1,32] и 1,13 [1,05; 1,25], $p = 0,0008$). Неровность контура бляшки

также определялась достоверно чаще в группе больных с ОКС (n = 170 (75%) и n = 30 (54%), p = 0,003). Напротив, среднее значение протяженности поражения было выше в группе больных со стабильной стенокардией (18 [15; 21,7] мм и 13 [9; 20] мм, p < 0,0001). Достоверных различий остальных характеристик не было (табл. 3).

Таблица 3. Сравнительный анализ особенностей строения мягких и комбинированных АСБ у больных с ОКС и СС

Характеристики бляшки	АСБ у больных с ОКС (n = 226)	АСБ у больных со СС (n = 56)	p**
Мягкие АСБ	127 (56%)	26 (46%)	0,231
Минимальная плотность мягких АСБ, НУ*	33 [19; 50]	29 [9; 56]	0,387
Комбинированные АСБ	99 (44%)	30 (54%)	0,231
Минимальная плотность комбинированных АСБ, НУ*	43 [23; 65]	42 [28; 73]	0,806
Бремя бляшки, %*	67,5 [55,0; 82,5]	65,0 [51,8; 80]	0,649
Индекс ремоделирования артерии*	1,20 [1,14; 1,32]	1,13 [1,05; 1,25]	0,0008
Положительное ремоделирование артерии	129 (57%)	37 (66%)	0,230
Неровность контура бляшки	170 (75%)	30 (54%)	0,003
Наличие точечных кальциатов	74 (33%)	19 (34%)	0,875
Наличие кольцевидного усиления	66 (29%)	16 (29%)	1,00
Наличие участка низкой рентгеновской плотности (46 НУ и менее)	147 (65%)	35 (62%)	0,756
Протяженность, мм*	13 [9; 20]	18 [15; 21,7]	< 0,0001

Примечание. АСБ — атеросклеротическая бляшка, ОКС — острый коронарный синдром, СС — стабильная стенокардия, n — количество атеросклеротических бляшек, НУ — единицы Хаунсфильда, * — указана медиана [нижний и верхний квартили], ** — различия считались достоверными при уровне статистической значимости p < 0,05

Сравнительный анализ структуры ССБ и СНБ у больных ОКС

Далее был выполнен сравнительный анализ ССБ (n = 87) и СНБ (n = 139) у всех больных с ОКС, включенных в исследование. Кальцинированные бляшки в анализ также не включались. Неровность контура определялась достоверно чаще в ССБ по сравнению с СНБ (n = 72, 83%, и n = 97, 70%, p = 0,040), бремя бляшки также было значимо выше в ССБ (90,0 [80,0; 99,0]% и 70,0 [60,0; 85,0]%, p = 0,0001), как и протяженность поражения (15 [10; 22] мм и 12 [8; 18] мм, p = 0,038). Достоверных различий остальных характеристик ССБ и СНБ в общей группе больных с ОКС выявлено не было (табл. 4).

Таблица 4. Сравнительный анализ особенностей строения ССБ и СНБ у больных с ОКС (мягкие и комбинированные АСБ)

Характеристики бляшки	ССБ у больных ОКС (n = 87)	СНБ у больных ОКС (n = 139)	p**
Мягкие АСБ	56 (64%)	71 (51%)	0,055
Минимальная плотность мягких АСБ, НУ*	30 [17; 50]	33 [20; 50]	0,498
Комбинированные АСБ	31 (36%)	68 (49%)	0,055
Минимальная плотность комбинированных АСБ, НУ*	33 [19; 53]	43 [26; 73]	0,204
Бремя бляшки, %*	90,0 [80,0; 99,0]	70,0 [60,0; 85,0]	0,0001
Индекс ремоделирования артерии*	1,21 [1,13; 1,32]	1,20 [1,14; 1,32]	0,912
Положительное ремоделирование артерии	54 (62%)	75 (54%)	0,270
Неровность контура бляшки	72 (83%)	97 (70%)	0,040
Наличие точечных кальциатов	27 (31%)	49 (35%)	0,564
Наличие кольцевидного усиления	31 (36%)	33 (24%)	0,068
Наличие участка низкой рентгеновской плотности (46 НУ и менее)	58 (67%)	82 (59%)	0,263
Протяженность, мм*	15 [10; 22]	12 [8; 18]	0,038

Примечание. АСБ — атеросклеротическая бляшка, СНБ — симптом-несвязанные бляшки, ССБ — симптом-связанные бляшки, n — количество атеросклеротических бляшек, НУ — единицы Хаунсфильда, * — указана медиана [нижний и верхний квартили], ** — различия считались достоверными при уровне статистической значимости p < 0,05

Обсуждение

Особенностью нашей работы является то, что в ней сравнивались характеристики всех АСБ (ССБ и СНБ) у больных ОКС и всех АСБ у больных СС, тогда как в ранее проведенных исследованиях сопоставлялись только симптом-связанные поражения сравниваемых групп. Вместе с тем, по данным исследований с использованием различных методов визуализации, бляшки со свойствами нестабильности у больных с ОКС могут определяться не только в симптом-связанных артериях [3, 17]. D.R. Obaid с соавт. выявили АСБ с признаками нестабильности и разрыва, по данным ВСУЗИ и КТ, не только у больных с ОКС, но и у пациентов со СС [3]. В работе А. Sato с соавт. показано, что наличие участка мягкотканного компонента с плотностью менее 30 НУ и положительное ремоделирование достоверно чаще встречаются в СНБ у пациентов с ИМ, чем у больных с СС (p < 0,01) [17]. В уже упоминавшейся нашей работе не выявлено значимых различий в распределении уязвимых по ВСУЗИ бляшек (ТКФА и АСБ с разрывом) среди ССБ по сравнению с СНБ у больных с ОКС [16].

В настоящем исследовании у больных ОКС в ССБ по сравнению с СНБ такой КТ-признак, как неровность контура, выявлялся чаще, а значение бремени бляшки было достоверно больше, что закономерно может быть следствием процессов, непосредственно приводящих к ОКС: разрыва бляшки, тромбообразования, нарастания вследствие этого степени обструкции симптом-связанной КА.

Вместе с тем по таким признакам, как наличие участков низкой плотности, точечных кальцинатов, положительного ремоделирования и значению ИР, достоверных различий между ССБ и СНБ в группе больных с ОКС выявлено не было (табл. 4). Отсутствие достоверных различий по этим показателям может быть объяснено теорией генерализации процесса дестабилизации бляшек во всем коронарном русле, которая описана ранее в работах авторов, применявших гистологические и различные инструментальные методы визуализации АСБ у больных с ОКС [18–21]. По этой причине в нашей работе сравнительный анализ структуры АСБ проводился между всеми АСБ у больных ОКС и СС.

Согласно большинству исследований, у больных с ОКС, по данным КТ, в КА преобладают мягкие и комбинированные бляшки, а у больных СС — кальцинированные [22–24]. В нашей работе у больных ОКС также достоверно чаще встречались мягкие бляшки и реже — кальцинированные, что согласуется с результатами ранее проведенных исследований.

Отличительной чертой нашей работы можно считать анализ признаков нестабильности только в комбинированных и мягких АСБ, без учета кальцинированных бляшек, поскольку в них оценка либо невозможна, либо значительно затруднена из-за артефактов от массивных кальцинатов. В сравнительный анализ был также включен определенный нами ранее признак нестабильности — «участок низкой рентгеновской плотности ≤ 46 HU» [16]. В том исследовании значение этого уровня плотности наилучшим образом разделяло нестабильные по ВСУЗИ АСБ (ТКФА и АСБ с разрывом) от других типов бляшек у больных ОКС. В настоящей работе, где исследовалась гораздо большая выборка больных с ОКС и проводилось сравнение с группой больных со СС, статистически значимых различий между группами в частоте выявления «участка низкой рентгеновской плотности ≤ 46 HU» среди мягких и комбинированных АСБ не получено. Результаты нашей работы согласуются с данными исследования D. Deu с соавт., в котором объем и бремя бляшек с низкой плотностью достоверно не различались между группами с ОКС и СС [25]. Необходимо отметить, что пороговое значение рентгеновской плотности АСБ, позволяющее отличить нестабильную бляшку с низкой плотностью и большим липидным ядром, до сих пор окончательно не определено, но в большинстве исследований используют критерий 30 HU [26–27]. В нашей работе мы не применяли критерий минимальной плотности менее 30 HU, поскольку вместо него использовали полученный у нашего контингента больных с ОКС вышеупомянутый «пограничный» критерий минимальной плотности.

По данным сравнительного анализа группы больных с ОКС и СС достоверные различия были выявлены по трем параметрам АСБ: ИР, неровности контура и протяженности поражения. Значения ИР пораженных участков были значимо

выше у больных с ОКС по сравнению с больными СС (1,20 [1,14; 1,32] и 1,13 [1,05; 1,25], $p < 0,0008$). Наши результаты совпадают с данными, полученными в отечественных и зарубежных работах [28–29]. Интересно, что в обеих группах больных преимущественно определялись АСБ с положительным ремоделированием, медианы значений ИР составили более 1,10. По данным нашего исследования, неровность контура АСБ определялась достоверно чаще в группе больных с ОКС по сравнению с больными с СС (75 и 54%, $p = 0,003$). Поскольку этот КТ-признак в зарубежных работах практически не анализировался, мы сопоставили наши данные с результатами ранее выполненного отечественного исследования. В работе Т.Н. Веселовой с соавт. было показано, что неровность контура бляшек, как с тромботическим компонентом, так и без него, также чаще определяется у больных с ОКС по сравнению с больными СС [29]. Отсутствие достоверных различий по другим признакам нестабильности между группой больных с ОКС и СС, возможно, обусловлено тем, что в нашей работе сравнивались не симптом-связанные поражения друг с другом, а общий пул бляшек у больных обеих групп.

По данным нашей работы, протяженность поражения была больше в группе больных с СС (13 [9;20] и 18 [15;21,7] мм, $p < 0,0001$). Возможно, это связано с более длительным течением атеросклеротического процесса у больных с СС.

В целом результаты нашей работы показали, что бляшки у больных с ОКС, как в симптом-связанных, так и в симптом-несвязанных сегментах КА, имеют больше признаков нестабильности, чем АСБ у пациентов с СС. Однако бляшки на разных стадиях развития, в том числе нестабильные бляшки, нередко встречаются и у пациентов со стабильным течением ишемической болезни, следствием чего может быть возникновение ОКС на фоне хронического течения ИБС.

Заключение

По данным настоящего исследования, у больных ОКС определялись достоверно большие значения бремени бляшки в ССБ по сравнению с СНБ и более частое выявление в них такого КТ-признака нестабильности, как неровность контура, что может быть следствием процессов, непосредственно приводящих к ОКС: разрыва бляшки, тромбообразования, нарастания степени обструкции в симптом-связанной КА. Вместе с тем между ССБ и СНБ отсутствовали достоверные различия значений большинства КТ характеристик АСБ, включая такие КТ признаки нестабильности, как наличие точечных кальцинатов, положительного ремоделирования в месте расположения бляшек, кольцевидного усиления плотности по периферии бляшек, минимального значения плотности и значения плотности менее 46 HU, что может быть объяснено генерализацией процесса дестабилизации бляшек во всем коронарном русле.

По данным КТ, КАГ у больных с ОКС достоверно чаще определялись мягкие АСБ и реже — кальцинированные по сравнению с больными с СС. У больных ОКС в совокупности мягких и комбинированных коронарных бляшек отмечались более высокий индекс ремоделирования КА, меньшая протяженность и более частое выявление неровности контура бляшек.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Davies MJ. The composition of coronary-artery plaques. *N Engl J Med.* 1997;336:1312–4. <https://doi.org/10.1056/NEJM199705013361809>
- Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med.* 1997;336:1276–82. <https://doi.org/10.1056/NEJM199705013361802>
- Obaid DR, Calvert PA, Brown A, Gopalan D, West NEJ, Rudd JHF, Bennett MR. Coronary CT angiography features of ruptured and high-risk atherosclerotic plaques: Correlation with intra-vascular ultrasound. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2017;11(6):455–461. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2017.09.001>
- Pontone G, Andreini D, Bartorelli AL, Bertella E, Mushtaq S, Annoni A, Formenti A, Chiappa L, Cortinovi S, Baggiano A, Conte E, Bovis F, Veglia F, Foti C, Ballerini G, Fiorentini C, Pepi M. Radiation dose and diagnostic accuracy of multidetector computed tomography for the detection of significant coronary artery stenoses: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2012;160(3):155–64. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.08.854>
- Abdulla J, Abildstrom SZ, Gotzsche O, Christensen E, Kober L, Torp-Pedersen C. 64-multislice detector computed tomography coronary angiography as potential alternative to conventional coronary angiography: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2007;28(24):3042–50. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm466>
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Writing Group on the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Katus HA, Apple FS, Lindahl B, Morrow DA, Chaitman BA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasch P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Simoons ML, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghiade M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;33(20):2551–67. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs184>
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndrome in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Clinical Practice Guidelines.* *European Heart Journal.* 2016;37(3):267–315. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>
- TaskForceMembers, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabat M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ. ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S.; Document Reviewers, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, HAMILIS M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Ryd n L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirim A, Zamorano JL. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949–3003. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs296>
- Puchner SB, Ferencik M, Maehara A, Stolzmann P, Ma S, Do S, Kauczor HU, Mintz GS, Hoffmann U, Schlett CL. Iterative Image Reconstruction Improves the Accuracy of Automated Plaque Burden Assessment in Coronary CT Angiography: A Comparison With Intravascular Ultrasound. *AJR Am J Roentgenol.* 2017;208(4):777–784. <https://doi.org/10.2214/AJR.16.17187>
- Барышева Н.А., Меркулова И.Н., Шабанова М.С., Гаман С.А., Веселова Т.Н., Сухинина Т.С., Миронов В.М., Шария М.А. Оценка состояния атеросклеротических бляшек у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Кардиология.* 2015;55(8):5–11. [Barysheva NA, Merkulova IN, Shabanova MS, Gaman SA, Veselova TN, Sukhinina TS, Mironov VM, Shariya MA. Assessment of Coronary Plaques in Patients With Acute Coronary Syndrome Without Persistent ST-Segment Elevation. *Kardiologija.* 2015;55(8):5–11. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/cardio.2015.8.5-11>
- Sarem F, Achenbach S. Coronary Plaque Characterization Using CT. *American Journal of Roentgenology.* 2015;204(3):W249–W260. <https://doi.org/10.2214/AJR.14.13760>
- Schroeder S, Kopp AF, Baumbach A, Meisner K, Kuettner A, Georg K, Ohnesorge B, Herdeg C, Claussen C, Karch KR. Noninvasive detection and evaluation of atherosclerotic coronary plaques with multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1430–1435. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01115-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01115-9)
- Hoffmann U, Moselewski F, Nieman K, Yang IK, Ferencik M, Ayaz MR, Cury RC, Abbara S, Joneidi-Jafari H, Achenbach S, Brady TJ. Noninvasive assessment of plaque morphology and composition in culprit and stable lesions in acute coronary syndrome and stable lesions in stable angina by multidetector computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(8):1655–1662. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.01.041>
- Schoenhagen P, Ziada KM, Vince DG, Nissen SE, Tuzcu EM. Arterial Remodeling and Coronary Artery Disease: The Concept of “Dilated” Versus “Obstructive” Coronary Atherosclerosis. *JACC.* 2001;38(2):297–306. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01374-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01374-2)
- Otsuka K, Fukuda S, Tanaka A, Nakanishi K, Taguchi H, Yoshikawa J, Shimada K, Yoshiyama M. Napkin-Ring Sign on Coronary CT Angiography for the Prediction of Acute Coronary Syndrome. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2013;6(4):448–457. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.09.016>
- Меркулова И.Н., Шария М.А., Шабанова М.С., Миронов В.М., Веселова Т.Н., Гаман С.А., Барышева Н.А., Шахнович Р.М., Жукова Н.А., Сухинина Т.С., Староверов И.И., Терновой С.К. Возможности компьютерной томографии в выявлении атеросклеротических бляшек «высокого риска» у больных с острым коронарным синдромом: сопоставление с внутрисосудистым ультразвуковым исследованием. *Кардиология.* 2020;60(12). [Merkulova IN, Shariya MA, Mironov VM, Shabanova MS, Veselova TN, Gaman SA, Barysheva NA, Shakhnovich RM, Zhukova NS, Sukhinina TS, Staroverov II, Ternovoy SK. Computed tomography coronary angiography possibilities in “high risk” plaque identification in patients with acute coronary syndrome: comparison with intravascular ultrasound. *Kardiologija.* 2020;60(12). (In Russ.)].
- Sato A, Ohgashi H, Nozato T, Hikita H, Tamura M, Miyazaki S, Takahashi Y, Kuwahara T, Takahashi A, Hiroe M, Aonuma K. Coronary artery spatial distribution, morphology, and composition of nonculprit coronary plaques by 64-slice computed tomographic angiography in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 105(7):930–5. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.11.028>
- Mauriello A, Sangiorgi G, Fratoni S, Palmieri G, Bonanno E, Anemona L, Schwartz RS, Spagnoli LG. Diffuse and active inflammation occurs in both vulnerable and stable plaques of the entire coronary tree: a histopathologic study of patients dying of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(10):1585–93. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.01.054>
- Asakura M, Ueda Y, Yamaguchi O, Adachi T, Hirayama A, Hori M, Kodama K. Extensive development of vulnerable plaques as a pan-coronary process in patients with myocardial infarction: An angiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1284–1288. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01135-4](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01135-4)
- van Velzen JE, Schuijff JD, de Graaf FR, Nucifora G, Pundziute G, Jukema JW, Schalij MJ, Kroft LJ, de Roos A, Reiber JHC, van der Wall EE, Bax JJ. Plaque type and composition as evaluated by MSCT angiography and invasively by VH IVUS in relation to the degree of stenosis. *Heart.* 2009;95:1990–1996. <https://doi.org/10.1136/hrt.2009.176933>
- Vergallo R, Ren X, Yonetsu T, Kato K, Uemura S, Yu B, Jia H, Abtahian F, Aguirre AD, Tian J, Hu S, Soeda T, Lee H, McNulty I, Park SJ, Jang Y, Prasad A, Lee S, Zhang S, Porto I, Biasucci LM, Crea F, Jang IK. Pancoronary plaque vulnerability in patients with acute coronary syndrome and ruptured culprit plaque: a 3-vessel optical coherence tomography study. *Am Heart J.* 2014;167(1):59–67. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.10.011>
- Ito T, Terashima M, Kaneda H, Nasu K, Matsuo H, Ehara M, Kinoshita Y, Kimura M, Tanaka N, Habara M, Katoh O, Suzuki T. Comparison of in vivo assessment of vulnerable plaque by 64-slice multislice computed tomography versus optical coherence tomography. *Am J Cardiol.* 2011;107:1270–1277. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.12.036>
- Leber AW, Knez A, White CW, Becker A, von Ziegler F, Muehling O, Becker C, Reiser M, Steinbeck G, Boekstegers P. Composition of coronary atherosclerotic plaques in patients with acute myocardial infarction and stable angina pectoris determined by contrast-enhanced multislice computed tomography. *Am J Cardiol.* 2003;91:714–718. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)03411-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)03411-2)
- Schuijff JD, Beck T, Burgstahler C, Jukema JW, Dirksen MS, de Roos A, van der Wall EE, Schroeder S, Wijns W, Bax JJ. Differences in plaque composition and distribution in stable coronary artery disease versus acute coronary syndromes: non-invasive evaluation with multi-slice computed tomography. *Acute Card Care.* 2007;9:48–53. <https://doi.org/10.1080/17482940601052648>

25. Dey D, Achenbach S, Schuhbaeck A, Pflederer T, Nakazato R, Slomka PJ, Berman DS, Marwan M. Comparison of quantitative atherosclerotic plaque burden from coronary CT angiography in patients with first acute coronary syndrome and stable coronary artery disease. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2014;8(5):368–74. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2014.07.007>
26. Motoyama S, Kondo T, Sarai M, Sugiura A, Harigaya H, Sato T, Inoue K, Okumura M, Ishii J, Anno H, Virmani R, Ozaki Y, Hishida H, Narula J. Multislice Computed Tomographic Characteristics of Coronary Lesions in Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:319–326. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.03.044>
27. Nishio M, Ueda Y, Matsuo K, Asai M, Nemoto T, Hirata A, Kashiwase K, Kodama K. Detection of disrupted plaques by coronary CT: comparison with angiography. *Heart.* 2011;97(17):1397–1402. <https://doi.org/10.1136/hrt.2011.227181>
28. Hoffmann U, Moselewski F, Nieman K, Jang IK, Ferencik M, Rahman AM, Cury RC, Abbara S, Joneidi-Jafari H, Achenbach S, Brady TJ. Noninvasive Assessment of Plaque Morphology and Composition in Culprit and Stable Lesions in Acute Coronary Syndrome and Stable Lesions in Stable Angina by Multidetector Computed Tomography. *Journal of the American College of Cardiology.* 2006;47(8):1655–1662. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.01.041>
29. Веселова Т.Н., Меркулова И.Н., Барышева Н.А., Терновой С.К., Шария М.А., Руда М.Я. Сравнение особенностей атеросклеротических бляшек в коронарных артериях у больных острым коронарным синдромом и стабильной формой ишемической болезни сердца по данным мультиспиральной компьютерной томографии. *Кардиология.* 2013;53(12):14–20. [Veselova TN, Merkulova IN, Barysheva NA, Ternovoy SK, Shariya MA, Ruda MY. Comparison of characteristics of atherosclerotic plaques in patients with acute coronary syndrome and stable ischemic heart disease: data of multispiral computed tomography. *Kardiologiya.* 2013;53(12):14–20. (In Russ.)].

Возможности ультразвукового исследования с контрастным усилением атеросклеротических бляшек в сонных артериях у больных ревматоидным артритом

О.А. ПОГОРЕЛОВА¹, О.А. ФОМИЧЕВА¹, М.И. ТРИПОТЕНЬ¹, Л.Б. КРУГЛЫЙ², Е.В. ГЕРАСИМОВА³,
Ф.Ф. ШИНГАРЕЕВА¹, Г.И. ХЕЙМЕЦ¹, Ю.А. КАРПОВ¹, Т.В. ПОПКОВА³, Т.В. БАЛАХОНОВА^{1,4}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. 3-я Черепковская 15а, Москва, 121552, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова», ул. Шукинская 1, Москва, 123182, Россия

³ ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Каширское шоссе 24, Москва, 115552, Россия

⁴ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рахмановский пер. 3, Москва, 127051, Россия

Резюме

Введение. Ревматоидный артрит (РА) ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с общей популяцией. Для понимания роли системного воспаления в развитии сердечно-сосудистых катастроф у больных РА принципиальное значение имеет концепция о сходстве патогенетических механизмов аутоиммунного воспаления и атеросклероза. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением (КУУЗИ) позволяет выявить неоваскуляризацию (НВ) атеросклеротической бляшки (АСБ), что отражает воспаление в бляшке и свидетельствует о ее нестабильности.

Материал и методы. Был обследован 21 пациент с РА (7 мужчин и 14 женщин) в возрасте 61 (58; 65) год, длительность заболевания 7 (3; 16) лет. КУУЗИ сонных артерий (СА) проводили на ультразвуковой системе Philips IU22 с линейным датчиком 3–9 МГц, с внутривенным введением контрастного препарата «Соноvue». Степень НВ бляшки оценивали как 0 — отсутствие НВ, 1 — слабая НВ, 2 — выраженная НВ, 3 — НВ при наличии пульсирующего сосуда.

Результаты. У всех больных РА была выявлена НВ бляшки сонной артерии, при этом слабая степень НВ была выявлена в 7 случаях (33,3%), выраженная степень НВ — в 14 (66,7%). При проведении корреляционного анализа по Спирмену выявлена прямая умеренная корреляция между степенью НВ и холестерином липопротеидами низкой плотности (ХС ЛПНП) ($R = 0,46$, $p = 0,04$), прямая заметная корреляция между степенью НВ и триглицеридами ($R = 0,56$, $p = 0,01$), обратная заметная корреляция между степенью НВ и холестерином липопротеидами высокой плотности ($R = -0,52$, $p = 0,02$), умеренная корреляция между НВ бляшки и длительностью РА ($R = 0,43$, $p = 0,052$), заметная корреляция между НВ и наличием специфических антител к циклическому цитруллинированному пептиду ($R = 0,57$, $p = 0,0068$). Не было выявлено взаимосвязи между степенью НВ и уровнем высокочувствительного С-реактивного белка, скоростью оседания эритроцитов, холестерином, индексом активности РА DAS28 и наличием специфических антител ревматоидного фактора IgM.

Заключение. КУУЗИ продемонстрировало наличие преимущественно высокой степени неоваскуляризации АСБ СА у пациентов с РА. КУУЗИ СА является доступным методом выявления нестабильности атеросклеротической бляшки СА у пациентов с РА с целью ранней профилактики и предотвращения сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование с контрастным усилением, неоваскуляризация, атеросклеротическая бляшка, сонные артерии, ревматоидный артрит.

Feasibility of contrast-enhanced ultrasonography for atherosclerotic plaques in carotid arteries in patients with rheumatoid arthritis

О.А. ПОГОРЕЛОВА¹, О.А. ФОМИЧЕВА¹, М.И. ТРИПОТЕНЬ¹, Л.Б. КРУГЛЫЙ², Е.В. ГЕРАСИМОВА³,
Ф.Ф. ШИНГАРЕЕВА¹, Г.И. ХЕЙМЕЦ¹, Ю.А. КАРПОВ¹, Т.В. ПОПКОВА³, Т.В. БАЛАХОНОВА^{1,4}

¹ Federal State Budget Organization «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 3rd Cherepkovskaya Str. 15a, Moscow, 121552, Russia

² Federal State Budgetary Institution «V.I. Shumakov National Medical Research Center for Transplantology and Artificial Organs», Shukinskaya Str. 1, Moscow, 123182, Russia

³ V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Kashirskoe shosse 34A, Moscow, 115522, Russia

⁴ Sechenov University, B. Pyrogovskaya Str. 6, corp.1, Moscow, 119992, Russia

Summary

Introduction. Rheumatoid arthritis (RA) is associated with an increased risk of cardiovascular disease compared to the general population. Similarity of the pathogenetic mechanisms of autoimmune inflammation and atherosclerosis is fundamentally important for understanding the role of systemic inflammation in the development of cardiovascular complications in RA. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) reveals neovascularization of an atherosclerotic plaque, which reflects inflammation in the plaque and indicates its vulnerability.

Material and methods. We examined 21 patients with RA (7 males) with the median age of 61 [58; 65] years old and the median RA duration of 7[3; 16] years. CEUS of the carotid arteries was performed with the PHILIPS IU22 ultrasound system and 3-9 MHz linear array transducer. Ultrasound contrast agent SonoVue was administered intravenously. The degree of carotid intraplaque neovascularization was visually assessed on a scale from 0 to 3. Grade 0 represented no visible neovascularization, grade 1 — limited to moderate neovascularization, grade 2 extensive appearance of neovascularization, grade 3 — presence of a pulsating arterial vessel within the plaque (Shah et al. 2007). The association between the degree of neovascularization, biochemical parameters and RA duration was assessed with the Spearman's correlation coefficient.

Results. All patients with RA were found to have carotid intraplaque neovascularization. Grade 1 of neovascularization was detected in 33.3 % of patients and grade 2 was detected in 66.7%. The degree of neovascularization was positively associated with the LDL-C level ($R = 0,46$, $p = 0,04$), and the TG level ($R = 0,56$, $p = 0,01$) and negatively associated with the HDL-C level ($R = -0,52$, $p = 0,02$). The degree of neovascularization was also associated with RA duration ($R = 0,43$, $p = 0,052$) and the presence of antibodies against cyclic citrullinated peptides (aCCP) ($R = 0,57$, $p = 0,0068$). No association was found between the degree of neovascularization and the levels of hs-CRP, ESR, cholesterol, the RA activity index DAS28 and the presence of rheumatoid factor (RF).

Conclusion. CEUS of carotid arteries demonstrated the presence of a predominantly extensive degree of carotid intraplaque neovascularization in patients with RA. CEUS of the carotid arteries is a readily accessible method for detecting plaque vulnerability and can be used for early detection and prevention of cardiovascular complications in patients with RA.

Key words: contrast-enhanced ultrasound, neovascularization, atherosclerotic plaque, carotid artery, rheumatoid arthritis.

Сведения об авторах:

Погорелова Ольга Александровна (автор, ответственный за переписку) — к. м. н., ст. научный сотрудник отдела ультразвуковых методов исследования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: pogorelova.olya@gmail.com; +7 (925) 011-01-73 (моб.), +7 (495)414-65-38 (раб.); ORCID: 0000-0001-7897-4727.

Фомичева Ольга Аркадьевна — к. м. н., научный сотрудник отдела ангиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: 0000-0002-0022-6152.

Трипотень Мария Ильинична — к. м. н., научный сотрудник отдела ультразвуковых методов исследования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: 0000-0003-4462-3894.

Круглый Лев Борисович — врач-кардиолог, отделение кардиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова»; ORCID: 0000-0002-1365-3970.

Герасимова Елена Владимировна — к. м. н., врач-ревматолог, 4-е ревматологическое отделение, ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»; ORCID: 0000-0001-5815-561X.

Шингареева Фируза Фаниловна — ординатор отдела ангиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: 0000-0003-3572-3287.

Хеймец Григорий Иосифович — к. б. н., ст. научный сотрудник отдела новых методов диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: 0000-0003-3672-1830.

Карпов Юрий Александрович — д. м. н., профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: 0000-0003-1480-0458.

Попкова Татьяна Валентиновна — д. м. н., заведующая лабораторией системных ревматических заболеваний, ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»; ORCID: 0000-0001-5793-4689.

Балахонova Татьяна Валентиновна — д. м. н., профессор, гл. научный сотрудник отдела ультразвуковых методов исследования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ИКМ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; ORCID: 0000-0002-7273-6979.

Введение

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, проявляющееся хроническим эрозивным артритом, с прогрессирующим течением и развитием серьезных осложнений, приводящих к ранней инвалидизации и уменьшению продолжительности жизни [1]. К настоящему моменту убедительно доказано, что РА ассоциируется с повышением смертности по сравнению с общей популяцией на 60%, при этом основной

причиной являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [2, 3]. Хроническое воспаление и иммунная дисрегуляция при РА являются независимыми факторами риска в развитии атеросклероза. Для понимания роли системного воспаления в развитии сердечно-сосудистых катастроф у больных РА принципиальное значение имеет концепция о сходстве патогенетических механизмов аутоиммунного воспаления и атеросклероза [4]. Примечательно, что клеточный состав атеросклеротической бляшки (АСБ) и воспалительного инфильтрата синовиальной оболочки при РА сходен

(локальное накопление моноцитов, макрофагов, Т-клеток) [5]. Результаты большинства исследований свидетельствуют о тесной корреляции атеросклероза сонных артерий (СА) и коронарных артерий (КА) с параметрами воспалительного ответа, повышении количества нестабильных АСБ у пациентов с РА [6–8]. Количество нестабильных АСБ в КА и активность воспаления в стенке КА, по данным патологоанатомического исследования, выше у больных РА по сравнению с пациентами без РА [9]. Активные воспалительные процессы, подтвержденные гистопатологическими и иммунохимическими наблюдениями, вызывают разрыв бляшки и острые тромботические события, приводящие к окклюзии сосудов и клиническим явлениям, таким как острый инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт [10].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) с контрастным усилением является простым в исполнении, неинвазивным и высокоинформативным методом исследования АСБ для определения нового ультразвукового признака нестабильной атеромы — неоваскуляризации (НВ) бляшки [11]. Наличие НВ, по данным контрастного УЗИ, отражает воспаление в бляшке, свидетельствуя о ее нестабильности [12, 13], и может быть использовано в прогнозировании неблагоприятных сосудисто-мозговых событий, определении активности воспалительного процесса и оценке эффективности терапии [14, 15]. Согласно рекомендациям EFSUMB по клиническому внепеченочному применению ультразвука с контрастным усилением, пересмотр 2017 года [16], выявление НВ бляшек в СА как маркера нестабильности бляшки рекомендовано с высоким уровнем доказательности (уровень доказательности LoE 1b, уровень рекомендаций GoR В, строгий консенсус (20/0/0, 100%). Кроме того, CEUS может быть дополнительным инструментом в диагностике воспалительных заболеваний крупных сосудов и брюшной аорты (LoE 5, GoR С), твердый консенсус (17/0/2, 100%). В современной литературе отсутствуют данные об определении НВ АСБ СА как возможного маркера воспалительного процесса у пациентов с РА.

Цель исследования — оценка возможностей применения УЗИ с контрастным усилением АСБ в СА у больных РА.

Материал и методы

Работа выполнена в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ совместно с ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБУ НМИЦ кардиологии МЗ РФ и ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании и информированное согласие на проведение УЗИ СА с контрастным усилением.

Исследование было одномоментным, обследован 21 больной РА, с достоверным диагнозом РА, установленным согласно критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 года, обследованных и наблюдававшихся в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», из них 7 мужчин, 14 женщин в возрасте от 48 до 75 лет, медиана 61 (58; 65) лет, длительность заболевания от 1 до 39 лет, медиана 7 (3; 16) лет. Клиническая характеристика пациентов представлена в **таблице 1**.

Критерии включения больных РА: мужчины и женщины в возрасте от 35 до 75 лет длительностью заболевания более 1 года, с низкой и умеренной степенью активности РА, с факторами риска развития ССЗ и с клиническим подозрением на ишемическую болезнь сердца (ИБС) (наличие болевых ощущений в грудной клетке или одышки при физической нагрузке и/или указание в анамнезе на предшествующий ИМ) и наличием атеросклеротических бляшек в СА.

В исследование не включались лица старше 75 лет с острым коронарным синдромом (ОКС) и 3 месяца после него, острой сердечной недостаточностью, а также имеющие хроническую сердечную недостаточность (ХСН) III–IV функционального класса по NYHA, ИМ давностью до 3 месяцев, клинически значимые пороки сердца, атриовентрикулярные блокады II и III степени и другие жизнеугрожающие аритмии, тяжелые хронические заболевания (онкологические, почечную и печеночную недостаточности).

При включении в исследование в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ всем больным РА проведено клинико-инструментальное обследование, согласно Европейским методическим рекомендациям по лечению стабильной ишемической болезни сердца 2013 года, по показаниям выполнена коронароангиография (КАГ). Обследование включало клинический осмотр, сбор анамнеза, определение лабораторных показателей, таких как холестерин (ХС), холестерин липопротеиды высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеиды низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицериды (ТГ), концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) в сыворотке крови, скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Оценивались такие факторы риска развития ССЗ, как возраст, артериальная гипертензия (АГ), курение, отягощенная наследственность по ССЗ, сахарный диабет (СД), дислипидемия. Активность РА определяли по индексу DAS28 по методике J.S. Smolen с соавт. (2003 г.) в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». Определение специфических антител — ревматоидного фактора (РФ) IgM нефелометрическим методом и АЦЦП методом иммунофлюоресцентного анализа с использованием в качестве антигена синтетических циклических цитруллинированных пептидов второго и третьего поколения всем больным РА проводилось в клинико-диагностическом лабораторном отделении ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой».

Пациенты с РА получали противоревматические препараты: базисные противовоспалительные препараты (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин, гидроксихлорохин), глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты, 62% больных получали терапию статинами.

В отделе ультразвуковых методов исследований ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ всем больным было проведено стандартное исследование экстракраниального отдела брахицефальных артерий и исследования СА с контрастным усилением.

УЗИ СА проводили на системе Philips IU 22 (Philips, Нидерланды) с линейным датчиком с частотой 3–9 МГц по стандартной методике для определения наличия, степени выраженности атеросклеротического процесса, оценки структуры и поверхности АСБ СА. АСБ считали структуру, выступающую в просвет артерии на 0,5 мм, или 50%, по сравнению с вели-

чиной толщины комплекса «интима — медиа» прилегающих участков стенки сосуда, или структуру, выступающую в просвет сосуда более чем на 1,5 мм, измеренную как расстояние от границы раздела адвентиция — медиа до границы раздела интима — просвет сосуда [17]. Выраженность стенозирования СА определяли в соответствии с критериями ECST — отношение исходного интерадвентициального диаметра артерии в месте стеноза к диаметру просвета артерии в месте стеноза, выраженное в процентах. Количество АСБ определяли как суммарное количество всех бляшек в 6 сегментах: на протяжении обеих общих сонных артерий (ОСА), бифуркаций ОСА и внутренних СА. Максимальный стеноз определяли как максимальное значение из значений стенозов, полученных в 6 сегментах у каждого пациента. АСБ считали гетерогенной, если экзогенность более чем 10% размера бляшки отличалась от экзогенности остальной бляшки на два или более типа экзогенности. Неровная поверхность определялась как наличие углублений на поверхности бляшки более или равно 0,4 мм, включая кратерообразные углубления более или равно 2,0 мм (изъязвления поверхности бляшки) [18]. Наличие кальциноза в бляшке оценивали как выявление локального кальциноза в виде небольших гиперэхогенных участков в теле бляшки с ультразвуковой тенью и наличие преимущественно кальцинированной АСБ. Слоистую структуру бляшки определяли как наличие дополнительных гиперэхогенных отражений линейной формы в изображении тела бляшки, параллельных границе раздела медиа — адвентиция стенки сосуда [19].

УЗИ СА с контрастным усилением проводили на ультразвуковой системе Philips IU 22 (Philips, Нидерланды) с линейным датчиком с частотой 3–9 МГц при использовании специального режима для контрастных исследований с низким значением механического индекса. Для введения контрастного препарата пациенту устанавливали катетер в периферическую вену. Внутривенно вводили от 1,2 до 2,4 мл контрастного препарата "Соноvue", растворенного в 5 мл физиологического раствора с последующим введением 10 мл физиологического раствора. Запись видеоролика в формате DICOM начинали от момента введения препарата на протяжении 120 сек, пока контрастный препарат находится в зоне интереса. При анализе контрастного УЗИ оценивали наличие, степень выраженности, локализацию, однородность накопления контрастного препарата в АСБ, состояние поверхности АСБ. НВ бляшки определялась как наличие подвижных ярких точек в проекции АСБ. Степень НВ бляшки оценивали по следующим градациям F. Shah et al. 2007 [20]: 0 — отсутствие НВ бляшки, 1 — слабая НВ, 2 — выраженная НВ, 3 — при наличии пульсирующего сосуда (формирование устойчивой линейной структуры из движущихся микропузырьков) в изображении бляшки. Временем начала исследования считали момент болюсного введения ультразвукового контрастного препарата в периферическую вену. Промежуток между введениями контрастного препарата при необходимости исследования двух зон интереса составил 10 минут, максимальная суммарная доза препарата у одного пациента составила 3,6 мл. Исследование проводили в соответствии с рекомендациями EFSUMB по клиническому внепеченочному применению ультразвука с контрастным усилением (2011, 2017) и инструкцией производителя [16]. В течение 30 минут после исследования пациент наблюдался в кабинете УЗИ до перехода в палату.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ревматоидным артритом

Показатели	РА (n = 21)
Возраст, лет	61 (58; 65)
Пол (мужчины), n (%)	7 (33,3)
Артериальная гипертония, n (%)	18 (85,7)
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	9 (45)
Дислипидемия, n (%)	21 (100)
Курение, n (%)	9 (45)
Наличие атеросклероза КА, n (%)	7 (38,9)
ХС, ммоль/л	5,17 (4,66; 6,36)
ТГ, ммоль/л	1,32 (1,02; 1,59)
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,99 (2,23; 3,97)
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,42 (1,09; 1,76)
вЧСРБ, мг/л	5,7 (0,8; 19,4)
СОЭ, мм/ч	24 (12; 35)
Индекс DAS28, баллы	3,98 (3,2; 4,8)
Длительность РА, годы	7 (3; 16)
Позитивность по РФ IgM, n (%)	16 (80)
Позитивность по АЦЦП, n (%)	13 (65)
Статины, n (%)	13 (61,9)

Примечание. Данные в таблице представлены как медиана (25; 75 перцентиль), n (%)

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, КА — коронарные артерии, ХС — холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛПНП — холестерин липопротеиды низкой плотности, ХС ЛПВП — холестерин липопротеиды высокой плотности, вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, РА — ревматоидный артрит, РФ — ревматоидный фактор, АЦЦП — антитела к циклическому цитрулинированному пептиду

Статистический анализ данных проводили с использованием методов непараметрической статистики. Данные представлены в виде медианы, 25-й и 75-й перцентили, минимального и максимального значения. Частота выявления признака представлена в виде абсолютного (n) и относительного значения (%). При сравнении количественных величин между подгруппами использовали непараметрический параметр Манна — Уитни (U-критерий). Анализ взаимосвязей между признаками выполняли с помощью метода ранговой корреляции Спирмена в соответствии с соотношением Чэддока [21]. Анализ сопряженности качественных признаков в группах проводится с помощью точного критерия Фишера. Величину уровня значимости p принимали равной 0,05.

Результаты

По результатам ультразвукового исследования СА среднее количество АСБ в сонных артериях составило 4,0 (2; 5) (от 2 до 6), максимальный стеноз составил 40 (35; 50) %, изменялся от 25 до 100 (у одного больного выявлена окклюзия ВСА), суммарный стеноз 120 (90; 155) (от 45 до 205) %. У пациентов с РА преобладали стенозы менее 50%, у двоих больных были выявлены стенозы более 70% (табл. 2). Анализ морфологической структуры бляшки в серой шкале (табл. 3) показал преобладание АСБ, имеющих гомогенную структуру (59,1%), АСБ с гетерогенной структурой составили 40,9%. Количество АСБ с наличием кальциноза состави-

ло 34,6%, с наличием гипоехогенного компонента составило 9%, АСБ с неровной поверхностью (включая изъязвления поверхности более 2,0 мм) — 13,6%. Наличие дополнительных ультразвуковых критериев структуры бляшки в серой шкале, таких как наличие мурального роста (или положительного ремоделирования) и слоистой структуры бляшки составило 13,6% и 13,6% соответственно.

Таблица 2. Выраженность атеросклеротических изменений сонных артерий у больных с ревматоидным артритом

Показатели	РА (n = 21 чел.)
Среднее количество АСБ (по 6 сегментам)	4 (3; 5) от 2 до 6
Максимальный стеноз, %	40 (35; 50) от 25 до 100
Суммарный стеноз, %	120 (90; 155) (от 45 до 205)
Стенозы > 50%	28,6 (6 из 21)
Стенозы > 70%	9,5 (2 из 21)

Примечание. РА – ревматоидный артрит, АСБ – атеросклеротическая бляшка

Таблица 3. Ультразвуковые признаки морфологической структуры бляшки в В-режиме у пациентов с ревматоидным артритом

Показатели	РА (n = 22 АСБ)
Гетерогенная структура АСБ	40,9% (9 из 22)
Гомогенная структура АСБ	59,1% (13 из 22)
Гипоехогенный компонент	9% (2 из 22)
Неровная поверхность (включая кратеры ≥ 2,0 мм)	13,6% (3 из 22)
Изъязвленная поверхность (кратеры ≥ 2,0 мм)	4,5% (1 из 22)
Кальциноз	34,6% (8 из 22)
Слоистая структура АСБ	13,6% (3 из 22)

Примечание. РА — ревматоидный артрит, АСБ — атеросклеротическая бляшка

УЗИ СА было выполнено 21 пациенту, всего было исследовано 22 АСБ (у одного пациента исследованы две СА). В одном случае данные о НВ бляшки были недостоверны из-за плохой визуализации, в анализ были включены результаты исследования 21 АСБ. На 13-й (12; 15) секунде после введения контрастного препарата отмечалось контрастирование просвета сосуда с четкой визуализацией границы раздела внутренняя стенка — просвет сосуда. Начиная с 20-й (15; 23) секунды наблюдалось появление и прогрессивное увеличение количества подвижных ярких точек, диффузно расположенных в АСБ и сосудистой стенке. У всех больных с РА была выявлена НВ бляшки исследуемого сегмента сонной артерии, при этом слабая степень НВ 1 была выявлена у 7 больных, что составило 33,3% (рис. 1), выраженная степень НВ 2 — у 14 больных, что составило 66,7% (рис. 2). Анализ поверхности АСБ в режиме контрастного усиления показал увеличение размеров кратеров АСБ в двух случаях и выявление новых двух случаев неровной поверхности бляшки глубиной 1,1–1,3 мм и 1,0–1,1 мм, не визуализируемых при стандартном УЗИ (рис. 3). Частота выявления признака неровной поверхно-

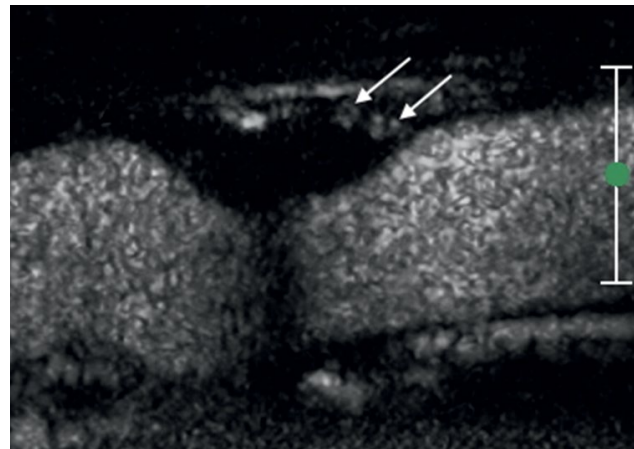


Рисунок 1. Гетерогенная АСБ преимущественно низкой эхогенности с единичным кальцинозом в области бифуркации левой общей сонной артерии в режиме контрастного усиления. Отмечается выраженная неоваскуляризация восходящего плеча АСБ и отсутствие неоваскуляризации в средней части и нисходящем плече АСБ, указана стрелками (степень неоваскуляризации 1)

Примечание. АСБ – атеросклеротическая бляшка

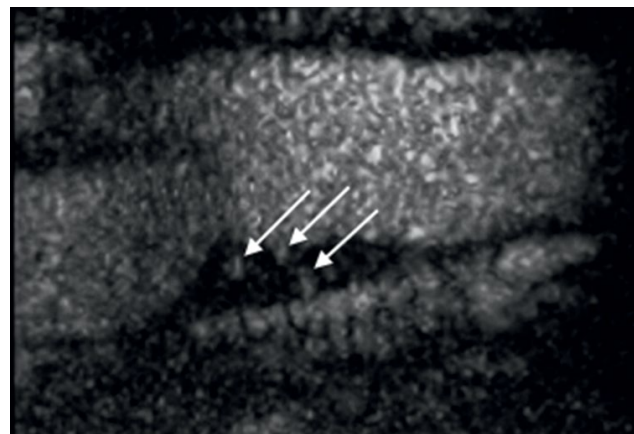


Рисунок 2. Гомогенная средней эхогенности АСБ в области бифуркации правой общей сонной артерии в режиме контрастного усиления. Отмечается выраженная неоваскуляризация в пределах всей АСБ, указана стрелками (степень неоваскуляризации 2)

Примечание. АСБ – атеросклеротическая бляшка

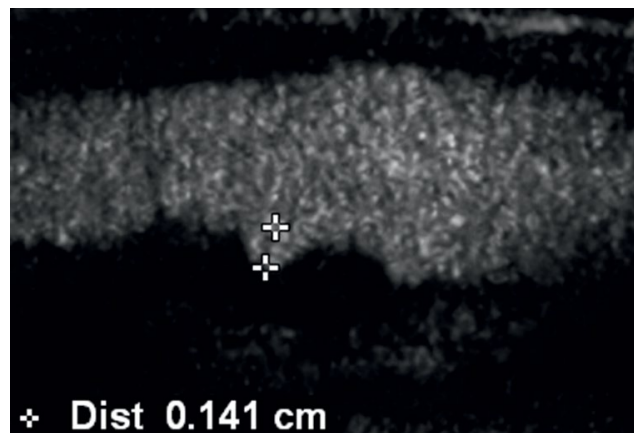


Рисунок 3. Гетерогенная атеросклеротическая бляшка в области бифуркации левой общей сонной артерии с наличием неровной поверхности в режиме контрастного усиления (наличие кратера глубиной 1,4 мм)

сти бляшки, таким образом, увеличилась с 13,6% до 22,7% случаев ($p = \text{нд}$).

При сравнении подгрупп больных со слабой и выраженной степенью НВ были получены статистически значимые различия значений ХС ЛПНП, ТГ и ХС ЛПВП (табл. 4, рис. 4). При проведении корреляционного анализа по Спирмену выявлена прямая умеренная корреляция между степенью НВ и ХС ЛПНП ($R = 0,46$, $p = 0,04$), прямая заметная корреляция между степенью НВ и ТГ ($R = 0,56$, $p = 0,01$), обратная заметная корреляция между степенью НВ и ХС ЛПВП ($R = -0,52$, $p = 0,02$). Также была выявлена умеренная корреляционная зависимость между НВ бляшки и длительностью РА ($R = 0,43$, $p = 0,052$). В подгруппе выраженной НВ бляшки длительность РА была выше и составила 12 (7; 20) лет по сравнению с больными со слабой НВ бляшки, у которых длительность заболевания составила 3 (3; 10) лет ($p = 0,055$, тенденция к достоверности, рис. 5). Была выявлена заметная статистически значимая корреляционная зависимость между НВ и наличием специфических антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) ($R = 0,57$, $p = 0,0068$). Как видно из таблицы 5, в подгруппе больных, серопозитивных по АЦЦП, частота выявления выраженной степени НВ была достоверно выше ($p = 0,0173$ при сравнении с помощью точного критерия Фишера). Не было выявлено взаимосвязи между степенью НВ и уровнем вч-СРБ, СОЭ, общего ХС плазмы крови, индексом активности РА DAS28 и наличием специфических антител РФ IgM.

Таблица 4. Характеристика больных ревматоидным артритом со слабой и выраженной неоваскуляризацией бляшки по данным ультразвукового исследования с контрастным усилением

Показатели	Степень НВ1 (n = 7)	Степень НВ2 (n = 14)	P
Возраст	61 (58; 73)	62 (61; 65)	0,881
Длительность РА, лет	3 (3; 10)	12 (7; 20)	0,055
DAS 28	4,68 (3,2; 5,05)	3,98 (3,3; 4,8)	0,709
ХС, ммоль/л	4,77 (4,2; 5,69)	5,46 (4,66; 6,41)	0,272
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,89 (1,29; 2,11)	1,17 (1,07; 1,47)	0,028
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,23 (2; 2,98)	3,62 (2,73; 4,1)	0,044
ТГ, ммоль/л	0,98 (0,77; 1,11)	1,5 (1,23; 1,62)	0,018
СОЭ, мм/час	24 (12; 35)	27 (17; 35)	0,606
вчСРБ, мг/дл	5,75 (4,1; 6,8)	5,7 (0,8; 19,4)	0,758

Примечание. Данные в таблице представлены как медиана (25; 75 процентиль)

РА – ревматоидный артрит, ХС – холестерин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеиды высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеиды низкой плотности, ТГ – триглицериды, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

Таблица 5. Соотношение уровня специфических АЦЦП и степени выраженности неоваскуляризации бляшки у пациентов с ревматоидным артритом

Показатели	Степень НВ 1 (n = 7)	Степень НВ 2 (n = 14)
Негативность по АЦЦП, n (%)	5 (71,42)	2 (28,6)
Позитивность по АЦЦП, n (%)	2 (14,3)	12 (85,7)

Примечание. Анализ сопряженности признака проводили с помощью точного критерия Фишера, $p = 0,0173$

АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

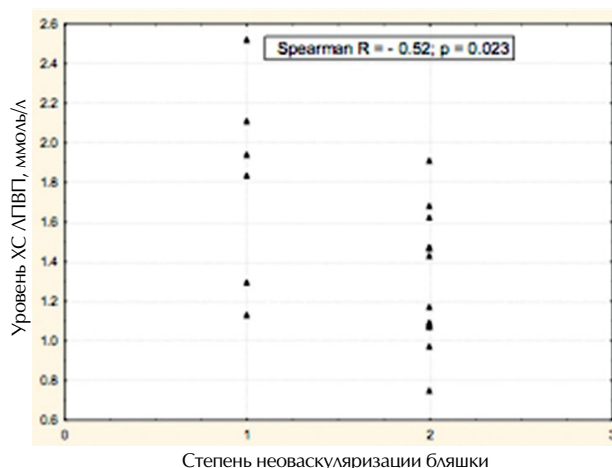
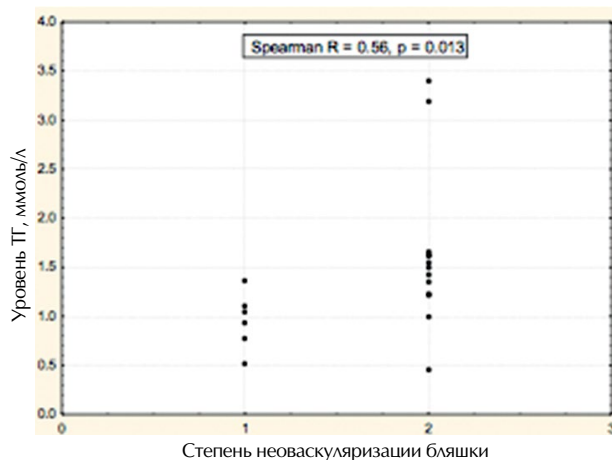
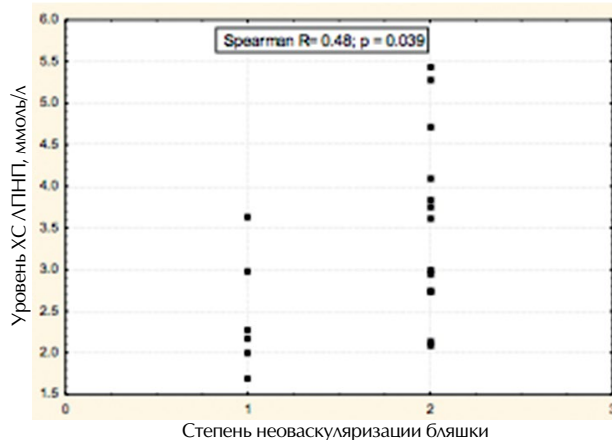


Рисунок 4. Взаимосвязь степени неоваскуляризации атеросклеротической бляшки по данным ультразвукового исследования сонных артерий с контрастным усилением и показателей липидного обмена (ХС ЛПНП, ТГ, ХС ЛПВП) у пациентов с ревматоидным артритом (1 — слабая степень неоваскуляризации, 2 – выраженная степень неоваскуляризации)
Примечание: ХС ЛПНП – холестерин липопротеиды низкой плотности, ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП – холестерин липопротеиды высокой плотности

Обсуждение

У пациентов с РА для оценки наличия и степени выраженности атеросклеротического процесса традиционно используется стандартное УЗИ. Это помогает улучшить классификацию риска ССЗ у больных с РА, которые имеют повышенный риск ССЗ по сравнению с общей популяцией [22, 23]. В отличие от стандартно-

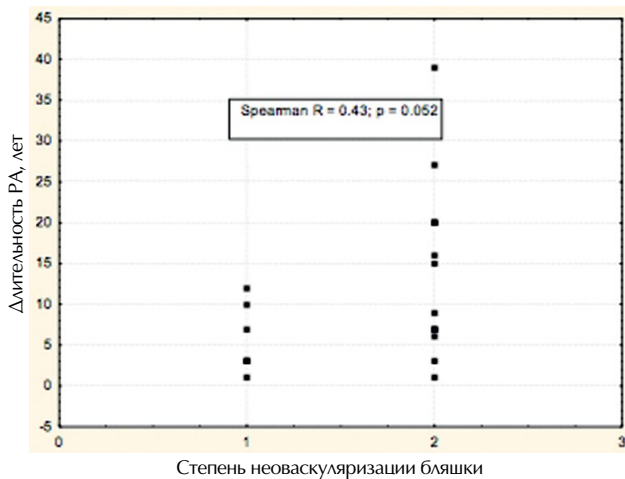


Рисунок 5. Взаимосвязь степени неоваскуляризации атеросклеротической бляшки по данным ультразвукового исследования сонных артерий с контрастным усилением и длительности заболевания у пациентов с ревматоидным артритом (коэффициент корреляции Спирмена $R = 0,43$, $p = 0,052$, 1 — слабая степень неоваскуляризации, 2 — выраженная степень неоваскуляризации).

го ультразвукового исследования УЗИ с контрастным усилением способствует улучшению визуализации границы раздела «стенка артерии — просвет сосуда», повышая точность определения степени стеноза, увеличивает возможность выявления изъязвления поверхности бляшки, а также позволяет выявлять патологические неососуды в теле бляшки, что указывает на ее нестабильность, ассоциированную с воспалением. Наличие НВ АСБ в СА, по данным контрастного УЗИ, является предиктором развития ишемических цереброваскулярных и сердечно-сосудистых событий у пациентов с каротидным АС независимо от степени стеноза СА и других факторов риска ССЗ [24, 25]. В систематическом обзоре A.F.L Schinkel с соавт. (2019) было представлено 52 исследования, включающих в общей сложности 4660 пациента (средний возраст 66 лет, 71% мужчины), которым выполняли УЗИ с контрастным усилением для оценки НВ внутри бляшки [26]. В 16 из 17 работ, где была выполнена каротидная эндартерэктомия СА, было показано, что бляшки, имеющие высокую степень НВ, имеют повышенную плотность микрососудов, подтвержденную данными гистологического исследования АСБ.

В доступной литературе отсутствовали данные о результатах контрастных УЗИ СА у пациентов с РА. УЗИ с контрастным усилением наиболее часто применяется у пациентов с РА при оценке синовиальной перфузии, обеспечивая хорошее изображение очень мелких синовиальных сосудов, а также количественную оценку воспаления суставов путем анализа кривых «интенсивность — время накопления контрастного препарата» [27]. Небольшое число публикаций посвящено исследованию состояния стенки аорты и ветвей дуги аорты методом контрастного УЗИ при ревматических заболеваниях, таких как неспецифический аортоартериит (НАА) и гигантоклеточный артериит [28–30]. В исследовании Y. Wang с соавт. (2020) была выявлена связь степени НВ по данным УЗИ с контрастным усилением и активностью НАА. ROC-анализ показал, что площадь под кривой составила ROC (AUC) 0,872 (95% ДИ 0,785–0,959, $p < 0,01$), что свидетельствует о хорошей диагностической точности контрастного УЗИ в выявлении пациентов в активной фазе заболевания [28]. В другом исследовании

G. Germano с соавт. (2017) сравнивали возможности позитронно-эмиссионной томографии и компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) и УЗИ с контрастным усилением и продемонстрировали высокую чувствительность (100%) и специфичность (92%) ультразвукового метода в диагностике воспаления сосудистой стенки у пациентов с большими сосудистыми васкулитами — НАА и гигантоклеточный артериит с поражением крупных сосудов. Выявленная неоваскуляризация при контрастном УЗИ и активное накопление 18F-ФДГ в сосудах были значительно более частыми при активной стадии заболевания по сравнению с неактивной ($p = 0,001$ и $p = 0,002$ соответственно) [29]. Системное воспаление в сосудистой стенке, характерное для РА, создает предпосылки для ускоренного развития атеросклероза КА и СА [4, 31].

В своем исследовании мы попытались оценить возможности применения метода УЗИ с контрастным усилением при обследовании больных РА и оценить взаимосвязь степени НВ бляшки СА как маркера ее нестабильности с воспалительными маркерами плазмы крови, липидными показателями, длительностью и активностью заболевания.

По результатам проведенного исследования у всех больных с РА была выявлена НВ бляшки СА, при этом у большинства больных была выявлена выраженная степень НВ (66,7%), что свидетельствует о нестабильности АСБ в СА у больных с РА. В нашем исследовании не было получено взаимосвязи степени НВ СА и маркеров воспаления вЧСРБ, СОЭ, а также индекса активности РА DAS 28. Это связано с тем, что включенные в исследование пациенты имели низкую или умеренную активность воспалительного процесса на фоне адекватной противоревматической терапии — индекс DAS 28 в среднем составил 3,98 (3,2; 4,8) при разделении на подгруппы со слабой и выраженной НВ бляшки индекс DAS 28 также показывал умеренную активность. Результаты исследования L. Ma с соавт. (2019) продемонстрировали, что НВ сосудистой стенки может сохраняться на высоком уровне даже через три месяца от начала противовоспалительной терапии у пациентов с НАА в период достижения пациентом клинической ремиссии с низкими уровнями СРБ и СОЭ [30]. Авторы делают вывод о большей чувствительности контрастного УЗИ в выявлении активности заболевания по сравнению с показателями острой фазы и возможности его использования как альтернативного метода для оценки активности заболевания.

В то же время в нашей работе была выявлена положительная взаимосвязь степени НВ бляшки и уровня АЦЦП. 85,7% больных в подгруппе серопозитивных по АЦЦП имели выраженную степень НВ, что говорит о нестабильности бляшки в СА у данных пациентов. Учитывая то, что наличие данных антител является более специфическим для РА, чем Ig RF, можно говорить о выраженной связи признака нестабильности бляшки и активности заболевания. Принимая во внимание, что АЦЦП выявляются при быстропрогрессирующих формах заболевания и эрозийном поражении тканей, на основании чего составляются прогноз и план терапии, направленной на снижение вероятности деформаций, анкилозов, изучение данной взаимосвязи представляется перспективным.

Полученная нами зависимость между НВ бляшки и длительностью РА показала большую длительность заболевания 12 (7; 20) лет у пациентов с высокой НВ по сравнению с больными со слабой НВ бляшки, у которых длительность заболевания составила 3 (3; 10) года. Известно, что длительность болезни обуславливает прогрессирование атеросклеротического процесса у пациентов с

РА и в сочетании с факторами риска ССЗ имеет значение в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов РА [32, 33]. При активном и длительном течении РА более 14 лет показана высокая распространенность атеросклероза СА [7].

Согласно мнению международных экспертов о контрастных УЗИ периферических артерий и аорты, одной из основных областей применения УЗИ с контрастным усилением при исследовании СА является повышение точности выявления изъязвления поверхности АСБ за счет улучшения визуализации границы раздела «стенка артерии — просвет сосуда» в режиме контрастного усиления [16]. Изъязвление поверхности бляшки является одним из маркеров ее нестабильности и играет важную роль в оценке прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Было показано, что УЗИ с контрастным усилением имеет хорошую диагностическую точность в выявлении неровной поверхности бляшки по сравнению с традиционным УЗИ [34]. Исследование О. Hamada с соавт. (2016) гистологически подтвердило изъязвления бляшек, оцененные с помощью УЗИ с контрастным усилением, у 45 пациентов, перенесших каротидную эндартерэктомию. Авторы показали, что измерение неровной поверхности при контрастном УЗИ может позволить точно и с высокой чувствительностью определить разрыв фиброзной капсулы [35]. При исследовании больных РА частота выявления признака неровной поверхности бляшки в нашей работе увеличилась с 13,6% до 22,7% случаев ($p = \text{нд}$) при использовании контрастного усиления. Кроме того, применение контрастного препарата позволило выявить новые случаи неровной поверхности бляшки величиной от 1,0 до 1,3 мм, не визуализируемые при стандартном УЗИ.

В ходе нашего исследования была выявлена статистически значимая зависимость между степенью НВ и уровнями липидов

плазмы крови. Ангиогенез в бляшках может быть вызван гипоксией и воспалением [36, 37] и свидетельствовать о прогрессирующей атеросклеротического процесса при РА. Существуют работы, доказывающие влияние терапии статинами на неангиогенез бляшек, при котором происходит уменьшение НВ АСБ по данным контрастного УЗИ на фоне гиполипидемической терапии [38]. В нашем исследовании в подгруппе пациентов РА с выраженной НВ бляшки большинство пациентов не достигали целевых уровней липидов (в соответствии с российскими рекомендациями по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения АС). Низкая приверженность лечению статинами у наших пациентов может объяснять выявленную зависимость.

Заключение

УЗИ с контрастным усилением продемонстрировало наличие преимущественно высокой степени НВ АСБ у пациентов с РА. Выявлена положительная зависимость степени НВ от длительности течения РА и уровня специфических АЦЦП, уровня липидов плазмы крови. Таким образом, УЗИ СА с контрастным усилением является доступным методом выявления нестабильности АСБ СА у пациентов с РА с целью ранней профилактики и предотвращения сердечно-сосудистых осложнений. Перспективными направлениями развития метода УЗИ с контрастным усилением являются оценка влияния патогенетической терапии РА на стабильность АСБ и таргетный ультразвук с использованием контрастных пузырьков в качестве транспортных средств для доставки терапевтических агентов в область патологических изменений.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. Под ред. Насонова Е.Л., Насоновой В.А. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008: 290–331. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Revmatoidnyj artrit. Pod red. Nasonova EL, Nasonovoj VA. Revmatologija. Nacional'noe rukovodstvo. Moskva: GEOTAR-Media. 2008: 290–331. (In Russ.)].
- Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Tureson C, O'Fallon WM, Matteson EL. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum.* 2003;48:54–58. <https://doi.org/10.1002/art.10705>
- Meune C, Touz E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:1309–1313. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep252>
- Nguyen MT, Fernando S, Schwarz N, Tan JT, Bursill CA, Psaltis PJJ. Inflammation as a Therapeutic Target in Atherosclerosis. *Clin Med.* 2019;26;8(8):1109. <https://doi.org/10.3390/jcm8081109>
- Full LE, Ruisanchez C, Monaco C. The inextricable link between atherosclerosis and prototypical inflammatory diseases rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(2):217. <http://doi.org/10.1186/ar2631>
- Semb AG, Rollefstad S, Provan SA, Kvien TK, Strandén E, Olsen IC, Hisdal J. Carotid plaque characteristics and disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2013 Apr;40(4):359–68. <https://doi.org/10.3899/jrheum.120621>
- Pope JE, Nevskaya T, Barra L, Parra G. Carotid Artery Atherosclerosis in Patients with Active Rheumatoid Arthritis: Predictors of Plaque Occurrence and Progression Over 24 Weeks. *Open Rheumatol J.* 2016;10:49–59. <https://doi.org/10.2174/1874312901610010049>
- Герасимова Е.В., Попкова Т.В., Новикова Д.С., Круглый Л.Б., Фомичева О.А., Карпов Ю.А., Насонов Е.Л. Факторы риска развития стеноза коронарных артерий у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):628–633. [Gerasimova EV, Popkova TV, Novikova DS, Fomicheva OA, Karpov YuA, Nasonov EL. Risk factors of coronary artery stenosis in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(6):628–633. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-628-633>
- Aubry MC, Maradit-Kremers H, Reinalda MS, Crowson CS, Edwards WD, Gabriel SE. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34(5):937–42.
- Blum A, Adawi M. Rheumatoid arthritis (RA) and cardiovascular disease. *Autoimmun Rev.* 2019;18(7):679–690. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.05.005>
- Coli S, Magnoni M, Sangiorgi G, Marocco-Trischitta MM, Melisurgo G, Mauriello A, Spagnoli L, Chiesa R, Cianflone D, Maseri A. Contrast-enhanced ultrasound imaging of intraplaque neovascularization in carotid arteries: correlation with histology and plaque echogenicity. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:223–230. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.02.082>
- David R, Owen DR, Shalhoub J, Miller S, Gauthier T, Doryforou O, Davies AH, Leen ELS. Inflammation within carotid atherosclerotic plaque: assessment with late-phase contrast-enhanced US. *Radiology.* 2010;255:638–644. <https://doi.org/10.1148/radiol.10091365>
- Shalhoub J, Monaco C, Owen DRJ, Gauthier T, Thapar A, Leen ELS., Davies AH. Late-phase contrast-enhanced ultrasound reflects biological features of instability in human carotid atherosclerosis. *Stroke.* 2011;42:3634–3636. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.111.631200>
- Nakamura J, Nakamura T, Deyama J, Fujioka D, Kawabata K, Obata J, Watanabe K, Watanabe Y, Kugiyama K. Assessment of carotid plaque neovascularization using quantitative analysis of contrast-enhanced ultrasound imaging is useful for risk stratification in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2015;195:113–119. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.05.107>
- Deyama J, Nakamura T, Takishima I, Fujioka D, Kawabata K, Obata J, Watanabe K, Watanabe Y, Saito Y, Mishina H, Kugiyama K. Contrast-enhanced ultrasound imaging of carotid plaque neovascularization is useful for identifying high-risk patients with coronary artery disease. *Circ J.* 2013;77:1499–1507. <https://doi.org/10.1253/circj.12-1529>
- Sidhu PS, Cantisani V, Dietrich CF, Gilja OH, Saftoiu A, Bartels E, Bertolotto M, Calliada F, Clevert D-A, Cosgrove D, Deganello A,

- D'Onofrio M, Drudi FM, Freeman S, Harvey C, Jenssen C, Jung E-M, Klausner AS, Lassau N, Meloni MF, Leen E, Nicolau C, Nolsoe C, Piscaglia F, Prada F, Prosch H, Radzina M, Savelli L, Weskott H-P, Wijkstra H. The EFSUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in non-hepatic applications: update 2017 (long version). *Ultraschall Med.* 2018;39(2):e2–e44. <https://doi.org/10.1055/a-0586-1107>
17. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Hernandez RH, Jaff M, Kownator S, Naqvi T, Prati P, Rundek T, Sitzer M, Schminke U, Tardif J-C, Taylor A, Vicaute E, Woo KS. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34:290–6. <https://doi.org/10.1159/000343145>
18. Kern R, Szabo K, Hennerici M, Meairs S. Characterization of carotid artery plaques using real-time compound B-mode ultrasound. *Stroke.* 2004;35:870–5. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000120728.72958.4a>
19. Погорелова О.А., Трипотень М.И., Гучаева Д.А., Шахнович Р.М., Руда М.Я., Балахонова Т.В. Признаки нестабильности атеросклеротической бляшки в сонных артериях у больных с острым коронарным синдромом по данным ультразвукового дуплексного сканирования. *Кардиология.* 2017;57(12):5–15. [Pogorelova OA, Tripoteny MI, Guchaeva DA, Shahnovich RM, Ruda MYa, Balakhonova TV. Carotid plaque instability in patients with acute coronary syndrome as assessed by ultrasound duplex scanning. *Kardiologia.* 2017;57(12):5–15. (In Russ)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2017.12.10061>
20. Shah F, Balan P, Weinberg M, Reddy V, Neems R, Feinstein M, Dainauskas J, Meyer P, Goldin M, Feinstein SB. Contrast-enhanced ultrasound imaging of atherosclerotic carotid plaque neovascularization: a new surrogate marker of atherosclerosis? *Vasc Med.* 2007;12(4):291–7. <https://doi.org/10.1177/1358863x07083363>
21. Балинова В.С. Статистика в вопросах и ответах: Учеб. пособие. М.: ТК. Велби, Изд-во Проспект. 2004:344. [Balinova VC. Statistika v voprosah i otvetah: Ucheb. posobie. M.: TK. Velbi, Izd-vo Prospekt. 2004:344. (In Russ.)].
22. Semb AG, Ikdahl E, Wibetoe G, Crowson C, Rollefstad S. Atherosclerotic cardiovascular disease prevention in rheumatoid arthritis. *Rheumatol.* 2020;16(7):361–379. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0428-y>
23. Avi a-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etmninan M, Esdaille JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum.* 2008;59(12):1690–1697. <https://doi.org/10.1002/art.24092>
24. Staub D, Patel MB, Tibrewala A, Ludden D, Johnson M, Espinosa P, Coll B, Jaeger KA, Feinstein SB. Vasa vasorum and plaque neovascularization on contrast enhanced carotid ultrasound imaging correlates with cardiovascular disease and past cardiovascular events. *Stroke.* 2010;41:41–47. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.109.560342>
25. Zhu Y, Deng Y-B, Liu Y-N, Bi X-J, Sun J, Tang Q-Y, Deng Q. Use of carotid plaque neovascularization of contrast-enhanced ultrasound to predict coronary events in patients with coronary artery disease. *Radiology.* 2013;268:54–61. <https://doi.org/10.1148/radiol.13122112>
26. Schinkel AFL, Bosch JG, Staub D, Adam D, Feinstein SB. Contrast-Enhanced Ultrasound to Assess Carotid Intraplaque Neovascularization. *Ultrasound Med Biol.* 2020 Mar;46(3):466–478. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2019.10.020>
27. Rednic N, Tamas MM, Rednic S. Contrast-enhanced ultrasonography in inflammatory arthritis. *Affiliations expand Med Ultrason.* 2011;13(3):220–7.
28. Wang Y, Wang Y-H, Tian X-P, Wang H-Y, Li J, Ge ZT, Yang Y-J, Cai S, Zeng X-F, Li J-C. Contrast-enhanced ultrasound for evaluating arteritis activity in Takayasu arteritis patients. *Clin Rheumatol.* 2020;39(4):1229–1235. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04698-9>
29. Germanò G, Macchioni P, Possemato N, Boiardi L, Nicolini A, Casali M, Versari A, Pipitone N, Salvarani C. Contrast-Enhanced Ultrasound of the Carotid Artery in Patients With Large Vessel Vasculitis: Correlation With Positron Emission Tomography Findings. *Arthritis Care & Research.* 2017;69(1):143–149. <https://doi.org/10.1002/acr.22906>
30. Ma L-Y, Li C-L, Ma L-L, Cui X-M, Dai X-M, Sun Y, Chen H-Y, Huang BJ, Jiang L-D. Value of contrast-enhanced ultrasonography of the carotid artery for evaluating disease activity in Takayasu arteritis. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):24. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1813-2>
31. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ.* 2018;23(361):k1036. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1036>
32. Targońska-Stepniak B, Piotrowski M, Zwolok R, Drelich-Zbroja A, Majdan M. Prospective assessment of cardiovascular risk parameters in patients with rheumatoid arthritis. *Cardiovascular Ultrasound.* 2018;16(1):18. <https://doi.org/10.1186/s12947-018-0136-9>
33. Arts EEA, Jaap Fransen J, A den Broeder A, Popa CD, van Riel P. The effect of disease duration and disease activity on the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):998–1003. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204531>
34. Ten Kate G, C van Dijk A, van den Oord S, Hussain B, J M Verhagen H, Sijbrands E, van der Steen A, van der Lugt A, Schinkel A. Usefulness of Contrast-Enhanced Ultrasound for Detection of Carotid Plaque Ulceration in Patients With Symptomatic Carotid Atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2013;112:292–298. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.03.028>
35. Hamada O, Sakata N, Ogata T, Shimada H, Inoue T. Contrast-enhanced ultrasonography for detecting histological carotid plaque rupture: Quantitative analysis of ulcer. *Int J Stroke.* 2016;11:791–798. <https://doi.org/10.1177/1747493016641964>
36. Coll B, Nambi V and Feinstein SB. New advances in noninvasive imaging of the carotid artery: CIMT, contrast enhanced ultrasound, and vasa vasorum. *Curr Cardiol.* 2010;12:497–502. <https://doi.org/10.1007/s11886-010-0139-0>
37. Kologdie FD, Narula J, Yuan C, Burke AP, Finn AV and Virmani R. Elimination of neoangiogenesis for plaque stabilization: Is there a role for local drug therapy? *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:2093–2101. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.10.083>
38. Zhu Y-C, Jiang XJ, Bai Q-K, Deng S-H, Zhang Y, Zhang Z-P, Jiang Q. Evaluating the Efficacy of Atorvastatin on Patients with Carotid Plaque by an Innovative Ultrasonography. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(3):830–837. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.027>

<https://doi.org/10.36396/MS.2020.15.4.009>

Возможности контрастной трансторакальной эхокардиографии в диагностике тромбоза ушка левого предсердия

М.А. САИДОВА, М.А. ГАЛАЕВА, М.И. МАКЕЕВ, А.А. АВАЛЯН

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. 3-я Черепковская, Москва, 121552, Россия

Резюме

В основе контрастного трансторакального исследования ушка левого предсердия (УЛП) лежит возможность оценки его тромбоза у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами мерцательной аритмии с высоким риском тромбоэмболических событий. Известно, что причиной развития ишемического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий более чем в 90% случаев является образование и дислокация тромба в УЛП. До настоящего времени основным методом диагностики тромбоза УЛП является чреспищеводная эхокардиография. Однако не во всех случаях она может быть использована. Внедрение современных эхокардиографических технологий, а также появление ультразвуковых контрастов нового поколения сподвигло нас к проведению данного исследования. Метод трансторакальной контрастной эхокардиографии в сочетании с технологией спекл-трекинг эхокардиографии позволил визуализировать тромбы в УЛП у больных, а также выявить пациентов с высокой степенью спонтанного эхоконтрастирования.

Ключевые слова: тромбоз ушка левого предсердия, контрастная трансторакальная эхокардиография, фибрилляция предсердий, спекл-трекинг эхокардиография.

Possibilities of contrast transthoracic echocardiography in the diagnosis of thrombosis of the left atrial appendage

M.A. SAIDOVA, M.A. GALAEVA, M.I. MAKEEV, A.A. AVALYAN

Federal State Budget Organization «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 3rd Cherepkovskaya Str. 15a, 121552, Moscow, Russia

Summary

The contrast transthoracic echocardiography of the left atrial appendage (LAA) is based on the possibility of assessing its thrombosis in patients with paroxysmal and persistent forms of atrial fibrillation with a high risk of thromboembolic events. It is known that the cause of ischemic stroke in patients with AF in more than 90% of cases is the formation and dislocation of a thrombus in the LAA. Until now the main method for diagnosing LAA thrombosis is transesophageal echocardiography. However, it cannot be used in all cases. The introduction of modern echocardiographic technologies, as well as the emergence of a new generation of ultrasound contrasts, prompted us to conduct this study. The method of transthoracic contrast echocardiography in combination with speckle-tracking echocardiography technology made it possible to visualize thrombi in the LA in patients, as well as to identify patients with a high degree of spontaneous echocontrast.

Key words: thrombosis of the left atrial appendage, contrast transthoracic echocardiography, atrial fibrillation, speckle tracking echocardiography.

Сведения об авторах:

Саидова Марина Абдулатиповна – профессор, д. м. н., руководитель отдела ультразвуковых методов исследования (УЗМИ) ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: m.saidova@gmail.com; +7 (495) 414-363-357; ORCID: 0000-0002-3233-1862.

Галаева Марета Алихановна (автор, ответственный за переписку) – врач отдела ультразвуковых методов исследования (УЗМИ) ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: mareta.galaeva.91@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8097-9030.

Макеев Максим Игоревич – врач отдела ультразвуковых методов исследования (УЗМИ) ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-4779-5088.

Авалян Ани Ашотовна – мл. научный сотрудник отдела ультразвуковых методов исследования (УЗМИ) ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0003-0442-4495.

Введение

Ушко левого предсердия (УЛП) является местом тромбообразования при таких нарушениях ритма сердца, как фибрилляция и трепетание предсердий, что нередко приводит к развитию ишемических инсультов [1, 2, 6]. Известно, что к повышению риска тромбообразования приводит выраженное снижение функциональных параметров УЛП [3–5]. Оценка анатомии и функции УЛП в клинической практике у больных с фибрилляцией предсердия (ФП) очень актуальна для поиска источника системных эмболий, особенно перед проведением кардиоверсии и имплантации окклюзирующих устройств в УЛП. Наиболее точным методом диагностики тромбоза УЛП и оценки его функции является чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ) [3, 6–10]. Процедура введения датчика и интерпретация полученных результатов при ЧПЭхоКГ во многом зависят от навыков и опыта специалиста. Диагностику тромбоза УЛП затрудняет сложность получения множества чреспищеводных позиций и сечений, необходимых для полной визуализации долей и трабекулярных (гребешковых) мышц, а также наличие выраженного спонтанного эхоконтрастирования, артефакты от соседних анатомических структур и т.д. Кроме того, являясь полунвазивной методикой, ЧПЭхоКГ сопряжена с риском осложнений и плохой переносимостью. Применение контрастной трансторакальной эхокардиографии (ТТЭхоКГ) повышает диагностическую значимость неинвазивной методики для выявления тромбов в полостях сердца и, возможно, в УЛП [11–13]. В ряде случаев использование других диагностических методов, таких как, например, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастированием, затруднительно в силу имеющихся противопоказаний к применению йодсодержащих контрастных веществ, а также влияния нарушений ритма сердца на качество томографических изображений. Пациенты с выраженной стадией хронической почечной и сердечной недостаточности, с сахарным диабетом и гипертиреозом имеют высокий риск развития контрастированной нефропатии и составляют группу риска для подобного исследования. Таким образом, контрастная ТТЭхоКГ у таких пациентов является безопасной [12]. Интеграция нескольких эхокардиографических технологий (контрастной ТТЭхоКГ, тканевой миокардиальной доплерографии, трехмерной ЭхоКГ и спекл-трекинг-эхокардиографии (СТЭ)) может предоставить наиболее полную информацию о структуре и функции УЛП в реальном масштабе времени у пациентов с подозрением на внутрисердечный тромбоз.

Следует отметить, что лишь в единичных зарубежных работах на небольшой выборке пациентов начали использовать контрастные препараты с целью выявления тромбов при нарушениях ритма сердца. В России до настоящего времени такие работы не проводились, что делает данное исследование перспективным и актуальным.

Цель исследования — оценить возможности контрастной ТТЭхоКГ отдельно и в сочетании с другими эхокардиографическими технологиями (тканевая миокардиальная доплерография (ТМД) и СТЭ) в выявлении тромбоза УЛП.

Материал и методы

За период 1 год 3 месяца из группы высокого риска тромбообразования было обследовано 607 пациентов, из которых тромбы выявлялись у 3,1% пациентов.

В исследование включен 31 пациент, подписавший информированное согласие на исследование, средний возраст которых составил $67,0 \pm 13,2$ года. У всех пациентов в анамнезе отмечалось нарушение ритма сердца (ФП, трепетание предсердий), давностью от первого пароксизма в среднем $2,4 \pm 1,2$ года и с частотой желудочковых сокращений (ЧСЖ) сердца $84,1 \pm 19,5$ уд./мин.

У части пациентов проводилась контрастная ТТЭхоКГ, по данным которой были выявлены тромбы, для верификации которых потребовалось проведение ЧПЭхоКГ. У другой части пациентов на первом этапе была проведена ЧПЭхоКГ, затем — контрастная ТТЭхоКГ.

По данным проведенного исследования, у 19 пациентов были выявлены тромбы и выраженный эффект спонтанного эхоконтрастирования в УЛП (3–4 ст.), у 12 пациентов определялся эффект спонтанного эхоконтрастирования легкой степени (1–2 ст.) и отсутствовали тромбы в УЛП. Исходя из этого, пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа — без наличия тромбов в УЛП, 2-я группа — пациенты с тромбами и выраженным спонтанным эхоконтрастированием. У пациентов 1-й группы давность мерцательной аритмии (МА) от первого пароксизма в среднем составила $2,3 \pm 0,7$ года, ЧСЖ — $84,9 \pm 24,7$ уд./мин. У пациентов 2-й группы давность МА в среднем по группе составила $2,6 \pm 2,0$ года, а ЧСЖ — $83,8 \pm 17,4$ уд./мин.

Всем пациентам проводилась ТТЭхоКГ (General Electric Medical Health Vivid E9) в положении лежа на левом боку из апикального доступа (четырёхкамерная и двухкамерная позиции). Запись двумерных изображений проводилась с ЭКГ-синхронизацией и частотой кадров 50–70 Гц. ТТЭхоКГ выполнялась в течение 12–24 часов после проведения ЧПЭхоКГ. В режиме ZOOM визуализировалось УЛП с записью 2 кардиоциклов и последующей оценкой глобальной продольной деформации УЛП (GLS). ТМД записывалась в режиме ZOOM с акцентом на УЛП (частота кадров — более 150 Гц) в трех специфических участках: задняя, передняя стенки и верхушка УЛП с использованием контрольного объема от 1,0 до 2,0 мм. В каждом участке в импульсно-волновом режиме определялись пиковые скорости движения стенок УЛП в систолу (S) и в диастолу (E) [1].

Контрастная ЭхоКГ (General Electric Medical Health Vivid E9) проводилась в низкоэнергетическом режиме (механический индекс 0,1–0,2) из тех же позиций, что и двумерная ЭхоКГ, с прицельным исследованием УЛП. Контрастный препарат SonoVue (Bracco, Swiss) вводился внутривенно болюсно по 0,5–0,8 мл в одну из периферических вен с последующим введением 10 мл физиологического раствора за 10 с. Тромбы в УЛП определялись как эхонегативные участки, не накапливающие контрастный УЗ-препарат. Результаты исследования сохранялись в цифровом формате для анализа в автономном режиме. В дальнейшем проводилась обработка полученных двумерных изображений на рабочей станции EchoPac (version 6.1, General Electric Medical Health). Оценка продольной деформации (GLS) УЛП осуществлялась с использованием технологии СТЭ (speckle-tracking echo), для чего трассировался эндокард левого предсердия (ЛП) с минимизацией зоны отслеживания вследствие малой толщины миокарда ЛП. Сердечные циклы разграничива-

лись зубцами R на ЭКГ. Адекватность деформационного отслеживания была оценена автоматически с помощью программного обеспечения, в случае ее отсутствия вручную изменялась область интереса до достижения оптимального отслеживания.

Чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ) (EPIQ 7, Philips, Германия) выполнялась под местной анестезией ротоглотки 10%-ным аэрозолем лидокаина из среднепищеводного доступа в стандартных позициях с визуализацией УЛП в режиме ZOOM. Исследование включало продолжительное сканирование с сектором визуализации от 0 до 180 °С с целью изучения анатомических особенностей, межтрабекулярных лакун, определение степени спонтанного эхоконтрастирования и выявления тромбов УЛП. Определялись скорость изгнания крови из УЛП, степень спонтанного эхоконтрастирования в ушке и полости ЛП. Степень спонтанного контрастирования в полости и ушке ЛП определялась визуально с помощью следующей шкалы: 0-я степень — отсутствие повышения эхогенности при усилении чувствительности ультразвукового (УЗ) сигнала; 1-я степень — минимальное движение эхогенных частиц при усилении чувствительности УЗ-сигнала; 2-я степень — незначительное движение частиц, различимых без усиления, но с четким рисунком; 3-я степень — эхогенный рисунок в виде водоворота частиц в течение всего кардиоцикла; 4-я степень — значительное повышение эхогенности рисунка с медленным движением частиц [14]. В случае затруднения определения степени спонтанного эхоконтрастирования использовалась промежуточная шкала [14]. Тромб в УЛП определялся как дополнительное эхогенное образование, располагающееся в нетипичном месте для анатомических структур. Тромбы классифицировались согласно расположению (область верхушки, латеральная или медиальная стенки), характеру (пристеночный или флотирующий) и размеру.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка результатов производилась с использованием компьютерной программы Statistica 6.0 (StatSoft, США). Измеряемые величины представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25 и 75 процентиль). Для оценки достоверности различий между двумя группами использовался критерий Манна — Уитни (U-критерий). Для выявления взаимосвязи между ненормально распределенными показателями использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для всех видов анализа статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

Результаты

По данным ТТЭхоКГ, у пациентов с выраженным спонтанным эхоконтрастированием и наличием тромбов в УЛП (группа 2) глобальная продольная деформация (GLS) УЛП была статистически значимо ниже по сравнению с пациентами без тромбов и с незначительным спонтанным эхоконтрастированием УЛП (группа 1) и составила $-5,2\%$ $[-6,15; -4,13]$ против $-13,5\%$ $[-15,4; -10,7]$ ($p < 0,05$). Аналогичные результаты были получены по показателю глобальной продольной деформации ЛП в резервуарную фазу (PALS). По таким параметрам, как Em (задняя) и Em (верхушки), у пациентов 1-й группы регистрировались статистически значимо более высокие значения по сравнению с пациентами 2-й группы. Следует подчеркнуть, что по показателю Sm

(передняя) статистически значимых различий между группами получено не было, однако наблюдалась тенденция к снижению ($p = 0,06$), что, возможно, связано с малой выборкой пациентов. По таким параметрам, как Em (передняя), Sm (задняя), Sm (верхушки), статистически значимых различий между группами получено не было (табл. 1).

Таблица 1. Показатели деформации и скорости движения ушка левого предсердия, по данным трансторакальной эхокардиографии

Группа	Отсутствие тромбов (n = 12)	Есть тромбы (n = 19)	Значение P
Показатель			
GLS ушка, %	-13,5 [-15,4; -10,7]	-5,3 [-6,15; -4,13]	< 0,001
PLS ЛП, %	+14,09 [6,7; 23,7]	+4,3 [3,2; 5,3]	0,003
Sm передняя (см/с)	6,0 [4,0; 8,5]	3,0 [2,0; 5,0]	0,06
Em передняя (см/с)	8,0 [7,0; 11,5]	6,5 [5,0; 9,0]	0,2
Sm задняя (см/с)	7,0 [4,0; 8,0]	4,0 [3,0; 5,0]	0,1
Em задняя (см/с)	10,0 [6,5; 14,5]	5,5 [5,0; 8,0]	0,02
Sm верхушки (см/с)	8,0 [5,0; 12,0]	5,0 [4,0; 5,75]	0,1
Em верхушки (см/с)	13,0 [10,0; 16,0]	7,5 [6,0; 9,0]	0,05

Примечание. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25 и 75 процентиль) $p \leq 0,05$. GLS ушка — глобальная продольная деформация ушка ЛП, PLS ЛП — глобальная продольная деформация ЛП в резервуарную фазу, Sm передняя — систолическая скорость движения передней стенки ушка ЛП по данным ТМД, Em передняя — диастолическая скорость движения передней стенки ушка ЛП по данным ТМД, Sm задняя — систолическая скорость движения задней стенки ушка ЛП по данным ТМД, Em задняя — диастолическая скорость движения задней стенки ушка ЛП по данным ТМД, Sm верхушки — систолическая скорость движения верхушки ушка ЛП по данным ТМД, Em верхушки — диастолическая скорость движения верхушки ушка ЛП по данным ТМД.

Далее была проведена оценка параметров, полученных по данным ЧПЭхоКГ. Так, скорость изгнания крови из УЛП у пациентов без тромбов (44,0 см/с [36,5; 52,5]) была статистически значимо выше по сравнению с пациентами с наличием тромбов в УЛП (16,5 см/с [15,0; 20,0]), ($p < 0,05$). У пациентов с наличием тромбов (группа 2) степень спонтанного эхоконтрастирования в ушке и полости ЛП была статистически значимо выше по сравнению с пациентами 1-й группы (табл. 2).

Таблица 2. Степень спонтанного эхоконтрастирования и скорости изгнания крови из ушка левого предсердия, по данным чреспищеводной эхокардиографии

Показатель	Группа 1 (n=12)	Группа 2 (n=19)	Значение p
ССК в полости ЛП	1,5 [1,5; 2,0]	2,25 [2,0; 3,0]	< 0,001
ССК в УЛП	1,5 [1,5; 2,0]	3,0 [3,0; 3,8]	< 0,001
V изгнания (см/с)	44,0 [36,5; 52,5]*	16,5 [15,0; 20,0]	< 0,001

Примечание. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25 и 75 процентиль), $p \leq 0,05$. ССК — степень спонтанного контрастирования, ЛП — левое предсердие, УЛП — ушко левого предсердия, V изгн. — максимальная скорость изгнания крови из ушка левого предсердия

При проведении корреляционного анализа между показателем глобальной продольной деформации (GLS) УЛП (по данным ТТЭхоКГ) со степенью спонтанного эхоконтрастирования (по данным ЧПЭхоКГ) во всех группах была выявлена статистически значимая обратная корреляционная связь (табл. 3, рис. 1).

Таблица 3. Корреляционный анализ между глобальной продольной деформацией (GLS) ушка левого предсердия и скоростью спонтанного эхоконтрастирования в УЛП в группе пациентов с наличием и отсутствием тромбов

	Глобальная продольная деформация (GLS) УЛП			
	1 группа (без тромбов)		Группа 2 (с тромбами)	
	r	p	r	p
ССК	-0,78	< 0,05	-0,81	< 0,05

(Корреляционный анализ SpearmanrankR)

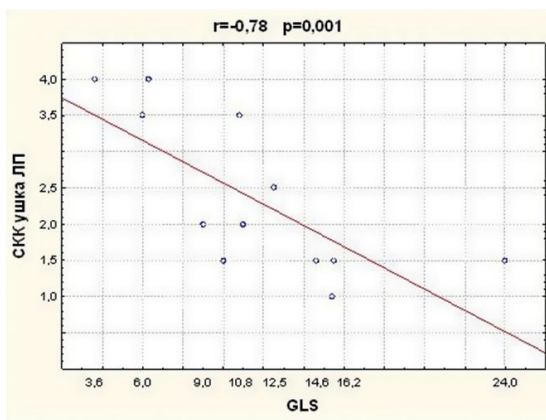


Рисунок 1. Корреляционная связь между GLS ушка левого предсердия и скорости спонтанного контрастирования в ушке левого предсердия в группе пациентов с отсутствием тромбов

У пациентов в обеих исследуемых группах была выявлена статистически значимая корреляционная связь между всеми стенками УЛП (Sm (задняя), Em (задняя), Sm (передняя), Em (передняя), Sm (верхушки), Em (верхушки)) в режиме ТМД и GLS УЛП, по данным ТТЭхоКГ (табл. 4).

Таблица 4. Корреляционный анализ между глобальной продольной деформацией (GLS) ушка левого предсердия (УЛП) и параметрами ТМД от стенок ушка левого предсердия в группе пациентов с наличием и отсутствием тромбов

	Глобальная продольная деформация (GLS) УЛП			
	1-я группа (без тромбов)		2-я группа (с тромбами)	
	r	p	r	p
Sm (задняя)	0,57	< 0,05	0,61	< 0,05
Em (задняя)	0,66	< 0,05	0,59	< 0,05
Sm (передняя)	-0,62	< 0,05	-0,61	< 0,05
Em (передняя)	0,57	< 0,05	0,62	< 0,05
Sm (верхушки)	0,86	< 0,05	0,87	< 0,05
Em (верхушки)	0,86	< 0,05	0,85	< 0,05

(Корреляционный анализ Spearman rank R)

На следующем этапе для определения диагностической значимости таких показателей, как GLS, PALS, Em (задняя) и Em (верхушки), был проведен ROC-анализ (табл. 5, рис. 2). Проведенный ROC-анализ показал, что показатель GLS с чувствительностью 84,2%, специфичностью 100%, показатель PALS с чувствительностью 89,5%, специфичностью 66,7%, Em (верхушки) с чувствительностью 89,5%, специфичностью 65,6% и Em (задняя) с чувствительностью 100%, специфичностью 41,7% разделяют нашу выборку на пациентов с тромбами и без тромбов.

Таблица 5. Диагностическая ценность показателей GLS, PALS, Em (задняя) и Em (верхушки) в отношении выявления пациентов с тромбами

Показатель	Отрезное значение	Чувствительность %	Специфичность %	Площадь под кривой	95% ДИ
GLS	> -9 %	84,2	100	0,969	0,835–0,999
PALS	≤ 7,34 %	89,5	66,7	0,818	0,639–0,933
Em (верхушки)	< 11 см/с	89,5	65,6	0,728	0,539–0,871
Em (задняя)	≤ 10 см/с	100	41,7	0,759	0,572–0,893

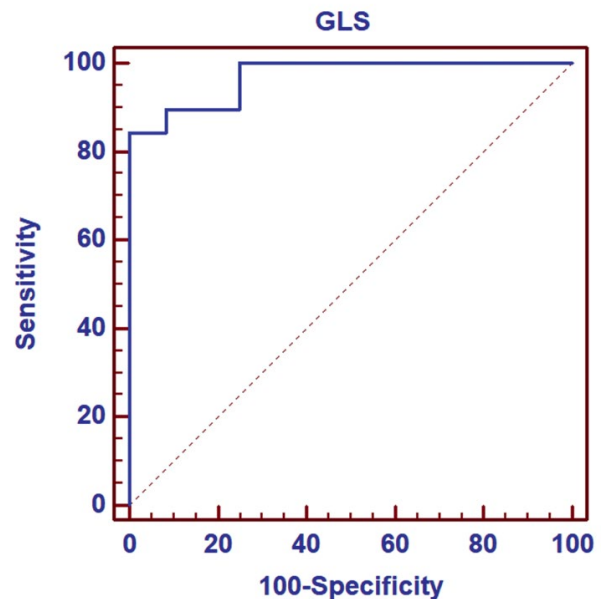


Рисунок 2. Диагностическая ценность показателя глобальной продольной деформации (GLS, %) ушка левого предсердия в отношении выявления пациентов с тромбами (чувствительность — 76,9%, специфичность — 75,0%)

По данным ТТЭхоКГ, визуализировались тромбы, размер которых составлял более 0,8 см, тромбы меньшего размера не визуализировались. По данным ТТЭхоКГ, при введении контрастного вещества в тромбах не накапливалось контрастное вещество, таким образом они имели вид эхонегативных дополнительных образований (рис. 3).

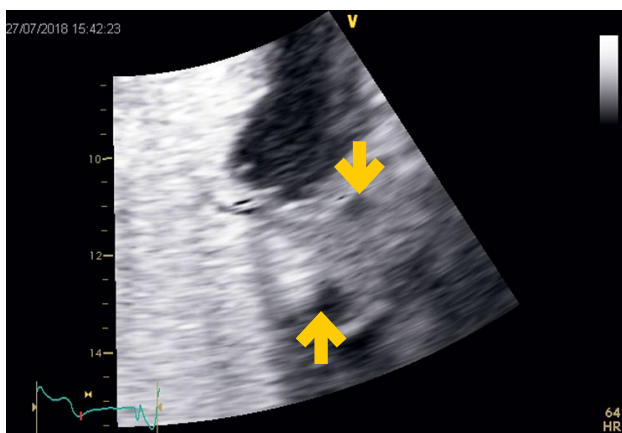


Рисунок 3. Контрастная трансторакальная эхокардиография. На рисунке стрелками обозначены тромбы в ушке левого предсердия в виде эхонегативных дополнительных образований

Обсуждение

Особенности анатомии УЛП создают благоприятные условия для развития застоя крови и образования тромбов при различных патологиях. Тромбоэмболические осложнения различных нарушений ритма сердца до сих пор являются актуальной проблемой не только кардиологии, а также неврологии и других специальностей [9, 13]. Инвалидизация и смертность от ишемических инсультов, вызванных тромбоэмболией из УЛП, остается высокой как в России, так и во всем мире, что диктует необходимость в раннем выявлении тромбов [9, 15]. На сегодняшний день ЧПЭхоКГ является золотым стандартом в выявлении тромбов из УЛП [16].

При оценке скорости изгнания крови из УЛП, по данным ЧПЭхоКГ, было выявлено, что у пациентов с отсутствием тромбов скорость изгнания была статистически значимо выше по сравнению с пациентами с наличием тромбов. Степень спонтанного эхоконтрастирования у пациентов с наличием тромбов была значительно выше, чем у больных с отсутствием тромбов ($p < 0,05$). Полученные данные согласуются с данными литературы [17, 18].

Следует подчеркнуть, что ЧПЭхоКГ является инвазивным исследованием, для которого требуется специальная подготовка, и нередко проведение данного исследования вызывает дискомфорт у пациентов, в связи с чем были разработаны и внедрены современные эхокардиографические технологии, одними из которых является контрастная ТТЭхоКГ [11]. Результаты проведенного исследования показали, что контрастная ТТЭхоКГ является хорошей альтернативой ЧПЭхоКГ. У всех обследованных пациентов при проведении контрастной

ТТЭхоКГ удалось подтвердить наличие крупных тромбов (более 0,8 см) в УЛП. В доступной нами литературе были найдены единичные работы по применению контрастной ТТЭхоКГ у пациентов с МА, что подтверждает новизну и актуальность проведенной работы.

В исследовании, по данным стандартной ТТЭхоКГ, проводилась оценка показателя глобальной продольной деформации (GLS) УЛП, который у пациентов с наличием тромбов был статистически значимо ниже, чем у пациентов с отсутствием тромбов. При оценке глобальной продольной деформации ЛП в резерваторную фазу (PALS) были получены аналогичные результаты. Также в работе оценивались скорости ТМД от всех стенок УЛП. Параметры Em (задняя) и Em (верхушки) у больных с наличием тромбов были статистически значимо ниже, чем у больных без тромбов. По показателю Sm (передняя) между группами статистически значимых различий выявлено не было, однако наблюдалась тенденция, что, возможно, связано с небольшой выборкой больных. По остальным показателям статически значимых различий между группами выявлено не было. Похожие результаты были получены в исследовании John A. Sallach с соавт., в котором было показано, что у больных с наличием тромбов в УЛП все скорости ТМД от стенок УЛП были ниже по сравнению с пациентами без тромбов [10].

Одной из задач данного исследования являлась оценка диагностической значимости показателей GLS, PALS, Em (задняя) и Em (верхушки). Проведенный ROC-анализ показал, что показатель GLS с чувствительностью 84,2%, специфичностью 100%, показатель PALS с чувствительностью 89,5%, специфичностью 66,7%, Em (верхушки) с чувствительностью 89,5%, специфичностью 65,6% и Em (задняя) с чувствительностью 100%, специфичностью 41,7% разделяют нашу выборку на пациентов с тромбами и без тромбов.

Заключение

Метод трансторакальной контрастной ЭхоКГ позволил визуализировать тромбы размером более 0,8 см в УЛП, верифицированных по данным ЧПЭхоКГ, у 73,6% пациентов с различными формами ФП.

Установлено, что применение технологии СТЭ в сочетании с ТМД повышает чувствительность в диагностике тромбоза УЛП. Параметры GLS ($> -5\%$), по данным СТЭ, и скорость от Em (задняя) ($< 5,5$ см/с) и Em (верхушки) ($< 7,5$ см/с), по данным ТМД, с высокой достоверностью выявляли больных с тромбами в УЛП и с высокой степенью спонтанного эхоконтрастирования. Результаты работы показали, что данные параметры в сочетании с трансторакальным контрастированием УЛП имеют хорошую диагностическую ценность в выявлении его тромбоза.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Omran H, Jung W, Rabahieh R, Wirtz P, Becher H, Illien S, R Schimpf, and B Luderitz. Imaging of thrombi and assessment of left atrial appendage function: a prospective study comparing transthoracic and transoesophageal echocardiography. *Heart*. 1999;81:192–8. <https://doi.org/10.1136/hrt.81.2.192>
2. Ono M, Asanuma T, Tanabe K, Yoshitomi H, Shimizu H, Ohta Y. Improved visualization of the left atrial appendage by transthoracic 2-dimensional tissue harmonic compared with fundamental echocardiographic imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 1998;11:1044–9. [https://doi.org/10.1016/s0894-7317\(98\)70155-5](https://doi.org/10.1016/s0894-7317(98)70155-5)
3. Aschenberg W, Schluter M, Kremer P, Schroder E, Siglow V, Bleifeld W. Transesophageal two-dimensional echocardiography for the detection of left atrial appendage thrombus. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7:163–6. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(86\)80275-3](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(86)80275-3)
4. Manning WJ, Weintraub RM, Waksmonski CA, Haering JM, Rooney PS, Maslow AD, R G Johnson, P S Douglas. Accuracy of transesophageal echocardiography for identifying left atrial thrombi. A prospective, intraoperative study. *Ann Intern Med*. 1995;123:817–22. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-123-11-199512010-00001>
5. Pollick C, Taylor D. Assessment of left atrial appendage function by transesophageal echocardiography. Implications for the development of thrombus. *Circulation*. 1991;84:223–31. <https://doi.org/10.1161/01.cir.84.1.223>
6. Kamallesh M, Copeland TB, Sawada S. Severely reduced left atrial appendage function: a cause of embolic stroke in patients in sinus rhythm? *J Am Soc Echocardiogr*. 1998;11:902–4. [https://doi.org/10.1016/s0894-7317\(98\)70011-2](https://doi.org/10.1016/s0894-7317(98)70011-2)
7. Li YH, Lai LP, Shyu KG, K G Shyu, J J Hwang, P Kuan, W P Lien. Clinical implications of left atrial appendage function: its influence on thrombus formation. *Int J Cardiol*. 1994;43:61–6. <https://doi.org/10.1378/chest.105.3.748>
8. Omran H, Jung W, Rabahieh R, MacCarter D, Illien S, Rang B, A. Hagendorff. Left atrial appendage function in patients with atrial flutter. *Heart*. 1997;78:250–4. <https://doi.org/10.1136/hrt.78.3.250>
9. Panagiotopoulos K, Toumanidis S, Saridakis N, Vemmos K, Mouloupoulos S. Left atrial and left atrial appendage functional Journal of the American Society of Echocardiography Volume 22 Number 10 Sallach et al 1171 abnormalities in patients with cardioembolic stroke in sinus rhythm and idiopathic atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr*. 1998;11:711–9. <https://doi.org/10.1053/je.1998.v11.a91026>
10. Sallach JA, Puwanant S, Drinko JK, Jaffer S, Donal E, Thambidorai SK, Asher CR, Jaber WA, Stoddard MF, Zoghbi WA, Weissman NJ, Mulvagh ShL, Malouf JF, Jasper SE, Borowski AG, Apperson-Hansen C, Lieber EA, Li J, Klein AL. Comprehensive Left Atrial Appendage Optimization of Thrombus Using Surface Echocardiography: The CLOTS Multicenter Pilot. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(10):1165–1172. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2009.05.028>
11. Olszewski R, Timperley J, Szmigielski C, Monaghan M, Nihoyannopoulos P, Senior R, Becher H: The clinical applications of contrast echocardiography. *Eur J Echocardiography*. 2007, 8(3):S13–S23. <https://doi.org/10.1016/j.euje.2007.03.021>
12. Bednarz JE, Spencer KT, Weinert L, Sugeng L, Mor-Avi V, Lang RM. Identification of cardiac masses and abnormal bloodflow patterns with harmonic power Doppler contrast echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1999, 12(10):871–875. [https://doi.org/10.1016/s0894-7317\(99\)70195-1](https://doi.org/10.1016/s0894-7317(99)70195-1)
13. Kato H, Nakanishi M, Maekawa N, Ohnishi T, Yamamoto M. Evaluation of left atrial appendage stasis in patients with atrial fibrillation using transesophageal echocardiography with an intravenous albumincontrast agent. *Am J Cardiol*. 1996;78(3):365–369. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(96\)00297-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(96)00297-4)
14. Wang F, Zhu M, Wang X, Zhang W, Su Y, Lu Y, Pan X, Gao D, Zhang X, Chen W, Xu Y, Sun Y, Xu D. Predictive value of left atrial appendage lobes on left atrial thrombus or spontaneous echo contrast in patients with non-valvular atrial fibrillation. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2018;18:153. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0889-y>
15. W J Manning I, D I Silverman, S P Gordon, H M Krumholz, P S Douglas. Cardioversion from atrial fibrillation without prolonged anticoagulation with use of transesophageal echocardiography to exclude the presence of atrial thrombi. *N Engl J Med*. 1993;328(11):750–755. <https://doi.org/10.1056/NEJM199303183281102>
16. Sahar S. Abdelmoneim, Sharon L. Mulvagh. Techniques To Improve Left Atrial Appendage Imaging. *Journal of Atrial Fibrillation*. 2014;7(1):1059. <https://doi.org/10.4022/jafib.1059>
17. Ayirala S, Kumar S, O'Sullivan DM, Silverman DI: Echocardiographic predictors of left atrial appendage thrombus formation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(5):499–505. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2011.02.010>
18. Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP: Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(4):961–969. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)90644-0](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90644-0)

Длительная терапия положительным давлением в дыхательных путях у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий и синдромом обструктивного апноэ сна

Н.Т. ХАЧАТРЯН¹, Е.М. ЕЛФИМОВА¹, О.О. МИХАЙЛОВА¹, А.Ю. ЛИТВИН^{1,2}, И.Е. ЧАЗОВА¹,
Л.Ю. ЛАЙОВИЧ¹, Т.А. МАЛКИНА¹, А.В. ПЕВЗНЕР¹, С.П. ГОЛИЦЫН¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. 3-я Черепковская 15а, г. Москва, 121552, Россия

² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова 1, Москва, 117998, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить приверженность к ПАП-терапии (терапия путем создания положительного давления в дыхательных путях) и ее эффективность при длительном (> 12 месяцев) использовании, а также оценить влияние на характер течения фибрилляции предсердий (ФП) у больных синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС).

Материал и методы. В исследование включены 39 пациентов с ФП и СОАС, которые находились на ПАП-терапии более 12 месяцев. Возраст пациентов составил 65 лет (медиана), 90% были мужчины. До инициации ПАП-терапии 7 (18%) больных имели среднетяжелую, а 32 (82%) — тяжелую степень СОАС. 29 (74%) пациентов страдали пароксизмальной формой ФП и 10 (26%) — постоянной формой ФП. При изучении характера течения ФП проводились сбор анамнеза, анализ медицинской документации и определение режима антиаритмической терапии. Дополнительно оценивалось количество проведенных катетерных аблаций, сохранение пароксизмального характера течения ФП. Для оценки значимости клинических проявлений ФП использовалась шкала симптомов EHRA (European heart rhythm association — Европейской ассоциации специалистов по лечению нарушений ритма сердца). Оценка приверженности и эффективности ПАП-терапии проводилась путем считывания данных с внутренней карты памяти прибора. Для определения уровня дневной сонливости использовали шкалу сонливости Эпворта.

Результаты. При анализе данных приверженных к ПАП-терапии (использование > 70% ночей, > 4 ч/ночь) оказалось 26 (67%) пациентов, а критерию эффективности ПАП-терапии (ИАГ < 5 соб./час) — 27 (69%). На фоне ПАП-терапии выявлено стойкое снижение ИАГ в среднем с 40 соб./час до 3,4 соб./час, $p < 0,0001$. Проведение ПАП-терапии привело к значимому снижению степени выраженности дневной сонливости. У всех больных с пароксизмальным течением ФП сохранялись рецидивы аритмии, а трансформация ее в постоянную форму имела место у 17,6% больных. У приверженных к ПАП-терапии пациентов переносимость ФП по шкале EHRA улучшилась на 80,7%.

Заключение. ПАП-терапия эффективна в долгосрочной перспективе в снижении степени нарушений дыхания во время сна и уровня дневной сонливости. На фоне ПАП-терапии и проводимого антиаритмического лечения сохраняется возможность рецидивов ФП и ее перехода в постоянную форму.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, ПАП-терапия, фибрилляция предсердий.

Long-term positive airway pressure therapy in patients with various forms of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea

N.T. KHACHATRYAN¹, E.M. ELFIMOVA¹, O.O. MIKHAILOVA¹, A.Y. LITVIN^{1,2}, I.E. CHAZOVA¹, L.YU. LAYOVICH¹, T.A. MALKINA¹, A.V. PEVZNER¹, S.P. GOLITSYN¹

¹ Federal State Budget Organization «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 3rd Cherepkovskaya Str. 15a, Moscow, 121552, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova Str. 1, Moscow, 117998, Russia

Summary

Aim. To study adherence to PAP therapy (positive airway pressure therapy) and its long term (> 12 months) effectiveness and to investigate its possible effect on the course of atrial fibrillation (AF) in patients with obstructive sleep apnea (OSA).

Material and methods. The study included 39 patients with AF and OSA, who used PAP therapy for more than 12 months. Median age was 65 years, 90% were men. Prior to PAP therapy initiation 7 (18%) patients had moderate OSA, and 32 (82%) had severe OSA. 29 (74%) patients had paroxysmal AF and 10 (26%) — permanent AF. The course of AF was assessed by medical history, analysis of antiarrhythmic therapy, catheter ablation procedures, maintenance of the paroxysmal form of AF. The EHRA (European heart rhythm association) scale was used to assess the significance of the AF clinical manifestations. Adherence and effectiveness of PAP therapy was examined by data downloaded from the device's internal memory. The Epworth Sleepiness Scale was used to determine the level of daytime sleepiness.

Results. Analysis showed that 26 (67%) of patients were adherent to PAP therapy (use > 70% nights, > 4 h/night), and 27 (69%) met the PAP therapy effectiveness criteria. PAP therapy lead to a persistent decrease in apnea-hypopnea index (AHI) from 40 events/h to 3,4 events/h, $p < 0,0001$. PAP therapy led to significant decrease of daytime sleepiness severity. Recurrences of arrhythmias persisted in patients with paroxysmal AF and its transformation into a permanent form was observed in 17,6% of patients. Tolerance of AF according to the EHRA scale improved by 80,7% in adherent to PAP therapy patients.

Conclusion. PAP therapy has long-term effectiveness in the reduction of sleep respiratory disorders. Recurrence of AF and its transition to a permanent form was still possible on PAP therapy and antiarrhythmic treatment.

Key words: obstructive sleep apnea, PAP therapy, atrial fibrillation.

Сведения об авторах:

Хачатрян Нарине Тиграновна — аспирант отд. гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-0945-9665.

Елфимова Евгения Михайловна — к. м. н., научный сотрудник лаб. апноэ сна отд. гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; ORCID:0000-0002-3140-5030.

Михайлова Оксана Олеговна — к. м. н., мл. научный сотрудник лаб. апноэ сна отд. гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-3609-2504.

Литвин Александр Юрьевич (автор, ответственный за переписку) — д. м. н., рук. лаб. апноэ сна, гл. научный сотрудник отд. гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, проф. отд. высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, проф. каф. поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»; e-mail: alelitvin@yandex.ru; +7 (916) 674-26-74; ORCID: 0000-0001-5918-9969.

Чазова Ирина Евгеньевна — акад. РАН, д. м. н., профессор, заместитель генерального директора по научно-экспертной работе ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, руководитель отд. гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-9822-4357.

Лайович Лада Юрьевна — к. м. н., научный сотрудник отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-3102-1686.

Малкина Татьяна Анатольевна — к. м. н., научный сотрудник отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0003- 4773-8080.

Певзнер Александр Викторович — д. м. н., руководитель лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости сердца и синкопальных состояний НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; ORCID:0000-0003-1383-0559.

Голицын Сергей Павлович — д. м. н., профессор, руководитель отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0001-9913-9974.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным видом аритмии, которой страдают до 33,5 млн человек во всем мире, в большей степени в развитых странах [1]. Помимо традиционных факторов риска развития ФП, таких как артериальная гипертония (АГ), гипертиреоз, клапанные пороки сердца и кардиомиопатии, все чаще обсуждаются другие состояния, которые могут способствовать прогрессированию ФП [2]. К ним относятся ожирение, злоупотребление алкоголем, генетические факторы и синдром обструктивного апноэ сна (СОАС).

В настоящее время имеются убедительные доказательства связи между ФП и апноэ сна [3]. Показатели распространенности СОАС среди пациентов с ФП высокие и варьируются от 21 до 87% [4–5]. Результаты исследований показывают, что наличие СОАС у пациентов с ФП снижает эффективность катетерной изоляции

устьев легочных вен и медикаментозной антиаритмической терапии [6–7], а ПАП-терапия позволяет улучшить результаты лечения ФП [6–10].

Стоит отметить, что все исследования проводились при относительно коротком периоде наблюдения, поэтому актуальным представляется изучение вопроса приверженности и эффективности ПАП-терапии в длительной перспективе у данной категории больных.

Цель исследования — изучить приверженность к ПАП-терапии и ее эффективность при длительном (более 12 месяцев) использовании, а также оценить возможное ее влияние на характер течения ФП у больных СОАС.

Материал и методы

В исследование включены 39 пациентов с ФП и СОАС, проходивших обследование в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ в пе-

риод с 2005 по 2018 год. Обязательным условием включения в исследование больных являлось применение ПАП-терапии более 12 месяцев.

Возраст пациентов составил 65 лет (медиана), 90% были мужчины (табл. 1). Исходно до инициации ПАП-терапии 7 (18%) больных имели среднетяжелую, а 32 (82%) — тяжелую степень СОАС. Значение индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ) сна составило 40 соб./час. 29 (74%) пациентов страдали пароксизмальной формой ФП и 10 (26%) — постоянной формой ФП. Длительность анамнеза фибрилляции предсердий — 8 лет.

При изучении характера течения ФП проводился сбор анамнеза и анализ медицинской документации, определялся также режим антиаритмической терапии. Дополнительно оценивалось количество проведенных катетерных аблаций (изоляция устьев легочных вен), сохранение пароксизмального характера течения мерцательной аритмии, а также возможный переход в постоянную форму. Для оценки значимости клинических проявлений ФП использовалась шкала симптомов EHRA [7].

Для исключения бессимптомного течения ФП проводилось 2–3-суточное холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ с помощью 3-канальных приборов, с использованием программного обеспечения Astrocord Holter system Elite (ЗАО «Медитек», Россия). Для оценки структурно-функциональных параметров сердца проводилась эхокардиография.

Все больные страдали АГ, 11 (28,2%) имели ишемическую болезнь сердца (ИБС), в том числе 6 (15,4%) — постинфарктный кардиосклероз; 2 пациента (5,1%) перенесли документированные ишемические инсульты и транзиторные ишемические атаки (ТИА).

Нарушения проводимости сердца выявлены у 13 (33,3%) пациентов. У 6 (15,4%) больных они регистрировались исключительно во время сна и расценивались как проявления СОАС. На фоне ПАП-терапии ночные брадиаритмии полностью регрессировали, в том числе при применении антиаритмических препаратов и лекарственных средств, контролируемых частоту сердечных сокращений, что позволило воздержаться от постановки искусственно водителя ритма сердца.

У 7 (17,9%) пациентов (у 6 — с дисфункцией синусового узла и у 1 — с атриовентрикулярной блокадой 2-й степени) брадиаритмии регистрировались как во время бодрствования, так и во время сна. Они сохранялись при проведении ПАП-терапии и потребовали имплантации электрокардиостимулятора.

У 6 (15,4%) пациентов исходно наблюдались признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН); сахарный диабет (СД) 2-го типа выявлен у 12 (30,8%). Хроническая болезнь почек (ХБП) со снижением скорости клубочковой фильтрации диагностирована у 4 (10,2%) больных.

Все больные получали необходимую, индивидуально подобранную терапию для коррекции имеющейся сердечно-сосудистой патологии и сопутствующих заболеваний.

Оценка приверженности и эффективности ПАП-терапии проводилась путем считывания данных с внутренней карты памяти прибора. Проанализированы следующие показатели: индивидуальный ИАГ сна, включая центральные и обструктивные события, среднее время использования, процент дней использования, терапевтическое давление. Кроме того, оценивалась длительность использования ПАП-терапии.

ПАП-терапия считалась эффективной, а больной приверженным к лечению, если среднее время использования аппарата было

более 4 часов за ночь, не менее 70% ночей, при условии что индекс дыхательных расстройств был менее 5 событий в час [8].

Для определения уровня дневной сонливости использовали шкалу сонливости Эпворта. При оценке ее данных 8 баллов позволяло диагностировать наличие дневной сонливости, а более 10 баллов — выраженной дневной сонливости.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ GraphPad Software Prism 8 (ver 8.4.0). Для всех переменных применялись непараметрические методы и рассчитывались медиана и межквартильный интервал (Q₂₅-й и 75-й процентиля). Для сравнения зависимых выборок использовались критерии Вилкоксона, для независимых — критерий Манна — Уитни. При сравнении качественных показателей использовался статистический X²-критерий Пирсона. Для всех выбранных статистических критериев уровень значимости полагался менее 0,05.

Таблица 1. Исходная общая характеристика пациентов (n = 39)

Показатели	Результаты
Возраст, лет	65 [59; 72]
Мужской пол	35 (90%)
Среднетяжелая степень	7 (18%)
Тяжелая степень	32 (82%)
Индекс апноэ-гипопноэ сна, соб./ч	40 [31; 58,1]
Минимальная сатурация, %	71 [67; 79]
Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий	29 (74%)
Постоянная форма фибрилляции предсердий	10 (26%)
Артериальная гипертония	39 (100%)
Ишемическая болезнь сердца	11 (28,2%)
Инфаркт миокарда	6 (15,4%)
Инсульт и транзиторная ишемическая атака	2 (5,1%)
Нарушения проводимости сердца, ассоциированные с синдромом обструктивного апноэ сна	6 (15,4%)
Имплантация электрокардиостимулятора	7 (17,9%)
Хроническая сердечная недостаточность	6 (15,4%)
Сахарный диабет	12 (30,8%)
Хроническая болезнь почек	4 (10,2%)
Баллы по шкале сонливости Эпворта	10 [7; 13]

Примечание. Данные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Q₂₅-й и 75-й процентиля) и в виде n (%)

Результаты

На момент анализа все 39 пациентов находились на ПАП-терапии, однако 4 пациента в связи со сложностью адаптации к прибору отказывались от данной терапии на некоторый промежуток времени, но впоследствии вновь ее возобновили. Время использования ПАП-терапии составило 4 года (медиана) с колебаниями от 2 до 7 лет [25–75 процентиля].

У всех пациентов лечение проводилось в автоматическом режиме (АРАР — automatic positive air pressure) и с постоянным использованием увлажнителя. 16 (41%) больных использовали ротоносовые маски и 23 (59%) — носовые маски.

При анализе данных длительного применения ПАП-терапии среднее время использования приборов за выбранный период составило 6,2 часа [5,0; 7,5], а процент ночей — 87,5% [59,6; 97,3]. Критериям приверженности к ПАП-терапии (использование более 4 ч/ночь и более 70% ночей) соответствовали 26 (67%) пациентов. Из 13 (33%) пациентов, не соответствовавших критериям приверженности к ПАП-терапии, у 1 среднее время использования аппарата составило 3,45 ч, у остальных 12 процент дней использования приборов был менее 70%.

На фоне ПАП-терапии выявлено стойкое снижение ИАГ (табл. 2). Критерию эффективности ПАП-терапии (ИАГ < 5 соб./ч) соответствовали 27 (69%) пациентов, у 8 (21%) пациентов ИАГ сохранялся более 5 соб./ч, но при этом не превышал 10 соб./ч, и у 4 (10%) средний резидуальный ИАГ составил более 10 соб./ч.

При оценке уровня дневной сонливости по шкале Эпворта только 9 пациентов (23%) на момент визита имели дневную сонливость, в то время как до инициации ПАП-терапии 16 (41%) больных, по данным опросника, имели более 8 баллов. При сравнении степени дневной сонливости до и на фоне ПАП-терапии выявлено статистически значимое снижение данного показателя.

При длительном применении ПАП-терапии на 7 (17,6%) случаев увеличилось количество больных с постоянной формой ФП за счет ее трансформации из пароксизмальной формы (различия недостоверны). У всех 22 (56,4%) больных, сохранивших пароксизмальный характер течения ФП, констатировано сохранение рецидивов аритмии, несмотря на проводимое антиаритмическое лечение.

Таблица 2. Результаты длительного применения ПАП-терапии у больных с синдромом обструктивного апноэ сна (n = 39)

Показатель	Исходно	На фоне ПАП-терапии
Индекс апноэ-гипопноэ сна, соб./ч	40 [31; 58,1]	3,4 [1,9; 7,4]*
Баллы по шкале Эпворта	10 [7; 13]	5 [2; 8]*
Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий	29 (74%)	22 (56,4%)
Постоянная форма фибрилляции предсердий	10 (26%)	17 (43,6%)
Индекс массы тела, кг/м ²	33 [31; 38]	33 [29; 37]
Хроническая сердечная недостаточность	6 (15,4%)	12 (30,8%)
Ишемическая болезнь сердца	11 (28,2%)	17 (43,6%)
Инсульт и транзиторная ишемическая атака	2 (5,1%)	5 (12,8%)
Сахарный диабет	12 (30,8%)	14 (35,9%)
Хроническая болезнь почек	4 (10,2%)	11 (28,2%)*

Примечание. Данные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Q, 25-й и 75-й процентиля) и в виде n (%), * — p<0,05

ПАП-терапия — терапия путем создания положительного давления в дыхательных путях

На фоне длительной ПАП-терапии статистически значимой динамики индекса массы тела (ИМТ), а также числа случаев ХСН, ИБС, ишемических инсультов и ТИА, СД отмечено не было. Наблюдалось достоверное увеличение доли больных с ХБП.

Для изучения влияния ПАП-терапии на клиническое течение ФП был проведен отдельный анализ в двух группах больных в зависимости от их приверженности к ней (табл. 3). Время использования ПАП-терапии у приверженных пациентов составило 7,3 часа (96% дней), а в группе с низкой приверженностью — 3,9 часа (31% дней).

Группы сравнивались по основным параметрам СОАС и ПАП-терапии. В отношении ФП оценивались течение и форма аритмии, наличие или отсутствие тромбоэмболических осложнений, клинические проявления по шкале EHRA, параметры эхокардиографии, режим антиаритмической терапии и количество проведенных аблаций.

Существенных различий в исходных характеристиках СОАС между группами установлено не было. Показатели на фоне ПАП-терапии, включающие резидуальный ИАГ, типы апноэ-гипопноэ, уровень лечебного давления воздуха, также не различались между приверженными пациентами и больными с низкой приверженностью.

При сравнительном анализе выявлено, что в группе пациентов, использующих ПАП-терапию более 70% ночей и более 4 часов, баллы по шкале Эпворта были значимо ниже, чем у пациентов с низкой приверженностью. Согласно полученным результатам, ни одна группа не имела чрезмерной дневной сонливости (10 и более баллов).

Сравниваемые группы статистически значимо не различались по фоновым заболеваниям сердечно-сосудистой системы и сопутствующей патологии. Однако стоит отметить некоторое преобладание ИБС среди приверженных к ПАП-терапии пациентов, а также больший удельный вес ХСН, СД и ХБП среди больных с низкой приверженностью.

По наличию тромбоэмболических осложнений группы были сопоставимы. Стоит отметить, что исходно в группе с низкой приверженностью статистически значимо больше было больных с постоянной формой ФП. У всех больных с пароксизмальной формой ФП в обеих группах при длительном наблюдении констатировано сохранение рецидивов аритмии. При анализе количества больных, перешедших на фоне ПАП-терапии из пароксизмальной в постоянную форму ФП, группы значимо не отличались.

По частоте проведенных катетерных аблаций с целью лечения ФП группы были сопоставимы. Сравнительный анализ групп в отношении медикаментозного лечения ФП не показал значимых различий, но стоит отметить, что в группе пациентов с низкой приверженностью всего 15% принимали антиаритмические препараты IC и III класса (по классификации E. Vaughan Williams) с целью контроля ритма сердца, в то время как такая терапия проводилась суммарно у 69% приверженных больных.

В отношении функционального класса по EHRA исходно две сравниваемые группы значимо не отличались, в обеих группах пациенты в основном имели 1–2 ФК. Однако у приверженных пациентов клиническая переносимость ФП по EHRA на 80,7% улучшилась, по сравнению с больными, которые не соответствовали критериям приверженности.

Таблица 3. Результаты сравнительного анализа клинико-инструментальных показателей у больных СОАС и ФП в зависимости от приверженности к ПАП-терапии

Показатели	Приверженные (n = 26)	Неприверженные (n = 13)
ПАП-терапия:		
Среднее время использования, ч	7,3 [5,6; 7,7]	3,9 [1,1; 6,0]*
Дни использования, %	96 [84,8; 100]	31 [12,7; 53,2]*
Исходные показатели СОАС:		
Индекс апноэ-гипопноэ, соб./ч	40 [31; 62,9]	34,6 [25,4; 53,8]
Минимальная сатурация, %	72 [67,7; 78,8]	71 [60; 81,8]
Показатели на фоне ПАП-терапии:		
Резидуальный ИАГ, соб./ч	2,7 [1,7; 5,5]	5,9 [1,7; 12]
Обструктивные события, соб./ч	0,75 [0,4; 1,4]	1,5[0,4; 4,5]
Центральные события, соб./ч	2,0 [0,8; 4,5]	1,6 [0,7; 7,7]
Терапевтическое давление, hPa	8,2 [7,4; 8,9]	7,5 [6,5; 8,6]
Шкала сонливости Эпворта	3,5 [1,2; 6,0]	7,0 [5,0; 8,8]*
Сердечно-сосудистые заболевания и сопутствующая патология:		
Артериальная гипертония	26 (100%)	13 (100%)
Ишемическая болезнь сердца	13 (50%)	4 (31%)
Инфаркт миокарда	6 (23%)	2 (15%)
Инсульт и транзиторная ишемическая атака	3 (11%)	2 (15%)
Хроническая сердечная недостаточность	6 (23%)	6 (46%)
Сахарный диабет	8 (31%)	6 (46%)
Хроническая болезнь почек	6 (23%)	5 (38%)
Клиническая характеристика ФП:		
Постоянная форма ФП (исходно)	4 (15%)	6 (46%)*
Переход пароксизмальной ФП в постоянную форму на фоне ПАП-терапии	5 (23%)	2 (29%)
Имплантация электрокардиостимулятора	3 (12%)	4 (31%)
Радиочастотная изоляция устьев легочных вен	3 (12%)	2 (15%)
Антиаритмические препараты 1С-класса	6 (23%)	0 (0%)
Антиаритмические препараты III класса	12 (46%)	2 (15%)
Бета-адреноблокаторы	11 (42%)	8 (61,5%)
EHRA 1 ФК	8 (30,7%)	4 (30,7%)
EHRA 2ФК	17 (65,4%)	7 (53,8%)
EHRA 3 ФК	0 (0%)	1 (7,7%)
EHRA 4 ФК	1 (3,8%)	1 (7,7%)
Пациенты, у которых улучшился класс по шкале EHRA	21 (80,7%)	3 (23%) *
Данные эхокардиографии:		
Переднезадний размер левого предсердия, см	4,8 [4,4; 5,0]	4,6 [4,4; 5,0]
Объем левого предсердия, мл	105 [85;123]	100,0 [82,5; 126,5]
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	31 [22,5; 36,5]	36 [30,5; 58,5]
Фракция выброса левого желудочка, %	60 [54,7; 62,6]	58 [47,5; 60,0]

Примечание. Данные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Q, 25-й и 75-й процентиля) и в виде n (%), * — p<0,05

СОАС — синдром обструктивного апноэ сна; ПАП-терапия — терапия путем создания положительного давления в дыхательных путях; ИАГ — индекс апноэ-гипопноэ; ФП — фибрилляция предсердий; EHRA — European heart rhythm association

По эхокардиографическим показателям, которые включали в себя переднезадний размер и объем левого предсердия, систолическое давление в легочной артерии и фракцию выброса левого желудочка, статистически значимых различий между группами выявлено не было.

При ужесточении критерия приверженности к ПАП-терапии (использование более 90% ночей, более 7,5 часа) значимых различий по влиянию на клиническое течение ФП также установлено не было.

Обсуждение

СОАС — распространенное состояние, характеризующееся интермиттирующими остановками дыхания во сне, которые вызывают хроническую гипоксемию, нарушения структуры и качества сна, закономерным результатом которого является избыточная дневная сонливость. Данный субъективный симптом имеет важное клиническое и социальное значение, поскольку может существенно снижать качество жизни больного и повышать риск дорожно-транспортных происшествий [9]. Чем тяжелее дыхательные нарушения во время сна, тем более выражена сонливость во время бодрствования. В нашей работе большинство больных (82%) имели тяжелую степень СОАС, а медианные значения ИАГ в целом по группе составили 40 соб./ч. 41% больных, по данным шкалы Эпворта, набрали более 8 баллов, что указывало на наличие у них дневной сонливости.

Терапия положительным давлением в дыхательных путях — метод лечения первой линии у пациентов с СОАС, которая показала высокую эффективность в отношении устранения дыхательных расстройств во время сна [10]. В нашем исследовании на фоне длительного (медиана 4 года) применения ПАП-терапии во всех 39 случаях наблюдалось существенное снижение ИАГ, при этом у 69% пациентов констатирована полная эффективность ПАП-терапии при коррекции дыхательных нарушений сна — снижение ИАГ менее 5 соб./ч.

В отношении клинически значимого снижения уровня дневной сонливости ПАП-терапия продемонстрировала высокую эффективность во многих рандомизированных исследованиях [11, 12]. В нашей работе проведение ПАП-терапии привело к статистически значимому снижению степени выраженности дневной сонливости. Несмотря на высокую эффективность в устранении нарушений дыхания во сне и минимизации клинических симптомов СОАС, терапия ПАП не всегда хорошо переносится пациентами и долгосрочная приверженность к лечению может быть проблематичной [13, 14]. Согласно результатам нашего исследования, приверженность пациентов к ПАП-терапии составила 67% со средним временем использования 7,3 часа (96% дней). Проблема приверженности больных остается актуальной и для других видов лечения. Так, около 30% пациентов с ФП прекращают прием антагонистов витамина К в течение первого года и до 50% — в течение 3 лет после начала лечения [15, 16]. Низкая приверженность к антигипертензивной терапии является хорошо признанным фактом, способствующим плохому контролю артериального давления при гипертонии [17]. Через год от начала лечения около половины пациентов прекращают прием назначенной терапии [18].

В сравнении с представленными данными приверженность больных к ПАП-терапии в настоящей работе была относитель-

но высокой и отсутствие дневной сонливости у большинства из них связано как с этим фактом, так и с эффективностью длительной ПАП-терапии в отношении коррекции дыхательных нарушений.

В настоящее время СОАС рассматривается как независимый фактор риска для большого количества сердечно-сосудистых заболеваний, адекватное лечение которого сопровождается снижением заболеваемости и смертности. Установлена этиологическая и патогенетическая связь СОАС с АГ, нарушениями ритма и проводимости сердца. СОАС ассоциирован с увеличением частоты развития нарушений мозгового кровообращения и ХСН [19, 20].

В наше исследование включались пациенты с различной кардиальной патологией и сопутствующими заболеваниями, среди которых наиболее значимыми были СД и ХБП. На фоне эффективной в большинстве случаев коррекции дыхательных нарушений сна и относительно высокой приверженности к ПАП-терапии при длительном наблюдении у больных СОАС риски ССС (число новых случаев ИБС, ХСН, инсультов) и развития почечной недостаточности присутствовали. Для того чтобы адекватно оценить значимость полученного результата, необходимо было иметь группу сравнения (больных с СОАС без проведения ПАП-терапии), которая в настоящей работе не предусмотрена. Анализ результатов сравнительных исследований, в которых такая группа представлена, показал снижение риска сердечно-сосудистых катастроф у больных, которые демонстрировали эффективность ПАП-терапии и приверженность к ней [21, 22].

Те же положения относятся к оценке влияния ПАП-терапии на клиническое течение ФП. Отсутствие группы сравнения не позволяет сделать однозначные выводы по этому вопросу. По данным нашей работы, на фоне длительного использования ПАП-терапии наблюдалось увеличение доли больных с ФП, перешедших из пароксизмальной в постоянную форму, и наличие рецидивов этой аритмии в случае сохранения пароксизмального характера ее течения. Причем у пациентов, которые строго придерживались рекомендаций по применению ПАП-терапии и в большей степени пытались контролировать синусовый ритм с помощью антиаритмических препаратов, результаты по лечению ФП были не лучше по сравнению с больными с низкой приверженностью к ПАП-терапии и использующими антиаритмические лекарственные средства в меньшем проценте случаев. Единственным положительным результатом длительной ПАП-терапии у больных СОАС, имеющим отношение к ФП, стало улучшение ее субъективной переносимости, по данным шкалы EHRA.

Наличие, кроме СОАС, и других факторов риска развития и прогрессирования ФП (АГ, ХСН, ожирение, ХБП), модификация которых была недостаточной по результатам проведенного анализа, может служить объяснением полученных фактов [23].

Так, все больные имели длительный анамнез АГ, однако неизвестным остается факт эффективного контроля артериального давления с применением гипотензивной терапии. Нельзя не отметить, что доля пациентов с признаками сердечной недостаточности в ходе обследования возросла (недостоверно), что могло иметь различные предпосылки (усугубление структурного поражения сердца, наличие постоянной формы ФП). Доля больных с ХБП — значимого фактора, ассоцииру-

ющегося с рецидивами ФП, в ходе длительного наблюдения также увеличилась. У всех пациентов с ожирением не отмечалось снижения ИМТ на фоне ПАП-терапии, что может являться еще одним фактором повторного возникновения мерцательной аритмии.

Таким образом, результаты нашей работы показали, что эффект ПАП-терапии в отношении устранения нарушений дыхания во сне и дневной сонливости у пациентов СОАС в сочетании с ФП сохраняется в долгосрочной перспективе, однако самостоятельно ПАП-терапия не оказала значимого положительного влияния на клиническое течение ФП.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim Y-H, McAnulty JH, Zheng Z-J, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837–847. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119>
- AHA/ACC/HRS. Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. 2014. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000041>
- Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, Malouf JF, Ammash NM, Friedman PA, Somers VK. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2004;110(4):364–7. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000136587.68725.8E>
- Stevenson IH, Teichtahl H, Cunningham D, Ciavarella S, Gordon I, Kalman JM. Prevalence of sleep disordered breathing in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients with normal left ventricular function. *European heart journal*. 2008;29(13):1662–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn214>
- Байрамбеков Э.Ш., Певзнер А.В., Литвин А.Ю., Елфимова Е.М. Возможности диагностики и частота выявления синдрома обструктивного апноэ во время сна у больных с различными формами фибрилляции предсердий. *Кардиологический вестник*. 2016.XI(2):34–41. [Bairambekov ESh, Pevzner AV, Litvin AYU, Elfimova EM. Possibilities of diagnostics and the detection rate of obstructive sleep apnea in patients with various forms of atrial fibrillation. *Kardiologicheskij vestnik*. 2016.XI(2):34–41. (In Russ.)].
- Li L, Wang ZW, Li J, Ge X, Guo L, Wang Y, Guo W, Jiang Ch, Ma Ch. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnoea with and without continuous positive airway pressure treatment: a meta-analysis of observational studies. *Europace*. 2014;16:1309–14. <https://doi.org/10.1093/europace/euu066>
- Kirchhoff P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *European heart journal*. 2007;28:2803–17. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm358>
- Centers for Medicare and Medicaid Services website. Decision Memo for Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) Therapy for Obstructive Sleep Apnea (OSA) (CAG-00093N). 2019. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7626>
- Teran-Santos J, Jimenez-Gomez A, Cordero-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. *Cooperative Group Burgos- Santander. The New England journal of medicine*. 1999;340:847–851. <https://doi.org/10.1056/NEJM199903183401104>
- Gay P, Weaver TE, Loube D, Iber C. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep-related breathing disorders in adults. *Sleep*. 2006;29:381–401.
- Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff J, Patel SR, Harrod CG. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea With Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Systematic Review, Meta-Analysis, and GRADE Assessment. *Journal of clinical sleep medicine*. 2019;15(2):301–334. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7638>
- Patel SR, White DP, Malhotra A, Stanchina ML, Ayas NT. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with

Выводы

- У пациентов с СОАС и ФП эффективность длительной ПАП-терапии в отношении дыхательных нарушений сна составляет 69%, привержены к лечению 67% больных.
- На фоне длительного использования ПАП-терапии у всех больных с СОАС и пароксизмальным течением ФП сохраняются рецидивы аритмии, а возможность ее перехода в постоянную форму имеет место у 17,6% больных. У пациентов с СОАС, приверженных к ПАП-терапии, переносимость ФП, оцененная по шкале EHRA, улучшается на 80,7%.

- obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Archives of internal medicine*. 2003;163:565–71. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.5.565>
- Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008;5(2):173. <https://doi.org/10.1513/pats.200708-119MG>
 - Antic NA, Catcheside P, Buchan C, Hensley M, Naughton MT, Rowland S, Williamson B, Windler S, McEvoy RD. The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA. *Sleep*. 2011;34:111–9. <https://doi.org/10.1093/sleep/34.1.111>
 - Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2007;115:2689–2696. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.653048>
 - Gallagher AM, Rietbrock S, Plumb J, Staa TP. Initiation and persistence of warfarin or aspirin in patients with chronic atrial fibrillation in general practice: do the appropriate patients receive stroke prophylaxis? *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2008;6:1500–06. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.03059.x>
 - Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, Filippi A, Sessa E, Immordino V, Borghi C, Brignoli O, Caputi AP, Cricelli C, Mantovani LG. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation*. 2009;120:1598–1605. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.830299>
 - Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *The American journal of medicine*. 2012;125:882–887. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.12.013>
 - Javaheri S, Drager LF, Lorenzi-Filho G. Principles and Practices of Sleep Medicine, Sleep and cardiovascular disease: present and future. 6th edition. Eds Kryger MH, Roth T, Dement WC. Philadelphia: Elsevier. 2017; 1222–28.
 - Drager LF, McEvoy RD, Barbe F, Lorenzi-Filho G, Redline S. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease Lessons From Recent Trials and Need for Team Science. *Circulation*. 2017;136:1840–50. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029400>
 - Nishihata Y, Takata Y, Usui Y, Kato K, Yamaguchi T, Shiina K, Yamashina A. Continuous positive airway pressure treatment improves cardiovascular outcomes in elderly patients with cardiovascular disease and obstructive sleep apnea. *Heart & Vessels*. 2015;30(1):61. <https://doi.org/10.1007/s00380-013-0451-x>
 - Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, de la Cruz-Moron I, Almeida-Gonzalez C, Catalan-Serra P, Montserrat JM. Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment: a cohort study. *Annals of internal medicine*. 2012;156:115–122. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-2-201201170-00006>
 - Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Castellani M, Dan G-A, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman J, Meir ML, Lane DA, Lebeau J-P, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Gelder ICV, Putei BPV, Watkins CL. ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). 2020.

<https://doi.org/10.36396/MS.2020.15.4.011>

Транскатетерная имплантация аортального клапана у пациента с механической поддержкой кровообращения, осложнившаяся послеоперационной правожелудочковой недостаточностью

А.Е. КОМЛЕВ, Т.Э. ИМАЕВ, М.А. САИДОВА, Д.В. ПЕВЗНЕР, Э.В. КУРИЛИНА

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. 3-я Черепковская 15а, Москва, 121552, Россия

Резюме

В статье представлен клинический случай транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК) пациенту 71 года с критическим аортальным стенозом в стадии систолической дисфункции с развитием истинного кардиогенного шока. Операция была выполнена в условиях продолжающейся внутриаортальной баллонной контрпульсации. Несмотря на технический успех ТИАК, пациент скончался в раннем послеоперационном периоде при явлениях острой правожелудочковой недостаточности. Авторами проводится анализ особенностей лечения пациента и причин, повлиявших на неблагоприятный исход, а также обсуждается влияние патологии правого желудочка на результаты транскатетерной коррекции аортального стеноза.

Ключевые слова: аортальный стеноз, кардиогенный шок, транскатетерная имплантация аортального клапана, внутриаортальная баллонная контрпульсация, острая правожелудочковая недостаточность.

Transcatheter aortic valve implantation in patient with mechanical circulation support complicated with postoperative right ventricle failure

A.E. KOMLEV, T.E. IMAEV, M.A. SAIDOVA, D.V. PEVZNER, E.V. KURILINA

Federal State Budget Organization «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 3rd Cherepkovskaya Str. 15a, Moscow, 121552, Russia

Summary

Clinical case of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in 71 years old male with decompensated critical aortic stenosis in the setting of cardiogenic shock is presented in the paper. The procedure was performed under use of continuous intra-aortic balloon pump. Despite of technical success of TAVI the patient passed away early after procedure with clinical signs of right ventricle failure. The authors analyze the treatment strategy in the context of unfavorable outcome as well as the impact of right ventricle disease on results of TAVI.

Key words: aortic stenosis, cardiogenic shock, intra-aortic balloon pump, transcatheter aortic valve implantation, acute right ventricle failure.

Сведения об авторах:

Комлев Алексей Евгеньевич (автор, ответственный за переписку) — врач-кардиолог отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: pentatonika@bk.ru; ORCID: 0000-0001-6908-7472.

Имаев Тимур Эмвярович — д. м. н., главный научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-5736-5698.

Саидова Марина Абдулатиповна — д. м. н., профессор, руководитель отдела ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-3233-1862.

Певзнер Дмитрий Вольфович — к. м. н., заведующий блоком интенсивной терапии 1-го клинического отделения ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-5290-0065.

Курилина Элла Владимировна — заведующая патолого-анатомическим отделением ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-3208-534X.

Введение

Аортальный стеноз (АС) является наиболее частым приобретенным дегенеративным клапанным пороком сердца, распространенность которого в общей популяции составляет не менее 3% среди лиц старше 75 лет [1]. Течение АС, отличающееся длительным малосимптомным периодом, с переходом в развернутую клиническую стадию приобретает прогрессирующий характер. В исходе декомпенсированного АС вследствие низкого минутного объема кровообращения может развиваться истинный или аритмический кардиогенный шок (КШ), который представляет собой синдром низкого сердечного выброса (СВ) с артериальной гипотонией (АГ) (систолическое артериальное давление (САД) < 90 мм рт. ст.) и критическим нарушением тканевой перфузии (олигурия < 30 мл/ч, лактат > 2 ммоль/л). К гемодинамическим характеристикам истинного КШ, в основе которого лежит резкое снижение сократимости миокарда левого желудочка (ЛЖ), относятся сердечный индекс < 2,0 л/мин/м², конечно-диастолическое давление ЛЖ > 18 мм рт. ст., давление заклинивания легочных капилляров > 15 мм рт. ст. [2, 3].

Попытки хирургического протезирования аортального клапана (АК) с искусственным кровообращением у пациентов с развившимся КШ предпринимаются редко, поскольку сопровождаются крайне высокой интраоперационной летальностью. С другой стороны, медикаментозное лечение КШ при декомпенсации АС также абсолютно бесперспективно. Транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК) была предложена в 2002 году для лечения пациентов с высоким риском и неоперабельных больных как альтернатива традиционной хирургии. Преимуществом данного метода является меньшая по сравнению с традиционным протезированием летальность и частота послеоперационных осложнений, что дает основание рассматривать это вмешательство как метод выбора у пациентов с КШ, осложнившим течение АС [4].

Клинический случай

Пациент Д., 71 год, поступил в отдел сердечно-сосудистой хирургии НМИЦ кардиологии им. А.Л. Мясникова 22.01.2020 с жалобами на выраженную слабость, одышку при минимальных физических нагрузках и в покое, отеки ног.

Анамнез заболевания. С августа 2019 года появилась слабость, ощущение нехватки воздуха при физических нагрузках. В течение 6 месяцев был трижды госпитализирован в связи с декомпенсацией недостаточности кровообращения. В октябре 2019 года впервые диагностирован АС тяжелой степени с начальным снижением глобальной сократимости ЛЖ: ФВ (фракция выброса) ЛЖ — 45%. Рекомендовано протезирование АК в плановом порядке. В январе 2020 года перенес двустороннюю нижнедолевую пневмонию (вероятно, застойного характера). Амбулаторно принимал фуросемид 40 мг/сут., бисопролол 2,5 мг/сут., спиронолактон 50 мг/сут., аспирин 75 мг/сут. Несмотря на постоянный прием диуретиков, сохранялись явления недостаточности кровообращения с постепенным нарастанием одышки вплоть до приступов сердечной астмы.

Объективный статус. При поступлении общее состояние пациента тяжелое. Рост 176 см, вес 80 кг, индекс массы тела 26 кг/м². Положение ортопноэ, анасарка, кожные покровы

бледно-розовые, акроцианоз. Частота дыхательных движений (ЧДД) — 18/мин, дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах, хрипов нет. Артериальное давление (АД) — 80–90/50–60 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 70 уд./мин. При аускультации сердца выслушивается грубый систолический шум во всех точках аускультации. Печень плотноэластической консистенции, на 2 см выступает из-под правой реберной дуги.

Тест 6-минутной ходьбы — 50 м, одышка по Боргу — 8 баллов.

В анализах крови при поступлении: гемоглобин — 116 г/л, гематокрит — 33%, эритроциты — 4,8 млн/мкл, скорость оседания эритроцитов — 3 мм/ч, лейкоциты — 4,7 тыс./мкл, лейкоформула без особенностей, тромбоциты — 190 тыс./мкл; креатинин — 99 мкмоль/л, клиренс креатинина по Cockcroft-Gault — 68 мл/мин, билирубин — 34 мкмоль/л, общий белок — 64 г/л, аланиновая аминотрансфераза (АлТ) — 32 ед./л, аспарагиновая аминотрансфераза (АсТ) — 37 ед./л, натрий — 133 ммоль/л; крайне высокий уровень мозгового натрийуретического пептида — >5000 пг/мл.

Электрокардиография — синусовый ритм с ЧСС 70 уд./мин, полная блокада левой ножки пучка Гиса (рис. 1).



Рисунок 1. Электрокардиограмма больного при поступлении

Рентгенография органов грудной клетки: венозный застой в легких, артериальная легочная гипертензия, двусторонний гидроторакс. Диффузный пневмосклероз. Кардиомегалия с преимущественным увеличением левых отделов сердца.

Эхокардиография (ЭхоКГ): расширение всех камер сердца. Конечно-диастолический размер ЛЖ 6,6 см, конечно-диастолический объем ЛЖ 155 мл. Гипертрофия миокарда ЛЖ с утолщением стенок до 1,3 см, индекс массы миокарда ЛЖ = 196 г/м². Значительно выраженное снижение глобальной сократимости ЛЖ (ФВ по Simpson 27%). В апикальной области ЛЖ визуализируется крупный тромб (2,5 x 2,0 см) с элементами флотации и ги-

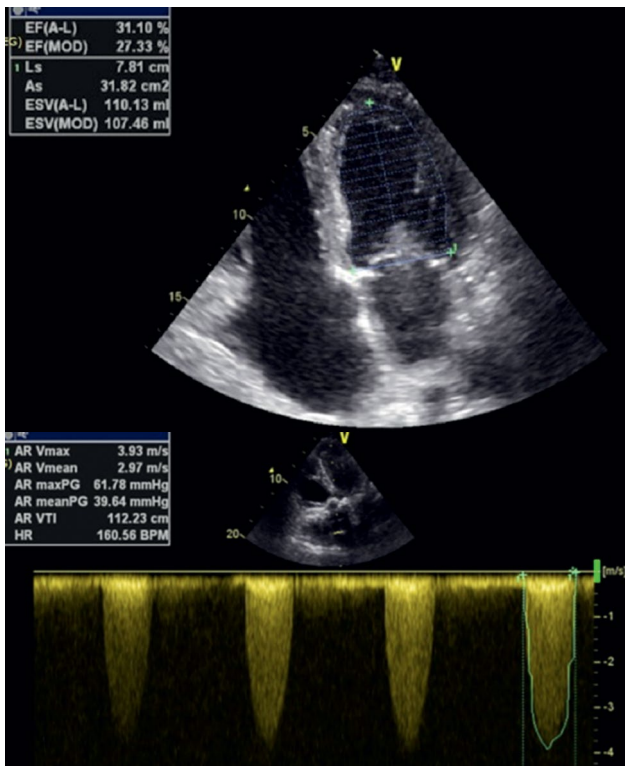


Рисунок 2. Предоперационное трансторакальное эхокардиографическое исследование

Примечание. А — 4-камерная позиция с расчетом объемных показателей и фракции выброса левого желудочка. Б — Доплеровское исследование трансаортального потока с определением степени стенозирования устья аорты

поэхогенностью в центральной части. Признаки систолической дисфункции правого желудочка (TAPSE — 1,3 см). Критический стеноз устья аорты: максимальная скорость трансаортального потока 4,3 м/с, средний систолический градиент на аортальном клапане (АК) 46 мм рт. ст., площадь отверстия АК по уравнению непрерывности 0,3 см² (планиметрическое определение невозможно из-за выраженного кальциноза). Аортальная регургитация 2–3-й степени. Митральная недостаточность 2-й степени, трикуспидальная недостаточность 3-й степени (PISA 0,8 см, ERO 0,37 см²). Нижняя полая вена расширена, коллабирует на вдохе менее 50%. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 60 мм рт. ст. (рис. 2).

Коронароангиография (КАГ) (октябрь 2019 года): правый тип коронарного кровоснабжения. Ствол левой коронарной артерии (КА) с неровными контурами. Передняя нисходящая и огибающая артерии в среднем сегменте стенозированы на 50%, 1-я диагональная артерия в устье имеет стеноз 60%. Правая КА без значимого стенозирования.

Мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастированием: двустворчатый АК с кальцинозом 3–4-й степени. Диаметр фиброзного кольца 23 мм, расстояние от плоскости фиброзного кольца АК до устья левой КА — 10,5 мм, до устья правой КА — 12 мм.

Таким образом, пациент поступил в НМИЦ кардиологии в тяжелом состоянии, с развернутой клинической картиной застойной недостаточности кровообращения по обоим кругам, обусловленной критическим аортальным стенозом с крайне низкой

глобальной сократимостью миокарда (по сравнению с данными ЭхоКГ от октября 2019 года ФВ ЛЖ снизилась с 47 до 27%).

Несмотря на проводимое медикаментозное лечение, состояние больного продолжало ухудшаться. 30.01.2020 пациент с альвеолярным отеком легких был переведен в блок интенсивной терапии, где диагностирован истинный КШ с тяжелой АГ, олигоанурией, гипоксемией, лактат-ацидозом. Ввиду рефрактерности шока к комбинированной инотропной и вазопрессорной терапии (добутамин 6 мкг/кг/мин, норадреналин 150–300 нг/кг/мин) были начаты неинвазивная вспомогательная искусственная вентиляция легких и процедура внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК) в режиме 1:1 с целью механической поддержки кровообращения.

В анализах крови от 02.02.2020 отмечалась соответствующая утяжелению клинической картины отрицательная динамика: креатинин — 177 мкмоль/л, клиренс креатинина по Cockcroft-Gault — 33 мл/мин, мочевины — 22,3 ммоль/л, билирубин — 68 мкмоль/л, общий белок — 55 г/л, АлТ — 56 ед./л, АсТ — 75 ед./л, лактат 2,7 — ммоль/л.

Учитывая критическое состояние больного, было принято решение о выполнении по витальным показаниям операции ТИАК с использованием самораскрывающегося биопротеза аортального клапана Evolut PRO в условиях продолжающейся ВАБК. Риск периперационной летальности, оцененный по шкале Euroscore II, составил 40,59% (!).

Предоперационный клинический диагноз. Приобретенный порок сердца: критический стеноз АК в стадии систолической дисфункции ЛЖ. Относительная митральная и трикуспидальная недостаточность. Легочная гипертензия.

Фоновое заболевание: СД 2-го типа. Диабетическая ангиопатия.

Осложнения: недостаточность кровообращения 4 ФК, анасарка, асцит, двусторонний гидроторакс. Кардиоренальный синдром. Альвеолярный отек легких (30.01.2020). Истинный кардиогенный шок.

Сопутствующие заболевания: атеросклероз аорты, КА. Стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий (стеноз правой внутренней сонной артерии 60%). Цереброваскулярная болезнь. Дисциркуляторная энцефалопатия.

03.02.2020 выполнена трансформальная имплантация самораскрывающегося биопротеза АК CoreValve Evolute R 29 мм.

Протокол операции. В условиях эндотрахеального наркоза выполнен доступ к левой бедренной артерии, установлен интродьюсер 6F. Чрескожная катетеризация правой лучевой артерии, установлен интродьюсер 6F, через который в корень аорты заведен диагностический катетер pigtail. Выполнена диагностическая аортография. Через интродьюсер в левой бедренной артерии проведен жесткий проводник с диагностическим катетером через АК в ЛЖ. На фоне продолжающейся ВАБК по супержесткому проводнику в позицию АК доставлен и имплантирован биологический протез CoreValve Evolute R 29 мм (рис. 3). Выполнена постдилатация протеза баллоном 25 мм, проведена контрольная ангиография: КА проходимы, запирательная функция клапана осуществляется в полном объеме (рис. 3). Удалены проводники, катетеры, интродьюсеры. Гемостаз. Послойное ушивание раны. Асептические повязки.

Непосредственно после имплантации протеза отмечено значительное улучшение состояния гемодинамики (АД 130/70 мм рт. ст.)

и восстановление нормального темпа диуреза, что позволило сразу же прекратить процедуру ВАБК и уменьшить дозу вазопрессоров (норадреналина) с последующей полной отменой при продолжении умеренной инотропной поддержки (добутамин 5 мкг/кг/мин).

ЭхоКГ 04.02.2020: состояние после операции протезирования АК от 03.02.2020. В проекции АК визуализируется биологический протез типа CoreValve, амплитуда раскрытия створок в полном объеме. Парапротезная регургитация АК 1–2-й степени. Глобальная сократимость ЛЖ остается сниженной, ФВ ЛЖ 31%. Тромб в области верхушки ЛЖ без динамики. Легочная гипертензия 2-й степени (СДЛА — 64 мм рт. ст.). Митральная регургитация 2–3-й степени, трикуспидальная регургитация 2–3-й степени. Признаки повышения центрального венозного давления. Жидкость в плевральных полостях.

05.02.2020 пациент был экстубирован, 06.02.2020 переведен в палату кардиохирургического отделения. АД 130/60 мм рт. ст., ЧСС 74 уд./мин. Суточный диурез сбалансированный (+1000 мл/–1000 мл). В анализах крови (06.02.2020) отмечалась некоторая положительная динамика лабораторных показателей:

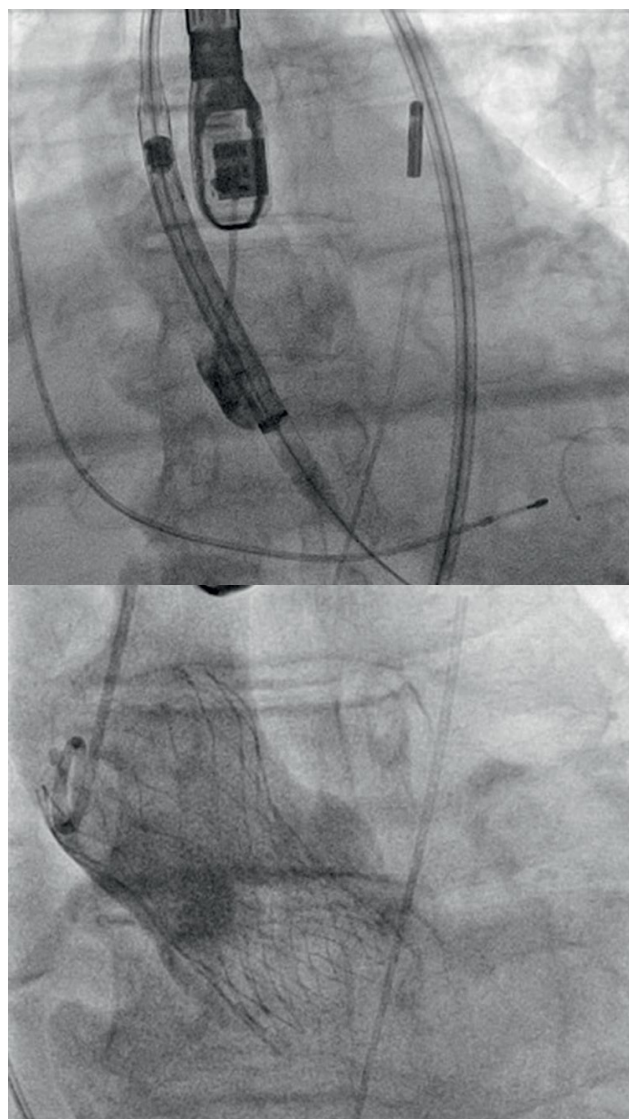


Рисунок 3. Интраоперационная аортография
Примечание. А — этап позиционирования протеза АК
 Б — финальный результат операции

предсердный натрийуретический пептид — 1400 пг/мл, креатинин — 83,7 мкмоль/л, нормализовалась активность трансаминаз (АлТ — 19 ед./л, АсТ — 25 ед./л), сохранялась умеренная желтуха (билирубин — 63,4 мкмоль/л) и гипопроteinемия (общий белок — 52 г/л). Уровень лактата артериальной крови на момент перевода 1,7 ммоль/л. В отделении продолжена плановая терапия: добутамин 3 мкг/кг/мин, гепарин 300 ед./ч, фуросемид 20 мг/сут., аспирин 100 мг/сут.

07.02.2020 у больного при попытке подъема головного конца кровати для приема пищи отмечено снижение артериального давления до 75/40 мм рт. ст., опущен головной конец кровати, через 2 минуты АД 105/50 мм рт. ст., ЧСС 106 уд./мин. При осмотре больной в сознании, адекватен, аускультативная картина со стороны сердца и легких прежняя, ритм синусовый. Диурез за 5 часов составил 200 мл. Состояние расценено как относительная гиповолемия, продолжена инфузия добутамина в прежней дозе, назначена инфузия 100 мг альбумина, 40 мг фуросемида.

Через 3 часа в связи с прогрессированием артериальной гипотонии до 75/40 мм рт. ст., несмотря на увеличение скорости инфузии добутамина до 6 мкг/кг/мин, развитием пароксизма ФП и сохраняющейся олигурией больной был переведен в отделение реанимации, где произошла остановка кровообращения. Экстренная интубация трахеи, непрямой массаж сердца, восстановление сердечной деятельности.

В постреанимационном периоде была продолжена медикаментозная терапия, включавшая массивную инотропную поддержку, и искусственная вентиляция легких.

При контрольной ЭхоКГ отмечается выраженное расширение правых отделов сердца (левые отделы визуально меньше) со значительным снижением сократительной функции правого желудочка (ПЖ). Гиперкинез верхушки ПЖ (положительный симптом Макконелла). Увеличение трикуспидальной регургитации с сепарацией створок трикуспидального клапана до 5 мм. Признаки высокого центрального венозного давления. В полости ЛЖ сохраняется флотирующий тромб прежней конфигурации. Функция протеза АК не нарушена, регургитация на протезе не более 1–2-й степени. Жидкость в плевральных полостях.

В последующие сутки неоднократно рецидивировали пароксизмы гемодинамически значимой желудочковой тахикардии, купированные лидокаином и кардиоверсией. 10.02.2020 при явлениях прогрессирующей полиорганной недостаточности развилась фибрилляция желудочков. Реанимационные мероприятия без эффекта, констатирована биологическая смерть.

При патологоанатомическом исследовании установлены выраженная гипертрофия правого и левого желудочков

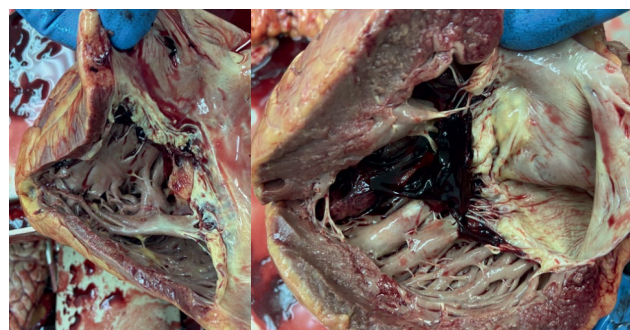


Рисунок 4. Выявленная гипертрофия правого и левого желудочка

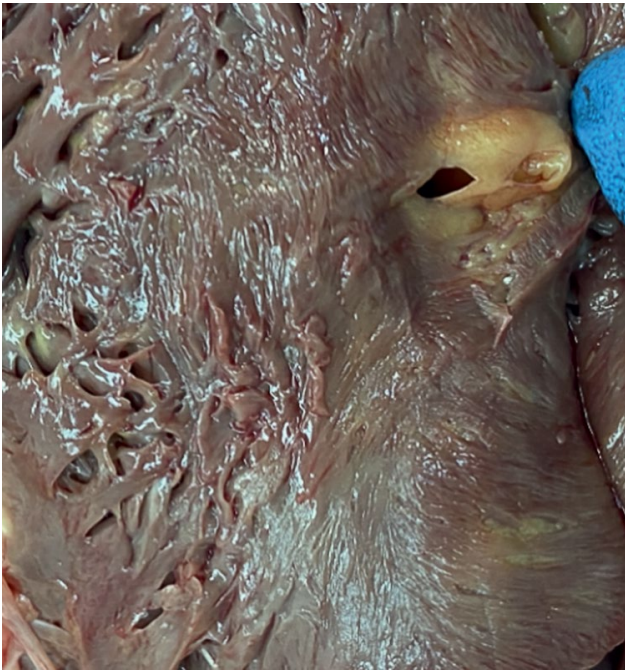


Рисунок 5. Ишемия миокарда правого желудочка

(рис. 4), очаги заместительного кардиосклероза в субэндокардиальных зонах ЛЖ, очаги острой ишемии ПЖ (рис. 5). В устье аорты в функционально правильном положении установлен протез АК, устья КА свободно проходимы, парапротезные фистулы отсутствуют. При микроскопическом исследовании — отек стромы, фрагментация и волнообразная деформация кардиомиоцитов (характерная для нарушений ритма), интрамуральный коронаростаз (рис. 6). Кровоизлияния в пучковую зону коры надпочечников как морфологический признак шокового состояния.

Обсуждение

Представленный пример иллюстрирует извечную проблему хирургии: операция выполнена успешно, но пациент тем не менее умер. Особенностью данного случая было то, что успешное завершение ТИАК у столь тяжелого больного само по себе породило

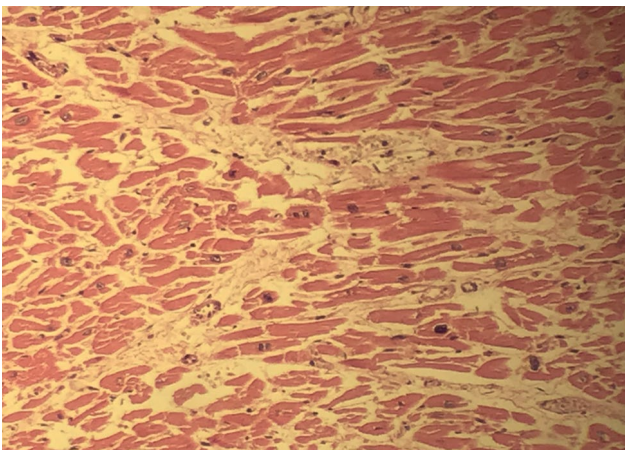


Рисунок 6. Стенка правого желудочка с признаками острых поврежденных кардиомиоцитов (микроскопическое исследование)

некую внутреннюю уверенность в том, что худшее позади. Первоначально высказывалось мнение, что больной в таком состоянии вообще не переживет операцию или, по крайней мере, она не сможет сколько-нибудь существенно улучшить его клинический статус. Поэтому, когда сразу же после имплантации протеза АК кардинально улучшилась гемодинамическая ситуация, а на третьи сутки после операции больной был переведен из отделения реанимации в общую палату, эти несомненные свидетельства явного клинического улучшения вызвали общую похвалу успешному сочетанию методов ВАБК и ТИАК как действенному средству спасению больных с АС и КШ.

Попробуем разобраться в том, был ли летальный исход в этом случае закономерен или, напротив, он явился следствием рокового стечения обстоятельств. Для этого проанализируем лечебно-диагностическую тактику до и после оперативного вмешательства и последовательно ответим на ряд вопросов.

1. Каков прогноз больных с АС, оперированных в условиях развившегося КШ?
2. Чем определяется неблагоприятный исход больных, несмотря на адекватно выполненную ТИАК?
3. Что было сделано неправильно в рассматриваемом нами случае?

Как известно, декомпенсация насосной функции сердца при тяжелом АС — независимый фактор ухудшения прогноза, при этом чем ниже исходная ФВ ЛЖ, тем хуже отдаленные результаты хирургической коррекции порока, в том числе и с использованием транскатетерного метода [5, 6]. Величина ФВ при декомпенсации АС отражает степень истощения миокардиального резерва сократимости в условиях непропорционально высокой постнагрузки ЛЖ. По данным литературы, результаты лечения АС с развившимся КШ не внушают оптимизма. Госпитальная летальность при экстренной баллонной вальвуломии у пациентов с АС и КШ достигает 70% [7, 8]. В исследовании С. Fretker с соавт., изучавших возможности экстренной трансформальной ТИАК при КШ, 30-дневная летальность среди 27 больных АС с КШ составила 33,3%, оказавшись достоверно ниже, чем у 744 пациентов без КШ (7,7%, $p < 0,0001$). Выживаемость в течение 1 года в группах с КШ и без КШ составила 59,3% и 82,7% соответственно ($p = 0,0009$) [9].

Аналогичные результаты были получены G. D'Ancona с соавт. при использовании транскапального доступа для ТИАК: в группе с КШ ($n = 21$) 30-дневная летальность составила 19%, в группе без КШ ($n = 337$) только 5% ($p = 0,02$), притом что частота использования параллельного искусственного кровообращения с целью стабилизации гемодинамики во время операции в группе КШ была достоверно выше, чем без КШ (47,6% и 5% соответственно, $p < 0,0001$). 1-годичная выживаемость у больных с КШ и без КШ была равна 46% и 83% ($p < 0,0001$). Интересно, что, согласно собственным данным авторов, при изолированном открытом протезировании АК, выполненном в тот же период времени, в когорте больных с АС и КШ 30-дневная летальность составила 26% [10].

Коротко скажем о роли ВАБК на предоперационном этапе. Внедренная в клиническую практику Kantrowitz с соавт. в 1968 году ВАБК остается самым распространенным способом кратковременной механической поддержки ЛЖ [11]. Данные об эффективности ВАБК при КШ разноречивы и касаются в основном применения при осложненном течении острого коронарного синдрома. Эксперты Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов рекомендуют при-

менение ВАБК в качестве гемодинамической поддержки лишь у пациентов с КШ вследствие механических осложнений острого коронарного синдрома (класс рекомендаций Па, уровень доказательности В) [12]. Возможно, отсутствие обязательного клинического эффекта связано со скромным вкладом ВАБК в гемодинамику (средний прирост СВ составляет 0,5 л/мин) [13] и многим пациентам с КШ требуются более производительные системы вспомогательного кровообращения. Тем не менее некоторыми исследователями приводятся данные о целесообразности использования ВАБК при проведении ТИАК у пациентов с КШ [14].

Очевидно, что использование ВАБК у нашего больного оказалось эффективным, поскольку наряду с использованием прессорных аминов позволило скорректировать критически сниженный СВ и тем самым выиграть время для выполнения ТИАК.

В ходе ТИАК у пациентов с тяжелой систолической дисфункцией чаще встречаются эпизоды резкой артериальной гипотонии, устойчивой желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков, остановки кровообращения вследствие острой перегрузки объемом после баллонной предилатации АК. Все эти факторы вносят несомненный отрицательный вклад в периоперационную летальность, а также могут опосредованно влиять на отдаленные исходы, поскольку при возникновении перечисленных выше urgentных ситуаций у оператора может не оказаться достаточно времени, например, для точного позиционирования протеза с целью минимизации остаточной парапротезной регургитации. Накопленный в НМИЦ кардиологии опыт операций ТИАК у пациентов высокого риска позволяет нивелировать значительную часть этих проблем, что было продемонстрировано и в рассматриваемом случае.

В раннем послеоперационном периоде потенциальную угрозу жизни больного представляют нарушения ритма и проводимости (в первую очередь атриовентрикулярная блокада высокой степени); рецидивирующие эпизоды острой левожелудочковой недостаточности (в том числе за счет дополнительного повреждения миокарда во время операции или недооценки парапротезной аортальной регургитации); отсроченная обструкция КА; дислокация и эмболизация протеза АК; контраст-индуцированное почечное повреждение; респираторные осложнения; прогрессирование исходной полиорганной недостаточности и другие. Как правило, все эти осложнения можно распознать еще в отделении реанимации в первые 1–2 суток после операции.

У нашего больного течение первых 72 часов после операции было относительно благоприятным, о чем свидетельствовали успешное отлучение от искусственной вентиляции легких, прекращение вазопрессорной поддержки с сохранением адекватной периферической перфузии (АД выше 90 мм рт. ст., отсутствие олигурии), возможность активизации в пределах палаты. Последовавшее за «светлым промежутком» ухудшение состояния было обусловлено развивающейся правожелудочковой недостаточностью, которая не была своевременно распознана.

Исторически патологии ПЖ уделяется меньше внимания, чем болезням левых отделов сердца. Представление наших современников — клиницистов различных специальностей в общем мало отличается от того, которое создатель научной концепции кровообращения В. Гарвей изложил в своем фундаментальном труде *De motu cordis*: «Кажется, что сердце создано для левого желудочка. Правый желудочек является как бы вспомогательным органом для левого желудочка; его стенка в три раза тоньше левого» [15].

Обычно декомпенсация АС рассматривается как следствие «переутомления» ЛЖ, однако современные взгляды на патогенез АС значительно шире. В 2017 году Р. Geneux с соавт. предложили новую патогенетическую классификацию тяжести АС, выделяющую 4 стадии в зависимости от выраженности морфофункциональных нарушений. Согласно данной классификации, 3-я стадия характеризуется развитием легочной гипертензии и трикуспидальной регургитации, а 4-я стадия — дисфункцией ПЖ. При этом сердечно-сосудистая смертность после ТИАК и смертность от всех причин оказались достоверно выше у пациентов в каждой последующей стадии АС [16].

Распространенность дисфункции ПЖ в популяции больных с АС колеблется от 24% у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ [17] до 57% при сниженной сократимости ЛЖ с феноменом low flow-low gradient [18]. Выказывается мнение, что систолическая дисфункция ПЖ в большей степени, нежели степень трикуспидальной регургитации, является важнейшим фактором риска смерти от всех причин после ТИАК, поскольку устранение перегрузки ЛЖ не способно столь же быстро повлиять на условия работы миокарда ПЖ [19–21]. Важное значение имеет тот факт, что в условиях относительно низкого давления малого круга кровообращения сократимость ПЖ крайне чувствительна даже к незначительному повышению его постнагрузки (давления в легочной артерии) и преднагрузки (центральное венозное давление) [22].

Как демонстрирует приведенное наблюдение, недостаточная ознакомленность кардиологов о критической важности вовлечения ПЖ в течение АС и влиянии недостаточности ПЖ на исход ТИАК могут служить субстратом для неверной лечебной тактики после операции. При наличии исходной дисфункции ПЖ настороженность в отношении острой декомпенсации ПЖ должна была привести к более активной диуретической терапии и более длительному курсу инотропной терапии после ТИАК. К сожалению, в нашем случае даже при появлении «необъяснимых» эпизодов артериальной гипотонии и олигурии вместо рестриктивной тактики инфузионной терапии была предпринята попытка увеличения объема циркулирующей крови путем введения препарата альбумина. Доза фуросемида 40 мг/сут. с учетом показателей водного баланса пациента не может считаться адекватной для лечения правожелудочковой недостаточности. В совокупности это привело к развитию острой декомпенсации недостаточности ПЖ (по типу «острого легочного сердца») и неблагоприятному исходу. В ходе лечения на послереанимационном этапе развитие полиорганной недостаточности не удалось сдержать с использованием консервативных методов лечения. Теоретически аналогичному тому, как метод ВАБК был использован ЛЖ до операции, следует задуматься о применении механической поддержки кровообращения в лечении послеоперационной недостаточности ПЖ. На сегодняшний день в некоторых странах для осуществления правожелудочковой поддержки доступно устройство Impella в модификации RP [23].

Заключение

Возможности современной медицины, и в частности кардиохирургии, постоянно возрастают, и этот бесспорный факт может приводить к ложной уверенности в том, что исцеление достижимо даже в самых безнадежных случаях. В глазах врача XXI века патофизиологические особенности конкретного па-

циента иногда отходят на задний план, уступая превозносимым до уровня панацеи возможностям инвазивного метода лечения. Результатом подобного подхода помимо общей дегуманизации медицины является и утрата доверия к методу лечения, который, будучи сам по себе хорош, дискредитируется по причине того, что используется либо не своевременно, либо не в должном сочетании с другими приемами терапевтического воздействия. В этом контексте актуально звучат слова товарища Сталина, предостерегавшего от излишнего оптимизма при внедрении инноваций: «...успехи нередко пьянят людей, причем у людей начинает кружиться голова от успехов, теряется чувство меры, теряется способность понимания действительности, появляется стремление переоценить свои силы» [24].

Расширение хирургического инструментария в области лечения АС с появлением реальной возможности радикального лечения самых тяжелых пациентов диктует необходимость совершенствования алгоритма пред- и послеоперационного ведения больных, стратификации кардиальных и некардиальных факторов риска неблагоприятного исхода операции. Наш опыт хирургического лечения пациентов с декомпенсированным АС крайне высокого риска позволяет заключить, что возможности ТИАК велики и в сочетании с методами медикаментозной и механической поддержки кровообращения действительно позволяют в ряде случаев рассчитывать на успех даже у больных, поступивших на операционный стол в критическом состоянии. Подчеркнем: позволяют, но отнюдь не гарантируют. Осторожность в прогнозе требуется даже в ближайшем послеоперационном периоде, не говоря уже об отдаленных исходах у этой категории пациентов. Необходимо уметь сомневаться в своих возможностях, распознавать ошибки и пробелы в знаниях и отыскивать способы их исправления. Уместно привести еще одну цитату из ранее упомя-

нутой работы В. Гарвея: «Подлинно просвещенные люди сознают, что все наше знание представляет собой только небольшую часть того, что нам неизвестно... Они не считают позором менять свое мнение, если правдоподобность и явное доказательство того требуют» [25].

Рассмотренный клинический случай иллюстрирует влияние предоперационной правожелудочковой дисфункции на результат коррекции АС у пациента с декомпенсированной недостаточностью кровообращения. Развитие недостаточности ПЖ на поздних стадиях АС отражает истощение кардиальных компенсаторных механизмов в не меньшей степени, чем потребность в механической поддержке сердечного выброса. Успешное устранение первоначальной причины циркуляторных расстройств (критически высокой постнагрузки ЛЖ) не может привести к столь же быстрому снижению легочной гипертензии, в силу чего в послеоперационном периоде сохраняются условия для острой декомпенсации ПЖ. Задачей кардиолога после ТИАК у таких пациентов является активный контроль факторов риска острой недостаточности ПЖ, включающий недопущение объемной перегрузки и продленную кардиотоническую поддержку.

Конфликт интересов: автор Имаев Т.Э. является проктором компании Medtronic. Остальные авторы не имеют конфликта интересов.

Благодарности: автор Комлев А.Е. выражает признательность и любовь своим родителям Комлеву Е.В. и Комлевой О.П., которые научили в исканиях истины не разучиться слушать голос совести, насколько бы тих он ни был.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, Bogers AJ, Piazza N, Kappetein AP. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(11):1002–12. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.015>
- Jones TL, Nakamura K, McCabe JM. Cardiogenic shock: evolving definitions and future directions in management. *Open Heart*. 2019;6:e000960. <http://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000960>
- Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л., Корнелюк Р.А., Ганюков В.И., Кочергин Н.А. Кардиогенный шок: обновление. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019;8(4):127–137. [Grigoriev EV, Shukevich DL, Kornelyuk RA, Ganyukov VI, Kochergin NA. Cardiogenic shock: an update. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(4):127–137. (In Russ.)]. <http://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-4-127-137>
- Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364:2187–98. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1103510>
- Tarantini G, Buja P, Scognamiglio R, Razzolini R, Gerosa G, Isabella G, Ramondo AA, Iliceto S. Aortic valve replacement in severe aortic stenosis with left ventricular dysfunction: determinants of cardiac mortality and ventricular function recovery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;24:879–85. [http://doi.org/10.1016/s1010-7940\(03\)00575-x](http://doi.org/10.1016/s1010-7940(03)00575-x)
- Essa M, Aneni E, Bernardi C, Fleming J, Paredes M, Frumento K, Abdelmessih M, Sugeng L, Bellumkonda L. A Systematic Review of Cardiogenic Shock in the Setting of Severe Aortic Stenosis: Prevalence, Management and Outcomes. *Journal of Cardiac Failure*. 2019;25(8):S51. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.07.143>
- Buchwald AB, Meyer T, Scholz K, Schorn B, Unterberg C. Efficacy of balloon valvuloplasty in patients with critical aortic stenosis and cardiogenic shock – the role of shock duration. *Clin Cardiol*. 2001;24:214–8. <http://doi.org/10.1002/clc.4960240308>
- Moreno PR, Jang IK, Newell JB, Block PC, Palacios IF. The role of percutaneous aortic balloon valvuloplasty in patients with cardiogenic shock and critical aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:1071–5. [http://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)90592-4](http://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90592-4)
- Frerker C, Schewel J, Schlüter M, Schewel D, Ramadan H, Schmidt T, Thielsen T, Kreidel F, Schlingloff F, Bader R, Wohlmut P, Schäfer U, Kuck K-H. Emergency transcatheter aortic valve replacement in patients with cardiogenic shock due to acutely decompensated aortic stenosis. *EuroIntervention*. 2016;11(13):1530–1536. http://doi.org/10.4244/EIJY15M03_03
- D'Ancona G, Pasic M, Buz S, Drews T, Dreyse S, Kukucka M, Hetzer R, Unbehaun A. Transapical transcatheter aortic valve replacement in patients with cardiogenic shock. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2012;14(4):426–430. <http://doi.org/10.1093/icvts/ivr095>
- Kapur NK, Esposito M. Hemodynamic support with percutaneous devices in patients with heart failure. *Heart Failure Clinics*. 2015;11(2):215–230. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2014.12.012>
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastati A, Knutti J, Landmesser U, Laufer J, Neumann F-G, Richner DJ, Schaeuere P, Uva MS, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. Authors/Task Force members. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541–2619. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu278>

13. Papaioannou TG, Stefanadis C. Basic principles of the intraaortic balloon pump and mechanisms affecting its performance. *ASAIO Journal*. 2005;51(3):296–300. <https://doi.org/10.1097/01.MAT.0000159381.97773.9B>
14. Singh V, Damluji AA, Mendirichaga R, Alfonso CE, Martinez CA, Williams D., Heldman AW, de Marchena EJ, O'Neill WW, Cohen MG. Elective or emergency use of mechanical circulatory support devices during transcatheter aortic valve replacement. *Journal of Interventional Cardiology*. 2016;29:513–522. <http://doi.org/10.1111/joic.12323>
15. Вильям Гарвей. Анатомическое исследование сердца и крови у животных. Перевод, редакция и комментарии академика К.М. Быкова. М.: Изд. Академии наук СССР. 1948:91–93. [Harvey W. Anatomicheskoe issledovanie serdca i krvi u zhivotnykh [Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus]. Acad. Bykov KM, editor. M.: Izdatel'stvo Akademii Nauk SSSR, 1948:91-93. (In Russ.)].
16. Genereux P, Pibarot P, Redfors B., Mack MJ, Makkar RR, Jaber WA, Svensson LG, Kapadia S, Tuzcu EM, Thourani VH, Babaliaros V, Herrmann HC, Szeto WY, Cohen DJ, Lindman BR, McAndrew T, Alu MC, Douglas PS, Hahn RT, Kodali SK, Smith CR, Miller DC, Webb JG, Leon MB. Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. *Eur Heart J*. 2017;38:3351–3358. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx381>
17. Galli E, Guirette Y, Feneon D, Daudin M, Fournet M, Leguerrier A, Flecher E, Mabo P, Donal E. Prevalence and prognostic value of right ventricular dysfunction in severe aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:531–538. <http://doi.org/10.1093/ehjci/jeu290>
18. Cavalcante JL, Rijal S, Althouse AD, Delgado-Montero A, Katz WE, Schindler JT, Crock F, Harinstein ME, Navid F, Gleason TG, Lee JS. Right ventricular function and prognosis in patients with low-flow, low-gradient severe aortic stenosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29:325–33. <http://doi.org/10.1016/j.echo.2015.12.001>
19. Cavalcante JL, Simon MA, Chan SY. Comprehensive Right-Sided Assessment for Transcatheter Aortic Valve Replacement Risk Stratification: Time for a Change. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(1):47–51. <http://doi.org/10.1016/j.echo.2016.11.006>
20. Schwartz LA, Rozenbaum Z, Ghantous E, Kramarz J, Biner S, Ghermezi M, Shimiaie J, Finkelstein A, Banai S, Aviram G, Ingbir M, Keren G, Topilsky Y. Impact of right ventricular dysfunction and tricuspid regurgitation on outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30:36–46. <http://doi.org/10.1016/j.echo.2016.08.016>
21. Kammerlander AA, Marzluf BA, Graf A, Bachmann A, Kocher A, Bonderman D, Mascherbauer J. Right ventricular dysfunction, but not tricuspid regurgitation, is associated with outcome late after left heart valve procedure. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2633–2642. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.062>
22. Мерекин Д.Н., Ломиворотов В.В., Ефремов С.М., Киров М.Ю., Ломиворотов В.Н. Синдром низкого сердечного выброса в кардиохирургии. Альманах клинической медицины. 2019;47(3):276–297. [Merekin DN, Lomivorotov VV, Efremov SM, Kirov MYu, Lomivorotov VN. Low cardiac output syndrome in cardiac surgery. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(3):276–297. (In Russ.)]. <http://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-035>
23. Mandawat A, Rao SV. Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in Cardiogenic Shock. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2017;10(5):1–13. <http://doi.org/10.1161/circinterventions.116.004337>
24. Сталин И.В. Головокружение от успехов. В кн.: Сочинения. М.: Государственное издательство политической литературы. 1949. Т. 12. С. 191–199. [Stalin JV. Dizzy with success. In: *Works*. M.: Gosudarstvennoe izdatel'stvo politicheskoy literatury, 1949;(12):191–199. (In Russ.)].
25. Вильям Гарвей. Указ. соч. С. 9–10 [Harvey W. *Op.cit.* P.91–93. (In Russ.)].

<https://doi.org/10.36396/MS.2020.15.4.012>

Клинические случаи успешного лечения пациентов с ХСН под контролем концентрации растворимого ST2-рецептора

М.Д. МУКСИНОВА, О.Ю. НАРУСОВ, А.В. СЫЧЕВ, Т.В. ШАРФ, С.Н. ТЕРЕШЕНКО, А.А. СКВОРЦОВ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 3-я Черепковская улица, 15а, 121552, Москва, Россия

Резюме

В статье приведены два клинических примера лечения пациентов после перенесенной острой декомпенсации сердечной недостаточности с использованием мониторинга концентрации нового биомаркера сердечной недостаточности (СН) — растворимого sST2-рецептора. Обсуждены преимущества этого биомаркера перед натрийуретическими пептидами, которые позволили достичь успеха в лечении пациентов с СН высокого риска.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, биомаркеры, натрийуретические пептиды, растворимый sST2-рецептор, терапия.

Clinical cases of successful treatment CHF patients under the control of the soluble ST2-receptor concentrations

M.D. MUKSINOVA, O.YU. NARUSOV, A.V. SYCHEV, T.V. SHARF, S.N. TERESCHENKO, A.A. SKVORTSOV

Federal State Budget Organization «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 3rd Cherepkovskaya street, 15a, 121552, Moscow, Russia

Summary

In article presents 2 clinical cases of patient's treatment after acute decompensated heart failure using concentration monitoring of a new biomarker of heart failure — soluble ST2-receptor. The advantages of this biomarker over natriuretic peptides, which allowed to achieve success in the treatment of patients with high risk HF, were discussed.

Keywords: chronic heart failure, biomarkers, natriuretic peptides, soluble ST2-receptor, treatment.

Сведения об авторах:

Мукинова Марина Дамировна — аспирант отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: marisha-92@hotmail.com; ORCID: 0000-0001-6516-5322.

Нарусов Олег Юрьевич (автор, ответственный за переписку) — к. м. н, ст. научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: drnarusov@yandex.ru; +7 (916) 121-47-85; ORCID: 0000-0003-2960-0950.

Сычев Алексей Викторович — врач-кардиолог ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: dr.sychov@mail.ru.

Шарф Татьяна Васильевна — научный сотрудник лаборатории иммунохимии НИИ ЭК ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; ORCID:0000-0003-1993-9264.

Терешенко Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: stereschenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9234-6129.

Скворцов Андрей Александрович — д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.Л. Мясникова, ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: skvortsov00@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2712-927X.

Введение

Несмотря на усилия врачей, направленные на улучшение выживаемости, смертность больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) остается высокой. В течение 5 лет после постановки диагноза погибают около 50% пациентов [1, 2], а годичная смертность после острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН) достигает 23,2% [3]. По данным крупного исследования CHARM [4], наибольший риск смерти отмечается в ранний период после госпитализации по поводу ОДСН и увеличивается пропорционально частоте повторных госпитализаций. Таким образом, важнейшим условием улучшения прогноза пациентов с ХСН является грамотное их ведение не только, а возможно, и не столько на стационарном, но и на амбулаторном этапе. Идеальным представляется наблюдение за такими пациентами в специальных центрах по лечению ХСН. Однако такая возможность есть далеко не везде. Как правило, именно врачи поликлиник, преимущественно терапевты, должны титровать дозы препаратов для лечения ХСН до целевых значений и вовремя корректировать лечение. В исследовании QUALIFY было показано, что назначение основных групп препаратов при сердечной недостаточности (СН), таких как ингибиторы АПФ (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), а также ивабрадина, в дозе не менее 50% от рекомендуемой и высокая приверженность пациентов к терапии ассоциируются с улучшением прогноза в течение 6-месячного периода наблюдения [5]. К сожалению, на практике титрацию доз препаратов, назначенных в стационаре, не только не проводят, но и отменяют их без наличия противопоказаний [6–8]. По данным российской части того же исследования QUALIFY, доля пациентов, получавших целевую дозу лекарственного средства и дозу $\geq 50\%$ от целевой, составила соответственно 21,5 и 62,3% для иАПФ, 15 и 50,8% для БАБ, 20,3 и 39,8% для БРА, 23,4 и 78,7% для ивабрадина [9]. На амбулаторном этапе врач подбирает лечение, основываясь на собственном опыте, суждениях, порой исключая индивидуальные особенности пациента и зачастую проявляя излишнюю осторожность в назначении препаратов. В этой связи крайне актуальным является появление в арсенале врача простого в использовании инструмента, позволяющего правильно взвесить риски декомпенсации ХСН и летального исхода у пациента и оценить эффективность его терапии. Все это позволит своевременно провести необходимые лечебные мероприятия и не допустить развития худшего сценария событий у конкретного больного.

Одним из перспективных подходов к лечению, способных улучшить прогноз больных ХСН, является биомаркер-управляемая терапия. К сожалению, результаты исследований, в которых изучалась эффективность использования натрийуретических пептидов (НУП) в качестве биомаркеров, были противоречивы и не всегда успешны [10–13]. Один из последних метаанализов M. Pufulete с соавт. с включением основных исследований в этой области продемонстрировал, что НУП-управляемая терапия не приводит к снижению смертности, но уменьшает риск госпитализации по поводу декомпенсации СН [14]. Среди причин неудач можно выделить несколько основных: включение в исследования пациентов недостаточно высокого риска, нечеткий алгоритм действий или его нарушение при повышении концентрации биомаркера, неоптимальное целевое значение НУП и, наконец, недостатки, прису-

щие самим НУП: высокая биологическая вариация, зависимость от функции почек, возраста, индекса массы тела, пола и наличия фибрилляции предсердий. Возможно, более перспективным в этом отношении окажется растворимый ST2-рецептор (sST2) — относительно новый биомаркер, который активно изучается в последнее время. Повышение его концентрации ассоциировано не только с гемодинамическими нарушениями, но и с воспалением, фиброзом миокарда, гипертрофией кардиомиоцитов и неблагоприятным ремоделированием сердца [15]. В ряде исследований sST2 показал себя как мощный прогностический предиктор госпитализации и смертности при сердечной недостаточности [16–17]. Кроме того, sST2 обладает рядом преимуществ перед НУП: у sST2 значительно ниже интра- и межиндивидуальная вариация [18] и практически отсутствует зависимость от функции почек [19], что дает преимущество при мониторинге течения СН.

В исследовании, проведенном в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, также было продемонстрировано высокое прогностическое значение sST2 у пациентов с ХСН и низкой фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ), госпитализированных в связи с ОДСН: более высокий риск наступления комбинированной конечной точки (ККТ), которая включала смертность больных по сердечно-сосудистой (СС) причине, первую повторную госпитализацию по причине декомпенсации СН, декомпенсацию СН с необходимостью введения внутривенных диуретиков и смерть больных по СС-причине с успешной реанимацией, имели пациенты с уровнем sST2 $> 37,8$ нг/мл, определенном при выписке из стационара [OR = 6,755 (при 95% ДИ от 3,026 до 15,082, $p < 0,0001$)] [20]. Также высокий риск развития ККТ имели пациенты с недостаточной степенью снижения концентрации sST2 при дальнейшем 6-месячном периоде наблюдения и лечения — менее чем на 24,9% от значений при выписке — и/или выше установленного нами отрезного уровня, равного 30 нг/мл (OR = 5,3; 95% ДИ: 1,27–21,97; $p = 0,025$) [21].

Данные литературы и результаты собственной работы позволили нам начать изучение эффективности sST2-управляемой терапии у больных ХСН высокого риска. При планировании исследования мы постарались учесть недостатки работ, в которых с этой целью использовались НУП. В исследование включаются больные ХСНнФВ, госпитализированные в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ в связи с ОДСН, и имеющие при выписке концентрацию sST2 $> 37,8$ нг/мл, то есть пациенты высокого и очень высокого риска. В течение 6 месяцев наблюдения после выписки из клиники пациенты совершают ежемесячные визиты для коррекции терапии. В группе мониторинга sST2 при назначении лечения дополнительно учитывается динамика его концентрации (значимым считается изменение более чем на 10%), а целью является ее снижение до 30 нг/мл и ниже или более чем на 25% от исходного уровня при выписке. Все пациенты подписывают информированное согласие на участие в исследовании. В настоящее время продолжается включение больных в исследование, и мы хотели бы на примере двух клинических случаев продемонстрировать успешное амбулаторное ведение пациентов высокого риска после перенесенной ОДСН под контролем мониторинга значений современного биомаркера СН — sST2.

Клинический случай №1

Пациент Т. 40 лет, 22.01.2018 года перенес распространенный инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST, был госпитали-

зирован в областную больницу по месту жительства. Ранее считал себя абсолютно здоровым, не обследовался, семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) не был отягощен. Пациенту с большим запозданием была выполнена ангиопластика со стентированием инфаркт-связанной передней нисходящей артерии, остальные артерии не имели гемодинамически значимых стенозов. Тогда же впервые был зарегистрирован эпизод фибрилляции предсердий. Спустя некоторое время после выписки пациент отмечает появление одышки при нагрузке с постепенным ее прогрессированием. В начале февраля 2018 года больной был госпитализирован в областную больницу по месту жительства с декомпенсацией сердечной недостаточности. При обследовании выявлен окклюзивный тромбоз одной из парных большеберцовой вены и малоберцовой вены справа, неокклюзивный тромбоз подколенной вены справа с флотацией, в связи с чем была проведена имплантация кава-фильтра. По поводу ОДСН проводилась активная диуретическая терапия, не имевшая стойкого эффекта.

13.03.2018 года пациент Т. был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» с выраженными явлениями декомпенсации СН по обоим кругам кровообращения. При осмотре у больного были выявлены жесткое дыхание, мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах легких, отеки голеней до нижней трети, гепатомегалия. Артериальное давление (АД) при поступлении — 114/76 мм рт. ст., ритм сердца правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 75 уд./мин.

Данные эхокардиографии (ЭхоКГ) при поступлении: объем левого предсердия (ЛП) — 105 мл, конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ — 231 мл, конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ — 170 мл, фракция выброса (ФВ) ЛЖ — 25%. Были выявлены обширные зоны нарушения локальной сократимости ЛЖ: дискинез верхушечных сегментов всех стенок, акинез средних сегментов передней, перегородочной, передне-перегородочной стенок ЛЖ. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) — 50 мм рт. ст. Обращала на себя внимание выраженная клапанная регургитация: митрального 3 ст., vena contracta 0,7 см, трикуспидального 3 ст. vena contracta 0,7 см.

При поступлении было выявлено значительное повышение концентрации биомаркеров: NT-proBNP до 5019 пг/мл, sST2 до 134,22 нг/мл. В стационаре проводилось комплексное лечение согласно российским и европейским рекомендациям по лечению сердечной недостаточности, включая активную диуретическую терапию.

Терапия при выписке из стационара: бисопролол 5 мг/сут., периндоприл 5 мг/сут., аторвастатин 40 мг, спиронолактон 50 мг, фуросемид 80 мг, ацетилсалициловая к-та 75 мг, клопидогрел 75 мг (до 22.01.2019 года), варфарин 1,25 таб. (3,125 мг), пантопразол 20 мг.

За время госпитализации было достигнуто состояние субкомпенсации: ликвидирован отечный синдром, значительно уменьшилась одышка, отмечалось увеличение ФВ ЛЖ до 30%, что сопровождалось снижением уровня биомаркеров СН — при выписке концентрация N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) составила 4552 пг/мл, а sST2 — 90,672 нг/мл.

Тем не менее пациент продолжал относиться к категории высокого риска, и ему было предложено участие в исследовании эффективности sST2-управляемой терапии ХСН. На основании проведенной рандомизации больной был распределен в группу терапии под контролем значений sST2, предполагавшей опреде-

ление тактики лечения пациента после выписки из стационара, ориентированной на изменение концентрации этого биомаркера и достижение его целевых значений (обозначенных нами выше) через 6 месяцев наблюдения. Концентрация NT-proBNP в этой группе лечения также определялась ежемесячно, однако была «заблещена» и врачу, ответственному за ведение пациента, не сообщалась. Изменение значений этих биомаркеров за время госпитализации и 6 месяцев наблюдения представлено на рис. 1 и 2.

По данным теста 6-минутной ходьбы (6МТХ), проведенного при выписке из клиники, пройденная дистанция составила 300 м, что соответствует 3-му функциональному классу (ФК) СН, согласно существующим классификациям. Оценка качества жизни (КЖ), проводившаяся с использованием опросника Миннесотского университета, составила 39 баллов, а с помощью Европейского опросника оценки КЖ — 70%.

Изменения симптомов СН, артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и терапии за 6 месяцев наблюдения отражены в таб. 1. Динамика показателей ЭхоКГ, 6МТХ, ФК ХСН и КЖ отражены в табл. 2.

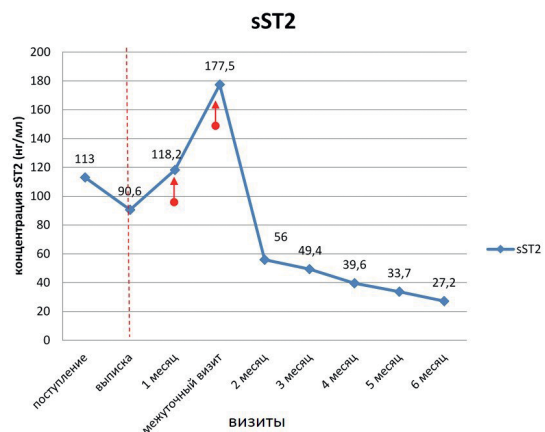


Рисунок 1. Пациент Т.: изменения концентрации sST2 за время госпитализации и 6 месяцев наблюдения

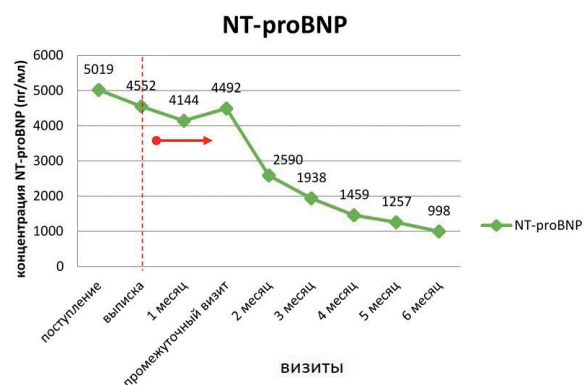


Рисунок 2. Пациент Т.: изменения концентрации NT-proBNP за время госпитализации и 6 месяцев наблюдения

Примечание (к рисункам 1, 2). Стрелками указаны различия в динамике двух биомаркеров у пациента Т. В отличие от sST2, не было зарегистрировано повышение концентрации NT-proBNP в ответ на ухудшение симптомов СН у больного на визите 1 — напротив, концентрация биомаркера снизилась на 9,0% по сравнению с выпиской. На следующем визите, несмотря на дальнейший значительный рост уровня sST2 (50,2%, суммарно по сравнению с днем выписки — 96,0%), увеличение концентрации NT-proBNP было гораздо менее значимым (8,4%)

Таблица 1. Пациент Т.: изменения симптомов сердечной недостаточности, артериального давления, числа сердечных сокращений за 6 месяцев наблюдения

Визит	выписка	1 й месяц	Промежуточный визит	2 й месяц	3 й месяц	4 й месяц	5 й месяц	6 й месяц
Симптомы СН	Уменьшилась одышка по сравнению с поступлением, регрессировали отеки	Несколько усилилась одышка	Уменьшение одышки	Положительная динамика (уменьшение одышки, увеличение толерантности к нагрузкам)	Положительная динамика	Положительная динамика	Положительная динамика	Положительная динамика
АД, мм. рт. ст.	108/86	100/75	90/60	90/60	96/64	104/60	98/60	90/60
ЧСС, уд/мин.	74	75	70	70	68	75	66	70
Терапия	ацетилсалициловая к-та 75 мг клопидогрел 75 мг (до 22.01.2019), варфарин 1,25 таб. (3,125 мг) бисопролол 5 мг/сут. периндоприл 5 мг/сут. аторвастатин 40 мг спиронолактон 50 мг фуросемид 80 мг пантопразол 20 мг	↑ диуретическая терапия: фуросемид 120 мг/сут., спиронолактон 75 мг	периндоприл → В + С 50 мг 2 р./д.	↓ диуретическая терапия: торасемид 10 мг 2 р./д. ↓ спиронолактон 50 мг ↑ В + С 100 мг 2 р/д	↑ В + С 150 мг 2 р./д.	↑ бисопролол до 6,25 мг	↑ В + С 200 мг 2 р./д.	Прежняя терапия

Примечание. СН — сердечная недостаточность, АД — артериальное давление. ЧСС — число сердечных сокращений, В + С — валсартан + сакубитрил

На первом визите (рис. 1) через 1 месяц после выписки отмечалось увеличение концентрации sST2 на 30% (до 118,2 нг/мл), что клинически сопровождалось незначительным усилением одышки и в соответствии с протоколом исследования потребовало усиления диуретической терапии (фуросемид 80 мг утром и 40 мг вечером, спиронолактон 75 мг). Пациенту был назначен дополнительный промежуточный визит через 2 недели для оценки его состояния. Несмотря на некоторое улучшение самочувствия, пациент отметил уменьшение одышки, было выявлено дополнительное увеличение концентрации sST2 на 50%. Такое значительное повышение уровня sST2 было расценено как крайне высокий риск развития неблагоприятных событий даже на фоне усиления диуретической терапии. В этой связи было принято решение о смене базовой терапии ХСН с целью ее интенсификации. Несмотря на имевшую место гипотонию (АД на контрольном визите до приема иАПФ составляло 90/60 мм рт. ст.), была проведена замена перин-

доприла на комбинированный препарат валсартан + сакубитрил в дозе 50 мг 2 раза в сутки. Следует отметить, что в отличие от sST2 при «расщеплении» значений концентрации NT-proBNP после завершения периода наблюдения мы не обнаружили ожидаемого увеличения уровня этого биомаркера в ответ на прогрессирование СН на первом визите. Несмотря на дальнейший значительный рост значений sST2, изменения концентрации NT-proBNP были минимальными — фактически оставались в пределах его биологической вариабельности и составили менее 10% (рис. 2, данные были заслеплены для исследователя).

Пациент в соответствии с требованиями протокола был приглашен на плановый визит через 2 недели, на котором на фоне скорректированной терапии было зафиксировано значимое снижение концентрации sST2 со 177 нг/мл до 56 нг/мл. Гипотония не прогрессировала, что позволило увеличить дозу валсартана + сакубитрила до 100 мг 2 раза в день. На последующих плановых визитах были отмечены улучшение клиниче-

Таблица 2. Пациент Т.: изменения показателей эхокардиограммы, теста 6-минутной ходьбы, функционального класса хронической сердечной недостаточности и качества жизни за 6 месяцев наблюдения

Визит	Выписка	6-й месяц
ФК ХСН	III	I
КДО ЛЖ, мл	242	284
КСО ЛЖ, мл	169	174
ФВ ЛЖ, %	30	39
СДЛА, мм рт. ст.	50	48
Митральная регургитация, степень	3	3
Трикуспидальная регургитация, степень	3	2
6МТХ, м	300	535
КЖ: Миннесотский опросник, баллы	39	14
Европейский опросник, %	70	95

Примечание. ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности, КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, 6МТХ – тест 6-минутной ходьбы

ского состояния пациента, повышение уровня АД, что сделало возможным уменьшить дозы диуретиков, а в дальнейшем довести дозу валсартана + сакубитрила до максимальной целевой (400 мг/сутки) и бисопролола до 6,25 мг/сутки (табл. 1).

Постепенное усиление терапии ХСН, проводимое практически на каждом визите больного в клинику, сопровождалось не только улучшением клинического состояния пациента, уменьшением выраженности симптомов СН, но и неуклонным снижением концентрации sST2, что обеспечило достижение целевого значения биомаркера – менее 30 нг/мл к 6 месяцу наблюдения (рис. 1). При контрольном обследовании пациента было выявлено значимое повышение толерантности к физическим нагрузкам (дистанция, проходимая за 6 минут, увеличилась на 235 м), увеличение ФВ ЛЖ и улучшение КЖ (табл. 2). Тем не менее у больного сохраняется тяжелая степень митральной регургитации, что является причиной прогрессирующего увеличения объемов ЛЖ. В этой связи пациенту была предложена имплантация устройства MitralClip, от установки которой в настоящее время больной принял решение воздержаться.

Клинический случай №2

Пациент К., 55 лет. В ноябре 2018 года у больного развилась затаенная ангинозная приступ, купированный самостоятельно в покое. Пациент за медицинской помощью не обращался. Через 2 недели больной начал отмечать одышку, которая быстро прогрессировала, появились отеки нижних конечностей, резко увеличился в объеме живот и в декабре 2018 года пациент госпитализируется в больницу по месту жительства, где впервые регистрируется пароксизм фибрилляции

предсердий. В стационаре проводилась активная диуретическая терапия с нестойким положительным эффектом.

28.01.2018 года пациент К. был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ с признаками декомпенсации сердечной недостаточности по обоим кругам кровообращения. При осмотре обращали внимание жесткое дыхание с влажными среднепузырчатыми хрипами в нижних отделах легких, отеки нижних конечностей до уровня колен, асцит. АД при поступлении 120/89 мм рт. ст. ритм сердца правильный, ЧСС 122 уд./мин.

Данные ЭхоКГ при поступлении: КДО ЛЖ – 187 мл, КСО ЛЖ – 140 мл, ФВ ЛЖ – 25%, СДЛА = 47 мм рт. ст. Были выявлены обширные зоны нарушения локальной сократимости сердца: акинез апикального и среднего сегментов межжелудочковой перегородки, передней стенки – плоскостная аневризма, базального, частично среднего сегмента нижней стенки. В верхушке левого желудочка определялся выступающий тромб без признаков флотации. Отмечались признаки недостаточности клапанов: митрального 2 ст. vena contracta 0,45 см, PISA r 0,45 см, трикуспидального 2 ст. На основании клинической картины и данных ЭхоКГ ретроспективно был установлен диагноз постинфарктного кардиосклероза.

О тяжести декомпенсации СН свидетельствовали и высокие концентрации биомаркеров, определенные при поступлении: уровень NT-proBNP составил 15959 пг/мл, sST2 – 113,19 нг/мл.

В стационаре проводилось комплексное лечение согласно российским и европейским рекомендациям по лечению сердечной недостаточности. Пациент был выписан на следующей терапии: ацетилсалициловая к-та 75 мг/сут., клопидогрел 75 мг/сут. (до 22.01.2019), варфарин 5,625 мг/сут., бисопролол 2,5 мг/сут., периндоприл 2,5 мг/сут., аторвастатин 20 мг/сут., спиринолактон 50 мг/сут., фуросемид 40 мг/сут., торасемид 5 мг/сут., дигоксин 0,125 мг/сут.

На фоне проведенной терапии состояние пациента улучшилось: регрессировал отечный синдром, уменьшилась одышка, ФВ ЛЖ увеличилась до 30%. Отмечалось снижение уровня биомаркеров: при выписке концентрация NT-proBNP составила NT-proBNP 13430 пг/мл, sST2 – 80,732 нг/мл.

Так же, как и предыдущий пациент, пациент К. относился к категории высокого риска, и ему было предложено участие в исследовании эффективности sST2-управляемой терапии ХСН. Согласно проведенной рандомизации, больной был распределен в группу терапии под контролем значений sST2. Изменение концентраций биомаркеров в течение госпитализации и 6 месяцев наблюдения отражены на рис. 3 и 4. Как и в первом случае, последующее ведение пациента было «заслеплено» по NT-proBNP, и лечащий врач не был информирован об изменении концентрации этого биомаркера в ходе лечения.

Динамика концентраций биомаркеров в течение госпитализации и 6 месяцев наблюдения отражена на рисунках 3 и 4.

Тест 6-минутной ходьбы не проводился в связи с наличием у пациента коксартроза с нарушениями походки и передвижением с помощью вспомогательных средств. По этой же причине невозможно было объективно оценить ФК ХСН.

КЖ при выписке было оценено с использованием опросника Миннесотского университета и составило 57 баллов и с помощью Европейского опросника оценки КЖ – 75%.

Изменения симптомов СН, АД, ЧСС и терапии за 6 месяцев наблюдения отражены в таблице 3. Динамика показателей ЭХОКГ и КЖ отражены в таблице 4.

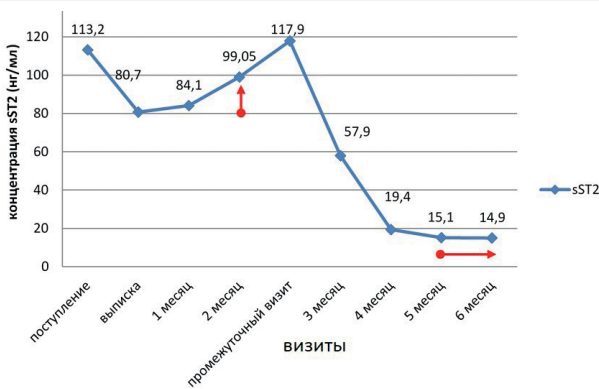


Рисунок 3. Пациент К.: изменения концентрации sST2 за время госпитализации и 6 месяцев наблюдения

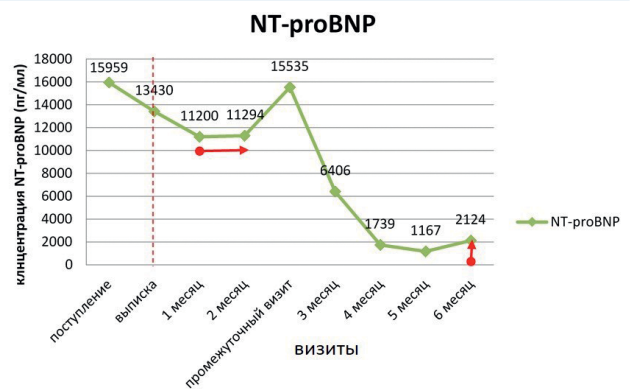


Рисунок 4. Пациент К.: изменения концентрации NT-proBNP за время госпитализации и 6 месяцев наблюдения

Примечание. Стрелками указаны различия в динамике двух биомаркеров у пациента К. Так же, как у пациента Т., у больного К. на контрольном 2-месячном визите отмечается несопоставимо более быстрая реакция sST2 по сравнению с NT-proBNP на задержку жидкости и нарастание симптомов СН.

На визите 6 месяцев показана различная реакция биомаркеров в ответ на ухудшение функции почек при стабильном клиническом состоянии — в отличие от sST2, значения которого не менялись, отмечался рост концентрации NT-proBNP на 82 % по сравнению с предыдущим визитом

Таблица 3. Пациент К.: изменения симптомов сердечной недостаточности, артериального давления, числа сердечных сокращений и терапии за 6 месяцев наблюдения

Визит	выписка	1-й месяц	2-й месяц	Промежуточный визит	3-й месяц	4-й месяц	5-й месяц	6-й месяц
Симптомы СН		Клиника СН не нарастает	Отеки, влажные хрипы	Клиника СН не прогрессирует, сохраняются отеки	Клиника СН не прогрессирует	Положительная динамика (снижение одышки, увеличение толерантности к нагрузкам)	Положительная динамика	Положительная динамика
АД, мм рт. ст.	124/68	100/80	100/70	110/80	102/80	88/60	105/70 (при самоконтроле САД менее 90)	90/60
ЧСС, уд./мин.	70	80	90	90	105	90	80	70
Терапия	ацетилсалициловая к-та 75 мг клопидогрел 75мг (до 22.01.2019) варфарин 2,25 таб. (5,625 мг) бисопролол 2,5 мг/сут. дипериндоприл 2,5 мг/сут., аторвастатин 20 мг спиринолактон 50 мг фуросемид 40 мг торасемид 5 мг дигоксин 0,125 мг	иАПФ (однако по месту жительства отменен) иАПФ, ББ, дигоксин, снижена диуретическая терапия)	+ ивабрадин 5 мг 2 р/д, ↑торасемид до 10 мг и 5 мг + дигоксин 0,125 мг	↑спиринолактон до 50 мг + В + С 50 мг 2 р/д	+ бисопролол 1,25 мг, ивабрадин 2,5 мг 2 р/д	↓торасемид 5 мг 2 р/д, ↑ивабрадин 5 мг 2 р/д	Прежняя терапия	↓торасемид 2,5 мг 2 р/д

Примечание. СН — сердечная недостаточность, АД — артериальное давление, ЧСС — число сердечных сокращений, В + С — валсартан + сакубитрил

Таблица 4. Пациент К.: изменения показателей эхокардиограммы и качества жизни за 6 месяцев наблюдения

Визит	выписка	6-й месяц
КДО ЛЖ, мл	217	159
КСО ЛЖ, мл	152	88
ФВ ЛЖ, %	30	45
Митральная регургитация, степень	2	1–2
СДАА, мм рт. ст.	45	35
КЖ: Миннесотский опросник, баллы	57	59
Европейский опросник, %	75	65

Примечание. КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, СДАА — систолическое давление в легочной артерии, КЖ — качество жизни

На первом визите (рис. 3) у пациента не было зафиксировано изменения концентрации sST2 по сравнению с выпиской, клиническое состояние оставалось относительно стабильным. Цифры АД составляли 110–90/80–60 мм рт. ст. (самоконтроль). Было принято решение об усилении терапии и дальнейшей титрации доз основных средств лечения СН — больному было рекомендовано увеличить дозу периндоприла до 5 мг/сутки.

Однако помимо ежемесячных визитов в НМИЦ кардиологии пациент продолжал находиться под наблюдением участкового терапевта по месту жительства, которым было выявлено снижение АД до 100/80 мм рт. ст., и при относительно удовлетворительном самочувствии и редких эпизодах слабости и головокружения принято решение об отмене периндоприла и бисопролола, снижении дозы спиронолактона до 25 мг/сут., а также уменьшении интенсивности проводимой диуретической терапии — полной отмены фуросемида при несоизмерном параллельном увеличении дозы торасемида до 10 мг/сут. Без какого-либо обоснования также был отменен дигоксин. Об изменении терапии пациента сотрудники кардиоцентра не были поставлены в известность.

Во время проведения 2-го визита (2-й месяц наблюдения) у пациента было выявлено значительное нарастание симптомов СН: увеличение веса на 3 кг, появление отеков голеней и стоп, влажных застойных хрипов в нижних отделах легких при аускультации, снижение аппетита, что сопровождалось значимым повышением концентрации sST2 до 99,05 нг/мл (увеличение составило более 18% от предыдущего результата). В то же время значимой реакции NT-проBNP на ухудшение симптомов СН на этом визите у больного выявлено не было (рис. 4, данные были заслеплены для исследователя). Уровень АД находился в пределах 100/70 мм рт. ст., однако отмечалось появление склонности к тахикардии — ЧСС 90 уд./мин. По итогам визита была усилена диуретическая терапия: однократно введен фуросемид 40 мг, добавлен ежедневный вечерний прием торасемида (5 мг). С учетом склонности к гипотонии и нарастания симптомов СН и задержки жидкости от возвращения терапии бета-адреноблокаторами было решено временно воздержаться, стартовая доза периндо-

прила составила 1,25 мг/сутки. Учитывая наличие тахикардии, к терапии был присоединен ивабрадин 5 мг 2 раза в день, а принимая во внимание исходно низкую ФВ ЛЖ, возобновлена терапия дигоксином в дозе 0,125 мг/сутки.

Через 10 дней пациент был приглашен на промежуточный визит. Несмотря на уменьшение клиники сердечной недостаточности (отеки голеней и стоп были ликвидированы, хрипы в легких не выслушивались, вес вернулся к прежнему значению), снижения уровня биомаркеров отмечено не было, сохранялась тенденция к дальнейшему увеличению концентрации sST2 (до 117,9 нг/мл). Учитывая отсутствие гипотонии (АД — 110/80 мм рт. ст.), сохранение высоких значений sST2 при ликвидации отечного синдрома, было принято решение сохранить прежнюю дозу диуретика, а усиление терапии СН провести за счет увеличения дозы спиронолактона до 50 мг/сутки и назначения пациенту вместо иАПФ-ингибитора рецепторов ангиотензина II и неприлизина (АРНИ) — валсартан + сакубитрил в дозе 50 мг 2 раза в день.

Через 2 недели пациент был приглашен на плановый 3-месячный визит. Отмечалась стабилизация клинического состояния больного, уменьшение одышки, полное отсутствие отечного синдрома. Также было зафиксировано более чем двукратное снижение концентрации sST2 по сравнению с предыдущим визитом — до 57,9 нг/мл. В то же время уровень биомаркера все еще оставался выше целевого уровня, что свидетельствовало о сохранении высокого риска пациента. Учитывая наличие склонности к тахикардии (ЧСС 105 уд./мин.) при удовлетворительном самочувствии, отсутствии субъективных и объективных симптомов гипотонии (АД 102/80 мм рт. ст.), было принято решение дальнейшее усиление терапии СН провести за счет возвращения пациенту отмененных ранее участковым терапевтом бета-адреноблокаторов. Больному был назначен бисопролол в стартовой дозе 1,25 мг/сут при параллельном снижении дозы ивабрадина до 2,5 мг 2 раза в день. Также во время визита был проведен контроль функции почек пациента — уровень креатинина составил 79 мкмоль/л, калия 4,3 ммоль/л, что позволило продолжить терапию АМКР и АРНИ в прежних дозах. Во время проведения планового 4-месячного визита были выявлены дальнейшая стабилизация клинического состояния пациента, уменьшение одышки и увеличение толерантности к физическим нагрузкам. Впервые за время наблюдения было зарегистрировано снижение концентрации sST2 ниже запланированного по условиям протокола целевого уровня биомаркера (30 нг/мл) — до 19,4 нг/мл.

Учитывая стабилизацию клинических симптомов СН, отсутствие признаков задержки жидкости, доза торасемида была уменьшена до 10 мг/сут. С учетом склонности к гипотонии (амбулаторные цифры АД находились на уровне 90/60 мм рт. ст.) для коррекции величины ЧСС на этом визите было решено увеличить дозу ивабрадина до 5 мг 2 раза в день, доза бисопролола оставалась прежней.

Через неделю с пациентом был проведен контрольный телефонный контакт. Нарастания симптомов СН выявлено не было: вес больного оставался стабильным, одышка не усилилась, что позволило продолжить терапию торасемидом в ранее уменьшенной дозе.

Через 5 месяцев амбулаторного лечения и наблюдения на фоне проводимой терапии больной оставался в стабильном со-

стоянии, концентрация sST2 достигла 15,1 нг/мл. При осмотре больного во время визита до приема плановой терапии цифры АД составили 105/70 мм рт. ст., ЧСС — 80 уд./мин. Однако со слов пациента на протяжении последнего месяца в домашних условиях у больного имели место эпизоды головокружения и слабости (редко), при самоконтроле отмечалось снижение уровня систолического АД менее 90 мм рт. ст. Учитывая наличие у больного эпизодов гипотонии и достижение целевого уровня концентрации sST2, было принято решение воздержаться от дальнейшей титрации стандартной терапии ХСН (АРНИ и бета-блокаторы) и продолжить прежнее лечение.

На финальном визите через 6 месяцев наблюдения сохранялась положительная динамика в улучшении состояния пациента: одышка и отечный синдром отсутствовали, АД стабилизировалось на уровне 90/60 мм рт. ст., эпизоды головокружения стали реже, ЧСС = 70 уд./мин. Уровень sST2 оставался ниже целевого значения и составлял 14,9 нг/л. При проведении ЭхоКГ также определялись выраженные положительные изменения, что выражалось в уменьшении объемов ЛЖ, увеличении ФВ ЛЖ до 45%, снижении цифр СДЛА (табл. 3). К сожалению, из-за прогрессирования коксоартроза невозможно было оценить динамику ФК ХСН. По этой же причине, по данным опросников, отсутствовали изменения в КЖ. В то же время, несмотря на улучшение клинико-эхокардиографических показателей, у больного на этом визите было выявлено значимое, практически двукратное увеличение концентрации NT-proBNP (рис. 4, данные были заслеплены для исследователя), что могло быть связано с повышением уровня креатинина на 30% по сравнению с 3-месячным визитом (до 102,5 мкмоль/л), концентрация калия составила 5,1 ммоль/л. Не исключено, что зарегистрированное на этом визите ухудшение функции почек было вызвано относительной гипотонией на фоне стабилизации симптомов СН и ставшей к этому времени избыточной диуретической терапии. В связи с этим и с учетом улучшения клинического состояния и сократительной функции сердца пациента, доза торасемиды была уменьшена до 5 мг/сут. При проведении контрольного телефонного контакта с пациентом признаков прогрессирования СН выявлено не было, отмечалось повышение систолического АД до 95–100 мм рт. ст.

К сожалению, все последующие попытки увеличения дозы бисопролола и замены ивабрадина на бета-адреноблокатор сопровождались ростом числа эпизодов гипотонии и ухудшением самочувствия. В этой связи пациенту было рекомендовано продолжить ранее подобранную терапию в прежних дозах.

В заключении демонстрации клинического случая больного К. важно подчеркнуть тот факт, что мы испытывали определенные сложности при его ведении, обусловленные отсутствием адекватных инструментов определения его функциональной активности, качества жизни и, как следствие, эффективности проводимой терапии из-за имевшихся исходно и прогрессирующих проблем с передвижением пациента — судить об изменении толерантности к физическим нагрузкам было невозможно. В этой непростой клинической ситуации дополнительное значение приобретает оценка активности биомаркеров при динамическом наблюдении, а достижение целевых значений концентраций sST2 может свидетельствовать о достаточности проводимой терапии и являться решающим аргументом ее эффективности.

Обсуждение

В приведенных клинических примерах было наглядно и убедительно показано, что sST2 обладает свойствами, которые позволяют его рассматривать в качестве наиболее перспективного на сегодняшний день биомаркера для контроля терапии у пациентов с СН.

В этой связи важно отметить, что в недавно опубликованном исследовании TRIUMPH была продемонстрирована намного более значимая связь наступления первичной конечной точкой (смерть от всех причин и повторная госпитализация по поводу СН) с уровнем sST2 при повторных измерениях концентрации биомаркера, нежели чем с его исходными значениями (ОР 1,85 (95% ДИ: 1,02–3,33; p=0,044). Причем повышение концентрации sST2 при повторных измерениях происходит за несколько недель до наступления неблагоприятного события, что ранее было показано в том числе и нами [22, 23].

Анализ динамики концентраций биомаркеров у наших пациентов (рис. 1–4) не только подтвердил данное качество sST2, но и показал более ранний рост его концентрации у больных перед развитием клинических симптомов ухудшения течения СН по сравнению с NT-proBNP. Таким образом, последовательное определение концентрации sST2 при длительном амбулаторном наблюдении больных высокого риска после перенесенной ОДСН может служить не только ориентиром необходимости усиления проводимой терапии для снижения риска пациента, но и инструментом для достижения стабильности его клинического состояния.

Дополнительным важным отличием sST2 от НУП является его интегральность: значения sST2 отражают не только степень перегрузки объемом камер сердца и ЛЖ, но и «напряженность» других патогенетических механизмов развития СН, таких как фиброз, воспаление и ремоделирование [24]. Таким образом, высокая концентрация sST2 у пациента с СН, даже если произошло улучшение симптоматики и снижение НУП, означает сохранение высокого риска смерти или декомпенсации и требует проведения дополнительной коррекции терапии. Именно такая ситуация имела место у пациента Т. (клинический случай №1). Несмотря на уменьшение одышки на фоне усиления диуретической терапии и стабильный уровень NT-proBNP, у пациента было зафиксировано значительное увеличение концентрации sST2. И только усиление терапии СН и смена иАПФ на АРНИ позволили изменить течение заболевания и добиться в дальнейшем значительного клинического улучшения у этого больного.

При демонстрации клинического случая №2 нами было также показано еще одно важное преимущество sST2 перед NT-proBNP — значительно меньшая зависимость этого биомаркера от функции почек [19], что имеет принципиальное значение при лечении больных СН.

Хорошо известно, что концентрация NT-proBNP значительно повышается при снижении скорости клубочковой фильтрации [25], что и было нами продемонстрировано при рассмотрении второго клинического случая. При контрольном обследовании на 6 месяцах наблюдения у пациента даже

на фоне умеренного снижения функции почек был выявлен значимый рост концентрации NT-проBNP. В то же время у больного регистрировалась положительная динамика как клинического состояния, так и эхокардиографических показателей. В отличие от NT-проBNP, концентрация sST2 практически не изменилась, что также свидетельствовало о стабильном состоянии пациента. Отсутствие зависимости sST2 от изменения функции почек является крайне важной характеристикой этого биомаркера, так как развитие почечной дисфункции является характерным для пациентов с СН не только из-за тяжести самого заболевания, но и вследствие массивной базисной терапии, включая большие дозы диуретиков, что зачастую приводит к неверной интерпретации значений определения концентрации НУП клиницистами и может приводить к неадекватной тактике ведения таких пациентов.

Демонстрируя приведенные в данной статье два клинических примера, нам бы хотелось еще раз подчеркнуть важность интенсификации лечения пациентов ХСН, титрации доз основных лекарственных препаратов и своевременной коррекции проводимой терапии при длительном амбулаторном наблюдении больных после ОДСН. В большинстве случаев этим занимаются терапевты. К сожалению, зачастую в обычной клинической практике последующей после выписки больного из стационара титрации доз необходимых лекарственных средств не происходит, нередко необоснованно их отменяют, что наглядно иллюстрирует пример пациента К.

С нашей точки зрения, определение концентрации современных биомаркеров СН является одним из путей ре-

шения этой проблемы. Значения биомаркера, изменение его концентрации в ответ на проводимую терапию могут служить одним из важнейших аргументов при определении тактики лечения пациентов с ХСН, особенно в сложных клинических ситуациях.

В наших клинических случаях подбор терапии был затруднен в связи с имевшейся у пациентов гипотонией. В обоих случаях значительный рост концентрации sST2 и отсутствие клинического улучшения, несмотря на усиление диуретической терапии, послужило дополнительным основанием для радикального изменения и усиления базисной терапии СН — назначения АРНИ у пациентов с низким уровнем систолического АД и высоким риском развития гипотонии.

В то же время не следует противопоставлять sST2 натрийуретическим пептидам: эти биомаркеры отражают различные патофизиологические механизмы сердечной недостаточности, и их одновременное определение дает врачу дополнительный инструмент в принятии решения и персонализирует ведение конкретного больного ХСН.

Заключение

sST2 имеет ряд преимуществ перед НУП в качестве маркера СН, а sST2-управляемая терапия является многообещающим подходом к амбулаторному ведению и оптимизации терапии у пациентов после перенесенной ОДСН, что требует верификации и проведения рандомизированных клинических исследований. Одно из первых подобных клинических испытаний проводится в настоящее время в ФГБУ «НИИЦ кардиологии» Минздрава России.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellebrand-Homan JP, Killian J, Yawn BP, Jacobsen SJ. Trends in Heart Failure Incidence and Survival in a Community-Based Population. *JAMA*. 2004;292(3):344. <https://doi.org/10.1001/jama.292.3.344>
- Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, Murabito JM, Vasan RS. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(18):1397–402. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020265>
- Harjola VP, Follath F, Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Hochadel M, Komajda M, Lopez-Sendon JL, Ponikowski P, Tavazzi L. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(3):239–48. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq002>
- Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJ, Granger CB, Yusuf S, Swedberg K, Young JB, Michelon EL, Pfeffer MA, for Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators. Influence of Nonfatal Hospitalization for Heart Failure on Subsequent Mortality in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2007;116(13):1482–1487. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.696906>
- Komajda M, Cowie M, Tavazzi L, Ponikowski P, Anker S, Filippatos G. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(11):1414–1423. <https://doi.org/10.1002/ehf.887>
- Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю., Вайсберг А.Р., Краием Н., Бадин Ю.В., Щербинина Е.В., Иванченко Е.Ю. Эпидемиологическая программа ЭПОХА-ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА-Д-ХСН). *Сердечная недостаточность*. 2016;5(98):299–305. [Polyakov DS, Fomin IV, Valikulova FYu, Vaysberg AR, Kraiem N, Badin YuV, Shechrbiniina EV, Ivanchenko EYu. The EPOCH-CHF epidemiological program: decompensated chronic heart failure in real-life clinical practice (EPOCH-D-CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2016;5(98):299–305. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/rhfj.2016.5.2239>
- Greene SJ, Butler J, Albert NM, DeVore AD, Sharma PP, Duffy CI, Hill CL, McCague K, Mi X, Patterson H, Spertus JA, Thomas L, Williams FB, Hernandez AF, Fonarow GC. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(4):351–366. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.070>
- Fonarow GC, Albert NM, Curtis AB, Stough WG, Gheorghiadu M, Heywood JT, McBride ML, Inge PJ, Mehra MR, O'Connor CM, Reynolds D, Walsh MN, Yancy CW. Improving evidence-based care for heart failure in outpatient cardiology practices: primary results of the Registry to Improve the Use of Evidence-Based Heart Failure Therapies in the Outpatient Setting (IMPROVE HF). *Circulation*. 2010;122(6):585–596. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.934471>
- Терещенко С.Н., Жиров И.В., Петрухина А.А. Клинико-демографические характеристики российской популяции амбулаторных пациентов с хронической сердечной недостаточностью на момент включения в регистр QUALIFY для оценки соблюдения клинических рекомендаций в отношении лекарственной терапии. *Кардиология*. 2017;57(2S):324–330. [Tereshchenko SN, Zhiron IV, Petrukhina AA. Clinical and demographic characteristics of an outpatient Russian population with chronic heart failure at the time of enrollment in the QUALIFY registry for evaluating consistency with clinical guidelines on drug therapy. *Kardiologiya*. 2017;57(2S):324–330. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2363>
- Berger R, Moertl D, Peter S, Ahmadi R, Huelsmann M, Yamuti S, Wagner B, Pacher R. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide-Guided, Intensive Patient Management in Addition to Multidisciplinary Care in Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(7):645–653. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.08.078>
- Januuzzi JL Jr, Rehman SU, Mohammed AA, Bhardwaj A, Barajas L, Barajas J, Kim HN, Baggish AL, Weiner RB, Chen-Tournoux A, Marshall JE, Moore SA, Carlson WD, Lewis GD, Shin J, Sullivan D, Parks K, Wang TJ, Gregory SA, Uthamalingam S, Semigran MJ. Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic

- peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(18):1881–1889. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.03.072>
12. Karlström P, Alehagen U, Boman K, Dahlström U on behalf of the UPSTEP-study group. Brain natriuretic peptide-guided treatment does not improve morbidity and mortality in extensively treated patients with chronic heart failure: responders to treatment have a significantly better outcome. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(10):1096–1103. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr078>.
 13. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, Januzzi JL Jr, Mark DB, Pica IL, Passmore G, Whellan DJ, Yang H, Cooper LS, Leifer ES, Desvigne-Nickens P, O'Connor CM. Effect of natriuretic peptide-guided therapy on hospitalization or cardiovascular mortality in high-risk patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:713–720. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.10565>
 14. Pufulete M, Maishman R, Dabner L, Higgins J, Rogers CA, Dayer M, MacLeod J, Purdy S, Hollingworth W, Schou M, Anguita-Sanchez M, Karlström P, Shochat MK, McDonagh T, Nightingale AK, Reeves B.C. B-type natriuretic peptide-guided therapy for heart failure (HF): a systematic review and meta-analysis of individual participant data (IPD) and aggregate data. *Systematic reviews*. 2018;7(112):1–21. <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0776-8>
 15. Pascual-Figal D, Januzzi J. The Biology of ST2: The International ST2 Consensus Panel. *The American Journal of Cardiology*. 2015;115(7):3B–7B. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.01.034>
 16. Boisot S, Beede J, Isakson S, Chiu A, Clopton P, Januzzi J, Maisel A, Fitzgerald R. Serial Sampling of ST2 Predicts 90-Day Mortality Following Destabilized Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2008;14(9):732–738. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2008.06.415>
 17. Broch K, Ueland T, Nymo S, Kjekshus J, Hulthe J, Muntendam P, McMurray J, Wikstrand J, Cleland J, Aukrust P, Gullestad L. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischaemic aetiology. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(3):268–277. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs006>
 18. Wu A, Wians F, Jaffe A. Biological variation of galectin-3 and soluble ST2 for chronic heart failure: Implication on interpretation of test results. *Am Heart J*. 2013;165(6):995–999. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.02.029>
 19. Bayes-Genis A, Zamora E, de Antonio M, Galán A, Vila J, Urrutia A, Díez C, Coll R, Altimir S, Lupón J. Soluble ST2 Serum Concentration and Renal Function in Heart Failure. *J Card Fail*. 2013;19(11):768–775. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2013.09.005>
 20. Скворцов А.А., Протасов В.Н., Нарусов О.Ю., Кошкина Д.Е., Насонова С.Н., Масенко В.П., Терешенко С.Н. Определение концентрации растворимого рецептора подавления туморогенности 2-го типа расширяет возможности стратификации риска больных после перенесенной декомпенсации хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2017;57(1):48–58. [Skvortsov AA, Protasov ON, Narusov OYu, Koshkina DE, Nasonova SN, Masenko VP, Tereshchenko SN. Soluble Suppression of Tumorigenicity 2 Increases Opportunities for Risk Stratification After Acute Heart Failure Decompensation. *Kardiologia*. 2017;57(1):48–58. (InRuss.)] <https://doi.org/10.18565/cardio.2017.1.48-58>
 21. Скворцов А.А., Нарусов О.Ю., Муксинова М.Д., Протасов В.Н., Протасова Д.Е., Кузнецова Т.В., Масенко В.П., Терешенко С.Н. Клиническое значение серийного определения активности современных биомаркеров у больных после декомпенсации сердечной недостаточности: роль sST2 и NT-proBNP при длительном наблюдении. *Кардиология*. 2018;58(12S):27–41. [Skvortsov AA, Narusov OYu, Muksinova MD, Protasov VN, Protasova DE, Kuznetsova TV, Masenko VP, Tereshchenko SN. Clinical significance of serial biomarkers activity determination after acute heart failure decompensation: sST2 NT-proBNP role during long-term follow-up. *Kardiologia*. 2018;58(12S):27–41. (InRuss.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2634>
 22. van Vark LC, Lesman-Leege I, Baart SJ, Postmus D, Pinto YM, Orsel JG, Westenbrink BD, Brunner-la Rocca HP, van Miltenburg AJM, Boersma E, Hillege HL, Akkerhuis KM; TRIUMPH Investigators. Prognostic Value of Serial ST2 Measurements in Patients With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(19):2378–2388. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.026>
 23. Protasov VN, Skvortsov AA, Narusov OY, Muksinova MD, Protasova DE, Masenko VP, Tereshchenko SN. Significance of sST2 concentration last measurement in serial determination in patients risk stratification after acute heart failure decompensation. *Eur Heart J*. 2019;21(suppl_1):P1595,390–391. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.1488>
 24. Weinberg E, Shimpo M, De Keulenaer G et al. Expression and Regulation of ST2, an Interleukin-1 Receptor Family Member, in Cardiomyocytes and Myocardial Infarction. *Circulation*. 2002;106(23):2961–2966. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000038705.69871.d9>
 25. Luchner A, Behrens G, Stritzke J, Markus M, Stark K, Peters A, Meisinger C, Leitzmann M, Hense H, Schunkert H, Heid I. Long-term pattern of brain natriuretic peptide and N-terminal pro brain natriuretic peptide and its determinants in the general population: contribution of age, gender, and cardiac and extra-cardiac factors. *Eur Heart J*. 2013;15(8):859–867. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft048>

ПРАВИЛА

ПОДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛЕ «КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК»

Журнал «Кардиологический вестник» входит в Перечень ведущих российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, а также в международные информационные системы и базы данных, в соответствии с требованиями которых авторы должны соблюдать следующие правила.

1. Редакционная этика и конфликт интересов. Оригинальная статья должна иметь визу руководителя и сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа.

Статья должна быть подписана всеми авторами. Нельзя направлять в редакцию работы, опубликованные или ранее направленные для публикации в иных изданиях.

При представлении рукописи авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу.

При наличии спонсоров авторы должны указать их роль в определении структуры исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также в принятии решения опубликовать полученные результаты. Если источники финансирования не участвовали в подобных действиях, это также следует отметить в прилагаемом бланке направления.

Информированное согласие. Запрещается публиковать любую информацию, позволяющую идентифицировать больного (указывать его имя, инициалы, номера историй болезни на фотографиях при составлении письменных описаний и родословных), за исключением тех случаев, когда она представляет большую научную ценность и больной (его родители или опекуны) дал (дали) на это информированное письменное согласие. При получении согласия об этом следует сообщать в публикуемой статье.

Права человека и животных. Если в статье имеется описание экспериментов на человеке, необходимо указать, соответствовали ли они этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке (входящего в состав учреждения, в котором выполнялась работа, или регионального) или Хельсинкской декларации 1975 года и ее пересмотренного варианта 2000 года.

При изложении экспериментов на животных следует указать, соответствовало ли содержание и использование

лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

Автор несет ответственность за правильность библиографических данных.

2. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать принятые работы. Датой регистрации статьи считается время поступления окончательного (переработанного в соответствии с замечаниями редколлегии или рецензента) варианта статьи.

3. Плата за публикацию рукописей не взимается.

4. Отправка статей осуществляется на электронную почту vestnik@cardio.ru. Для отправки статьи через электронную редакцию требуется подготовить следующие файлы:

— весь текстовый материал статьи (рисунки и таблицы с подписями, сведения о каждом авторе, участие авторов) одним файлом в формате Microsoft Word (файл doc, docx, rtf);

— рисунки отдельными файлами (все рисунки одной архивной папкой zip или rar);

— отсканированную форму направления с визой руководителя (файл pdf).

Перед отправкой статьи в связи с необходимостью сбора полных и корректных метаданных:

1) обязательно указывать идентификатор ORCID для каждого автора статьи;

2) верификация англоязычных названий учреждений. Для корректности предоставляемых сведений рекомендуем авторам проверять англоязычное написание названия учреждения на сайте <https://grid.ac>.

5. Требования к рисункам. Иллюстрации в тексте должны быть пронумерованы и иметь подрисуночные подписи. В тексте на рисунки должны быть ссылки. Нумерация рисунков сквозная. Рисунки прикладываются отдельными файлами в формате tiff, jpeg или png. Иллюстрации, созданные или обработанные средствами

Microsoft Office (в программах Word, PowerPoint), прикладываются файлом соответствующего формата (файлы doc, docx, ppt).

Каждый файл назван по номеру рисунка (например, рис. 1, рис. 2а, рис. 2б и т.д.). Для отправки через систему электронной редакции все файлы рисунков объединяются в одну архивную папку zip или rar.

Кроме этого, подписи к рисункам и фотографиям группируются вместе в конце статьи. Каждый рисунок должен иметь общий заголовок и расшифровку всех сокращений. Недопустимо нанесение средствами MS Word каких-либо элементов поверх вставленного в файл рукописи рисунка (стрелки, подписи) ввиду большого риска их потери на этапах редактирования и верстки. В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения, приводятся пояснения по каждой кривой. В подписях к микрофотографиям указываются метод окраски и увеличение. Все иллюстрации должны быть высокого качества. Фотографии должны иметь достаточное разрешение (>300 dpi), а цифровые и буквенные обозначения должны хорошо читаться при том размере, в котором иллюстрация будет напечатана в журнале. Если в рукописи приводятся рисунки (или таблицы) без изменения и адаптации, ранее опубликованные в других изданиях, автор обязан предоставить в редакцию разрешение правообладателя на публикацию данного изображения в журнале «Кардиологический вестник», в противном случае это будет считаться плагиатом. Письма с разрешениями должны сопровождать рукопись. В случае если приводятся адаптированные иллюстрации (или таблицы), необходимо указывать «Адаптировано из ...».

6. Требования к тексту статьи. Статья должна быть напечатана шрифтом Times New Roman, размер шрифта 14, с 1,5-ным интервалом между строками, все поля, кроме левого, шириной 2 см, левое поле — 3 см. Все страницы должны быть пронумерованы. Автоматический перенос слов использовать нельзя.

Объем статей не должен превышать 18 страниц (включая иллюстрации, таблицы, резюме и список литературы), рецензий и информационных сообщений — 3 страниц.

Титульный лист должен содержать: 1) название статьи; 2) инициалы и фамилии авторов; 3) полное наименование учреждения, в котором работает автор, в именительном падеже с обязательным указанием статуса организации (аббревиатура перед названием) и ведомственной принадлежности; 4) полный адрес учреждения, город, почтовый индекс, страну; 5) колонтитул (сокращенный заголовок) для помещения сверху страниц в журнале.

Данный блок информации должен быть представлен как на русском, так и на английском языках. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях, или по системе BSI (British Standards Institution). На отдельной странице указываются дополнительные сведения о каждом авторе, необходимые для обработки журнала в Российском индексе

научного цитирования: Ф. И. О. полностью на русском языке и в транслитерации, e-mail, почтовый адрес организации для контактов с авторами статьи (можно один на всех авторов). Для корреспонденции указать координаты ответственного автора (звание, должность, место работы, адрес электронной почты; номер мобильного телефона для редакции).

Дальнейший **план построения** оригинальных статей должен быть следующим: 1) резюме (250–300 слов, на русском и английском языках); 2) ключевые слова (3–10 слов, на русском и английском языках); 3) краткое введение, отражающее состояние вопроса к моменту написания статьи; 4) цель настоящего исследования; 5) материал и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) выводы по пунктам или заключение; 9) список литературы. Рукопись может сопровождать словарь терминов (неясных, способных вызвать у читателя затруднения при прочтении).

Помимо общепринятых сокращений единиц измерения, физических, химических и математических величин и терминов (например, ДНК) допускаются аббревиатуры словосочетаний, часто повторяющихся в тексте. Все вводимые автором буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть расшифрованы в тексте при их первом упоминании. Не допускаются сокращения простых слов, даже если они часто повторяются. Дозы лекарственных средств, единицы измерения и другие численные величины должны быть указаны в системе СИ.

7. Оформление таблиц. Необходимо обозначить номер таблицы и ее название. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте и обязательно должны быть обработаны статистически. Таблицы можно давать в тексте, не вынося на отдельные страницы.

8. Библиографические списки составляются с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals). Оформление библиографии как российских, так и зарубежных источников должно быть основано на Ванкуверском стиле в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>). **В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы — не более 60, в лекциях и других материалах — до 15.** Библиография должна содержать помимо основополагающих работ публикации за последние 5 лет.

В списке литературы все работы перечисляются в порядке их цитирования. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках.

Ссылки на неопубликованные работы не допускаются. В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены **ВСЕ АВТОРЫ**. Недопустимо сокращать название статьи.

По новым правилам, учитывающим требования таких международных систем цитирования, как Web of Science и Scopus, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и, соответственно,

должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Англоязычная часть библиографического описания ссылки должна находиться непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках ([...]). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают DOI статьи, если таковой имеется. В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации.

Все ссылки на журнальные публикации должны содержать DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Проверять наличие DOI статьи следует на сайте <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.com>.

Единственно правильное оформление ссылки DOI:
<https://doi.org/10.5468/ogs.2016.59.1.1>

Правила подготовки библиографических описаний (References) русскоязычных источников для выгрузки в международные индексы цитирования.

Журнальные статьи: Открыть квадратные скобки и далее: фамилии и инициалы всех авторов в транслитерации (транслитерация — передача русского слова буквами латинского алфавита), а название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Далее следует название русскоязычного журнала в транслитерации в **стандарте BSI** (автоматически транслитерация в стандарте BSI производится на страничке

<http://ru.translit.net/?account=bsi>), далее следуют выходные данные: год, том, номер, страницы. В круглые скобки помещают язык публикации (In Russ.). В конце библиографического описания за квадратными скобками помещают DOI статьи, если таковой имеется.

Не следует ссылаться на журнальные статьи, публикации которых не содержат перевода названия на английский язык.

Пример:

Статья:

1. Медведев Б.И., Сяндюкова Е.Г., Сашенков С.Л. Плацентарная экспрессия эритропоэтина при преэклампсии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15(1):4-8. [Medvedev BI, Syundyukova EG, Sashenkov SL. Placental expression of erythropoietin in preeclampsia. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2015;15(1):4-8. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/rosakush20151514-8>

Книги:

1. Гиляревский С.Р. *Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению*. М.: Медиа Сфера; 2008. [Gilyarevskii SR. *Miokardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu*. М.: Media Sfera; 2008. (In Russ.)].

Часть книги:

1. *Инфекции, передаваемые половым путем*. Под ред. Аковбяна В.А., Прохоренкова В.И., Соколовского Е.В. М.: Медиа Сфера; 2007:11-33. [*Infektsii, peredavaemye polovym putem*. Pod red. Akovbyana VA, Prokhorenkova VI, Sokolovskogo EV. М.: Media Sfera; 2007:11-33. (In Russ.)].