Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний

1/2012

Научно-практический рецензируемый журнал

Scientifically-practical reviewed journal

ISBN 978-5-202-01123-6.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-49809 от 12 мая 2012 г.

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

Подписано в печать 23.10.2012. Формат 60×84 1/8. Бумага мелованная. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 6,97. Уч.-изд. л. 6,3. Тираж 500 экз. Заказ № 121. Цена договорная

Адрес редакции: 650002, Кемеровская обл., г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. Тел. 64-16-25.
Адрес издательства и типографии: ООО «Издательство «Кузбассвузиздат». 650043, г. Кемерово, ул. Ермака, 7.
Тел. 8 (3842) 58-29-34, т/факс 36-83-77. E-mail: 58293469@mail.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Выходит в свет первый номер журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний», учредителем и издателем которого стал Кузбасский кардиологический центр.

Нашему центру чуть более 20 лет, и в течение всех этих лет его отличительной особенностью является использование интеграционных подходов в решении проблем, связанных с болезнями сердца и сосудов, что и стало основанием для названия журнала.

Научный опыт центра начинался с создания изделий медицинского назначения для сердечно-сосудистой хирургии (биологические протезы). В настоящее время сфера научных интересов значительно шире, диапазон представлен фундаментальными исследованиями в разделе биотехнологий и фармакогенетики, клинической медицины по проблеме мультифокального атеросклероза, управленческими технологиями в организации кардиологической, кардиохирургической и кардионеврологической помощи. Большая клиническая база Кузбасского кардиологического центра позволяет активно транслировать результаты научных исследований в практическую медицину. В первом номере нашего журнала вы сможете познакомиться с эволюцией их становления.

Основной причиной создания ещё одного журнала по проблемам сердца и сосудов в Сибири было объединение науки и практического здравоохранения. Сочетание природных, экологических, социально-экономических условий негативно влияет на здоровье сибиряков и определяет худшие, чем в России, демографические показатели, и это подтверждено клинико-эпидемиологическими исследованиями ведущих НИУ Сибирского федерального округа.

Уверен, что данный журнал станет ещё одной трибуной для широких научных дискуссий, площадкой для обмена опытом практического внедрения научных результатов, учебно-методической базой для большого числа молодых исследователей и опытных врачей, информационным порталом для создания совместных наукоёмких проектов и расширения контактов с отечественными и зарубежными партнёрами.

В добрый путь, желаю плодотворного совместного творчества!

Главный редактор журнала
академик РАМН **Л. С. БАРБАРАШ**

УДК 616.126.3-089.089-168

ЭВОЛЮЦИЯ БИОПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА: ДОСТИЖЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ ДВУХ ДЕСЯТИЛЕТИЙ

Л. С. БАРБАРАШ[1], И. Ю. ЖУРАВЛЕВА[2]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Кемерово, Россия

[2] Закрытое акционерное общество «НеоКор», Кемерово, Россия

BIOPROSTHETIC HEART VALVE EVOLUTION: TWO DECADES OF ADVANCES AND CHALLENGES

L. S. BARBARASH[1], I. YU. ZHURAVLEVA[2]

[1] Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», under the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo, Russia

[2] «NeoCor» Company, Kemerovo, Russia

В настоящей работе освещены основные клинические результаты использования ксеноаортальных биопротезов клапанов сердца, консервированных эпоксидным соединением (диглицидиловым эфиром этиленгликоля). Дано теоретическое обоснование инновационных технологий модификации биоматериала и новых конструкций клапанных биопротезов. Дискутируются пути дальнейшего развития данного направления на ближайшие годы.

Ключевые слова: биопротезы клапанов сердца, эпоксиобработанный биоматериал.

This study elucidates the main clinical results achieved with epoxy-treated (ethylene glycol diglycidyl ether) porcine valve bioprostheses. New technologies of biomaterial modification and an innovative design of bioprosthetic valves are presented. The ways of further artificial valve development are discussed.

Key words: heart valve bioprostheses, epoxy-treated biomaterial.

Биологические протезы клапанов сердца были внедрены в клиническую практику на рубеже 60–70-х годов XX столетия. Разработка первых ксеноаортальных конструкций связана с именами M. O'Brien, A. Carpentier, W. Hancock, первых ксеноперикардиальных – с именем M. Ionescu. Создание клапанных биопротезов стало возможным благодаря методу консервации биоматериала глутаровым альдегидом (ГА), предложенному A. Carpentier и позже усовершенствованному W. Hancock [2, 3, 9].

Следует отметить, что эволюция биопротезов клапанов сердца связана в основном с конструкциями опорных каркасов и методикой моделирования на нем биологического материала [3]. Так, биопротезы I поколения были фиксированы на жестком или полужестком каркасе, консервированы при высоком (60–100 мм рт. ст.) давлении на створки растворами формальдегида или глутаральдегида различных концентраций (так как оптимальный диапазон концентраций не был еще подобран). У некоторых моделей помимо этого приточный отдел был стенозирован мышечной частью правой коронарной створки – анатомической особенностью свиного корня аорты по сравнению с человеческим. Биопротезы I поколения использовали с середины 60-х годов до середины 70-х годов.

Биопротезы II поколения (70–80-е годы прошлого века) были фиксированы уже на гибком опорном каркасе, модифицированы в приточном отделе за счет различных конструктивных приемов, призванных нивелировать стенозирующий эффект правой коронарной створки. Биоматериал консервировали при низком (2–4 мм рт. ст.) или нулевом давлении растворами ГА с концентрацией 0,5–0,625 %. С тех пор такие растворы ГА применяют в качестве базовой консервации все мировые компании-изготовители биопротезов клапанов сердца.

Отличительной чертой биопротезов III поколения, появление которых пришлось уже на середину 90-х годов, являются технологии дополнительной модификации биоматериала, направленные на его защиту от кальцификации: иммобилизация аминоолеиновой кислоты (Medtronic), технологии XenoLogiX и ThermaFix (Edwards Lifesciences), Linx и BiLinx (St. Jude Medical), а также ряд других. Каждая компания в данной ситуации исходит из своих фундаментальных исследований, посвященных процессу кальциевой деградации ткани. Помимо этого, в конструкции биопротезов III поколения используют, как правило, облегченные и композитные модели каркасов (например, металл/полимер в протезах Perimount Carpentier-Edwards), а также консервируют ксеноаортальные клапаны при нулевом запирающем давлении на створки.

Если применить к отечественному опыту условное разделение клапанных биопротезов на поколения, то становится очевидным, что до начала 90-х годов российские разработки шли параллельно мировым. Лидерами в создании биопротезов I поколения были Г. М. Соловьев, Г. И. Цукерман, Б. А. Фурсов. Оригинальные модели II поколения были разработаны Б. А. Константиновым, С. Г. Дземешкевичем, Л. С. Барбарашем [3, 9].

Что же касается биопротезов III поколения, то в нашей стране за последние 20 лет накоплен уникальный опыт использования эпоксиобработанных ксеноаортальных клапанов.

Впервые методы консервации ксеноартерий с использованием эпоксидных соединений были предложены и успешно апробированы в эксперименте C. Nojiri с соавторами в 1987 году. Авторы исследовали целый ряд эпоксидных соединений: полиглицидиловый эфир глицерола, полиглицидиловый эфир полиглицерола, диглицидиловый эфир этиленгликоля [31]. Последнее соединение представляется наиболее привлекательным, так как по длине углеводородной цепи и наличию двух реакционно-способных групп незначительно отличается от глутарового альдегида, хорошо зарекомендовавшего себя при поперечной сшивке биоматериала (рис. 1). Исследования, начатые в Кузбасском кардиологическом центре (ККЦ) в 1987–1988 годах совместно с Институтом химической кинетики и горения СО РАН, привели к разработке оригинального способа консервации биопротезов именно диглицидиловым эфиром этиленгликоля (ДЭЭ) [3, 8, 19].

Рис. 1. Химическая структура сшивающих агентов:
1 – диглицидиловый эфир этиленгликоля (ДЭЭ);
2 – глутаровый альдегид (ГА); 3 – эпихлоргидрин (ЭХГ)

В 90-е годы были показаны преимущества эпоксидной обработки биоматериала: улучшение биомеханических и функциональных характеристик [1, 22, 28, 31], более низкая иммуногенность эпоксиобработанных биотканей по сравнению с ГА-обработанными [37] и, что самое главное, выраженное ингибирование кальцификации биоматериала в экспериментах на животных [3, 8, 28].

В ККЦ впервые в мире эпоксиобработанный биопротез клапана сердца был имплантирован пациентке в 1991 году, а первый артериальный биопротез – в 1993 году. Тогда же, в 1993 году, компания Baxter анонсировала выпуск артериального эпоксиобработанного биопротеза Denaflex [1, 28], однако в дальнейшем данный продукт или его аналоги, а также эпоксиобработанные клапанные биопротезы на мировом рынке так и не появились. Постепенно сошел на нет бум исследований, посвященных эпоксидным соединениям, прослеживавшийся в мировой литературе первой половины 90-х годов.

По-видимому, угасание интереса к эпоксидам связано с тем, что подавляющее большинство авторов использовали в своей работе препараты технического предназначения, с низкой степенью очистки, объединенные названием Denacol с цифровым индексом, отражающим доминирующее (70–90 %) в препарате вещество. Так, например, Denacol EX810 содержит диглицидиловый эфир этиленгликоля в количестве менее 90 % [26]. Недоочищенные примеси (например, эпихлоргидрин как основной продукт для синтеза эпоксидов), взаимодействуя с биоматериалом, усиливают цитотоксический эффект свободных эпоксигрупп, не вступивших в реакцию поперечной сшивки и всегда присутствующих в эпоксиобработанной ткани. Вследствие выраженного цитотоксического эффекта зарубежные модели эпоксиобработанных биопротезов для сердечно-сосудистой хирургии так и не нашли клинического выхода.

При создании отечественных кардиоваскулярных биопротезов проблема цитотоксичности была решена двумя путями. Во-первых, в НИИ химической промышленности (г. Кемерово) была разработана инновационная технология химической очистки диглицидилового эфира этиленгликоля, позволяющего получить реагент с массовой долей основного вещества более 95 %. Впоследствии (с 1995 г.) данная технология была адаптирована и до сих пор применяется для полупромышленного синтеза в Институте органической химии СО РАН (г. Новосибирск). Во-вторых, для связывания свободных эпоксидных групп была разработана технология их нейтрализации гепарином. При этом гепарин ковалентно иммобилизуется на биоткань, улучшая показатели ее гемо- и биосовместимости [12, 17, 20].

Все это позволило организовать серийное производство биопротезов, разрешенных для клинического применения Комитетом по новой медицинской технике МЗ и МП РФ в 1995 году, а также накопить значительный опыт клинического использования эпоксиобработанных биопротезов клапанов сердца.

С 1995 по 2008 год в Кузбасском кардиологическом центре в митральную позицию был имплантирован 321 биопротез. Средний возраст больных – 49,5 года. Объем наблюдения составил 2 046 лет при охвате 100 %. Актуарные показатели отсутствия ПТН – первичной тканевой несостоятельности (как кальцификации биопротеза, так и некальциевых разрывов створок) – к 15-му году наблюдения составили 53 % (рис. 2), что значительно превосходит результаты, полученные в сопоставимых по возрасту группах при использовании биопротезов, обработанных глутаровым альдегидом.

	0	5 лет	10 лет	15 лет
ККЦ	100	93,5	77,5	52,8
F. Santini et al.	100	95,0	67,0	32,0
H. Yu et al.	100	97,4	64,2	23,9
W. Jamieson et al.	100	96,0	63,0	17,3

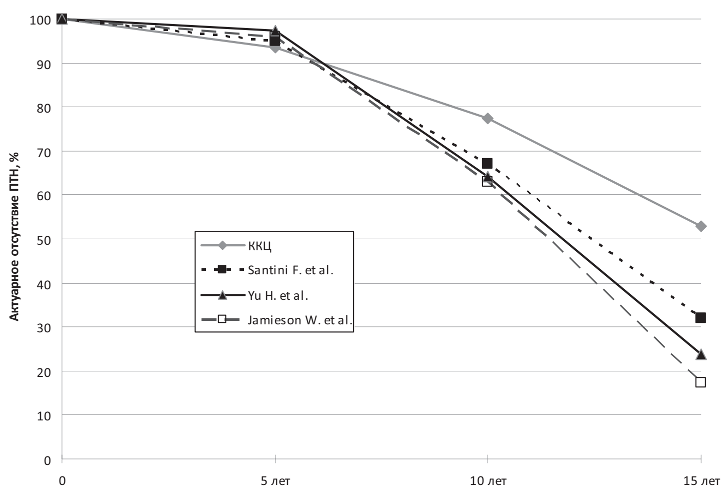


Рис. 2. Актуарные показатели отсутствия первичной тканевой несостоятельности (ПТН) биопротезов у больных моложе 50 лет (по данным различных исследований). ККЦ – группа больных с эпоксиобработанными биопротезами (собственные данные), Santini F. et al. – по данным [34], Yu H. et al. – по данным [39], Jamieson W. et al. – по данным [27]

Так, в работе H. Yu с соавторами [29] были представлены данные о клинических результатах применения ксеноаортального биопротеза Carpentier-Edwards SAV в митральной позиции у 472 пациентов, средний возраст которых на момент операции составил 40 лет. В данной группе к 15-му году ПТН отсутствовала лишь у 24 % пациентов. В исследование F. Santini с соавторами [33] был включен 331 пациент, средний возраст которых аналогичен нашей группе – 49 лет, при этом отсутствие ПТН к 15-му году составило 32 %. В группе пациентов (n = 104) моложе 50 лет, представленной в публикации W. R. Jamieson с соавторами [30], где были использованы различные ГА-биопротезы, актуарный анализ продемонстрировал отсутствие ПТН к 15-му году лишь у 17 % больных.

В выполненном ранее первом российском мультицентровом исследовании [6] был представлен опыт имплантации 1 060 клапанов, в том числе 713 – в митральную позицию. Средний возраст больных составлял 49 лет, объем наблюдения – 2 108 лет, полнота наблюдения – 61 %. Полученные результаты продемонстрировали актуарное отсутствие ПТН у 74 % больных на 9-й год после операции, что практически совпадает с нашими последними данными и превышает показатели, полученные при использовании ГА-протезов в аналогичные сроки. Следует отметить, однако, что результаты данного исследования при сравнительном анализе нужно трактовать с осторожностью, так как низкий охват наблюдением значительно ухудшает актуарные показатели, а слияние при расчетах митральной, аортальной и в особенности трикуспидальной групп несколько улучшает.

В доступной литературе удалось найти упоминание [25] об использовании биопротезов клапанов сердца, обработанных последовательно ГА и моноэпоксидным соединением – эпихлоргидрином (ЭХГ) (рис. 1) – в клинике Военно-медицинского университета (г. Сиань, Китай). Необходимо отметить, что сроки консервации 0,5 %-ным раствором ГА составили 2 суток, а 2 %-ным раствором ЭХГ – 7 суток, что, согласно выполненным ранее исследованиям, не является достаточным для полной поперечной сшивки биоматериала [8, 12]. В статье приведены 15-летние результаты использования данных биопротезов, в том числе после имплантации в митральную позицию 129 пациентам, средний возраст которых составил 44 года. Авторы сообщают лишь о трех случаях ПТН в данной группе, наблюдавшейся в течение 15 лет. Однако статистический анализ и представление результатов в настоящей работе столь некорректны, что адекватное сопоставление с данными, полученными другими исследователями, не представляется возможным.

Подводя итоги, можно утверждать, что частота развития ПТН при использовании эпоксиобработанных биопротезов все-таки ниже, чем для ГА-обработанных. Поэтому технологии дополнительной модификации биоматериала, направленные на дальнейшее снижение риска кальцификации и профилактику другого частого осложнения – протезного эндокардита (ПЭ) – разрабатывали на основе базовой консервации ДЭЭ.

Антибактериальную модификацию биопротезов выполняли путем ионно-ковалентной иммобилизации хлоргексидина, придающего биоматериалу резистентность в отношении широкого спектра грам-отрицательных и грам-положительных микроорганизмов [18]. Данный эффект обеспечен высвобождением в параклапанное пространство микродоз связанного антимикробного агента, в связи с чем бактерицидное действие обработки ограничено сроками 2–3 месяцев после операции. Таким образом, использование биопротезов с антибактериальной модификацией не является «пожизненной» гарантией отсутствия ПЭ, но показано пациентам, у которых протезирование клапана выполняется на фоне активного инфекционного эндокардита. Применение данной обработки направлено на более быстрое и эффективное купирование острого инфекционного процесса, однако не исключает развития ПЭ в сроки 6 месяцев и более после операции.

Технология антикальциевой модификации была разработана в последние годы, когда уже стало очевидно, что консервация ДЭЭ позволяет значительно снизить риск кальцификации, однако не исключает полностью развития данного осложнения [6, 16]. В качестве активного агента используют препарат, относящийся к дифосфонатам II поколения; по химической структуре это 3-амино-1-оксипропилиден-дифосфоновая кислота [11]. Ковалентная иммобилизация на биоматериале происходит за счет реакции аминогруппы дифосфоната со свободной эпоксигруппой (аналогично иммобилизации гепарина). Ранее как в эксперименте, так и в клинике была доказана эффективность дифосфонатов, иммобилизованных на ГА-консервированном биоматериале [3, 14, 41]. Дифосфонаты – аналоги естественного пирофосфата – блокируют как преципитацию фосфата кальция из насыщенных растворов, каковым является сыворотка крови, так и кристаллизацию гидроксиапатита [15]. Антикальциевая модификация ориентирована в первую очередь на педиатрическую группу пациентов, которым показана имплантация изделий из биологического материала (интракардиальные заплаты, кондуиты, моностворки), а также на молодых больных (по крайней мере до 45 лет), нуждающихся по тем или иным показаниям в биологическом протезе клапана сердца. С другой стороны, данный вид обработки не имеет каких-либо противопоказаний и ограничений, и выбор его может быть полностью основан на предпочтениях хирурга.

Клиническое внедрение технологий дополнительной модификации привело к осознанию необходимости замены синтетической облицовки каркаса и пришивной манжеты на биологическую ткань, что завершилось созданием так называемого «полностью биологического» протеза. Такой подход позволяет повысить резистентность протеза к атаке микробными агентами за счет «нулевой хирургической порозности», а также модифицировать в соответствии с избранной технологией не только створчатый аппарат, но и весь клапан в целом. Поэтому в 2002 году на смену I поколению эпоксиобработанных ксеноаортальных биопротезов клапанов сердца «КемКор» с синтетической облицовкой пришло следующее поколение – «ПериКор» – полностью биологические биопротезы. Нужно отметить, что данный подход доказал свою клиническую эффективность [13].

В дальнейшем при совершенствовании конструкций биопротезов клапанов сердца исходили как из мировых достижений, так и из собственного опыта. Так, в начале XXI века было показано, что наилучшие клинические результаты обеспечивает ксеноперикардиальный клапан Perimount (Edwards Lifesciences) [21, 23]. Данный биопротез, являющийся продуктом серьезных биоинженерных разработок, монтирован на композитном полимерно-металлическом каркасе, створчатый аппарат сформирован из трех отдельных, одинаковых по толщине ксеноперикардиальных элементов (рис. 3А). Комиссуральные участки створок «обжаты» проволочной частью каркаса. Собственный опыт многолетнего использования ксеноаортальных биопротезов «КемКор» и «ПериКор» продемонстрировал следующую закономерность: при дисфункциях, обусловленных ПТН, не связанной с кальцификацией, разрывы створок ксеноаортальных биопротезов наиболее часто происходят именно в зоне комиссур [6]. Как правило, эти дефекты локализуются в зоне стойки, прилегающей интракардиально к межжелудочковой перегородке, что заставляет заподозрить их связь с резонансными колебаниями биоматериала в процессе сердечной деятельности.

Рис. 3. Конструкция ксеноперикардиальных биопротезов:
А – Perimount (Edwards Lifesciences); Б – «ЮниЛайн» (ЗАО «НеоКор»). Пояснения в тексте

Эти предпосылки послужили основой для создания эпоксиобработанного ксеноперикардиального биопротеза «ЮниЛайн» (рис. 3Б), отличающегося по конструкции от клапана Perimount рядом принципиальных моментов [4]. Так, каркас Perimount состоит из тонкой полиэфирной пленки, к которой фиксируют биоматериал, а основную нагрузку при функционировании клапана несет проволочная часть из стального сплава Elgiloy. В каркасе «ЮниЛайн» значительная часть нагрузки перераспределяется на полимерную часть каркаса, а проволочный контур из сверхэластичного никелида титана является «гасителем» резонансных колебаний в биоматериале. Облицовка каркаса Perimount выполнена из синтетической ткани с многослойной пришивной манжетой, в то время как ЮниЛайн обшит тонким ксеноперикардом с перикардиальной же манжетой. Таким образом, «ЮниЛайн», как и его ксеноаортальный предшественник «ПериКор», является «полностью биологическим», что повышает эффективность его дополнительной модификации.

Биопротез ЮниЛайн внедрен в клиническую практику в 2009 году, и в настоящее время начато ретроспективное мультицентровое исследование, призванное оценить непосредственные и ближайшие результаты использования этого клапана.

Учитывая, что в последние годы в России интенсивно растет количество вмешательств на аортальном клапане [7], был разработан ксеноперикардиальный биопротез «ТиАра» на «облегченном» проволочном каркасе из никелида титана [5]. «ТиАра» представляет собой «полностью биологический» протез, так как все его элементы выполнены из ксеноперикарда (рис. 4). Преимущество никелида титана перед прочими материалами заключается в том, что в процессе функционирования он способен симулировать биомеханические характеристики окружающих биологических тканей [10]. Таким образом, каркас «ТиАры» не создает дополнительной жесткости в корне аорты и при супрааннулярной имплантации не оказывает стенозирующего влияния аналогично бескаркасным биопротезам. Однако, в отличие от последних, наличие проволочного каркаса, детерминирующего одношовную имплантацию, облегчает интраоперационные манипуляции с клапаном «ТиАры» и уменьшает длительность пережатия аорты. В настоящее время в ряде институтов России проходит клиническая апробация данного биопротеза.

Рис. 4. Биопротез аортального клапана «ТиАра» (ЗАО «НеоКор»)

В последние десятилетия в развитых странах в связи с увеличением продолжительности и качества жизни населения превалируют дегенеративные пороки аортального клапана у пациентов старше 65 лет. Груз гериатрической патологии у данной когорты, как правило, обусловливает высокий риск оперативных вмешательств на открытом сердце. В Европе и Северной Америке, в отличие от России, очень редко встречается ревматическая болезнь сердца, поражающая в основном митральный клапан у молодых больных. Поэтому резко возросшая потребность в заменителях клапана аорты, имплантируемых с помощью малоинвазивных вмешательств, обусловила бурное развитие инновационных технологий, получивших название TAVI (транскатетерная имплантация клапана аорты).

Лидерами в данном направлении являются компании Edwards Lifesciences и Medtronic, в начале 2000-х годов выпустившие на рынок клапаны Sapien и CoreValve. Биопротез аортального клапана Sapien (Edwards Lifesciences) представляет собой баллонорасширяемый кобальт-хромовый каркас с монтированным на нем створчатым аппаратом из ксеноперикарда (рис. 5А). Клапан CoreValve (с перикардиальными же створками) сконструирован на основе саморасширяющегося каркаса из сверхэластичного никелида титана (рис. 5Б).

А

Б

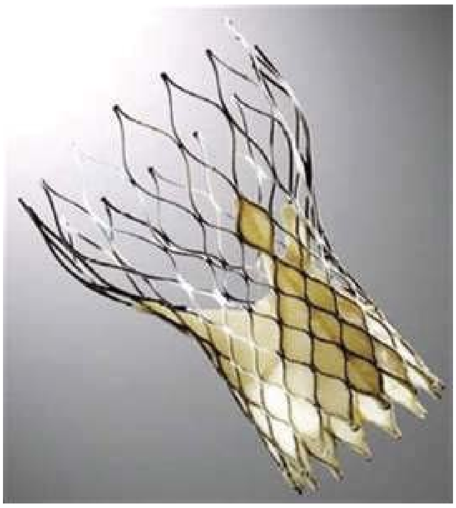


Рис. 5. Биопротезы для транскатетерной имплантации:
А – Sapien (Edwards Lifesciences); Б – CoreValve (Medtronic)

На сегодняшний день в Европе накоплен уже значительный клинический опыт – десятки тысяч имплантаций – каждого из этих биопротезов. Суммируя результаты мультицентровых исследований [32, 34, 39, 40], можно сделать следующие выводы о современном состоянии проблемы TAVI:

1. Данное направление перспективно, так как позволяет выполнить с хорошими ближайшими результатами протезирование аортального клапана у гериатрической группы больных с отягощенным исходным статусом.

2. Периимплантационные осложнения связаны в основном с интраваскулярным доступом, в связи с чем наиболее актуальные разработки должны быть направлены на уменьшение диаметра системы доставки и, соответственно, толщины каркаса и биологической части клапана в сложенном состоянии.

3. Большое количество постманипуляционных аритмий при использовании биопротеза CoreValve детерминируют дальнейшее изучение биомеханического поведения каркасов (в особенности саморасширяющихся) в корне аорты реципиента и совершенствование каркасов.

Несомненно, что в ближайшие годы транскатетерные технологии будут интенсивно развиваться, о чем свидетельствует активное внедрение в клинику ряда новых моделей биопротезов для TAVI – Jena Valve, Ventor и др. [35]. Кроме того, уже апробированы в эксперименте несколько моделей митральных биопротезов для траскатетерной имплантации. Данный подход, безусловно, оправдан для малоинвазивной коррекции дегенеративных пороков и ишемической митральной недостаточности. Что же касается ревматических пороков, сопряженных зачастую с массивным кальцинозом и требующих иссечения кальцинированного створчатого аппарата, то в этой ситуации малоинвазивные технологии могут включать использование бесшовных биопротезов (в том числе фиксируемых интракардиально на саморасширяющихся каркасах из никелида титана). Такие технологии реализованы в клиниках Европы с применением клапанов 3F-Enable (Medtronic ATS) и Perceval (Sorin) [35].

Наши разработки в данном направлении находятся на этапе математического моделирования биомеханических процессов в корне аорты, создания 3D-модели и опытных образцов клапанов для TAVI и прямой бесшовной имплантации (рис. 6).

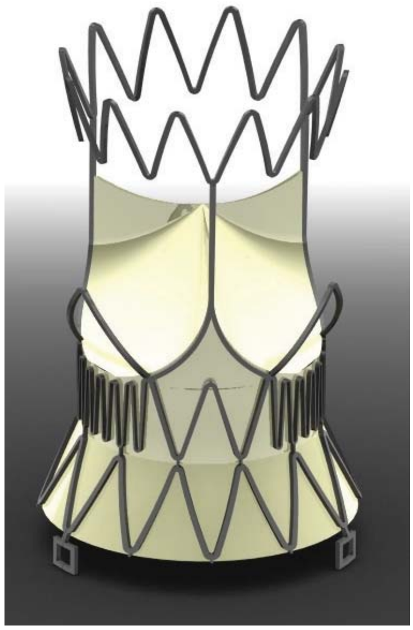


Рис. 6. 3D-модель биопротеза для транскатетерной имплантации (ЗАО «НеоКор»)

Еще более многообещающим представляется совмещение транскатетерных и малоинвазивных технологий имплантации с биоматериалом, полученным методами тканевой инженерии. В настоящее время выделяют два подхода к тканевой инженерии клапанов сердца. Первый включает выращивание «зрелого» клапана in vitro (в биореакторе) с использованием биодеградируемой матрицы и ауто- или аллоклеток. Второй предполагает имплантацию в организм реципиента очень медленно деградируемой полимерной матрицы с включенными в нее ростовыми факторами и другими сигнальными молекулами либо биологической недеградируемой матрицы (химически сшитый децеллюляризированный биоматериал) с расчетом на то, что аутоклеточная масса будет нарастать и самоорганизовываться на имплантированной матрице in situ. По-видимому, оба подхода будут реализованы в клинических условиях в ближайшие годы, так как очевиден прогресс, достигнутый в экспериментах на крупных животных [24, 38].

Выращивание готового клапана в биореакторе представляется предпочтительным, так как позволяет контролировать и процесс формирования ткани, и готовый продукт. В настоящее время существуют и среды с различными метаболическими и сигнальными факторами, позволяющими выполнить дифференцировку клеточных элементов в нужном направлении, и биореакторы, обеспечивающие динамику потоков, оптимальную для формирования тканевоинженерных конструктов. Основными проблемами, находящимися в стадии решения, являются следующие [24, 38]:

1) пока не достигнута адекватная продукция эластина и гликозаминогликанов созревшими фибробластами, т. к. ранее основное внимание было сосредоточено на продукции коллагена;

2) не определен оптимальный клеточный ресурс: использование аутогенных клеток требует длительного временного интервала между определением показания к операции и наличием готового клапана, а также значительно удорожает технологию за счет индивидуализации каждого продукта. С другой стороны, при использовании аллогенных клеток необходимо HLA-типирование и подбор донора (как и при использовании аллографтов). Применение стволовых клеток с исходно низкой степенью дифференцировки не решает проблемы, т. к. по мере созревания клеток происходит экспрессия антигенных детерминант.

Расчет на формирование клапана in situ на имплантированной биодеградируемой матрице является более рискованным. Реакция организма на любой чужеродный материал строго индивидуальна. Невозможно заранее прогнозировать для конкретного реципиента сроки деградации матрицы, выраженность клеточных реакций (регенеративных, иммунных, воспалительных и т. д.), а также концентрацию сигнальных факторов, которые необходимо заключить в матрицу для обеспечения сопряженности во времени процессов деградации матрицы и замещения ее собственной тканью. Даже эксперименты на крупных млекопитающих в данном случае не дадут полного ответа, так как видовые различия в организации иммунной и ферментных систем не позволяют экстраполировать на человека результаты, полученные на животных [37]. Использование биологической децеллюляризированной матрицы, не сшитой химическими агентами, вызывает мощные иммунологические реакции с быстрой тканевой деградацией. Примером тому является клапан SYNERGRAFT, выпущенный как первый тканевоинженерный продукт компании CryoLife на рынок Европы в 2001 году и запрещенный к использованию в 2003 году в связи с большим количеством ранних тяжелых осложнений [27].

Заключая аналитический обзор событий последних 20 лет в проблеме биопротезирования клапанов сердца, можно утверждать, что перспективы совершенствования «мертвого», протезного биоматериала практически исчерпали себя. Новая эра эволюции клапанных заменителей будет связана с прогрессом транскатетерных вмешательств и тканевой инженерии, что отражает общие тенденции в развитии лечебных технологий, основанные на мини-инвазивности и принципах регенеративной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Барбараш Л. С., Криковцов А. С., Журавлева И. Ю.* Биологические протезы артерий. Кемерово, 1996. 208 с.

2. *Барбараш Л. С., Журавлева И. Ю.* Биопротезы для сердечно-сосудистой хирургии // Бюл. СО РАМН. 2000. Т. 96, № 2. С. 113–118.

3. *Барбараш Л. С., Барбараш Н. А., Журавлева И. Ю.* Биопротезы клапанов сердца: проблемы и перспективы. Кемерово, 1995. 400 с.

4. Биологический протез клапана сердца: полезная модель: пат. 76565 Рос. Федерация. № 2008112609/22; заявл. 01.04.2008; опубл. 27.09.2008, Бюл. № 27. 2 с.

5. Биологический протез клапана сердца и способ его изготовления: пат. 2355361 Рос. Федерация. № 2007117482/14; заявл. 10.05.2007; опубл. 20.05.2009, Бюл. № 14. 2 с.

6. Биопротезы клапанов сердца в России: опыт трех клиник / Л. С. Барбараш [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2011. № 2. С. 21–26.

7. *Бокерия Л. А., Гудкова Р. Г.* Сердечно-сосудистая хирургия 2010. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2011. 192 с.

8. Диэпоксиды и их производные в консервации биопротезов клапанов сердца / И. Ю. Журавлева [и др.] // Биосовместимость. 1994. Т. 2, № 1. С. 13–22.

9. *Малиновский Н. Н., Константинов Б. А., Дземешкевич С. Л.* Биологические протезы клапанов сердца. М., 1988. 256 с.

10. Никелид титана. Медицинский материал нового поколения / В. Э. Гюнтер [и др.]. Томск: Изд-во МИЦ, 2006. 296 с.

11. Применение дифосфоната для профилактики кальцификации эпоксиобработанных биопротезов / И. Ю. Журавлева [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2010. № 2. С. 18–21.

12. Применение смесей моно- и олигоэпоксидных соединений для консервации биологических протезов клапанов сердца / Ю. А. Кудрявцева [и др.] // Патология кровообращения. 2008. № 1. С. 79–84.

13. Протезирование митрального клапана биологическими протезами КемКор и ПериКор: отдаленные результаты / Д. А. Астапов [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2010. № 4. С. 23–28.

14. Профилактика кальцификации биопротезов клапанов сердца путем иммобилизации дифосфонатов / Л. С. Барбараш [и др.] // Груд. хирургия. 1988. № 4. С. 38–42.

15. *Рассел Дж.* Биофосфонаты // Нарушения обмена кальция: пер. с англ. / под. ред. Д. Хита, С. Дж. Маркса. М.: Медицина, 1985. С. 139–150.

16. Способ антикальциевой обработки биологических протезов клапанов сердца: пат. 2374843 Рос. Федерация. № 2008124123/15; заявл. 16.06.2008; опубл. 10.12.2009, Бюл. № 34. 5 с.

17. Способ консервирования биоткани для протезирования клапанов сердца и сосудов: пат. 2008767 Рос. Фе-

дерация. № 5024513/14; заявл. 23.01.92; опубл. 16.03.94, Бюл. № 5 5 с.

18. Способ обработки биоматериалов для сердечно-сосудистой хирургии: пат. 2196424 Рос. Федерация. № 2001112952/14; заявл. 10.05.2001; опубл. 20.01.2003, Бюл. № 2 (II ч.). 6 с.

19. Сравнительная оценка сшивающей активности новых консервантов из класса эпоксисоединений / И. Ю. Журавлева [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2007. Т. 9, № 2. С. 44–48.

20. Трансформация зоны анастомоза «Биопротез-артерия» при контакте с кровью: влияние шовного материала / И. Ю. Журавлева [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. 2007. Т. 13, № 4. С. 132–136.

21. 15-Year Comparison of Supra-Annular Porcine and PERIMOUNT Aortic Bioprostheses / E. W. R. Jamieson [et al.] //Asian Cardiovasc. Thorac. Ann. 2006. Vol. 14. P. 200–205.

22. A compliant biological vascular prosthesis / R. Tu [et al.] // Int. J. Artif. Organs. 1993. Vol. 16. P. 141–145.

23. Carpentier-Edwards supra-annular aortic porcine bioprosthesis: clinical performance over 20 years / W. R. Jamieson [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2005. Vol. 130. P. 994–1000.

24. Cells, scaffolds and bioreactors for tissue-engineered heart valves: a journey from basic concepts to contemporary developmental innovations / A. Gandaglia [et al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2011. Vol. 39. P. 523–531.

25. Clinical Outcomes With the Epicholorohydrin-Modified Porcine Aortic Heart Valve: A 15-Year Follow-Up. / X. Wei [et al.] // Ann. Thorac. Surg. 2010. Vol. 89. P. 1417–1424.

26. Denacol. Epoxy compounds (Product List) // Nagase Chemicals Ltd. 1991. 28 p.

27. Early failure of the tissue engineered porcine heart valve SYNERGRAFT in pediatric patients / P. Simon [et al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2003. Vol. 23. P. 1002–1006.

28. Evaluation of a pliable biological small diameter vascular prosthesis / R. Tu [et al.] // Asian Cardiovasc. Thorac. Ann. 1993. Vol. 1. P. 47–52.

29. Long-term evaluation of Carpentier-Edwards porcine bioprosthesis for rheumatic heart disease / H.-Y. Yu [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2003. Vol. 126. P. 80–89.

30. Mitral valve disease: if the mitral valve is not reparable/failed repair, is bioprosthesis suitable for replacement? / W. R. E. Jamieson [et al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2009. Vol. 35. P. 104–110.

31. *Nojiri C., Noishiki Y., Koyanagi H.* Aorto-coronary bypass grafting with heparinized vascular grafts in dogs // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1987. Vol. 93. P. 867–877.

32. One year follow-up of the multi-centre European PARTNER transcatheter heart valve study / T. Lefe`vre [et al.] // European Heart Journal. 2011. Vol. 32. P. 148–157.

33. Over Twenty-Year Follow-Up of the Standard Hancock Porcine Bioprosthesis Implanted in the Mitral Position / F. Santini [et al.] // Ann. Thorac. Surg. 2001. Vol. 71. P. S232–S235.

34. Procedural, 30 day and one year outcome following CoreValve or Edwards transcatheter aortic valve implantation: results of the Belgian national registry / J. M. Bosmans [et al.] // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2011. Vol. 12. P. 762–767.

35. Prosthetic Heart Valves – Global Pipeline Analysis, Competitive Landscape and Market Forecasts to 2017. URL: http://www.reportlinker.com/p0617109.

36. Reduction of the antigenicity and immunogenicity of xenografts by a new cross-linking reagent / Y. Murayama [et al.] // ASAIO Trans. 1988. Vol. 34, № 3. P. 546–549.

37. *Schoen F. J., Levy R. J.* Calcification of Tissue Heart Valve Substitutes: Progress Toward Understanding and Prevention // Ann. Thorac. Surg. 2005. Vol. 79. P. 1072–1080.

38. Tissue engineering of heart valves: advances and current challenges / A. Mol [et al.] // Expert Rev. Med. Devices. 2009. Vol. 6, № 3. P. 259–275.

39. Transcatheter Aortic Valve Implantation, Patient Selection Process and Procedure: Two Centre's Experience of the Intervention Without General Anaesthesia / M. Vavuranakis [et al.] // Hellenic J. Cardiol. 2010. Vol. 51. P. 492–500.

40. Transcatheter heart-valve replacement: update / W. Michael [et al.] // CMAJ. 2010. Vol. 182 (8). P. 791–795.

41. Treatment of collagenous tissue with glutaraldehyde and aminodiphosphonate calcification inhibitor: pat. 4553974 US. № 06/640,725; filed 14.08.84; publ. 19.11.85.

УДК: 616.13-004.6:616.127-005.8.-07

ВЫЯВЛЕНИЕ ЛАТЕНТНОГО НЕКОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ. ЕСТЬ ЛИ СМЫСЛ?

О. Л. БАРБАРАШ, В. В. КАШТАЛАП

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Кемерово, Россия

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, Кемерово, Россия

Представлены результаты исследований клинической и прогностической значимости некоронарного атеросклероза различной степени выраженности у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Выявлена высокая (до 95 %) распространенность некоронарного атеросклероза, степень которого прогрессирует у более чем 70 % пациентов через 12 месяцев после ОКС. Определена клинико-прогностическая значимость феномена МФА при ОКС и необходимость раннего выявления некоронарного атеросклероза у пациентов с ОКС для оптимизации рискометрии. Выявлены маркеры активации субклинического воспаления при мультифокальном атеросклерозе (МФА) и ОКС – интерлейкин-12, фактор некроза опухоли-α; обозначены возможности их применения в современных статистических моделях рискометрии при ОКС. Намечены перспективные направления фундаментальных и клинических исследований в области мультифокального атеросклероза.

Ключевые слова: мультифокальный атеросклероз, острый коронарный синдром, биомаркеры субклинического воспаления, прогноз, рискометрия.

DIAGNOSIS OF LATENT FORMS OF NON-CORONARY ATHEROSCLEROSIS IN ACUTE CORONARY SYNDROME PATIENTS. IS THERE ANY PRACTICAL SENSE?

O. L. BARBARASH, V. V. KASHTALAP

Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», under the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo, Russia

State Educational Institution for Higher Professional Education «Kemerovo State Medical Academy», Russian Agency for Health Care, Kemerovo, Russia

The clinical and prognostic significances of different degrees of non-coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome (ACS) patients were reported in the study findings. A high (95 %) prevalence of non-coronary atherosclerosis, the degree of which was progressing in more than 70 % of patients 12 months after ACS, was defined. Moreover, the clinical and prognostic importance of polyvascular disease (PolyVD) in ACS and the necessity of early detection of non-coronary atherosclerosis in ACS patients were determined to optimize risk estimation. Interleukin-12, tumor necrosis factor-α were considered to be the markers of subclinical inflammation of polyvascular disease (PolyVD) and ACS; their possible application in modern statistical risk estimation models of ACS were suggested. The perspective areas in fundamental and clinical studies of polyvascular disease were proposed to the further research.

Key words: polyvascular disease, acute coronary syndrome, subclinical inflammation biomarkers, prognosis, risk estimation.

Несмотря на бесспорные достижения современной кардиологии в области профилактики и лечения атеросклероза, врачи различных специальностей до сих пор сталкиваются с тяжелым стенозирующим атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов, которое протекает как с клинической манифестацией, так и асимптомно. Как правило, гемодинамически значимые стенозы выявляют уже после развития острых сосудистых катастроф.

Учитывая то, что атеросклероз – системное заболевание, актуален вопрос активного выявления и мониторирования степени выраженности артериальных стенозов различной локализации при первом обращении пациента за медицинской помощью в связи с симптомами ишемии органов и тканей в любых сосудистых бассейнах. Однако в реальной клинической практике такой подход не является традиционным. Результат этого – высокий процент развития у такого рода пациентов повторных сердечно-сосудистых событий.

Под термином «мультифокальный атеросклероз» (МФА) понимают наличие гемодинамически значимых стенозов двух и более магистральных артериальных бассейнов [12, 3, 18]. До сих пор дискутируется вопрос о том, насколько влияет на течение острых и хронический форм атеросклероза различной локализации (в частности, ишемической болезни сердца) наличие гемодинамически незначимого, субклинического атеросклероза иной (некоронарной) локализации [1, 13, 16, 17].

В связи с этим вполне понятен интерес к объективной оценке феномена МФА с позиции его клинико-прогностической значимости, что может стать основой для разработки перспективных направлений превентивной диагностики и управления риском развития сосудистых катастроф. Не вызывает сомнений необходимость выявления и оценки факторов риска развития и патогенетических закономерностей формирования мультифокального атеросклеротического поражения. До настоящего времени не ясно, является ли МФА лишь закономерным следствием интенсивного воздействия большого количества факторов сердечно-сосудистого риска (возраста, сахарного диабета, артериальной гипертензии, курения) либо может оцениваться как некий интегральный показатель, имеющий при этом собственные генетические и иммунохимические предикторы развития.

Основная гипотеза наших исследований в этом направлении строилась на представлении о том, что у пациентов после перенесенного сосудистого события активный скрининг степени атеросклеротического поражения сосудистых бассейнов позволит выявить, а в последующем мониторировать данный процесс; оценить важность основных модифицируемых и немодифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска в определении степени прогрессирования атеросклероза; выявить связи степени его прогрессирования с вероятностью развития повторных сердечно-сосудистых событий; определить роль воспалительной реакции, сохраняющейся после перенесенного острого ишемического события, в реализации прогрессирования системного атеросклероза и развитии повторных острых сосудистых событий.

В качестве модели изучения данной проблемы выбраны пациенты с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) как наиболее однородная группа пациентов. С другой стороны, выбор пациентов с инфарктом миокарда в качестве объекта исследования определяется теми проблемами, которые существуют в реальной клинической практике. Подход к лечению больных с инфарктом миокарда, основанный на восстановлении проходимости одной инфаркт-связанной коронарной артерии (КА), в настоящее время внедрен в большинство современных кардиологических стационаров. Однако ни в одних рекомендациях по ведению пациентов с острым коронарным синдромом нет указаний на то, что для риск-стратификации пациентов необходимо иметь информацию не только о поражении коронарного русла, но и наличии и степени поражения некоронарных сосудистых бассейнов, что является теоретически вполне логичным [4, 15].

Прежде всего, в ходе регистрового исследования было выявлено, что у пациентов с ИМпST имеется высокая распространенность (до 95 %) МФА, определяемого с помощью скринингового ультразвукового исследования некоронарных артериальных бассейнов [экстракраниального (ЭКА) и магистральных артерий нижних конечностей (МАНК)]. С учетом факта наличия атеросклероза коронарной локализации и степени стенозирования некоронарного русла нами были выделены следующие группы пациентов: в первую группу вошли пациенты без МФА, во вторую – больные с толщиной комплекса интима-медия (КИМ) $\geq$ 1 мм или стенозами до 30 %, в третью – со стенозами от 30 до 50 %, в четвёртую – от 50 % и более. Было установлено, что 29 % пациентов с ИМпST характеризовались наличием стенозов ЭКА и МАНК более 50 %; 18 % – некоронарными стенозами от 30 до 50 %; 48 % больных имели стенозы до 30 % или утолщение КИМ. В большинстве случаев коронарный атеросклероз сочетался с атеросклерозом ЭКА (17 %), МАНК (48 %) или выявлялось атеросклеротическое поражение всех трех исследуемых артериальных бассейнов (КА + ЭКА + + МАНК) (30 %). Верифицирована статистически достоверная корреляция между величиной КИМ некоронарных сосудов и тяжестью атеросклеротического поражения магистральных коронарных артерий. Так, у пациентов с однососудистым поражением КА средняя толщина КИМ составила 1,20 мм, у больных с двухсосудистым поражением – 1,25 мм, трехсосудистым поражением – 1,31 мм ($p = 0{,}01$) [7, 11]. Таким образом, для пациента с многососудистым поражением коронарного русла характерны и более выраженные проявления некоронарного атеросклероза.

Далее было доказано, что с увеличением тяжести проявлений МФА увеличивается «насыщенность» пациентов с ИМпST факторами сердечно-сосудистого риска. При анализе анамнестических данных пациентов отмечено, что по мере повышения степени проявлений МФА регистрируется достоверное увеличение показателя среднего возраста, частоты встречаемости постинфарктного кардиосклероза, анамнестических указаний на предшествовавшие проявления синдрома стенокардии и перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения в обследованных группах пациентов. Эти показатели относятся к факторам неблагоприятного прогноза сердечно-сосудистых осложнений при остром коронарном синдроме, т. к. отражают давность развития и выраженность атеросклеротического поражения артериального русла [7].

Кроме того, было показано, что по мере увеличения степени выраженности МФА снижается вероятность получения пациентами эффективной реперфузионной терапии с использованием чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Так, если у пациентов с изолированным коронарным атеросклерозом и при наличии только утолщения КИМ и стенозов менее 30 % в некоронарных сосудистых бассейнах ЧКВ проведено у 67,5 % пациентов, то у больных с некоронарными стенозами от 50 % и более – только у 38,4 % [11]. Таким образом, наличие МФА у пациентов с ИМпST ассоциируется с более тяжелым течением инфаркта миокарда и меньшей частотой проведения инвазивных коронарных вмешательств, что позволяет оценивать генерализованный атеросклероз как весомый критерий неблагоприятного раннего прогноза инфаркта миокарда.

Оптимизация подходов к стратификации риска неблагоприятного течения ИМпST продолжает оставаться актуальной задачей. Применяемый в настоящее время ряд шкал для оценки риска раннего неблагоприятного исхода острых коронарных событий не учитывает наличие у пациента атеросклеротического поражения некоронарных артерий. Результаты проведенных нами исследований позволяют сделать вывод о том, что МФА с учетом даже незначимых стенозов периферических артерий у больных с инфарктом миокарда предопределяет не только наличие множества факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений, но и сам является независимым предвестником развития кардиоваскулярной смерти.

Так, было показано, что феномен МФА оказывает самостоятельное влияние на течение острой коронарной катастрофы. При оценке 30-дневного прогноза по шкале TIMI Risk Score установлено, что пациенты с некоронарными атеросклеротическими поражениями и стенозами более 30 % характеризовались и более высоким риском неблагоприятного течения острого коронарного синдрома [медиана балла в группе больных с МФА составила 4,0 по сравнению с 2,0 у пациентов с изолированным коронарным поражением и начальными проявлениями некоронарного атеросклероза ($p < 0,0001$)]; большей частотой развития острой сердечной недостаточности, оцениваемой по шкале Killip (32 и 8,7 % соответственно), пожилым возрастом – 69,0 и 48,0 года ($p < 0,0001$), большей распространенностью артериальной гипертензии, сахарного диабета, достоверно более низкой фракцией изгнания левого желудочка (47,0 и 54,0 % соответственно, $p = 0,003$) [11].

МФА реализует свое неблагоприятное влияние у пациентов с ИМпST и в отношении годового прогноза. Так, было показано, что у данной категории пациентов наличие даже гемодинамически незначимых стенозов в некоронарных сосудистых бассейнах определяет прогноз через 12 месяцев значительно хуже, чем у больных без признаков МФА. Наибольшее количество осложнений зарегистрировано у пациентов со стенозами некоронарных артерий больше 30 %. Смертельные исходы регистрировались только у пациентов с проявлениями МФА, а инсульты – у больных с некоронарными стенозами от 30 % и более [7].

Использование шкалы GRACE совместно с идентификацией дополнительных факторов (наличия застойной сердечной недостаточности, МФА, факта ранее перенесенного инсульта, курения) позволило нам создать модель (KemScore) стратификации риска смерти в течение 12-месячного периода со значением площади под ROC-кривой 0,83 (0,76; 0,90), что оказалось существенно выше первичной шкалы GRACE – 0,71 (0,63; 0,79). Таким образом, выявление дополнительных факторов риска, включая стенозы периферических артерий от 30 % и выше, позволило оптимизировать прогностическую ценность шкалы GRACE [4]. Следует отметить, что шкала KemScore по своей специфичности и чувствительности значительно превосходит известные способы прогнозирования отдалённых осложнений ИМ – PAMI, TIMI, CADILLAC, GRACE.

Ранее доказано, что атеросклероз склонен к распространению и прогрессированию [18, 20], особенно у больных после перенесенного инфаркта миокарда, что и является, по-видимому, причиной развития новых сосудистых событий. Нами доказано, что прогрессирование МФА в виде увеличения гемодинамической значимости имеющихся исходно стенозов либо появления стенозов в интактном сосудистом бассейне и выявляемое с помощью динамического ультразвукового исследования некоронарных магистральных артерий через 12 месяцев после перенесенного ИМпST определяется более чем у 70 % [9]. Одно из условий этого процесса – неэффективная терапия статинами с отсутствием достижения целевых значений липидного профиля. У данной категории пациентов выявлена зависимость между степенью прогрессирования МФА и вероятностью неблагоприятного отдаленного прогноза. Факт прогрессирования атеросклеротического поражения по результатам настоящего исследования ассоциировался с развитием сосудистых событий – у пациентов со значимым прогрессированием процент таких эпизодов в течение года составил 8,4 %, у пациентов с умеренным прогрессированием – 4,8 %, в то время как у пациентов без прогрессирования – только 2,4 %. При этом острые нарушения мозгового кровообращения развились только в группах прогрессирования атеросклероза по брахиоцефальным артериям [9].

Существуют различные подходы, позволяющие раскрыть патофизиологические механизмы осложнений при МФА. В литературе описаны транзиторные нарушения мозгового кровообращения как при острой коронарной недостаточности, так и при хронических формах ИБС, что объясняют патологическими рефлексами, передающимися с нервных сплетений сердца и аортокаротидных зон к диэнцефальным центрам, откуда исходят восходящие и нисходящие влияния на мозговые сосуды [2]. Наряду с этим установлено, что причиной цереброваскулярных расстройств является атеросклеротический стеноз экстракраниальных артерий. Благодаря современным диагностическим возможностям значительно расширились и углубились представления о тесной взаимосвязи между кардиальной и церебральной патологиями. Церебральная гемодинамика во многом зависит от центральной, для которой ключевую роль играет функциональное состояние сердца. В связи с этим на фоне инфаркта миокарда при развитии сердечной недостаточности, нарушениях ритма сердца могут развиваться острые или хронические нарушения мозгового кровообращения. В свою очередь, церебральный атеросклероз может рассматриваться как экстракардиальный фактор, способствующий более тяжелому течению ИБС [10]. Другой возможный механизм развития осложнений у пациентов с МФА отражает теория, предложенная О. П. Шевченко [5]. Авторы считают, что С-реактивный белок, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкин-18 способны оказывать системный эффект и индуцировать активность воспаления в сосудистых областях, расположенных на удалении от нестабильной бляшки, что в конечном результате и приводит к повышенному риску развития атеротромботических осложнений не только в коронарном русле, но и в каротидном и других артериальных бассейнах.

В настоящее время активность субклинического воспаления оценивается как ключевая патофизиологическая реакция, индуцирующая развитие и прогрессирование основных заболеваний сердечно-сосудистой системы, включая острый коронарный синдром [7, 19, 21].

Представляются актуальными анализ различий активности субклинического воспаления у пациентов с ИМпST в зависимости от наличия и степени выраженности МФА, уточнение роли сосудистого воспаления в прогрессировании атеросклероза и развитии новых сосудистых событий. В связи с этим изучена клиническая и прогностическая значимость различных маркеров воспаления у пациентов после перенесенного ИМпST. С этой целью на 10–14-е сутки развития инфаркта миокарда определяли концентрацию некоторых цитокинов (интерлейкина (ИЛ) -1α, -6, -8, -10, -12, ФНО-α) и С-реактивного белка иммуноферментным методом. Сроки для оценки активности субклинического воспаления выбраны с учетом известных данных о том, что именно к этому времени системное воспаление, обусловленное некрозом миокарда, выходит на некое «плато», которое и обусловливает отдаленные эффекты активации системного воспаления. Выяснено, что из всех анализируемых факторов воспаления только концентрации ФНО-α, ИЛ-12 и СРБ оказались достоверно выше у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий по сравнению с показателями пациентов с поражением только одной венечной артерии. Выявлена положительная корреляция между уровнями маркеров воспаления – ИЛ-12 и ИЛ-6 и тяжестью атеросклеротического поражения магистральных некоронарных артерий. По данным регрессионного анализа с пошаговым отбором наибольшей диагностической (предиктивной) ценностью в отношении выявления гемодинамически значимого поражения коронарных артерий явились возраст ≥ 53 лет и концентрация ИЛ-12 ≥ 87,1 пг/мл, а гемодинамически значимого стеноза магистральных некоронарных артерий – возраст ≥ 65 лет и концентрация ИЛ-12 ≥ 108,8 пг/мл. В качестве независимых переменных для стратификации риска любых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного ИМ идентифицированы II и более класс острой сердечной недостаточности по Killip и значение концентрации ИЛ-12 > 90 пг/мл. Таким образом, из всех анализируемых показателей воспаления в настоящем исследовании наибольшей диагностической ценностью в определении группы пациентов высокого риска наличия тяжелого коронарного и мультифокального атеросклероза и последующих осложнений обладает ИЛ-12 [6, 8]. Доказано, что пациенты с мультифокальным атеросклерозом характеризуются более высоким уровнем процессов субклинического воспаления и в постинфарктном периоде. Активность неспецифического воспаления, оцененная в госпитальном периоде заболевания, определяла вероятность неблагоприятного прогноза инфаркта миокарда. При этом выделена наиболее чувствительная и специфичная комбинация трех факторов: наличие мультифокального атеросклероза (стенозы от 30 % и более), высоких значений ИЛ-12 и ФНО-альфа. Использование регрессионной модели для оценки риска развития неблагоприятной комбинированной конечной точки продемонстрировало площадь под ROC-кривой для этой модели – 0,89, значение χ^2 составило 35,7. Данные значения превосходят характеристики существующих в настоящее время традиционных шкал риска. На основании результатов регрессионного анализа была сформирована собственная модель прогноза риска неблагоприятного течения инфаркта миокарда. Так, совместный учет нескольких факторов риска – наличия мультифокального атеросклероза (стенозов более 30 % по данным цветного дуплексного сканирования экстракраниальных артерий или артерий нижних конечностей), высокого уровня интерлейкина-12 и ФНО-α, позволяет со значительно более высокой вероятностью в сравнении с предыдущими способами идентифицировать пациентов с неблагоприятными исходами ИМ. Для удобства в практическом применении врачом существует балльная оценка факторов риска, вошедших в шкалу KemScore-3. Наличие у пациента стенозов ЭКА или АНК ≥ 30 % оценивается одним баллом, концентрации ФНО-α ≥ 14,9 пг/мл – одним баллом, ИЛ-12 от 90,0 до 129,9 пг/мл – двумя, а ≥130,0 пг/мл – тремя баллами [14]. При этом выявление у пациента только одного балла определяет в 5,7 % развитие неблагоприятного исхода в течение года после инфаркта миокарда, трех баллов – в 27,5 %, а пяти и более баллов – у 100 % пациентов.

Таким образом, выявление МФА у нестабильных больных не только предопределяет наличие у них множества факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений, но и сам является независимым предвестником развития острых атеротромботических событий. В связи с этим необходимо, чтобы в рутинную практику любого врача, наблюдающего пациента после перенесенного ИМ, входило активное выявление и мониторирование поражения других сосудистых бассейнов для принятия своевременного решения об использовании эффективных методов лечения и профилактики новых ишемических событий. Представленный подход, по-видимому, является универсальным для пациентов с системными проявлениями атеросклероза, независимо от бассейна, в котором дебютировала ишемическая симптоматика.

В последние годы активно развивается направление клинической фармакологии, посвященное разработке и клинической апробации новых лекарственных средств, направленных на коррекцию воспалительной реакции при острых и хронических формах атеросклероза [21]. Использование данных препаратов – реальный шанс управлять атеросклеротическим процессом и, соответственно, снижать вероятность развития острых сосудистых событий. В настоящее время в реальной клинической практике целесообразно придерживаться стратегии эффективного использования статинов, имеющих в своем арсенале плейотропные эффекты, способные подавлять активность системного воспаления и наряду с традиционным – липиднормализующим эффектом препаратов – снижать риск развития острых сосудистых катастроф.

В целом феномен мультифокального атеросклероза расценивается нами как самостоятельный кластерный фактор сердечно-сосудистого риска, комплексная оценка которого позволит оптимизировать ведение пациентов с ОКС. Обоснованным представляется взгляд на ОКС не как на изолированный эпизод атеротромбоза, а как на эволюционное патогенетическое развитие единого атеросклеротического процесса, затрагивающего все артериальные бассейны.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Авалиани В. М.* Особенности аортокоронарного шунтирования у больных системным атеросклерозом. Архангельск: Изд-во СГМУ, 2007. 224 с.

2. *Боголепов Н. К.* Церебральные кризы и инсульт. М.: Медицина, 1971. 392 с.

3. *Бокерия Л. А., Бухарин В. А., Работников В. С.* Хирургическое лечение больных ишемической болезнью сердца с поражением брахиоцефальных артерий. М.: Изд-во НЦССХ, 2006. 175 с.

4. Значимость мультифокального атеросклероза для модификации шкалы риска отдаленной смертности GRACE у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST / О. Л. Барбараш [и др.] //Атеросклероз. 2012. Т 7, № 2. С. 11–17.

5. Ишемическая болезнь сердца / О. П. Шевченко [и др.]. М.: Реафарм, 2005. 416 с.

6. Клиническая и прогностическая значимость интерлейкина-12 у пациентов с инфарктом миокарда / О. Л. Барбараш [и др.] // Медицинская иммунология. 2011. Т. 13, № 2–3. С. 219–226.

7. Маркеры неблагоприятного прогноза при инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST / С. А. Бернс [и др.]; ред. Л. С. Барбараш, О. Л. Барбараш. Кемерово: Кузбассвузиздат, 2012. 347 с.

8. Прогнозирование осложнений инфаркта миокарда в течение одного года наблюдения / О. Л. Барбараш [и др.] // Сибирский медицинский журнал. 2011. Т. 26, № 4. Вып. 1. С. 41–46.

9. Прогрессирование некоронарного атеросклероза через год после инфаркта миокарда / О. Л. Барбараш [и др.] // Кардиология на перекрестке наук: сб. тез. докл. II Международного конгресса. Тюмень, 2011. С. 171–172.

10. Прогрессирующий мультифокальный атеросклероз: этиология, клинико-лучевая диагностика, современные аспекты лечения / Р. Ф. Акберов [и др.]. Казань: Идеал-Пресс, 2008. 214 с.

11. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST / О. Л. Барбараш [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2010. № 5. С. 31–36.

12. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца / О. Л. Барбараш [и др.] // Кардиология. 2011. Т. 51, № 8. С. 66–71.

13. Сигаев А. А., Швальб П. Г. Инфаркт миокарда как провоцирующий фактор тромботических осложнений в ангиохирургии // Кардиология. 1994. № 3. С. 37–38.

14. Способ прогнозирования риска неблагоприятного годового исхода у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: пат. 2436501 Рос. Федерация. № 20101101195/14 (014303); заявл. 17.03.2010; опубл. 20.12.2011.

15. Сравнительная характеристика шкал прогнозирования госпитальной летальности у больных инфарктом миокарда / О. Л. Барбараш [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2012. Т. 93, № 1. С. 11–16.

16. Association of carotid intima-media thickness with angiographic severity and extent of coronary artery disease / M. Graner [et al.] // Am. J. Cardiol. 2006. Vol. 97. P. 624-629.

17. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease / A. Kablak-Ziembicka [et al.] // Heart. 2004. Vol. 90. P. 1286–1290.

18. Atherosclerosis research from past to present – on the track of two pathologist with opposing views, Carl von Rokitansky and Rudolf Virchow / C. Mayerl [et al.] // Virchows Arch. 2006. Vol. 449, № 1. P. 96–103.

19. Baseline systemic inflammatory status and no-reflow phenomenon after percutaneous coronary angioplasty for acute myocardial infarction / G. Niccoli [et al.] // Internat. J. Cardiol. 2007. Vol. 117. P. 306–331.

20. *Bittl, J. A., Hirsch A. T.* Concomitant peripheral arterial disease and coronary artery disease // Circulation. 2004. Vol. 109. P. 3136–3144.

21. Blockade of interleukin-12 function by protein vaccination attenuates atherosclerosis / A. D. Hauer [et al.] // Circulation. 2005. Vol. 112. P. 1054–1062.

УДК 616.12-008.331.1:615.22

ОЦЕНКА ТЕЧЕНИЯ КОРОНАРНОЙ И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И РЕГРЕССА ИШЕМИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ МИОКАРДА ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО СТЕНТИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА: ДАННЫЕ ПЯТИЛЕТНЕГО ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

А. Т. ТЕПЛЯКОВ, Е. В. ГРАКОВА, А. Л. КРЫЛОВ, О. А. РОДИОНОВА

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт кардиологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Томск, Россия

Цель. Оценить течение коронарной и сердечной недостаточности у больных ИБС со сниженной ФВ ЛЖ при пятилетнем наблюдении после стентирования коронарных артерий.

Материал и методы. Обследовано 107 больных ИБС с постинфарктной дисфункцией ЛЖ и ХСН II-III ФК (NYHA), которым осуществлялась эндоваскулярная реваскуляризация миокарда. В первую группу включены (n = 49) пациенты со сниженной (≤ 45 %) ФВ ЛЖ, во вторую – 58 больных с сохраненной ФВ ЛЖ. До вмешательства и спустя 1, 3 и 5 лет после вмешательства (него) оценивали данные ВЭМ, динамику перфузии миокарда, ремоделирования ЛЖ.

Результаты. Эндоваскулярная реваскуляризация у больных ИБС со сниженной ФВ ЛЖ сопровождается высокой клинической эффективностью. Успешное коронарное стентирование у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ позволяет обеспечить в течение 3 лет прогрессивное улучшение сократительной способности миокарда ЛЖ за счет повышения ФВ ЛЖ и снижения КДД в среднем на 19 (p = 0,018) и 24 % (p = 0,04) соответственно. Применение стентов с антипролиферативным покрытием обусловливает снижение частоты рестенозирования стентов на 10,2 % (p = 0,029) через год после ангиопластики. Однако на этом же сроке наблюдения у больных первой группы возникает повышенная в 4 раза (p = 0,026) по сравнению с пациентами второй группы потребность в прямой хирургической реваскуляризации миокарда. При этом значимых различий между группами по суммарной частоте выполнения повторных операций реваскуляризации миокарда через 3 и 5 лет наблюдения не зарегистрировано.

Выводы. Стентирование КА у больных с постинфарктной дисфункцией сердца и сниженной ФВ ЛЖ (≤ 45 %) и симптомами ХСН II-III ФК по NYHA является высокоэффективным и безопасным методом лечения.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, постинфарктная дисфункция, фракция выброса левого желудочка, стентирование коронарных артерий.

EVALUATION OF CORONARY AND HEART FAILURE COURSE AND MYOCARDIAL ISCHEMIC DYSFUNCTION REGRESSION AFTER CORONARY STENTING IN PATIENTS WITH LOW EJECTION FRACTION: RESULTS OF 5-YEAR PROSPECTIVE FOLLOW-UP

A. T. TEPLYAKOV, E. V. GRAKOVA, A. L. KRYLOV, O. A. RODIONOVA

Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Cardiology» under the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russia

Purpose. To evaluate coronary and heart failure course in patients with ischemic heart disease (IHD) and reduced left ventricular (LV) ejection fraction (EF) within 5 years after coronary stenting.

Materials and methods. One hundred and seven patients with IHD and postinfarct LV dysfunction (NYHA II-III), who underwent coronary angioplasty, were examined. All the patients were divided into two groups: Group I included patients (n = 49) with reduced (≤ 45 %) LVEF; Group II consisted of 58 patients with preserved myocardial contractility. Myocardial perfusion, exercise capacity and LV remodeling before and 1, 3 and 5 years after revascularization were assessed.

Results. Endovascular revascularization in patients with IHD and reduced LV function is highly clinically effective. Successful coronary stenting in patients with reduced LVEF provides a progressive improvement of myocardial contractility within 3 years by increasing EF and reducing end-diastolic pressure by an average of 19 (p = 0,018) and 24 % (p = 0,04) respectively. The use of stents with antiproliferative coating leads to the reduction in the incidence of restenosis by 10,2 % (p = 0,029) 1 year after stenting. However, during the same follow-up period Group I patients had the excess (4-fold) need for repeat myocardial revascularization compared with Group II (p = 0,026). At the same time no significant differences between groups in overall frequency of repeat revascularizations at 3 and 5 years of follow-up have been reported.

Conclusions. Coronary stenting in patients with postinfarct heart dysfunction, decreased LVEF (≤ 45 %) and symptoms of II-III NYHA CHF is a highly effective and safe treatment modality.

Key words: heart failure, postinfarct dysfunction, left ventriular ejection fraction, coronary stenting.

Введение

В настоящее время хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из главных проблем здравоохранения экономически развитых стран [1, 2, 4, 8, 11]. Несмотря на существенные достижения, произошедшие за последние годы в лечении подобных больных, ХСН остается одной из основных причин смерти. При этом 60–70 % случаев ХСН приходится на долю ишемической болезни сердца (ИБС). Больные с ишемической кардиомиопатией имеют наихудший прогноз выживаемости в сравнении с группами пациентов с сердечной недостаточностью другой этиологии [10, 14]. Наличие у пациента тяжелой ишемической дисфункции, как правило, ассоциированной с ХСН, до недавнего времени являлось относительным противопоказанием для проведения эндоваскулярной коронарной ангиопластики. С появлением коронарных эндопротезов с улучшенным дизайном стентирование стало успешно применяться в особых когортах больных ИБС с повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений, в частности, у пациентов с нестабильной стенокардией, острым инфарктом миокарда (ИМ), ишемической дисфункцией миокарда, с сахарным диабетом (СД) II типа, у пожилых пациентов и при многососудистом поражении коронарного русла [3, 5, 8, 12, 14, 17, 19]. Актуальным и недостаточно освещенным в современной литературе остается вопрос о влиянии стентирования коронарных артерий (КА) на сроки и частоту рецидивов стенокардии, частоту повторных ИМ, регресс дисфункции гибернированного миокарда, динамику фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и на показатели выживаемости в отдаленные сроки после вмешательства у больных с исходно сниженной ФВ ЛЖ.

Задачей исследования явилась оценка течения коронарной и сердечной недостаточности, регресс ишемической дисфункции миокарда после эндоваскулярной коронарной реваскуляризации у больных ИБС со сниженной (менее 45 %) и сохраненной ФВ ЛЖ при пятилетнем проспективном наблюдении.

Материалы и методы

Обследовано 107 пациентов ИБС в возрасте от 42 до 79 лет. Пациенты с опасными для жизни желудочковыми нарушениями ритма сердца, атриовентрикулярной блокадой II и III степени, декомпенсированным СД II типа, некорригируемой артериальной гипертензией, печеночной и почечной недостаточностями (креатинин сыворотки более 260 мкмоль/л), а также с наличием активного воспалительного процесса или некорригированных электролитных нарушений в исследование не включались. Все пациенты, вошедшие в данное исследование, дали своё письменное информированное согласие на эндоваскулярные лечебные процедуры и длительное проспективное наблюдение.

В соответствии с показателем ФВ ЛЖ больные были разделены на две группы. В первую группу ($n = 49$) вошли пациенты со сниженной ФВ ЛЖ (37,0 ± 7,37 %), а во вторую группу – 58 пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ (58,8 ± 5,66 %). По всем основным клинико-демографическим показателям, а также комбинированной антиишемической медикаментозной терапии статистически значимых различий между группами не было выявлено (табл. 1). Однако количество пациентов с ранее перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) было статистически значимо выше в первой группе (91,8 и 58,7 % соответственно, $p = 0,00008$). Кроме того, у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ чаще ($p = 0,0001$) диагностировали хронические постинфарктные аневризмы ЛЖ (в 1-й группе – 51,0 %, во 2-й – 15,5 %). У больных первой группы в 5,6 раза чаще ($p = 0,041$) по сравнению со второй группой регистрировалась ХСН III ФК по NYHA. В этой связи в терапии больных со сниженной ФВ ЛЖ значительно чаще использовались ингибиторы АПФ (иАПФ) (на 17,7 %; $p = 0,045$), диуретики (в 4,4 раза; $p = 0,0047$), антикоагулянты (в 2,5 раза; $p = 0,0001$), кордарон (в 2 раза; $p = 0,0041$) и селективные β-адреноблокаторы (на 27,2 %; $p = 0,019$). На момент включения в исследование в первой группе статины принимали 22 (44,9 %) пациента. В подавляющем большинстве случаев использовался симвастатин (52,9 % в ср. дозе 22,1 ± 1,3 мг), реже аторвастатин (20,6 %), флувастатин (11,8 %) и розувастатин (8,8 %). Во второй группе 17 пациентов (29,3 %) принимали гиполипидемические препараты, что было явно меньше ($\chi^2 = 4,671$, $df = 1$, $p = 0,0304$), чем у больных со сниженной ФВ ЛЖ. В большинстве случаев в качестве липидкорректирующих средств в этой группе использовался симвастатин (46,6 %) в средней дозе 18,0 ± 1,97 мг, реже аторвастатин (25,8 %), розувастатин (15,5 %) и флувастатин (12,1 %).

По данным ангиографии у больных первой группы стенозирование двух и более КА выявляли в 87,8 % случаев, а суммарное поражение коронарного русла у больных составляло 21,3 ± 9,6 балла (табл. 2). Во второй группе многососудистое поражение коронарного русла диагностировали на 39,10 % реже ($p = 0,0001$), чем у больных первой группы. В 77,6 % случаев тяжесть поражения коронарного русла не превышала 22 баллов. У подавляющего большинства больных первой и второй групп (85,7 и 93,1 %) после стентирования было достигнуто полное купирование стенокардии. Статистически значимых различий по частоте перипроцедуральных осложнений отмечено не было. Летальных исходов и ИМ за госпитальный период не зарегистрировано.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика больных

Показатель	1-я группа (n = 49) ФВ ЛЖ 37%	2-я группа (n = 58) ФВ ЛЖ 58%	p
Возраст, годы	52,49±6,97	51,19±8,19	нд
Пол (муж/жен), %	100/0	53/5	нд
Стаж ИБС, мес.	51,79±5,91	46,29±2,32	нд
Клинические характеристики, абс. (%)			
Нестабильная стенокардия	21 (42,86)	23 (39,66)	нд
Безболевая стенокардия	1 (2,04)	0	нд
Стенокардия напряжения I–II ФК	4 (8,16)	6 (10,34)	нд
Стенокардия напряжения III–IV ФК	23 (46,94)	29 (50)	нд
Перенесенный ИМ	45 (91,84)	34 (58,68)	0,00008
Постинфарктная аневризма ЛЖ	25 (51,02)	9 (15,51)	0,00011
ХСН (по NYHA) II ФК	25 (51,02)	33 (59,60)	нд
ХСН (по NYHA) III ФК	19 (38,78)	4 (6,90)	0,041
Факторы риска, абс. (%)			
Курение	26 (53,06)	10 (17,24)	нд
АГ II–III степени	44 (89,79)	52 (89,66)	нд
СД II типа легкой и средней тяжести	3 (6,12)	2 (3,45)	нд
Нарушение толерантности к глюкозе	15 (30,61)	10 (17,24)	нд
ХС ЛПНП > 2,5 ммоль/л	36 (94,74)	55 (94,82)	нд
ХС ЛПВП <1,0 (1,2) ммоль/л	20 (54,05)	32 (55,17)	нд
Ожирение	16 (32,65)	19 (32,76)	нд
Медикаментозное лечение, абс. (%)			
Аспирин	47 (95,92)	57 (98,28)	нд
Нитраты	14 (28,57)	25 (42,37)	нд
Варфарин	15 (30,60)	7 (12,07)	0,012
Диуретики	30 (61,22)	8 (13,79)	0,0047
β-адреноблокаторы	34 (82,93)	35 (60,34)	0,019
Антагонисты кальция	10 (20,41)	14 (24,14)	нд
Ингибиторы АПФ	39 (79,59)	38 (65,52)	0,045
Кордарон	5 (10,20)	3 (5,20)	0,0041
Гипогликемические средства	3 (6,12)	3 (5,20)	нд

Примечание. НС – нестабильная стенокардия; ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертония; СД – сахарный диабет; ОХС – общий холестерин; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; нд – различия недостоверны (статистически незначимы).

Таблица 2

Ангиографическая характеристика больных

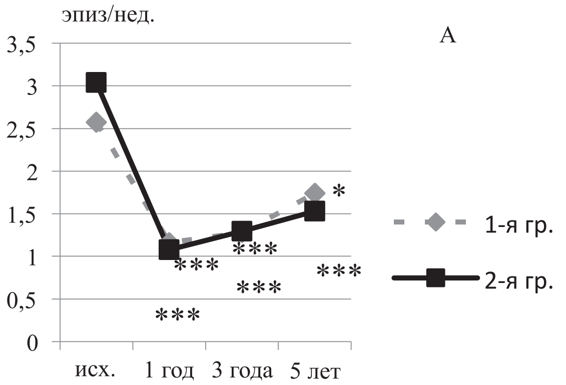
Показатель	1-я группа (n = 49) ФВ ЛЖ 37%	2-я группа (n = 58) ФВ ЛЖ 58%	p
Тяжесть поражения коронарного русла (SYNTAX)	21,28±9,63	15,38±10,61	0,0002
<22 баллов	25 (51,02)	45 (77,59)	0,0005
23–32 балла	17 (34,69)	9 (15,52)	0,0005
> 33 баллов	7 (14,29)	4 (6,90)	0,0005
Стенозирование ≥ 2 КА	43 (87,76)	31 (53,45)	0,0001
Количество больных с хроническими окклюзиями КА / стенозами > 90 %	19 (38,78) 11 (22,45)	5 (8,62) 9 (15,52)	0,0001 0,359
Количество имплантированных стентов	1,78±0,98	1,38±0,85	0,648
Осложнение процедуры, чел. (%)	4 (8,16)	4 (6,90)	0,25
Вид стента: СЛП, чел (%) ГМС, чел. (%) (СЛП+ГМС), чел. (%)	20 (40,82) 19 (38,78) 10 (20,41)	29 (50) 23 (39,66) 6 (10,34)	0,51 0,51 0,068
Стентирование ствола ЛКА, чел. (%)	1 (2,04)	1 (1,72)	0,46
Стентирование длинных и устьевых стенозов, чел. (%)	24 (48,98)	33 (56,90)	0,0067
Стентирование окклюзий КА, чел. (%)	9 (18,37)	4 (6,90)	0,07
Стентирование стенозов > 90 %, чел. (%)	8 (16,33)	6 (10,34)	0,32

Примечание. СЛП – стенты с лекарственным покрытием; ГМС – голометаллические стенты; ЛКА – левая коронарная артерия.

Для оценки эффективности проводимого лечения исходно и на этапах проспективного наблюдения (1, 3 и 5 лет) пациенты были комплексно обследованы с проведением велоэргометрии (ВЭМ), однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда (ОЭКТ) с ^{199}Tl, эхокардиографии (ЭХОКГ), левожелудочковой вентрикулографии.

Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 6.0. Количественные данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение. Статистически значимым считали $p < 0,05$. Характер распределения полученных данных оценивали, используя критерий нормальности Колмогорова – Смирнова, а также визуальную проверку методом гистограмм. В условиях нормального распределения анализируемого признака достоверность различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента. При отсутствии нормального распределения признака при сравнении двух независимых выборок использовался непараметрический критерий Mann – Whitney. Для определения достоверности различий парных сравнений применяли Т-критерий Wilcoxon. Для определения различий качественных переменных проводился анализ таблиц сопряженности с применением критерия χ^2 и точного теста (φ) Фишера. Выживаемость оценивалась по данным анализа по Kaplan – Maier.

Результаты и обсуждение. Регресс коронарной недостаточности через 12 месяцев наблюдения в первой группе сопровождался снижением частоты приступов стенокардии в 2,3 раза (р = 0,0001) и потребности в нитроглицерине – в 3,5 раза (р = 0,0001), а во второй – в 2,8 (р = 0,0001) и в 3,7 раза (р=0,0001) соответственно (рис. 1).



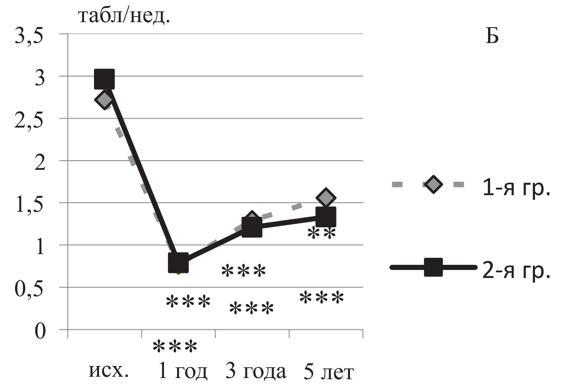


Рис. 1. Антиишемическая эффективность эндоваскулярного стентирования в группах пациентов со сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ:
А – регресс стенокардии; Б – снижение суточной потребности в нитроглицерине (НТГ); *** p < 0,0001

Рецидивы стенокардии через год после стентирования у больных первой группы развились у 15 (30,6 %) пациентов, нефатальные ИМ – у 2 (4,1 %) больных, а смертельный исход в результате повторного инфаркта миокарда был зарегистрирован в 2 (4,1 %) случаях (табл. 3). Через 3 года проспекции возобновление ангинозных болей отметили 27,7 % больных,

Таблица 3

Клинико-ангиологическая характеристика больных на этапах 5-летнего проспективного наблюдения

Показатель, абс. (%)	1 год			3 года			5 лет		
	1-я группа (n=49) ФВ 37%	2-я группа (n=58) ФВ 58%	χ^2/p	1-я группа (n=49) ФВ 37%	2-я группа (n=58) ФВ 58%	χ^2/p	1-я группа (n=49) ФВ 37%	2-я группа (n=56) ФВ 58%	χ^2/p
Рецидив стенокардии, чел.	15 (30,6)	15 (25,86)	0,65	13 (27,66)	12 (21,05)	0,55	13 (30,43)	20 (35,78)	0,74
Нефатальные ИМ, чел.	2 (4,08)	1 (1,72)	0,38	2 (4,26)	4 (6,90)	0,41	3 (7,0)	3 (5,36)	0,65
Летальность, чел.	2 (4,08)	0	4,226, df = 1, 0,039	4 (8,51)	0	6,810, df = 1, 0,0091	0	2 (3,44)	0,42
Контрольная КВГ, чел.	34 (69,4)	43 (74,14)	0,74	27 (57,45)	24 (41,38)	0,086	26 (60,47)	36 (64,29)	0,96
Рестеноз СЛП, чел.	4 (8,16)	2 (3,45)	6,190, df = 2, 0,045	2 (4,26)	3 (5,17)	0,86	2 (4,65)	2 (3,57)	0,85
Рестеноз ГМС, чел.	5 (10,2)#	5 (8,60)#	0,73	3 (6,38)	5 (8,60) #	0,70	2 (4,65)	2 (3,57)	0,25
Стенозы de novo	2 (4,08)	6 (10,34)	0,34	3 (6,38)	1 (1,72)	0,29	0	1 (1,79)	0,52
Прогрессирование АС	14 (28,57)	14 (24,14)	0,65	13 (27,66)	15 (25,86)	0,99	10 (23,26)	15 (26,79)	0,79
Повторная ангиопластика по поводу:									
Рестеноз стентов КА	2 (4,08)	4 (6,90)	0,68	4 (8,51)	3 (5,17)	0,51	3 (7,0)	3 (5,36)	0,17
Прогрессирование АС	6 (12,24)	4 (6,90)	0,11	7 (14,89)	7 (12,07)	0,74	5 (11,63)	9 (16,07)	0,63
На периферических артериях	0	1 (1,72)	0,57	1 (2,13)	1 (1,72)	0,71	2 (4,65)	1 (1,79)	0,56
КШ	3 (6,12)	0	7,275, df = 2, 0,0262	2 (4,26)	2 (3,45)	0,59	1 (2,33)	1 (1,79)	0,13
Имплантация ЭКС/РЧА	1 (2,04)	0	6,197, df = 2, 0,0128	0	0		0	0	
Всего повт. вмешательств	12 (24,49)	9 (15,52)	0,094	14 (29,79)	13 (22,41)	0,48	11 (25,58)	14 (25,00)	0,92

Примечание. ФВ – фракция выброса ЛЖ; СЛП – стент с лекарственным покрытием; ГМС – голометаллический стент; АС – атеросклероз; КШ – коронарное шунтирование; ЭКС – электрокардиостимулятор; РЧА – радиочастотная абляция; # – значимость различий внутри группы между частотой рестенозирования ГМС и СЛП.

при этом повторные ИМ диагностировали у 4,3 % пациентов. Через 5 лет наблюдения частота рецидива стенокардии явно не увеличилась и составила 30,4 %; повторные ИМ диагностировали в 7 % случаях.

Исходно в первой группе количество больных с ХСН ФК III по NYHA в 2,7 раза ($\chi^2 = 19{,}43$, df = 1, $p = 0{,}00001$) превышало таковое во второй, а доля больных с ХСН ФК I в первой группе была в три раза больше, чем в группе сравнения, ($\chi^2 = 13{,}03$, df = 1, $p = 0{,}0003$) (рис. 2). Через 12 месяцев после стентирования КА в первой группе отмечалось явное уменьшение тяжести ХСН: доля больных с ХСН ФК II и ФК III уменьшилась в 1,9 ($p = 0{,}013$) и 4,3 раза ($p = 0{,}0033$), а с ХСН I ФК – возросла в 5,2 раза ($p = 0{,}000018$). Через 3 года проспекции сохранялась положительная динамика течения ХСН: количество больных с ХСН I ФК превышало таковое в исходном периоде в 4,2 раза ($p = 0{,}0056$), а число больных с ХСН III ФК уменьшилось в 3,9 раза ($p = 0{,}038$). К пятому году наблюдения структура тяжести ФК ХСН по сравнению с предыдущим этапом значимо не отличалась.

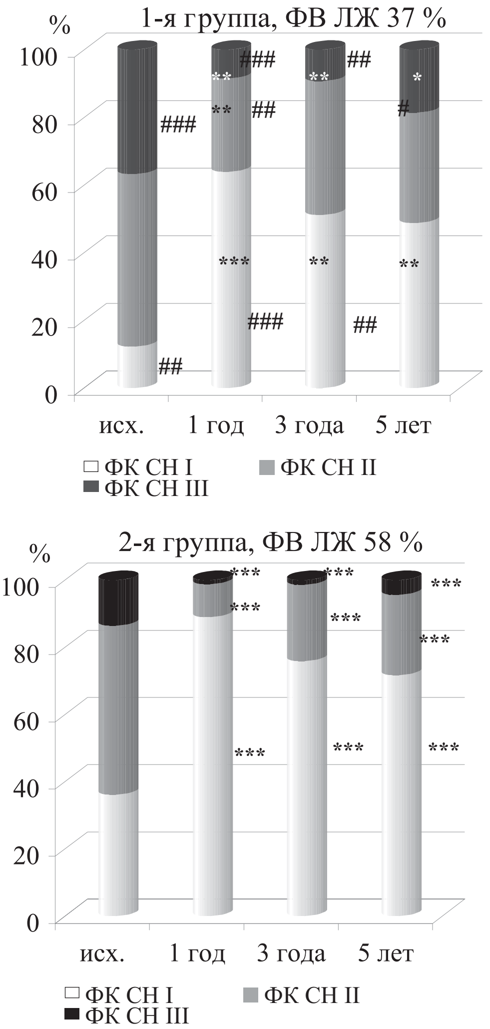


*Рис. 2. Изменение ФК СН (по NYHA) на этапах 5-летнего проспективного наблюдения; ** $p < 0{,}001$; *** $p < 0{,}0001$; # – межгрупповые различия*

У пациентов первой группы исходно регистрировалось значительное снижение толерантности к физической нагрузке (ТФН) – до 37,9 ± 3,17 Вт; уже через 12 месяцев после реваскуляризации ТФН возросла в 1,8 раза ($p = 0{,}0005$), через 3 года превышала исходное значение в 1,6 раза ($p = 0{,}012$) и только к концу пятилетнего срока наблюдения отмечалась тенденция к некоторому снижению толерантности.

По данным ОЭКТ миокарда с ^{199}Tl у пациентов первой группы преходящие дефекты перфузии (ПДП) достигали 10,8 ± 2,2 %, а стабильные дефекты перфузии (СДП), обусловленные рубцовыми изменениями миокарда, – 26,1 ± 3,25 %. Через 12 месяцев после стентирования КА в первой группе отмечался регресс ишемии миокарда, в связи с чем ПДП уменьшились на 23,6 % ($p = 0{,}06$), СДП снизились на 11,3 % ($p = 0{,}92$) (рис. 3). Через 3 года после стентирования коронарных артерий объем транзиторной ишемии миокарда уменьшился в 3,4 раза по сравнению с исходным показателем, а СДП – на 14 %. Через 5 лет после стентирования КА сохранялась положительная динамика регресса ишемии миокарда: ПДП в среднем по группе был меньше исходного значения на 38,2 %.

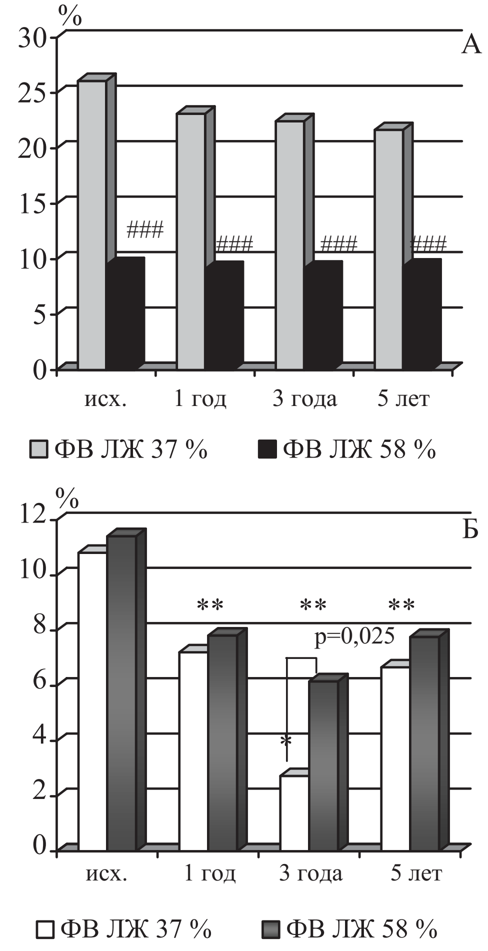


Рис. 3. Динамика перфузии миокарда в 1-й (ФВ ЛЖ 37 %) и 2-й (ФВ ЛЖ 58 %) группах:
А – стабильный дефект перфузии; Б – преходящий дефект перфузии; ** $p < 0{,}001$; # – межгрупповые различия

Через 12 месяцев после стентирования отмечено статистически достоверное улучшение насосной функции ЛЖ (p = 0,023), что сохранялось и через 3 года проспекции (табл. 4). Положительной динамике насосной функции сердца через год соответствовало увеличение конечно-диастолического объема (КДО) ЛЖ на 5,8 % (p = 0,032). Через 3 года после стентирования КА в первой группе было отмечено нивелирование положительных изменений гемодинамики. ФВ ЛЖ по сравнению с предыдущим этапом наблюдения фактически не изменялась и на 19 % (p = 0,018) превышала таковую в исходном периоде.

Таблица 4

Изменение основных показателей гемодинамики по данным ЭХОКГ и манометрии полости левого желудочка

Показатель	1-я группа (n = 49)	2-я группа (n = 58)
Показатели ЭХОКГ		
ФВ ЛЖ (В-режим), %		
Исходно	37,12±10,17	58,94±7,99#
Через 1 год	44,26±10,98 (p=0,023)	60,37±9,09#
Через 3 года	44,18±9,08 (p=0,018)	59,77±8,29#
Через 5 лет [1–5]*	42,73±8,61 (p=0,04)*	60,76±7,06#
КДО, мл		
Исходно	172,63±56,61	122,16±27,45#
Через 1 год	182,58±55,92 (p=0,032)	123,23±28,69#
Через 3 года	183,89±49,93	118,95±30,20#
Через 5 лет	189,68±49,41 (p=0,03)	125,42±31,86#
КСО, мл		
Исходно	100,67±43,21	47,39±17,61#
Через 1 год	105,06±45,89	50,29±24,43#
Через 3 года	106,41±41,98 (p=0,033)	49,27±24,88#
Через 5 лет	109,58±43,89	50,76±23,50#
ЛП, мм		
Исходно	43,17±6,12	40,59±4,55#
Через 1 год	45,52±6,16 (p=0,06)	41,08±4,37#
Через 3 года	45,61±6,57 (p=0,013)	40,83±4,92#
Через 5 лет	43,81±6,15	41,56±4,53 (p=0,0001)
Показатели левой вентрикулографии		
ФВ ЛЖ, % (ВГ)		
Исходно	37,00±7,37#	58,81±5,66
Через 1 год	42,77±9,98# (p=0,0002)	61,54±8,91 (p=0,005)
Через 3 года[1–3]*	43,24±9,31# (p=0,015)	60,84±7,21 (p=0,003)
Через 5 лет	39,80±10,04#	57,74±12,38
КДД ЛЖ, мм рт. ст.		
Исходно	24,77±8,47#	18,14±4,24
Через 1 год	20,17±7,48#	16,32±6,01 (p=0,00001)
Через 3 года[1–3]*	18,78±5,44 (p=0,04)	15,26±4,77 (p=0,00003)
Через 5 лет	19,47±6,75#	15,14±5,28 (p=0,00003)

Примечание. КДО – конечный диастолический объем ЛЖ; КСО – конечный систолический объем ЛЖ; ФВ ЛЖ – фракция выброса ЛЖ; ЛП – размер левого предсердия; * – статистически значимые различия на этапах проспективного наблюдения в группе; # – межгрупповые различия.

Через 5 лет проспекции у больных со сниженной ФВ ЛЖ продолжало прогрессировать постинфарктное ишемическое ремоделирование левого желудочка, что проявлялось в увеличении КДО на 9,9 % (p = 0,03) и конечно-систолического объема (КСО) на 8,9%. ФВ ЛЖ превышала исходное значение на 15,1 % (p = 0,04). Динамика данных ЭХОКГ согласовывалась с результатами анализа показателей вентрикулографии (табл. 4). Конечно-диастолическое давление (КДД) ЛЖ через 1 и 3 года уменьшилось на 18,6 и 24,2 % соответственно (p = 0,04).

Во второй группе на всех этапах проспективного наблюдения регистрировалось значительное уменьшение тяжести ХСН. Так, через один год проспекции доля больных с ХСН II и III ФК явно (p = 0,00001) уменьшилась (в 5,2 и в 11,1 раза), достоверно отличаясь от соответствующих показателей в группе сравнения. В частности, ХСН I–III функциональных классов диагностировали на 39,5 % чаще (χ^2 = 19,32, df = 1, p = 0,00001); в 2,8 раза реже (χ^2 = 10,09, df = 1, p = 0,0014) и в 7 раз реже (χ^2 = 11,11, df = 1, p = 0,0009) соответственно по классам тяжести. На последующих этапах проспекции (через 3 и 5 лет) после стентирования КА показатель функционального класса сердечной недостаточности оставался стабильным и не претерпевал значимых изменений (рис. 2).

Через год после вмешательства рецидивы стенокардии у больных второй группы развились в 15 (25,9 %), а повторные ИМ – в одном (1,7 %) случае. Через 3 года и 5 лет проспекции возобновления ангинозных болей отметили 21,1 и 35,8 % больных, повторные ИМ диагностировали у 6,9 и 5,4 % пациентов. ТФН через год возросла в 1,4 раза (p = 0,00001), а к концу пятилетнего срока наблюдения превышала исходные значения на 26,9 % (p = 0,001).

По данным ОЭКТ миокарда на момент включения в исследование объем ПДП во второй группе достигал 10,4 ± 6,83 % (рис. 3). Через 12 месяцев после коронарного стентирования ишемические дефекты перфузии миокарда регрессировали в пределах 24,8 % (p = 0,0002) и поддерживались на таком уровне на протяжении пятилетнего наблюдения. Показатели стабильных дефектов перфузии на этапах проспективного наблюдения явных изменений по сравнению с исходным периодом (9,57 ± 0,7 %) не претерпевали, составляя к концу пятилетней проспекции 7,78 ± 0,73 %.

По данным ЭХОКГ во второй группе на этапах проспективного наблюдения уровни ФВ ЛЖ, КДО и КСО ЛЖ сохранялись стабильными, значимых изменений не наблюдалось (табл. 4). По данным левожелудочковой вентрикулографии через 1–3 года проспекции ФВ ЛЖ превышала исходные значения на 4,6 % (р = 0,005) и 3,5 % (р = 0,003), чему сопутствовало явное снижение КДД ЛЖ на 10,0 и 15,9 % соответственно (табл. 4).

Контрольная ангиография проводилась у подавляющего большинства пациентов на каждом из этапов наблюдения (табл. 3). Через год после коронарной реваскуляризации в первой группе рестенозирование стентов с лекарственным покрытием (СЛП) диагностировали у 4 (8,2 %) больных, что в 2,4 раза (χ^2 = 6,190, df = 2, р = 0,045) превышало частоту рестенозирования СЛП у больных с сохраненной ФВ ЛЖ. На последующих этапах проспекции статистически значимых межгрупповых различий по суммарной частоте рестенозирования и/или окклюзии стентов не получено.

В обеих группах на всех этапах проспективного наблюдения наблюдалось более частое стенозирование голометаллических стентов (ГМС) (табл. 3). Так, в первой группе через год после стентирования КА рестенозы ГМС (10,2 %) диагностировали на 20 % чаще (χ^2 = 4,768, df = 1, р = 0,029), чем СЛП (8,2 %). Через 3 года и 5 лет после реваскуляризации частота рестенозирования стентов в зависимости от вида последних значимо не различалась.

Во второй группе через год проспекции рестенозы ГМС регистрировались в 8,6 %, а СЛП – в 2,5 % (χ^2 = 3,952, df = 1, р = 0,047) случаев. Через 3 года после стентирования КА межгрупповых статистически значимых различий по частоте рестенозирования стентов не выявляли, а рестенозы ГМС по сравнению с СЛП у больных второй группы обнаруживали в 1,7 раза чаще (χ^2 = 5,185, df = 1, р = 0,023). За период 3–5 лет наблюдения сужения ГМС и СЛП регистрировали уже с одинаковой частотой – по 3,6 % соответственно.

Всего за первый год наблюдения повторные вмешательства осуществлялись примерно с одинаковой частотой: в первой группе в 12 (24,5 %) случаях, а в группе сравнения – в 9 (15, 5 %). Причем по частоте рестенозирования стентов значимых межгрупповых различий не наблюдалось. Вместе с тем коронарное шунтирование вследствие сочетания окклюзий/рестенозов стентов и прогрессирования атеросклероза у больных с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ выполнялось в 3 (6,1 %) случаях, тогда как во второй группе прямая реваскуляризация миокарда за рассматриваемый период не осуществлялась (χ^2 = 7,275, df = 1, р = 0,026). Значимые различия касались и частоты вмешательств по поводу нарушений ритма сердца.

Через 3 года после эндоваскулярной коронарной реваскуляризации повторные вмешательства проводили у пациентов первой группы на 24,8 % чаще (недостоверные данные). Из них по поводу рестеноза стентов в обеих группах – в 8,5 и 5,2 %, прогрессирования атеросклероза – в 14,9 и 12,1 %, КШ – в 4,3 и 3,45 % случаев соответственно. В период 3–5 лет повторные операции по реваскуляризации миокарда (стентирование КА по поводу рестеноза и прогрессирования атеросклероза, коронарное шунтирование) осуществляли фактически в равном количестве случаев: у 9 (20,96 %) в первой группе и у 13 (23,2 %) больных во второй группе.

Летальность от сердечно-сосудистых причин в течение первых 12 месяцев наблюдения в первой группе составляла 4,1 % (причина наступления смерти в обоих случаях – ОИМ), а во второй группе больных смертельных исходов зарегистрировано не было. Летальность через 1–3 года после стентирования КА в первой группе достигла 8,5 % (в одном случае – фатальный ИМ и в трех других случаях – прогрессирование ХСН; еще один пациент умер внезапно). Во второй группе с сохраненной ФВ ЛЖ к концу трехлетнего периода наблюдения все пациенты были живы (χ^2 = 4,936, df = 1, р = 0,026). За период 3–5 лет наблюдения летальных исходов в группе больных со сниженной ФВ ЛЖ не было зарегистрировано. Во второй группе летальность составила 3,4 %; ее причинами в одном случае являлся фатальный ИМ, а в другом – прогрессирование ХСН. Выживаемость за период пятилетнего проспективного наблюдения у больных со сниженной ФВ ЛЖ (до 37 %) составила 89,6 %, у больных с сохраненной ФВ ЛЖ – 96,6 % (р = 0,026) (рис. 4).

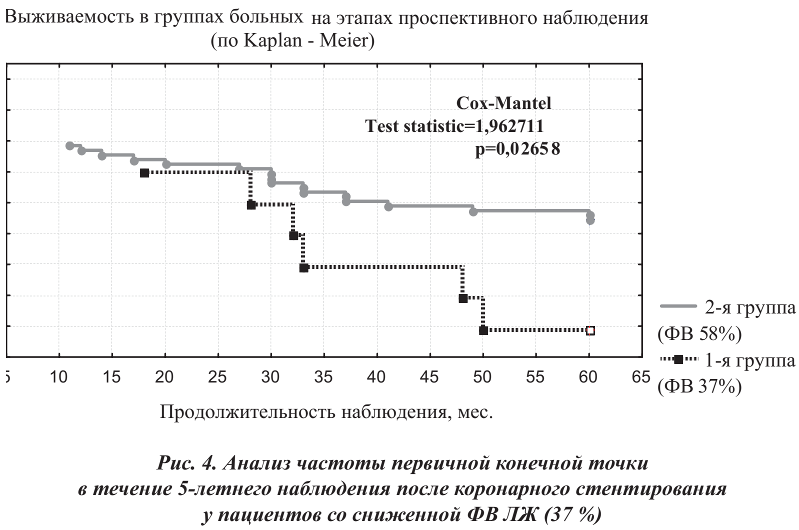


Рис. 4. Анализ частоты первичной конечной точки в течение 5-летнего наблюдения после коронарного стентирования у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ (37 %) и сохраненной ФВ ЛЖ (58 %)

Основной причиной повторных вмешательств у больных после эндоваскулярной реваскуляризации со стабильной стенокардией, по данным исследований BENISTENT-I, BENISTENT II и др., являются рестенозы стентов, которые развиваются у 16–20 % пациентов [9]. Частота развития рестенозов после использования различных стентов с лекарственным покрытием в группе пациентов с высоким риском развития рестенозов составляет 0–5 % (RAVEL, TAXUS, ELUTES, SIRIUS). В группе больных, у которых использовали непокрытые стенты, рестеноз диагностировали у 26,6 % пациентов [13, 15, 17, 19]. Вместе с тем в многоцентровые исследования по изучению эффективности реваскуляризации миокарда, как правило, не включают пациентов с выраженными симптомами ХСН и сниженной инотропной функцией ЛЖ. Важность таких исследований в особых когортах больных с ХСН обусловлена тем, что среди всего населения больные со сниженной ФВ ЛЖ встречаются все чаще (от 2,7 до 9 % случаев), причем более чем в $^{2}/_{3}$ случаев причиной систолической дисфункции является ИБС [6]. Но в литературе опубликовано сравнительно небольшое количество нерандомизированных исследований, касающихся оценки долговременных результатов эндоваскулярной реваскуляризации у этой тяжелой когорты пациентов. Так, по данным C. Li и соавт. (2002), клинический успех коронарного стентирования отмечался в 89,2 % случаев, выживаемость через 1, 2 и 4 года составляла 90, 83 и 81 % соответственно, а усредненное значение ФК ХСН (по NYHA) снизилось после вмешательства с $1{,}9 \pm 1{,}0$ до $1{,}5 \pm 0{,}8$ ($p < 0{,}01$) [18]. Другие исследователи (Marsico F. M. и соавт., 2003) показали, что у пациентов с ФВ ЛЖ менее 35 % рестеноз стента и стентирование в отдаленном периоде (1–63 мес.) достигали 34 и 10,4 % соответственно, а летальность – 10,4 % [16].

Как показывают результаты нашего исследования, современный уровень развития эндоваскулярных технологий позволяет проводить вмешательство у больных со сниженной ФВ ЛЖ с высокой эффективностью и безопасностью. Восстановление коронарного кровотока после стентирования как у пациентов со сниженной до 37 % ФВ ЛЖ, так и в группе с сохраненной ФВ ЛЖ положительно влияет на клиническое состояние больных, снижая тяжесть коронарной недостаточности: частота и тяжесть стенокардии редуцируются в 2,3 и 2,8 раза ($p = 0{,}0001$) при повышении физической толерантности на 49,2 ($p = 0{,}051$) и 26,9 % ($p = 0{,}001$) соответственно. Положительная динамика клинических показателей была обусловлена улучшением перфузии миокарда как в первой, так и во второй группе за счет снижения объемов ишемических дефектов перфузии на этапах проспективного наблюдения на 23,6–38,2 и 24,8–25,2 % ($p = 0{,}006$).

Анализ сократимости миокарда через 1 и 3 года проспекции у больных первой группы показал статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ (с $37{,}12 \pm 10{,}17$ до $43{,}24 \pm 9{,}31$ %, $p = 0{,}015$), отражавшее явное улучшение состояния насосной функции сердца после стентирования коронарных артерий. Этому сопутствовали процессы реверсии ремоделирования миокарда, в связи с чем КДД ЛЖ уменьшился до $20{,}2 \pm 7{,}48$ (на 18,6 %) и $18{,}8 \pm 5{,}44$ (на 24,2 %, $p = 0{,}04$) соответственно. Улучшение показателей внутрисердечной гемодинамики и коронарной недостаточности обеспечило неуклонное снижение тяжести функционального класса ХСН. В частности, через 5 лет после стентирования у 27 (57,4 %) больных первой группы с исходно сниженной до 37 % ФВ ЛЖ зарегистрировали увеличение доли больных с ХСН I ФК в 4 раза по сравнению с исходным периодом; при этом доля больных с ХСН III ФК составляла 18,6 % ($n = 4$), что было меньше таковой на момент включения в исследование (36,73 %) в 2 раза ($p = 0{,}049$).

В отдаленном периоде наблюдения в группе со сниженной ФВ ЛЖ рецидивы стенокардии произошли у 30,4 % больных. Причиной таковых после стентирования в большинстве случаев – 23,26–28,57 % являлось прогрессирование атеросклероза коронарного бассейна, в 10,6–18,36 % – рестенозы стентов. В частности, рестеноз стентов с лекарственным покрытием диагностировали только у 4,3–8,2 % больных. Через год после стентирования КА в первой группе рестенозы голометаллического стента (10,2 %) диагностировали на 20 % чаще ($\chi^2 = 4{,}768$, $df = 1$, $p = 0{,}029$), чем СЛП (8,16 %). Через 3 и 5 лет проспекции межгрупповых статистически значимых различий по частоте рестенозирования стентов не выявляли. Вместе с тем через год после коронарной реваскуляризации в первой группе рестенозирование СЛП диагностировали у 4 (8,16 %) больных, что в 2,4 раза ($\chi^2 = 6{,}190$, $df = 2$, $p = 0{,}045$) превышало таковую у больных с сохраненной ФВ ЛЖ.

Летальность от сердечно-сосудистых причин через 1–3 года после стентирования КА в первой группе достигала 8,51 %. В одном случае причиной смерти был фатальный ИМ, в трех других случаях – прогрессирование ХСН. Всего за 5 лет проспективного наблюдения летальность у больных первой группы составила 12,2 %.

Во второй группе в отдаленные сроки после вмешательства (1–5 лет) возврат симптомов стенокардии отмечался у 21,1–35,8 % пациентов. Через 1 и 3 года проспекции у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ рестенозы ГМС по сравнению с СЛП регистрировались в 2,5 ($\chi^2 = 3{,}952$, $df = 1$, $p = 0{,}047$) и 1,7 раза чаще ($\chi^2 = 5{,}185$, $df = 1$, $p = 0{,}023$). Суммарно летальность во второй группе составила 3,45 % и через 1 и 3 года наблюдения была значительно, в 2 ($\chi^2 = 4{,}226$, $df = 1$, $p = 0{,}039$) и 4 раза ($\chi^2 = 6{,}810$, $df = 1$, $p = 0{,}0091$), ниже таковой у больных первой группы.

Всего за первый год наблюдения повторные вмешательства осуществлялись: в первой группе – в 12 (24,5 %) случаях, а во второй – 9 (15,5 %), при этом по частоте рестенозирования стентов значимых межгрупповых различий не наблюдалось. Вместе с тем КШ и аритмологические вмешательства у больных первой группы выполнялись в трех (6,12 %) (χ^2 = 7,275, df = 1, p = 0,026) и одном (2,04 %) (χ^2 =6,195, df = 2, p = 0,0128) случаях, тогда как во второй группе подобных вмешательств за первый год наблюдения не осуществлялось. В период наблюдения до пяти лет достоверных различий по частоте выполнения повторных операций реваскуляризации миокарда (стентирование КА по поводу рестеноза и прогрессирования атеросклероза, КШ) не регистрировали: 10 (20,96 %) больных в первой группе и 83 (23,2 %) больных во второй группе соответственно.

Выводы

1. Эндоваскулярная коронарная реваскуляризация у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка позволяет обеспечить в течение ближайших трех лет повышение сократительной способности миокарда ЛЖ на 19 % (p = 0,018) и уменьшение конечно-диастолического давления ЛЖ на 24,2 % (p = 0,04).

2. Применение стентов с антипролиферативным покрытием позволяет улучшить на 10,2 % (p = 0,029) отдаленные (через год) результаты стентирования за счет снижения частоты рестенозирования стентов.

3. Частота рестенозов стентов у больных со сниженной ФВ ЛЖ через год на 34,4 % (χ^2 = 6,190, df = 2, p = 0,045) превышает таковую у больных с сохраненной ФВ ЛЖ.

4. У больных со сниженной ФВ ЛЖ через один год после стентирования коронарных артерий потребность в прямой хирургической реваскуляризации миокарда возникает в 4 раза чаще (p = 0,0262) по сравнению с больными с нормальной ФВ ЛЖ.

5. Выживаемость за период пятилетнего проспективного наблюдения у больных со сниженной до 37 % фракцией выброса левого желудочка составила 89,6 %, у больных с сохраненной ФВ ЛЖ – 96,6 % (p = 0,026).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аронов Д. М.* Лечение и профилактика атеросклероза. М.: Триада-Х, 2000. 412 с.

2. *Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю.* Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М.: Медиа Медика, 2000. 266 с.

3. *Бубнова М. Г., Аронов Д. М.* Реваскуляризация миокарда при стабильной коронарной болезни сердца: показания, реабилитация и лекарственная терапия согласно современным рекомендациям // CardioСоматика. 2011. № 2. URL: http://www.consilium-medicum.com/article/ 20852 (дата обращения: 25.06.2012).

4. *Калюжин В. В., Тепляков А. Т, Калюжин О. В.* Сердечная недостаточность у больных ишемической болезнью сердца: факты, предположения и спекуляции: учеб. пособие. Томск: Изд-во Сибирского государственного медицинского университета, 2002. 54 с.

5. *Коледа Н. В., Осиев А. Г., Чернявский А. М.* Непосредственные результаты стентирования коронарных артерий у больных со сниженной фракцией выброса левого желудочка // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2006. № 2. С. 39–43.

6. *Мареев В. Ю.* Рекомендации по рациональному лечению сердечной недостаточности // Consilium Medicum. 1999. Т. 1, № 3. С. 109.

7. Международное руководство по сердечной недостаточности: пер. с англ.; под ред. С. Дж. Болл. М.: Медиа Сфера, 1995. 89 с.

8. Сравнительная оценка антиишемической эффективности коронарного стентирования у больных ишемической болезнью сердца со сниженной фракцией выброса левого желудочка и консервативной медикаментозной терапией / А. Т. Тепляков [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Томск). 2008. № 1. С. 5–10.

9. BENESTENT-II trial: final results of visit II & III: a 7 month fol. / Garcia E. [et al.] // Eur. Heart J. 1997. Vol. 18 (Suppl. 4). P. 350.

10. *Braunwald E., Bristow M. R.* Congestive heart failure: fifty years of progress. Circulation. 2000. Vol. 1, № 2. P. 14–23.

11. Clinical events leading to the progression of heart fuilure: insights from a national date base of hospital discharges / A. U. Khand [et al.] // Eur. Heart J. 2001. Vol. 22. P. 153–164.

12. Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: One-year clinical follow-up of the BENESTENT-II pilot study / C. Macaya [et al.] // Circulation. 1996. Vol. 93. P. 412–422.

13. Drug-eluting stents: initial experiences / E. Grube [et al.] // Z. Kardiol. 2002. Vol. 91 (Suppl. 3). P. 44–48.

14. *Felker C. M., Shaw L. K., O'Connor C. M.* A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research // J. Am. Co Cardiol. 2002. Vol. 39. P. 210–218.

15. *Grube E., Gerckens U., Buellesfeld L.* Drug-eluting stents: clinicalexperiences and perspectives // Minerva Cardioangiol. 2002. Vol. 50, № 5. P. 469–473.

16. Immediate and late results of coronary angioplasty in patients with severe left ventricular dysfunction / F. Marsico [et al.] // Ital. Heart J. 2003. Vol. 4 (12). P. 838–842.

17. Initial and six-month outcome of Ralmaz-Schatz stel1t ill1plantation: STRESS/ BENESTENT equivalent versus nonequivalent lesions / Y. Sawada [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. 1996. Vol. 27 (Suppl. A). P. 252A.

18. Stent supported coronary, angioplasty in patients with severe ventricular dysfunction / C. Li [et al.] // Chin. Med. J. (Engl.). 2002. Vol. 115. P. 355–358.

19. The RAVEL study: a randomized study with the sirolimus coated Bx velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions / P. W. Serruys [et al.] // Eur. Heart J. 2001. Vol. 22 (484). P. 2624.

УДК 576.3:577.12

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БИОРЕЗОРБЦИИ КЛЕТОЧНЫХ И БЕСКЛЕТОЧНЫХ МАТРИКСОВ НА ОСНОВЕ ПОЛИОКСИАЛКАНОАТОВ И ПОЛИКАПРОЛАКТОНА, ПОТЕНЦИАЛЬНО ПРИГОДНЫХ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ГИБРИДНОГО СОСУДИСТОГО ГРАФТА МАЛОГО ДИАМЕТРА

Л. В. АНТОНОВА, А. Ю. БУРАГО, В. Г. МАТВЕЕВА, Я. Г. ТОРОПОВА, Е. А. ВЕЛИКАНОВА, Ю. А. КУДРЯВЦЕВА, М. В. НАСОНОВА, А. С. ГОЛОВКИН

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Кемерово, Россия

Цель. Изучить влияние мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга (ММСК КМ) на скорость биодеградации сополимерных композиций из полиоксиалканоатов и поликапролактона, потенциально пригодных для создания сосудистого графта.

Материалы и методы. В работе использованы: пленочный матрикс (ПМ) № 1 на основе 5 % полигидроксибутирата с валератом (ПГБВ) и 10 % поликапролактона (PCL) и ПМ № 2 на основе 7,5 % ПГБВ и 10 % PCL. ММСК КМ получали путем выделения костного мозга из бедренных костей крыс линии Wistar.

Результаты. В ходе эксперимента выявлено, что ПМ № 2 начал резорбироваться на два месяца раньше, чем ПМ № 1, за счет большей доли ПГБВ.

Выводы. Наличие ММСК КМ отодвигало начало биорезорбции сополимерных матриксов на месяц с параллельным сокращением продолжительности воспалительной реакции со стороны окружающих тканей.

Ключевые слова: мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, биополимеры, время биодеградации.

COMPARING BIORESORPTION OF PLAIN AND CELL-LOADED POLYHYDROXYALKANOATE AND POLYCAPROLACTONE SCAFFOLDS POTENTIALLY SUITABLE FOR SMALL HYBRID VASCULAR GRAFTS PRODUCTION

L. V. ANTONOVA, A. Y. BURAGO, V. G. MATVEEVA, Y. G. TOROPOVA, E. A. VELIKANOVA, Y. A. KUDRYAVTSEVA, M. V. NASONOVA, A. S. GOLOVKIN

Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases» under the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo, Russia

Purpose. The study was aimed at evaluating the impact of multipotent mesenchymal stromal cells derived from the marrow (MMSC) on the biodegradation speed of polyhydroxyalkanoate and polycaprolactone copolymer compositions potentially suitable for small vascular graft production.

Materials and methods. The study compared film scaffold (FS) № 1 made from 5 % polyhydroxybutirate and valerate and 10 % polycaprolactone (PCL) and film scaffold (FS) № 2 made from 7,5 % polyhydroxybutirate and valerate and 10 % PCL. MMSC were derived from Wistar rat femoral bones.

Results. The experiment showed that FS № 2 resorption started 2 months earlier than that of FS № 1 due to higher percentage of polyhydroxybutirate and valerate.

Conclusions. The presence of MMSC delayed the start of copolymer scaffold bioresorption for 1 month and reduced the duration inflammatory response in the surrounding tissues.

Key words: multipotent mesenchymal stromal cells, biopolymers, biodegradation time.

Введение

Биодеградируемые полимеры широко применяются в клеточной трансплантологии и тканевой инженерии [4, 6, 11]. На их основе создаются шовные материалы, трансплантаты для восстановления хрящевой, костной ткани и кожи. Ведутся разработки по созданию сосудистых протезов. Однако в каждом случае выбор полимера обусловлен сроком его биодеградации, который должен быть достаточным для завершения регенерации или воссоздания органа. Так, для создания сосудистого графта пригодны гемосовместимые биополимеры, скорость биодеградации которых не должна быть меньше 2–3 лет. Именно за это время на месте биорезорбируемого сосудистого графта формируется новый собственный сосуд.

Полигидроксиалканоаты – линейные полимеры, получаемые микробиологическим путем при бактериальной ферментации сахаров или липидов. В силу особенностей биосинтеза материалов этой группы существует возможность получения широкого спектра значений скорости деградации и механических параметров, что позволяет применять полиоксиалканоаты в различных областях медицинской науки и практики [1].

Поликапролактон – полимер, обладающий малой скоростью гидролиза эфирной связи. Продукты гидролиза поликапролактона утилизируются макрофагами и глиальными клетками с возможным возникновением воспалительной реакции. Однако в настоящее время существует ряд экспериментальных работ, доказывающих пригодность поликапролактона в качестве основы для создания сосудистых графтов [5, 6, 7].

При этом в случае заселения внутренней поверхности графта функционально активными клетками (мультипотентными мезенхимальными стромальными или эндотелиальными) необходимо иметь четкую уверенность, что культивирование подобных клеточных типов не повлияет на скорость биодеградации сополимерного каркаса. Вместе с тем различные типы клеток обладают специфическими функциональными свойствами и в процессе своей жизнедеятельности синтезируют массу биоактивных веществ, способных оказывать влияние на некоторые характеристики полимерных конструкций.

Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК) способны секретировать как компоненты внеклеточного матрикса (фибронектин, коллаген, протеогликаны, ламинин) [3, 9, 10], так и комплекс цитокинов с противовоспалительным и антиапоптотическим действием и хемокинов, участвующих в поддержании гемопоэза (ИЛ1, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ11, факторы роста стволовых клеток и гепатоцитов, макрофагальный, сосудисто-эндотелиальный, гранулоцитарно-макрофагальный) [2, 8, 9]. Известен также хоуминг-эффект ММСК, реализующийся через выработку цитокина SDF-1 [10] .

Взаимодействие в системе «функционально активная клетка – клеточный носитель» реализуется через иммунологические механизмы внутри организма. Метаболизм клетки способен вносить серьезные изменения в процессы резорбции клеточного носителя. Однако, несмотря на широкий интерес к биодеградируемым полимерам, вопрос влияния функционально активных клеточных типов на скорость резорбции полимеров остается до конца неизученным.

Цель исследования

Изучить влияние мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга на скорость биодеградации сополимерных композиций из полиоксиалканоатов и поликапролактона, потенциально пригодных для создания гибридного сосудистого графта.

Материалы и методы

Двухмерные матриксы в виде пленок получали методом полива растворов полимеров в хлороформе на обезжиренную поверхность стекла. Использовали пленочные матриксы (ПМ) следующего состава: ПМ № 1 – композиция 5 % полигидроксибутирата с гидроксивалератом (ПГБВ) ММ 2307кДа (производитель – Институт биохимии и физиологии им. Г. К. Скрябина СО РАН (г. Пущино, Московская область) и 10 % поликапролактон (PCL) ММ 80000кДа (Sigma, США); ПМ № 2 – композиция 7,5 % ПГБВ и 10 % PCL. Культуру ММСК КМ получали путем выделения костного мозга бедренных костей крыс линии Wistar. Культивирование клеток проводили при 37 °С и 5 % CO_2 в среде DMEM, содержащей 1 % HEPES буфера, 10 % эмбриональной бычьей сыворотки, 1 % L-глутамина, 100 ед/мл пенициллина, 0,1 мкг/мл стрептомицина, 0,1 мкг/мл амфотерицина В. Фенотип каждого пассажа определяли методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител CD90, CD45, CD106 и CD11b, меченных флуорохромами. Жизнеспособность клеток до и после культивирования на сополимерных пленках оценивали путем окрашивания 0,1 %-ным раствором трипанового синего. ММСК КМ 4 пассажа высевали на матрицы, расположенные в 6-луночных культуральных планшетах, в концентрации $4{,}1 \times 10^5$ на лунку и культивировали в течение 7 дней. За сутки до окончания культивирования в две контрольные лунки с ПМ № 1 и № 2 добавляли флуорохром PKH26 с последующим подсчетом меченных ММСК КМ, видимых в десяти полях зрения микроскопа, усредненных и пересчитанных на единицу площади в 1 мм^2. Матриксы с клетками (опыт) и без них (контроль) имплантировали подкожно 36 крысам линии Wistar. Вывод животных из эксперимента с оценкой гистологической картины осуществляли ежемесячно вплоть до 6 месяцев.

Экспрессию VEGF в тканях, окружающих имплантированные матриксы с клетками, оценивали с помощью иммунофлуоресцентного окрашивания замороженных срезов (толщина 14 мкм). Срезы предварительно фиксировали ацетоном. Окрашивание осуществляли поликлональными антителами кролика к VEGF крысы. В качестве вторичных антител использовали ослиные антитела против иммуноглобулинов кролика, конъюгированные с FITC (Millipore, США). Полученные препараты анализировали при помощи флюоресцентного микроскопа «Axio Imager. A1» (Carl Zeiss, Германия).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы Statistica 6.0. При всех видах статистического анализа учитывался уровень статистической значимости 95 % ($p < 0{,}05$).

Результаты

Перед культивированием на матриксах количество жизнеспособных ММСК КМ 4 пассажа составило 99,6 %. При этом 89,3 % были CD 90^{+}, 45^{-}, 106^{-}, $11b^{-}$, что соответствовало фенотипу ММСК. Количество клеток на ПМ № 1 и ПМ № 2 через 7 дней культивирования соответствовало 361,3 ± 7,7 и 404,8 ± 5,5 кл/мм^2 (жизнеспособных – 93,8 и 96,0 % соответственно).

Выявлено, что воспалительная реакция в тканях вокруг сополимерных матриксов № 1 и № 2 без клеток однотипна, проявлялась в виде умеренной и очаговой лимфогистиоцитарной инфильтрации и сохранялась в течение месяца. Однако частота встречаемости воспалительной реакции в тканях вокруг ПМ № 1 в 2 раза превосходила таковую в случае с ПМ № 2 (66,7 против 33,3 %; $p < 0,05$). Следовательно, биосовместимость матриксов in vivo выше у образцов, содержащих в своем составе 7,5 % ПГБВ.

Однако обнаружено, что распад образцов с 7,5 % содержанием ПГБВ начался уже через месяц после имплантации (рис. 1), о чем свидетельствовало появление многокамерных фиброзных капсул с расположенным внутри полимером и образование внутри капсул фиброзно-коллагеновых перемычек, подтверждавших наличие изъязвлений на поверхности пленочных матриксов. При этом образцы с 5 % включением ПГБВ начали медленно деградировать лишь через 3 месяца после подкожной имплантации, на что указывало появление многокамерной тонкостенной полости, в которой располагался матрикс, и отсутствие внутри полости фиброзно-коллагеновых перемычек.

При изучении частоты воспалительной реакции со стороны окружающих тканей при имплантации матриксов № 1 и № 2 с ММСК КМ выявлено, что воспалительные изменения в тканях нивелировались в 2 раза быстрее, чем вокруг образцов без клеток (14 дней против месяца, $p < 0,05$), что косвенно подтверждает противовоспалительное влияние ММСК КМ.

Известно, что резорбция полиоксиалканоатов и поликапролактона in vivo происходит с привлечением клеток моноцитарно-макрофагальной системы. В нашем эксперименте сокращение продолжительности воспалительной реакции в тканях вокруг ПМ № 1 и № 2 с ММСК КМ на своей поверхности привело к отсрочке начала деградации матриксов на месяц (рис. 1).

Так, биодеградация ПМ № 2 (с 7,5 % включением ПГБВ) с клетками началась через 2 месяца после подкожной имплантации, тогда как признаки резорбции подобного матрикса без клеток отмечены уже через месяц после подкожной имплантации. Медленная деградация ПМ № 1 (с 5 % включением ПГБВ) с ММСК КМ началась через 4 месяца, тогда как подобный же бесклеточный матрикс начал резорбироваться к окончанию 3-го месяца подкожной имплантации. Таким образом, увеличение доли ПГБВ в сополимерных композициях вело к ускорению их распада, а присутствие ММСК КМ на поверхности матриксов задерживало биодеградацию на месяц, снижая выраженность воспалительной реакции окружающих тканей и, как следствие, ограничивая привлечение клеток моноцитарно-макрофагальной системы, ответственных за осуществление распада биополимеров in vivo.

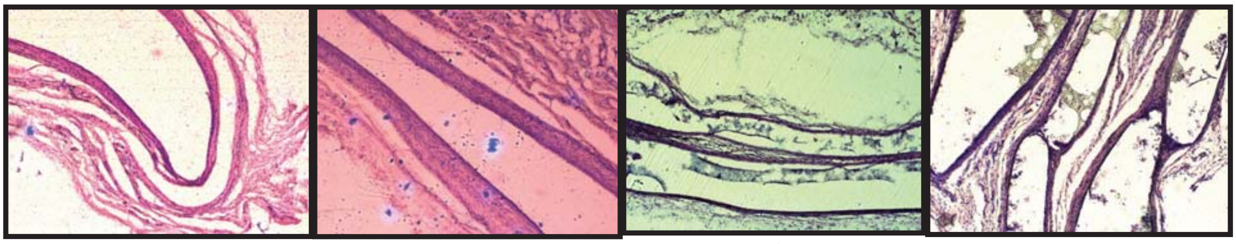
Известно, что лишь жизнеспособный клеточный пул способен оказывать на окружающие ткани полноценный паракринный эффект. Косвенным отображением жизнеспособности и длительности пребывания ММСК КМ на матриксах является определение в тканях, окружающих матриксы с клетками, сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), выделяемого ММСК. Нами отмечено, что максимальная экспрессия данного ростового фактора наблюдалась в течение первого месяца подкожной имплантации матриксов с клетками с заметным снижением в последующие периоды (рис. 2). При этом макроскопически над зоной матриксов, содержащих ММСК КМ, отмечалось полнокровие сосудов подкожной жировой клетчатки. К концу 4-го месяца достоверной разницы в окрашивании флуоресцентным красителем на VEGF тканей вокруг клеточных и бесклеточных матриксов не зафиксировано.

Обсуждение

Таким образом, выбранные композиции долевого соотношения ПГБВ и PCL для изготовления клеточных матриксов продемонстрировали высокую

ПМ № 1 — **ПМ № 2**

Без ММСК КМ — **С ММСК КМ** — **Без ММСК КМ** — **С ММСК КМ**



Через 3 месяца — **Через 4 месяца** — **Через 1 месяц** — **Через 2 месяца**

Рис. 1. Начало биорезорбции матриксов с ММСК КМ и без клеток после подкожной имплантации (ув. х 100; окраска гематоксилин-эозином)

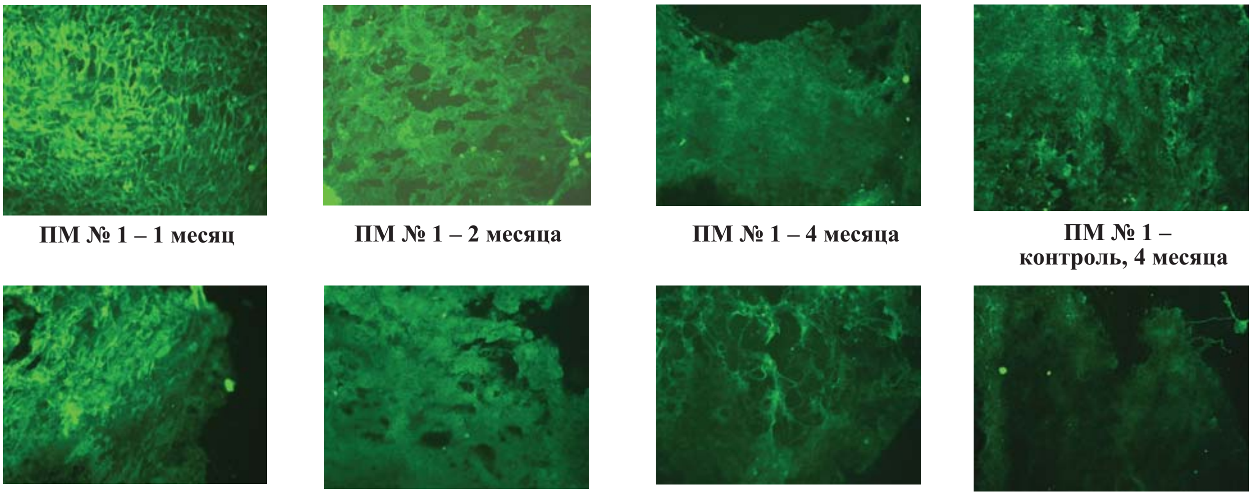


Рис. 2. Внутритканевая экспрессия VEGF вокруг пленочных матриксов с ММСК КМ в сравнении с контролем (матриксы без клеток) в различные временные интервалы подкожной имплантации (ув. х 200)

биосовместимость in vitro (клеточная адгезия) и in vivo (реакция окружающих тканей) и пригодны для создания сополимерного каркаса гибридного сосудистого графта. Увеличение доли ПГБВ в сополимерных композициях приводило к ускорению их распада, что нежелательно, однако резорбция матриксов на основе 7,5 % ПГБВ и 10 % PCL отмечена только микроскопически. Присутствие ММСК КМ на поверхности ПМ № 1 и № 2 задерживало биодеградацию, снижая воспалительную реакцию окружающих тканей на имплантацию матриксов и привлечение клеток моноцитарно-макрофагальной системы, ответственных за осуществление распада биополимеров in vivo. Данный факт может нивелировать минусы, связанные с включением в сополимерную композицию большей доли полиоксиалканоатов, значительно повысить биологическую инертность и, как следствие, проходимость будущего сосудистого графта.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Шишацкая Е. И.* Клеточные матриксы из резорбируемых полигидроксиалканоатов // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2007. Т. II, № 2. С. 68–72.

2. Characterization of nonexpanded mesenchymal progenitor cells from normal adult human bone marrow / N. Boiret [et al.] // Exp. Hematol. 2005. Vol. 33. P. 219–225.

3. *Devine S. M., Hoffman R.* Role of mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation // Curr. Opin. Hematol. 2000. Vol. 7. P. 358–363.

4. Fabrication and characterization of six electrospun poly(alpha-hydroxy ester) based fibrous scaffolds for tissue engineering / W. J. Li [et al.] // Acta Biomaterialia. 2006. № 2. P. 377–385.

5. Factorial design optimization and in vivo feasibility of poly(e-caprolactone)-micro- and nanofiber-based small diameter vascular grafts / B. Nottelet [et al.] // J. of Biomedical Materials Research. 2008. Part A. P. 865–875.

6. In vitro and in vivo degradation of non-woven materials made of poly(e-caprolactone) nanofibers prepared by electrospinningunder different conditions / N. Bolgen [et al.] // J. Biomater. Scin. Polym. Ed. 2005. № 16. P. 1537–1555.

7. *Shin'oka T., Imai Y., Ikada Y.* Transplantation of a Tissue-Engineered Pulmonary Artery // N. Engl. J. Med. 2001. T. 344. P. 532–533.

8. *Siegel G., Shaffer R., Dazzi F.* The immunosupressive properties of mesenchymal stem cells // Transplantation. 2009. Vol. 87, № 9. P. 45–49.

9. The role of mesenchymal stem cells in haemopoiesis / F. Dazzi [et al.] // Blood Rev. 2006. Vol. 20. P. 161–171.

10. The T-box transcription factor Brachury mediates cartilage development in mesenchymal stem cell line C3H10T1/2 / A. Hoffman [et al.] // J. Cell. Sci. 2002. Vol. 115. P. 769–781.

11. *Webb A. R., Yang J., Ameer G. A.* Biodegradable polyester elastomers in tissue engineering // Expert Opin. Biol. Ther. 2004. Vol. 4(6). P. 801–812.

УДК: 616-092.9:599.323.4:616.12-005.4-089.811:577.115

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КАРДИОПРОТЕКТИВНОГО ДОЗОЗАВИСИМОГО ВЛИЯНИЯ ЭМОКСИПИНА В ЛИПОСОМАЛЬНОЙ И СВОБОДНОЙ ФОРМАХ НА ИШЕМИЗИРОВАННЫЙ И РЕПЕРФУЗИРУЕМЫЙ МИОКАРД НА МОДЕЛИ ИЗОЛИРОВАННОГО СЕРДЦА КРЫСЫ

Я. Г. ТОРОПОВА, Л. В. АНТОНОВА, Р. А. МУХАМАДИЯРОВ, М. В. БОГДАНОВ, А. С. ГОЛОВКИН

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Кемерово, Россия

Цель. Исследование кардиопротективного дозозависимого влияния эмоксипина в липосомальной форме и «свободного» эмоксипина на кардиомиоциты изолированного ишемизированного сердца крысы в период реперфузии.

Материалы и методы. В экспериментах на изолированном перфузируемом сердце крысы изучали влияние липосом, содержащих в своем составе различные концентрации (0,25 и 0,1 мг/мл) эмоксипина, на кардиомиоциты изолированного сердца, подвергшегося тотальной нормотермической ишемии и реперфузии. Оценивали уровень миокардиальных маркеров в оттекающем от сердца перфузате и морфологическую картину миокарда, окрашенного методом TUNEL.

Результаты. Полученные результаты свидетельствуют о том, что меньшие концентрации эмоксипина (0,1 мг/мл) в составе липосом обеспечивают максимальное снижение степени повреждения сарколеммы кардиомиоцитов в ишемизированном миокарде в период реперфузии.

Ключевые слова: липосомы, изолированное сердце, ишемия, реперфузия, эмоксипин.

COMPARING CARDIOPROTECTIVE DOSE-DEPENDENT EFFECTOF LIPOSOMAL AND FREE EMOXIPINE ON ISCHEMIZED AND REPERFUSED MYOCARDIUM IN A MODEL OF ISOLATED RAT HEART

Y. G. TOROPOVA, L. V. ANTONOVA, R. A. MUKHAMADIYAROV, M. V. BOGDANOV, A. S. GOLOVKIN

Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases» under the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo, Russia

Purpose. The purpose of the study was to compare cardioprotective dose-dependent effects of liposomal and free emoxipine on cardiomyocytes in an isolated ischemized rat heart during reperfusion.

Materials and methods. In the experiments on the isolated perfused rat heart the effects of liposomes containing different concentrations (0,25 and 0,1 mg/mL) of emoxipine on cardiomyocytes of the isolated heart after total normothermic ischemia and reperfusion were evaluated. The level of cardiac enzymes in the outflowing perfusate and the morphology of the TUNEL-stained myocardium were assessed.

Results. The obtained results showed that less liposomal emoxipine concentrations (0,1 mg/mL) led to the maximum decrease in reperfusion-induced myocyte sarcolemma injury in the ischemized myocardium during reperfusion.

Key words: liposomes, isolated heart, ischemia, reperfusion, emoxipine.

Введение

Широкое внедрение в кардиологическую практику методов трансплантации и увеличение числа оперативных вмешательств на сердце в условиях искусственного кровообращения обусловливает необходимость поиска новых кардиопротекторных препаратов, способных эффективно повышать толерантность клеток миокарда к повреждающему действию ишемии и реперфузии.

Возможным подходом к решению данной проблемы является использование антиоксидантов, способных предотвращать повреждение и деструкцию липидов в мембранных структурах кардиомиоцитов, оказывая тем самым кардиопротективный эффект [10]. Одним из представителей антиоксидантов является препарат эмоксипин (производное 3-оксипиридинов), разрешенный к использованию в кардиологической практике при остром инфаркте миокарда, для профилактики синдрома реперфузии и при нестабильной стенокардии [5]. Эмоксипин обладает широким спектром биологического действия и выраженной антиоксидантной активностью, подтвержденной рядом научных работ [2, 7, 8]. В качестве возможного способа его использования можно рассматривать целенаправленную доставку антиоксиданта в виде липосомальной формы к очагам, пораженным в результате ишемии-реперфузии [6, 11]. Известно, что липосомальные системы доставки фармакологических агентов могут обусловливать фармакологическое преимущество перед свободными формами лекарств [4]. К тому же липиды, входящие в состав липосом, могут замещать поврежденные в результате ишемии и реперфузии эссенциальные фосфолипиды мембран, оказывая тем самым протективный эффект [3]. Доказано, что включение лекарственного вещества в состав липосом позволяет увеличить его биодоступность, которая способствует снижению дозы препарата с сохранением его терапевтического эффекта [4, 12].

Цель исследования

Провести сравнительное исследование кардиопротективного дозозависимого влияния эмоксипина в липосомальной форме и «свободного» эмоксипина на кардиомиоциты изолированного ишемизированного сердца крысы в период реперфузии.

Материал и методы исследования

Приготовление липосом

Липосомы получали методом экструзии (экструдер Lipex Biomembranes Inc., Канада) из лецитин-холестериновой взвеси с использованием поликарбонатных фильтров (Costar) с диаметром пор 50 нм. Молярное отношение яичного лецитина и холестерина в липосомах составило 7 : 5. Эмоксипин в виде водного раствора добавляли на этапе гидратации липидной пленки при получении мультиламелярных везикул. Перед использованием липосомы разбавляли физиологическим раствором до необходимой концентрации.

Перфузия изолированного сердца

Исследование проводили на изолированных сердцах крыс-самцов Wistar с массой тела 350 ± 20 г с учетом требований и принципов гуманного обращения с экспериментальными животными [1]. Все эксперименты проводились в осенне-зимний период с целью исключения влияния сезонных колебаний на устойчивость сердца к повреждающему действию ишемии-реперфузии.

Сердца извлекали у животных под этаминаловым наркозом (45 мг/кг) и помещали в «ледяной» (2–4 °C) раствор Кребса – Хензеляйта следующего состава (мМ): NaCl – 118,0; KCl – 4,7; $MgSO_4$ – 1,2; KH_2PO_4 – 1,2; $CaCl_2$ – 2,0; глюкоза – 5,5; $NaHCO_3$ – 25,0. Уровень pH раствора в ходе всего эксперимента составлял 7,4. После прекращения спонтанных сокращений выделяли аорту и отделяли соединительную ткань. Затем аорту канюлировали и производили перфузию сердца методом Langendorff по открытому контуру в течение 20 мин раствором Кребса – Хензеляйта, насыщенным карбогеном (95 % O_2 + 5 % CO_2) при 37 °C и при давлении 80 см водного столба. Далее сердца подвергали 30-минутной нормотермической тотальной ишемии, во время которой осуществляли гипоперфузию изучаемыми фармакологическими агентами со скоростью 0,1 мл/мин. Сердца опытных групп перфузировали липосомами, содержащими 0,25 мг/мл (ЭМЛ) и 0,1 мг/мл (ЭМЛ1) эмоксипина, и эмоксипином в свободной форме (ЭМС) в концентрации 0,25 мг/мл. В контрольных группах гипоперфузию осуществляли физиологическим раствором (ФР) и «пустыми» липосомами (ПЛ). Конечная концентрация липосом в среде для гипоперфузии составила 10 мг/л в пересчете на липиды. После ишемии возобновляли перфузию по Langendorff. Реперфузионный период составлял 30 минут.

На 10-й минуте до ишемии и на 15-й минуте после производили забор оттекающего от сердца перфузата для биохимических исследований.

Степень повреждения кардиомиоцитов оценивали по содержанию в оттекающем от сердца перфузате следующих миокардиальных маркеров: аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы МБ фракции (КФК-МБ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

Активность ферментативных маркеров в перфузате оценивали методом ферментативной кинетики и выражали в международных единицах в литре (МЕ/л). Определение активности проводили на автоматическом биохимическом анализаторе SAPPHIRE-400 (Россия) с использованием реактивов фирмы Диакон-ДС, Россия (для ЛДГ и АСТ), и DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Germany (для КФК-МБ).

Исследование апоптоза кардиомиоцитов проводилось путём постановки на гистологических срезах миокарда реакции TUNEL (Terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick-end labeling) с использованием стандартного набора реактивов Millipore (USA), позволяющей выявлять в ядрах клеток наличие фрагментированной ДНК. Визуализацию осуществляли с помощью микроскопа AXIO Imager.A1 с программным обеспечением AXIO Vision. Изучение микропрепаратов проводили в 20 произвольных выбранных полях зрения по каждому препарату при увеличении 200^x.

Критериями оценки кардиопротективного эффекта изучаемых фармакологических агентов служили уровень ферментативных маркеров в оттекающем от сердца перфузате и морфологическая характеристика кардиомиоцитов на момент окончания реперфузии.

Статистическая обработка результатов

Анализ полученных данных производился с помощью пакетов программы Statistica 6.0. Рассчи-

Таблица 1

Уровни миокардиальных маркеров в группах ФР, ПЛ, ЭМЛ, ЭМС и ЭМЛ1

Показатель		Группы (Me (25–75 %))				
		ФР (n=8)	ПЛ (n=8)	ЭМЛ (n=8)	ЭМС (n=8)	ЭМЛ1 (n=8)
ААСТ, МЕ/л	Исх.	25,0 (18,0–30,0)				
	РРП	408,0 (391,5–415,0)	221,5* (209,0–246,5)	499,0$^{*/**/\#/\wedge}$ (489,5–503,5)	280,0$^{*/**/\#}$ (276,0–295,5)	198,0$^{*/**/\wedge}$ (160,0–216,0)
ККФК-МБ, МЕ/л	Исх.	95,0 (93,0–119,0)				
	РРП	740,0 (679,0–793,0)	309,0* (297,0–338,0)	693,0$^{**/\#/\wedge}$ (680,0–700,0)	409,0$^{*/**/\#}$ (390,0–451,0)	285,0$^{*/**/\wedge}$ (268,0–308,0)
ЛЛДГ, МЕ/л	Исх.	254,0 (210,0–285,0)				
	РРП	1683,5** (1592,0–1777,5)	888,5* (829,5–934,0)	1145,0$^{*/**/\#/\wedge}$ (983,5–1200,0)	934,0$^{*/\#}$ (834,5–982,5)	809,0$^{*/**/\wedge}$ (759,0–851,0)

Примечания: Исх. – исходные показатели; РП15 – 15-я минута реперфузии; * p < 0,05 по сравнению с ФР; ** p < 0,05 по сравнению ПЛ; $^{\#}$ p < 0,05 между группами ЭМЛ и ЭМС; ^ p < 0,05 между группами ЭМЛ и ЭМЛ1.

тывали медиану и квартили (Me (25–75 %)). Для проверки гипотезы о равенстве законов распределений использовали критерий Манна – Уитни. Статистически значимыми считались различия при p < 0,05.

Результаты и обсуждение

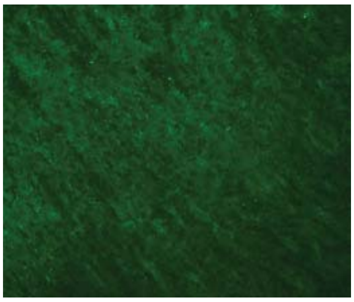
Исходно уровни определяемых индикаторов цитолиза клеток миокарда между исследуемыми группами статистически не различались (p > 0,05) (табл. 1). После тотальной 30-минутной нормотермической ишемии и последующего возобновления коронарной циркуляции в сердцах группы ФР отмечалось выраженное повреждение сарколеммы кардиомиоцитов. Доказательством тому служило значительное увеличение активности ЛДГ (в 6 раз) и КФК-МБ (в 7 раз) по отношению к исходным значениям.

Параллельное исследование микропрепаратов миокарда этой группы, окрашенных методом TUNEL, подтвердило выраженное повреждение клеток. TUNEL-позитивными считали клетки с окрашенным флуоресцентным красителем ядром. Для дифференцировки некротизированных клеток от клеток в состоянии апоптоза руководствовались следующими критериями: за признаки некроза принимали кариопикноз (сморщивание и конденсация хроматина), кариорексис (распад на глыбки) и кариолизис (растворение), тогда как к критериям апоптоза относили неоднородность структуры хроматина и четкость контуров ядра. Так, на микрофотоснимках миокарда группы ФР во всех полях зрения структура кардиомиоцитов не визуализировалась, отмечалась фрагментация клеток и деградация их ядер (рис. 1A). Миокард выглядел разволокненным за счет выраженной дискомплексации миофибрилл и значительного расширения межклеточных пространств. По-видимому, тотальная нормотермическая 30-минутная ишемия и последующая реперфузия оказали значительное повреждающее действие на миокард, не позволявшее визуализировать гистологическую структуру миокарда с помощью TUNEL-метода.

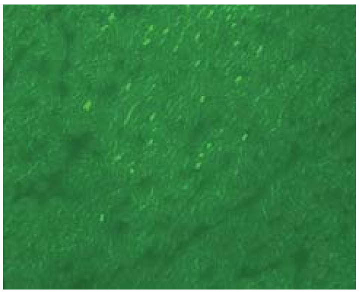
В то же время гипоперфузия ПЛ, ЭМЛ и ЭМС обеспечивала существенное снижение повреждающих влияний ишемии и реперфузии на кардиомиоциты. Об этом свидетельствовали более низкие показатели активности ферментов-маркеров повреждения миокарда в этих группах по сравнению с ФР (p < 0,05) (табл. 1).

В группе ЭМЛ уровень миокардиальных маркеров в реперфузионный период был достоверно ниже (p < 0,05), чем в группе ФР, однако достоверно выше (p < 0,05), чем в группах ПЛ и ЭМС. Так, в группе ЭМЛ в реперфузионный период уровень КФК МБ составил 693,0 (680,0–700,0) МЕ/л, в то время как в группах ПЛ и ЭМС этот показатель оказался 309,0 (297,0–338,0) МЕ/л и 409,0 (390,0–451,0) МЕ/л соответственно. Аналогичная тенденция отмечалась и в отношении остальных исследуемых маркеров (показатели ЛДГ и АСТ в группе ЭМЛ были выше в 1,2 и 1,8 раз соответственно по сравнению с ЭМС) (p < 0,05).

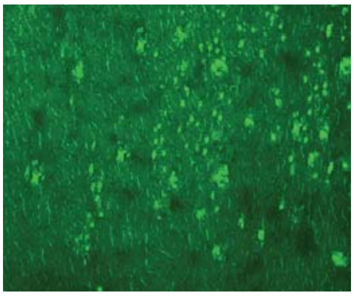
Результаты TUNEL-анализа миокарда групп ПЛ, ЭМЛ и ЭМС также свидетельствовали о меньшей степени повреждения кардиомиоцитов этих групп по сравнению с группой ФР. На микропрепаратах группы ПЛ в каждом поле зрения детектировались только единичные апоптотически измененные ядра кардиомиоцитов (рис. 1B). Признаков некроза в препаратах этой группы не отмечено. В то же время в группах ЭМЛ и ЭМС наблюдались как признаки некроза, так и признаки апоптотической гибели кардиомиоцитов. Однако между этими группами были выявлены существенные различия в количестве и структуре ядер TUNEL-позитивных клеток. Так, в группе ЭМС по сравнению с ЭМЛ апоптотически измененные кар-



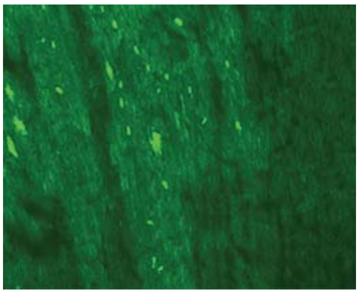
A. TUNEL-метод, 200^{x}
Ткань миокарда крысы Группа ФР



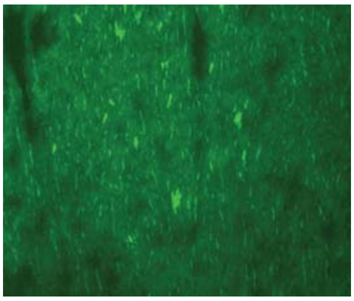
B. TUNEL-метод, 200^{x}
Ткань миокарда крысы Группа ПЛ



C. TUNEL-метод, 200^{x}
Ткань миокарда крысы. Группа ЭМЛ



D. TUNEL-метод, 200^{x}
Ткань миокарда крысы. Группа ЭМС



E. TUNEL-метод, 200^{x}
Ткань миокарда крысы. Группа ЭМЛ1

Рис. 1. Ткань миокарда крысы групп ФР, ЭМЛ, ЭМЛ1 и ЭМС, окрашенного методом TUNEL (ув. x 200)

диомиоциты преобладали над клетками, подвергшимися некротической гибели (рис. 1C, D).

Таким образом, по данным морфологического и биохимического исследования, гипоперфузия ЭМЛ и ЭМС способствовала снижению степени повреждения кардиомиоцитов в условиях глобальной нормотермической ишемии и последующей реперфузии. При этом ЭМС проявлял более выраженный «защитный» эффект при условии равных дозировок антиоксиданта.

Менее выраженное кардиопротективное действие ЭМЛ по сравнению с ЭМС можно объяснить следующим образом. Включение эмоксипина в состав липосом способствовало увеличению биодоступности антиоксиданта за счет его направленного транспорта к поврежденным в результате ишемии и реперфузии участкам миокарда [6]. Это привело к увеличению концентрации эмоксипина в кардиомиоцитах, что, в свою очередь, могло создать условия для проявления им прооксидантного эффекта, подробно описанного в литературе [2].

На наличие незначительного прооксидантного эффекта ЭМЛ в отношении постишемического миокарда указывает более высокий реперфузионный выброс миокардиальных маркеров по сравнению с ПЛ и ЭМС. Возможной причиной этого может являться инверсия антиоксидантного действия эмоксипина при увеличении его дозировки [9]. По данным литературы, эмоксипин, подобно большинству антиоксидантов, в высоких концентрациях может являться дополнительным источником свободных радикалов, оказывая парадоксальный прооксидантный эффект [2].

На следующем этапе исследования была проведена серия экспериментов, в которой в качестве исследуемого фармакологического агента использовались липосомы с меньшей концентрацией эмоксипина (0,1 мг/мл) (ЭМЛ1).

Было отмечено, что при снижении концентрации эмоксипина в составе липосом (ЭМЛ1) наблюдалось статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение реперфузионного выброса ЛДГ, КФК-МБ и АСТ по сравнению с группами ЭМЛ, ЭМС и ПЛ (табл. 1).

Так, активность ЛДГ в группе ЭМЛ1 составила 809,0 (759,0–851,0) МЕ/л, в то время как в группе ЭМЛ этот показатель оказался в 1,4 раза выше (1145,0 (983,5–1200,0) МЕ/л). Аналогичная тенденция в этих группах наблюдалась и в отношении АСТ и КФК-МБ (эти показатели в группе ЭМЛ были выше в 2,5 раза по сравнению с ЭМЛ1). Кроме того, в группе ЭМЛ1 наблюдался более низкий реперфузионный выброс КФК-МБ, ЛДГ и АСТ по сравнению с группой ЭМС ($p < 0,05$).

Морфологическая картина миокарда группы ЭМЛ1, окрашенного методом TUNEL, существенно не отличалась от группы ЭМС. На микропрепаратах этой группы регистрировались как признаки некроза, так и признаки апоптоза кардиомиоцитов (рис. 1E). При этом в группе ЭМЛ1 по сравнению с ЭМЛ кардиомиоциты, подвергшиеся апоптозу, также преобладали над клетками, подвергшимися некротической гибели (рис. 1C, E).

Таким образом, результаты биохимического и морфологического исследований ишемизированного и реперфузируемого миокарда группы ЭМЛ1 указывают на выраженный протективный эффект низких концентраций «липосомального» эмоксипина (0,1 мг/мл) в отношении кардиомиоцитов.

На основании полученных в ходе эксперимента результатов можно предполагать, что снижение концентрации эмоксипина в липосомах до 0,1 мг/мл способствовало проявлению им выраженного антиоксидантного эффекта в отношении кардиомиоцитов. При этом эффект, вероятно, обусловлен суммацией антиоксидантного влияния низких концентраций эмоксипина, включенного в состав липосом, и защитного эффекта их липидной фазы.

Выводы

1. Гипоперфузия в период ишемии липосомами, содержащими эмоксипин, и эмоксипином в свободной форме обеспечивает снижение ишемического и реперфузионного повреждения кардиомиоцитов.

2. Меньшие концентрации эмоксипина в липосомах (0,1 мг/мл) способствуют более выраженному снижению степени повреждения кардиомиоцитов по сравнению с 0,25 мг/мл эмоксипина в свободной форме и в составе липосом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абдрашитова Э. Х., Зайцев Т. И., Комаровская Т. П.* Стандартизация лабораторных животных по состоянию здоровья // Ланималогия. 1993. № 1. С. 7–12.

2. Влияние изменения метаболического и антиоксидантного статуса миокарда на выраженность его ишемического и реперфузионного повреждения / А. В. Сыренский [и др.] // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 2008. Т. 94, № 10. С. 1171–1180.

3. *Ипатова О. М.* Фосфоглив: механизм действия и применение в клинике / под ред. А. И. Арчакова. М.: Изд. ГУ НИИ биомедицинской химии РАМН, 2005. 318 с.

4. Липосомы в биологических системах: пер. с англ. / под ред. Г. Грегориадиса, А. Аллисона. М.: Медицина, 1983. 384 с.

5. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства. М.: Изд-во «Новая Волна», 2000. 608 с.

6. Сейфулла Р. Д. Фармакология липосомальных препаратов (в эксперименте и клинике). М.: Глобус Континенталь, 2010. 241 с.

7. *Смирнов Л. Д., Дюмаев К. М.* Молекулярные механизмы действия и актуальные направления медико-биологического применения эмоксипина и мексидола // Бюл. ВНЦБАВ. 1992. С. 9–13.

8. Сравнительная эффективность эмоксипина и оксибутирата натрия при экспериментальной ишемии миокарда / С. А. Афанасьев [и др.] // Эксперим. и клиническая фармакология. 1994. Т. 57, № 4. С. 26–29.

9. Эмоксипин при реперфузии ишемического миокарда у собак: влияние на размер инфаркта и креатинкиназную активность плазмы крови / Е. А. Конорев [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1990. Т. 110, № 9. С. 252–254.

10. Antioxidant treatment prevents cardiac protein oxidation after ischemia-reperfusion and improves myocardial function and coronary perfusion in senescent hearts / S. Besse [et al.] // J. Physiol. Pharmacol. 2006. Dec. 57(4). P. 541–52.

11. In vitro evaluation of the antioxidant activity of liposomal flavonols by the HRP-H_2O_2-luminol system / A. P. Landi-Librandi [et al.] // J. Microencapsul. 2011. Vol. 28, № 4. P. 258–67.

12. *Zacharias E.* Suntres. Liposomal Antioxidants for Protection against Oxidant-Induced Damage // J. Toxicol. 2011.Vol. 2011. P. 16.

УДК 614; 616.1

ИНТЕГРАЦИЯ ИННОВАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ УПРАВЛЕНИЯ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБОЙ

Г. В. АРТАМОНОВА[1], Д. В. КРЮЧКОВ[1], С. А. МАКАРОВ[1],
Г. В. МОИСЕЕНКОВ[1], О. В. КУЩ[2], В. Ю. ХЕРАСКОВ[2], Л. С. БАРБАРАШ[1]

[1] ***Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Кемерово, Россия***

[2] ***Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Кемеровский кардиологический диспансер», Кемерово, Россия***

Цель. Улучшение демографической ситуации в Кемеровской области путём разработки и внедрения инновационных клинико-организационных подходов в деятельности кардиологической службы.

Материалы и методы. Системный и ситуационный анализ, комплексный подход, моделирование.

Результаты. Неблагоприятная демографическая ситуация в экономически развитом промышленном регионе (Кемеровская область) обусловлена преимущественно высокой смертностью населения от болезней системы кровообращения (БСК). Важная роль отводится системе оказания специализированной медицинской помощи, в частности обеспечению преемственности в профилактике, лечении и реабилитации пациентов с БСК; тесному взаимодействию врачей первичного звена (терапевт, хирург) и специализированных учреждений (кардиолог, кардиохирург); созданию условий для внедрения научно обоснованных современных клинических подходов в практику. Более двух десятилетий в Кемерове формировалась интеграционная модель кардиологической службы, основанная на технологии «замкнутого цикла» с участием учреждений здравоохранения муниципального и федерального уровней, медицинской науки и образования.

Выводы. Внедрение концепции общей идеологии позволило повысить доступность специализированной высокотехнологичной медицинской помощи для населения, рационально использовать ресурсы здравоохранения, развивать креативную кардиологию и транслировать результаты фундаментальных научных исследований в практику, что повлияло на улучшение демографической ситуации в регионе. В 2010 году по сравнению с 2005 годом смертность от БСК в трудоспособном возрасте в Кузбассе уменьшилась на 33,7 %.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, инновационные клинико-организационные подходы оказания специализированной помощи, медицинская демография.

INTEGRATION OF INNOVATIVE TECHNOLOGIES OF MANAGEMENT BY CARDIOLOGICAL SERVICE

G. V. ARTAMONOVA[1], D. V. KRUCHKOV[1], S. A. MAKAROV[1],
G. V. MOISEENKOV[1], O. V. KUSCH[2], V. Yu. HERASKOV[2], L. S. BARBARASH[1]

[1] ***Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», under the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo, Russia***

[2] ***Municipal Budgetary Institution «Kemerovo Cardiology Dispensary», Kemerovo, Russia***

Purpose. Improvement of a demographic situation in the Kemerovo region by development and introduction of innovative kliniko-organizational approaches in activity of cardiological service.

Materials and methods. System and situation analysis, comprehensive approach, modeling.

Results. The adverse demographic situation in economically developed industrial region of the Siberian federal District of (Kemerovo region) is caused by mainly high mortality of the population from diseases of system of blood circulation (DSBC). Among operated factors the important role is allocated for system of rendering of specialized medical care, in particular: to ensuring continuity in prevention, treatment and rehabilitation of patients with DSBC; to close interaction of doctors of primary link (therapist, surgeon) and specialized institutions (cardiologist, кардиохирург); to creation of conditions for introduction of scientific and reasonable modern clinical approaches in practice. More than two decades in g Kemerovo the integration model of cardiological service based on technology of «the closed cycle» with participation of establishments of health care of municipal and federal levels, medical science and education was formed.

Conclusions. Availability of specialized hi-tech medical care to the population allowed to increase introduction of the concept of the general ideology, it is rational to use health care resources, to develop creative cardiology and to broadcast results of basic scientific researches in practice that affected improvement of a demographic situation in the region. In 2010 in comparison with 2005 mortality from DSBC at able-bodied age in Kuzbass decreased by 33,7 %.

Key words: cardiovascular diseases, innovative kliniko-organizational approaches of rendering of the specialized help, medical demography.

Во всём мире болезни системы кровообращения (БСК) остаются основной причиной смерти (около 50 %) населения, что следует рассматривать как прямую угрозу здоровью населения и экономике страны [8, 9, 12].

По данным Росстата, с 2000 по 2010 год общая смертность и смертность от БСК снизились соответственно на 7,2 и 4,8 %. При этом смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ) увеличилась на 5,3 и 9,8 % соответственно [14].

Неблагоприятная демографическая ситуация обусловлена комплексом факторов, среди которых социально-экономические, наследственные, природно-климатические, медицинские (система здравоохранения).

Научные принципы организации, задачи и функции кардиологической службы в стране были разработаны в 1960-е годы под руководством академика Е. И. Чазова и легли в основу приказов МЗ СССР (№ 890 от 1973 г., № 1038 от 1978 г., № 8 от 1989 г. и др.).

Социально-экономические преобразования в России в 80-х годах прошлого столетия затронули и систему здравоохранения. Широкое внедрение в практику передовых клинических методов диагностики и лечения требовало постоянной корректировки организационных принципов оказания помощи при заболеваниях сердца и сосудов.

В частности, были сформированы новые механизмы хозяйствования, введено медицинское страхование, стали создаваться и развиваться региональные модели организации медицинской помощи с учётом потребности населения и особенностей субъекта Российской Федерации (РФ). В последние десятилетия в РФ проводится серьезная модернизация порядка оказания медицинской помощи, реализуется государственная Программа, предполагающая совершенствование в каждом субъекте РФ системы лечения больных с острым коронарным синдромом (ОКС) путем создания сосудистых центров (Постановление Правительства РФ № 1012 от 29 декабря 2007 г.*)*.

Кемеровская область (КО) – это высокоурбанизированный регион (около 90 % городских жителей). В Сибирском федеральном округе (СФО) по численности населения область занимает второе место после Красноярского края. Здесь на небольшой территории сконцентрированы значимые для страны тяжёлые отрасли промышленности (угледобывающая, химическая, металлургическая). Комплекс природно-климатических факторов Сибири в сочетании с неблагоприятной экологической ситуацией создаёт особые социально-экономические условия, негативно влияющие на здоровье населения.

Средняя продолжительность жизни кузбассовцев по сравнению с Россией ниже в целом на 3,3 года. В структуре причин смертности населения 48 % приходится на БСК. В структуре заболеваемости системы кровообращения у взрослых на первом месте стоит артериальная гипертензия (АГ – 39,0 %), на втором – цереброваскулярные болезни (ЦВБ – 25,5 %), на третьем – ишемическая болезнь сердца (ИБС – 20,1 %). Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют, что частота встречаемости БСК у работников основных профессий Кузбасса зависит от тяжести и напряжённости их труда, наличия вредных химических и физических факторов. Так, установлено, что распространённость АГ у работающих колеблется от 35 до 57 % [11, 13].

Развитие кардиологической помощи в КО проходило до середины 90-х годов прошлого столетия. Однако высокая смертность населения от БСК заставляла искать нетрадиционные пути повышения качества оказания специализированной медицинской помощи.

В эти годы в Кемерове (административный центр КО) начинает развитие кардиохиругическая помощь в лечении БСК. Для повышения результативности кардиохирургии важным оказались не только уровень подготовки медицинских кадров и техническая обеспеченность лечебно-диагностического процесса, но и создание механизмов преемственности в работе кардиохирурга и кардиолога, территориальной поликлиники и специализированного стационара, развитие реабилитационной помощи в санаторных учреждениях. При этом финансовая и административная разобщённость учреждений здравоохранения в 90-е годы создавала существенные трудности такого рода взаимодействия [1].

Для устранения барьеров органами управления здравоохранения Кемерова было принято смелое управленческое решение об административном объединении всех кардиологов в структуре кардиологического диспансера. С этого времени в Кемерове начинает развитие уникальная для России система оказания помощи пациенту при БСК, названная как единая кардиологическая служба на основе организационной технологии «замкнутого цикла» [2].

Технология «замкнутого цикла» оказания медицинской помощи больным с БСК многоэтапная и включает амбулаторно-поликлинический, стационарный (кардиологический и кардиохирургический), санаторный этапы (рис. 1). Фундаментом модели является амбулаторно-поликлиническая кардиологическая служба города, основным учреждением – кардиологический диспансер.

Ключевым моментом в повышении результативности кардиологической службы выступают единые подходы к лечению пациента. С этой целью на базе Кемеровского кардиологического диспансера (ККД) открывается единственная в России кафедра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Кемеровской государственной медицинской академии для додипломной подготовки специалистов. Здесь же начинает работу научно-производственная лаборатория реконструктивной хирургии сердца и сосудов Сибирского отделения РАМН, преобразованная в 2009 году в НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ СО РАМН). Результаты фундаментальных научных исследований стали широко внедряться в клиническую практику (трансляционная медицина) и явились основанием для создания наукоёмких производств (ЗАО «НеоКор», ООО «Метида»).

Таким образом, в рамках муниципального специализированного учреждения произошла функциональная интеграция практического здравоохранения, медицинского образования и науки, что создало благоприятные условия для инновационного развития кардиологической службы. Путем интеграции деятельности учреждений различной формы собственности создан медицинский холдинг «Кузбасский кардиологический центр».

Система оказания помощи при БСК в Кемерове интегрирует:

- муниципальную амбулаторно-поликлиническую и многоуровневую стационарную кардиологическую службу;
- санаторную реабилитацию пациентов после ИМ и операций на сердце;
- федеральный центр оказания высокотехнологичной кардиохирургической помощи;
- научно-образовательный комплекс.

В единую амбулаторно-поликлиническую кардиологическую службу входят кардиологи первичного звена, рабочие места которых находятся в территориальной многопрофильной поликлинике, кардиологи консультативной кардиологической поликлиники (ККД), районные (по административному принципу) кардиологи (все штатные сотрудники ККД) и главный кардиолог управления здравоохранения г. Кемерово [3].

Кардиологи амбулаторного этапа проводят отбор пациентов для стационарного кардиологического и кардиохирургического лечения, для реабилитации пациентов в кардиологическом санатории после инфаркта миокарда, инсульта и операций на сердце. В работе кардиологов существенная роль отводится профилактике факторов риска БСК и повышению медицинской грамотности населения, например в «Школе для больных АГ» [4].

В период формирования «замкнутого цикла» (1993–2005 годы) результативность интеграции была особенно очевидна, что выражалось в снижении тяжести пациентов, направляемых на кардиохирургическое лечение, а также в сокращении экономических затрат стационарного этапа.

Так, экспертным методом установлено, что за период с 1998 по 2005 год по сравнению с периодом 1993–1997 годов у оперированных пациентов по поводу аортокоронарного шунтирования в анамнезе реже встречался инфаркт миокарда (на 29,8 %), был меньше функциональный класс (на 24,2 %), стала выше толерантность к физической нагрузке (на 20 %).

Проведение на амбулаторном этапе комплекса предоперационного обследования при плановом кардиохирургическом лечении (УЗДГ краниальных артерий, ФГДС, осмотр специалистов по сопутствующей соматической патологии, лабораторные анализы) позволило использовать специализированную койку рационально и эффективно. Например, подготовка пациента на коронаровентрикулографию на догоспитальном этапе сократила время пребывания пациента в стационаре с 8,5 до 3 суток.

При реабилитации пациентов после операций на сердце в условиях санатория сокращается средняя длительность пребывания на больничном листе в среднем на 10 дней. У таких больных через год меньше тяжесть функционального класса, более редко встречаются нарушения ритма и стенокардия (5,6 % против 64,8 %). Доказано, что трёхэтапная реабилитация (стационар – санаторий – диспансер) позволяет сохранить более половины пациентам трудоспособность в профессии, в 3 раза снизить риск выхода на инвалидность.

К 2005 году Кемерово становится мощным высокотехнологичным центром оказания специализированной помощи при БСК, концентрируются значительные материально-технические и кадровые ресурсы, в ККД направляются основные (свыше 80 %) потоки пациентов с подозрением на ОКС.

Увеличение объёмов экстренной специализированной помощи потребовало расширения коечного фонда интенсивной терапии. В ККД создаются два новых самостоятельных отделения: приемное, реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Такая реорганизация ККД не предусматривалась существующими нормативами, но была принципиально необходимой.

Вслед за этим управленческим решением для лечения пациентов с высоким риском кардиогенного шока (КШ) в ККД организуется противошоковая мультидисциплинарная бригада, работающая с этапа доставки пациента скорой медицинской помощью (СМП) в кардиологический стационар. Реструктуризация кардиологического стационара обеспечила ускорение диагностики, времени начала оказания высокотехнологичной кардиохирургической помощи пациентам группы риска и применения у пациентов с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

Исследования показали, что на уровне приёмного отделения у 18,9 % пациентов диагноз ОКС был исключен, у каждого третьего пациента – верифицирован инфаркт миокарда. Для дальнейшего обследования и лечения пациентов с исключённым диагнозом ОКС в приёмном отделении организован дневной стационар (ДС). Следует заметить, что средняя длительность пребывания пациента в ДС составляет 7,2 койко-дней, что в 2 раза меньше при условии пребывания пациента в круглосуточном стационаре.

Общая госпитальная летальность от сердечно-сосудистых болезней в течение десяти последних лет в ККД была в пределах 2,7–2,9 %. Распространённость КШ среди пациентов с ИМ не превышает 7,5 %. Уровень летальности в этой группе пациентов в среднем равен 89,6 ± 10,2 %, в том числе при первичном ЧКВ – 73,3 ± 19,8 %, с ежегодной динамикой снижения показателя.

Обеспеченность населения Кемерова кардиологической помощью за эти годы увеличилась более чем в 2,5 раза. Оперативная активность постоянно возрастает, а средняя длительность пребывания пациента на кардиохирургической койке уменьшилась вдвое. Объём хирургических вмешательств при БСК вырос в десятки раз и в 2011 году был свыше 3700, в том числе эндоваскулярных вмешательств – около 2 тыс., из них при ОКС – более 700. Активно развивается программа «Детское сердце», в 2011 году детям проведено 205 операций (с искусственным кровообращением – 147), из них в возрасте до года – 153 операции. Количество высокотехнологичной медицинской помощи при БСК в расчёте на 1 млн населения соответствует европейским стандартам.

На базе Кузбасского кардиологического центра разрабатываются и внедряются в работу инновационные технологии взаимодействия СМП и ККД, интеграции кардиологов и кардиохирургов, реаниматологов и рентгенхирургов, преемственности стационарного и амбулаторного этапов [5–7, 10]. Организуются «непрофильные» виды помощи (неврологическая и нейрохирургическая, нейрососудистая, ангиологическая), логично вошедшие в единый «замкнутый цикл» оказания помощи пациенту с БСК.

В целом использование *интеграционных инновационных подходов в организации кардиологической службы* позитивно повлияло на демографическую ситуацию в Кемерове. Начиная с 2004 года прекратился многолетний ежегодный прирост смертности населения от БСК. В 2010 году в Кемерове относительно 2003 года уменьшились следующие показатели смертности:

- от БСК всего населения – на 16, 9 % и трудоспособного населения – на 28,3 %;
- от ИБС всего населения – на 13,2 % и трудоспособного населения – на 38,5 %;
- общей смертности – на 13,6 %.

В период с 2005 года по настоящее время инновационные подходы оказания помощи населению при БСК тиражируются по всей области. В 2010 году Кемеровская область становится участником федеральной программы по снижению смертности от сердечно-сосудистых катастроф (Постановление Правительства РФ от 31.12.2009 г. № 1154), а муниципальное учреждение здравоохранения «Кемеровский кардиологический диспансер» выполняет функцию регионального сосудистого центра. По сравнению с 2005 годом в 2010 году в Кемеровской области уменьшились следующие показатели смертности:

- от БСК всего населения – на 19,6 % и трудоспособного населения – на 33,7 %;

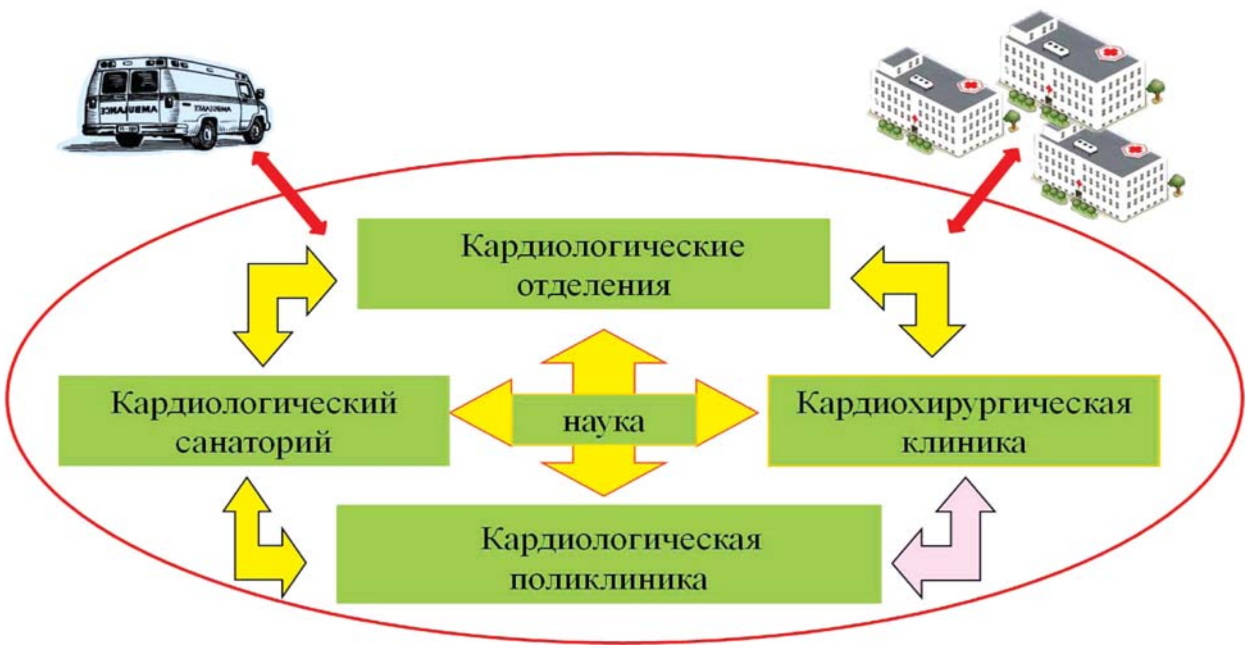


Рис. 1. «Замкнутый цикл» оказания специализированной помощи при БСК в г. Кемерово

● от ИБС всего населения – на 20,0 % и трудоспособного населения – на 31,0 %;

● общей смертности – на 13,7 %.

Обращает на себя внимание, что при закономерно более высоком уровне общей смертности в Кемеровской области по сравнению с РФ с 2008 года показатели смертности населения от БСК меньше (на 2,5–3,9 %). Целевой российский показатель смертности населения от БСК к 2018 году (649 на 100 тыс.) в Кемерове уже достигнут в 2010 году и составляет 645,0.

Результаты применения интеграционных инновационных технологий управления кардиологической службой удостоены премии «Призвание» Министерства здравоохранения и социального развития РФ (2007 г.).

Таким образом, результативность кемеровской модели кардиологической службы обеспечивается гармоничной кооперацией академической (НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН), вузовской (Кемеровская государственная медицинская академия) науки, образования и практического здравоохранения (Кемеровский кардиологический диспансер). Инновационная технология организации помощи по принципу «замкнутого цикла» сегодня – это саморегулируемая система, позволяющая адекватно реагировать на потребности населения в различных видах специализированной помощи при БСК, стимулирует развитие креативной кардиологии и перспективные научные проекты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эффективность внедрения многоэтапной системы оказания специализированной помощи при инфаркте миокарда / Л. С. Барбараш [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2006. № 3. С. 85–88.

2. *Барбараш Л. С., Артамонова Г. В., Макаров С. А.* Инновационная модель организации специализированной помощи при болезнях системы кровообращения. Кемерово: Кузбассвузиздат, 2008. 167 с.

3. Организационные технологии повышения качества амбулаторно-поликлинической помощи при болезнях системы кровообращения / Л. С. Барбараш [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. № 4. С. 88–92.

4. Руководство по организации и методике проведения школ больных гипертонической болезнью / под ред. Н. А. Барбараш. Кемерово: Практика, 2004. 208 с.

5. Новые организационные подходы оказания медицинской помощи при остром коронарном синдроме / Л. С. Барбараш [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. № 5. С. 43–47.

6. *Барбараш Л. С., Ганюков В. И.* Организация и тактика проведения чрескожного коронарного вмешательства при инфаркте миокарда с подъёмом сегмента ST. Кемерово: Ареал, 2012. 230 с.

7. Управление результатами деятельности кардиологического стационара при оказании помощи больным с острым коронарным синдромом / Л. С. Барбараш [и др.] // Сибирский медицинский журнал. 2011. № 3, вып. 1. С. 138–142.

8. *Бойцов С. А., Ипатов П. В., Кротов А. В.* Смертность и летальность от болезней системы кровообращения, актуальность развития первой помощи для их снижения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007. № 4. С. 86–95.

9. *Ипатов П. В., Бойцов С. А.* Первая помощь при остром коронарном синдроме как приоритетное направление по снижению смертности от острых форм ишемической болезни сердца // Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. 2009. № 2. С. 41–58.

10. Организация совместной работы скорой медицинской помощи и кардиологического стационара при остром коронарном синдроме / Д. В. Крючков [и др.] // Врач скорой помощи. 2012. № 6. С. 9–13.

11. Предикторы артериальной гипертензии и профессия / С. А. Максимов [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2012. № 3. С. 62–67.

12. *Оганов Р. Г., Концевая А. В., Калинина А. М.* Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. № 10. С. 4–9.

13. Распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы у работников крупного угольного предприятия / М. Ю. Огарков [и др.] // Российская кардиология: от центра к регионам: мат-лы Российского нац. конгресса кардиологов. Томск, 2004. С. 357.

14. Здравоохранение в России. 2011: стат. сб. М.: Росстат, 2011. 326 с.

УДК 616.131-005.755-08

ВЛИЯНИЕ ТРОМБОФИЛИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ НА ТЕЧЕНИЕ ТЭЛА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

А. Н. ШИЛОВА, А. А. КАРПЕНКО, Н. А. КАРМАДОНОВА, М. В. СТАРОСОЦКАЯ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е. Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России, Новосибирск, Россия

Цель. Оценка влияния тромбофилических состояний на течение ТЭЛА и эффективность тромболитической терапии.

Материалы и методы. Изучено влияние нарушений гемостаза на частоту рецидивов ТЭЛА, флеботромбоза и тромбоза нижней полой вены (НПВ) у 70 больных с острой массивной ТЭЛА.

Результаты. Гематогенная тромбофилия (ГТ) была обнаружена у 25,7 % пациентов. Выяснилось, что у больных с гематогенными тромбофилиями тромбозы и эмболии в кава-фильтр наблюдались чаще, чем у пациентов с ТЭЛА неустановленной этиологии.

Выводы. Доказано, что проведение дифференцированной терапии ГТ у больных с острой ТЭЛА позволяет существенно снизить риск повторных тромботических эпизодов.

Ключевые слова: тромбоз, острая тромбоэмболия лёгочных артерий, гематогенные тромбофилии.

THE INFLUENCE OF THROMBOPHILIC STATES FOR A PULMONARY EMBOLISM AND EFFICACY OF THROMBOSIS THERAPY

A. N. SHILOVA, A. A. KARPENKO, N. A. KARMADONOVA, M. V. STAROSOTSKAYA

Federal State Budgetary Institution «Academician E. N. Meshalkin State Research Institute of Circulation Pathology», Novosibirsk, Russia

Purpose. This study was aimed at examining the influence of thrombophilic conditions on pulmonary embolism (PE) and the efficacy of thrombolytic therapy.

Materials and methods. The effects of haemostatic disorders on the frequency of recurrent PE, phlebothrombosis and inferior vena cava thrombosis were studied in 70 patients with acute massive PE.

Results. Hematogenic thrombophilia was detected in 25,7 % of patients. It was found that thrombosis and embolism in the vena cava filter were observed more frequently in patients with hematogenic thrombophilia than in patients with pulmonary embolism of unknown etiology.

Conclusions. It was proved that differentiated treatment of hematogenic thrombophilias can significantly reduce the risk of recurrent thrombotic episodes in patients with acute pulmonary embolism.

Key words: thrombosis, acute pulmonary embolism, hematogenic thrombophilia, acute pulmonary embolism, hematogenous thrombophilias.

Введение

В настоящее время установлено, что частой причиной тромбозов различных локализаций являются тромбофилии. Известно, что риск развития тромбоэмболических осложнений возрастает в геометрической прогрессии при наличии у больного не одного, а нескольких тромбофилических нарушений [1–4]. Учитывая то, что тромбоз глубоких вен и связанная с ним тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) представляют серьезную проблему современного здравоохранения и являются наиболее частой причиной ранней инвалидизации и гибели больных, лечение и вторичную профилактику ТЭЛА необходимо проводить с учетом выявленных нарушений в системе гемостаза, что позволит существенно снизить риск повторных тромботических эпизодов [1–3, 5, 7, 8].

Целью настоящей работы явилось уточнение влияния тромбофилии на клиническое течение ТЭЛА и эффективность тромболитической терапии.

Материалы и методы

Было обследовано 70 больных с острой массивной ТЭЛА. При поступлении в клинику у всех пациентов проводился забор крови с целью оценки системы гемостаза и выявления маркеров тромбофилии. Определялись следующие параметры: 1. Активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ). 2. Протромбиновое время (ПВ). 3. Тромбиновое время (ТВ). 4. Концентрация фибриногена в плазме. 5. Д-димер. 6. Уровень растворимого фибрина (РФ) в плазме ортофенантролиновым тестом. Для идентификации тромбофилий определяли активность антитромбина III (AT III), концентрацию протеина С, резистентность фактора Va к активированному протеину С (АПС-Р), уровень гомоцистеина (ГЦ) в сыворотке крови. Проводили определение в плазме крови волчаночного антикоагулянта (ВА).

Статистический анализ данных проводился с помощью программы Statistica 6. При нормальном распределении достоверность различий вычисляли по критерию Стьюдента, в остальных случаях использовались непараметрические критерии сравнения выборок, результаты представлены в виде $M \pm \sigma$. Статистически достоверными считали различия при $p < 0{,}05$.

Результаты

В связи с тем что все пациенты были доставлены из больниц, где проводилась антикоагулянтная терапия гепаринами, была выявлена гипокоагуляция по АПТВ до 53,2 ± 4,5 с (норма – 29–40 с) и по ТВ до 52,2 ± 9,5 с (норма – 15–19 с). Несмотря на проводимую терапию, у всех пациентов отмечалось повышение РФ в среднем до 17,9 ± 0,7 мг% (норма – 0–3,5 мг%) и Д-димера до 2,2 ± 0,9 мкг/мл (норма – 0–0,5 мкг/мл), что свидетельствует об активации свертывающей и фибринолитической систем.

Различные тромбофилии были диагностированы у 18 (25,7 %) больных. Результаты анализа частоты выявления ряда наиболее встречающихся тромбофилий у больных ТЭЛА представлены в таблице 1.

Таблица 1

Распределение больных с острой ТЭЛА по виду тромбофилии

Вид патологии	Количество больных	%
Дефицит протеина С	3	4,3
Дефицит антитромбина III	3	4,3
Антифосфолипидный синдром (АФС)	2	2,9
АПС-Р	3	4,3
Гипергомоцистеинемия (ГГЦ)	1	1,4
Комбинированные тромбофилии		
Дефицит антитромбина III + дефицит протеина С	4	5,7
Дефицит протеина С + АПС-Р	1	1,4
Дефицит протеина С + высокий уровень фактора VIII	1	1,4
Всего	18	25,7

Таким образом, наиболее часто у больных с острой ТЭЛА встречались нарушения в системе физиологических антикоагулянтов и комбинированные формы тромбофилий.

При оценке нарушений коагуляционного гемостаза в сравниваемых группах достоверных различий по АПТВ, ПВ, ТВ, фибриногену, РФ, Д-димеру получено не было. Таким образом, у всех больных с острой массивной ТЭЛА (как с тромбофилиями, так и в группе сравнения) наблюдался выраженный тромбогенный сдвиг в системе гемостаза (высокий уровень маркеров тромбинемии и активации фибринолиза), что требовало проведения антикоагулянтной терапии.

В группе пациентов с тромбофилией рецидивирующее течение заболевания отмечено у 8 (44,4 %) из 18 больных, в группе сравнения – у 12 (23,1 %) из 52 пациентов.

После подтверждения диагноза ТЭЛА и тромбофилии были выполнены следующие виды операций: катетерная фрагментация и тромболизис 15 больным, катетерная фрагментация и тромболизис с последующей тромбэмболэктомией из ветвей легочных артерий – двум пациентам, в одном случае тромбэмболэктомия из ветвей легочных артерий без предшествующего эндоваскулярного вмешательства. В качестве тромболитика у 7 больных применялась альтеплаза, у 10 – проурокиназа рекомбинантная. Имплантация кава-фильтра выполнялась 17 больным.

При анализе непосредственных данных были получены следующие результаты. Хороший результат наблюдался у 12 (71 %) больных. Давление в легочной артерии при этом достоверно снизилось с 51 ± 4,6 до 24 ± 2,2 мм рт. ст. ($p = 0{,}001$). У трех (18 %) пациентов наблюдался удовлетворительный результат с частичным лизисом тромбов, в двух случаях (11 %) тромболизис был неудовлетворительный. В этих случаях больным, учитывая прогрессирующую дыхательную недостаточность, была выполнена тромбэмболэктомия из ветвей легочных артерий в условиях искусственного кровообращения в течение 24–96 часов после поступления в клинику.

В раннем послеоперационном периоде у двух больных с тромбофилиями (11,1 %) наблюдался тромбоз нижней полой вены (НПВ) в зоне имплантации кава-фильтра на 3-и и 5-е сутки после операции, у одного (5,6 %) – эмболия в кава-фильтр на шестые сутки.

В двух из этих случаев наблюдался летальный исход. Одна пациентка погибла на 3-и сутки вследствие крайне тяжелого состояния и прогрессирующей правожелудочковой недостаточности после открытого оперативного вмешательства. При аутопсии был выявлен кавальный тромбоз.

В другом случае на 5-е сутки после операции произошла эмболия в кава-фильтр с последующим тромбозом, прогрессированием полиорганной недостаточности и летальным исходом.

В отдаленные сроки после операции (6–36 месяцев) было обследовано 13 больных с тромбофилиями. В двух случаях (15,4 %) наблюдался тромбоз кава-фильтра через 7 и 13 месяцев. У одной пациентки тромбоз кава-фильтра произошел на фоне самостоятельной отмены варфарина, после чего было выявлено прогрессирование кавального тромбоза по данным ультразвукового исследования НПВ. Рецидивов ТЭЛА не отмечалось. Хороший результат наблюдался у 12 (92 %) пациентов. Все они отмечали повышение толерантности к физической нагрузке и восстановление трудоспособности. Погибла одна больная через 5 месяцев вследствие прогрессирования онкологического заболевания.

Таким образом, в группе больных с тромбофилиями в послеоперационном периоде тромбоз кава-фильтра развился в 4 (26,5 %) случаях, эмболия кава-фильтра – в одном (5,6 %).

При сравнительном изучении течения флеботромбоза, по данным УЗИ, у больных без тромбофилии тромбоз НПВ и кава-фильтра был выявлен в раннем послеоперационном периоде у двух (3,8 %) больных (на 6-е и 8-е сутки) и у одного (1,9 %) пациента эмболия в кава-фильтр (на 5-е сутки).

В отдаленные сроки (6–36 месяцев) нами было обследовано 44 пациента (85 %) с острой массивной ТЭЛА без тромбофилий. Тромбоз кава-фильтра наблюдался у одного больного (2,3 %). В этом случае пациент погиб через 20 месяцев после выписки из клиники по причине тромбоза нижней полой вены на проксимальной границе кава-фильтра и вторичной массивной ТЭЛА. Эмболия в кава-фильтр наблюдалась в отдаленные сроки у двух (4,5 %) больных (7 и 11 месяцев). В остальных наблюдениях рецидивов ТЭЛА не было.

Таким образом, в группе больных без тромбофилий в послеоперационном периоде тромбоз кава-фильтра развился у трех больных (6,1 %), эмболия в кава-фильтр – в трех случаях (6,4 %).

В результате анализа полученных данных отмечено преобладание частоты тромбозов и эмболий в кава-фильтр у больных с тромбофилическими изменениями (32,1 %) по сравнению с пациентами без тромбофилий (12,5 %).

Учитывая изменения в гемостазе, мы применяли дифференцированную антикоагулянтную терапию.

Больным без тромбофилий на 2–3-и сутки назначался варфарин в сочетании с низкомолекулярными гепаринами до достижения целевого уровня МНО (2,0–2,5). Прием антикоагулянтов непрямого действия продолжался в течение 6 месяцев с последующей отменой препарата.

Пациентам с тромбофилиями на протяжении 7–10 дней проводилась терапия низкомолекулярными гепаринами, а затем назначались непрямые антикоагулянты в постоянном режиме.

Больному с гипергомоцистеинемией дополнительно был назначен комплекс витаминов, принимаемых внутрь в суточной дозе: 5 мг фолиевой кислоты, 4 мг витамина B_6 и 6 мкг витамина B_{12} (комбинированный витаминный препарат Ангиовит) в течение двух месяцев с последующим контролем уровня гомоцистеина и показателей системы гемостаза.

Обсуждение

Как известно, тромбофилия является одним из важных факторов риска в возникновении венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) и увеличивает вероятность рецидива тромбозов [6]. Среди больных с ВТЭО тромбофилии встречаются чаще, чем в общей популяции [3]. Результаты нашего исследования показали, что тромбофилия как самостоятельный фактор риска была установлена у 25,7 % больных ТЭЛА, при этом она способствовала возникновению кавального тромбоза и эмболий в кава-фильтр в 32,1 % случаев. Наиболее частыми из идентифицированных нами видов тромбофилий оказались нарушения в системе физиологических антикоагулянтов. Отмечена высокая частота комбинированных форм тромбофилий. Многочисленные публикации последних лет убедительно говорят о том, что такие сочетания двух и более тромбогенных сдвигов часты и существенно ухудшают прогноз заболевания, требуют распознавания всего комплекса имеющихся у больного нарушений гемостаза и их коррекции [1–4]. В нашем исследовании больным с тромбофилиями назначалась патогенетически обоснованная терапия с учетом выявленных нарушений в системе гемостаза, что позволило получить хорошие отдаленные результаты.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о необходимости скринингового анализа коагулограммы с целью поиска тромбофилий у всех больных с острой массивной ТЭЛА, что позволяет обоснованно проводить специфическую терапию и профилактику повторных тромботических и эмболических осложнений. При наличии тромбофилии показан поддерживающий прием антикоагулянтов непрямого действия в течение длительного времени.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Баркаган З. С.* Клинико-диагностические варианты, номенклатура и основы диагностики гематогенных тромбофилий // Проблемы гематологии и переливания крови. 1996. № 3. С. 5–15.

2. *Баркаган З. С., Костюченко Г. И., Котовщикова Е. Ф.* Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2002. № 1. С. 65–71.

3. *Воробьев А. И.* Руководство по гематологии. М.: Ньюдиамед, 2005. Т. 3. 467 с.

4. *Bauer K. A.* Management of thrombophilia // J. Thrombos. Haemost. 2003. Vol. 1, № 7. P. 1429–1434.

5. *Greaves M.* Antiphospholipid antibodies and thrombosis // Lancet. 1999. Vol. 353. C. 1348–1353.

6. *Heit J. A.* The epidemiology of venous thromboembolism in the community // Arterioscler. Thromb. Vasc Biol. 2008. Mar. Vol. 28(3). P. 370–372.

7. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism / R. A. Kraaÿenhagen, P. S. Anker, M. M. Koopman et al. // Thromb. Haemost. 2000. Vol. 83. P. 5–9.

8. *Svensson P. J., Dahlbäck B.* Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis // N. Engl. J. Med. 1994. Vol. 330. P. 517–522.

УДК 616.831 – 006.1 – 073.756.5

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ НЕГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ВЕНОЗНОГО ИНСУЛЬТА МЕТОДАМИ РЕНТГЕНОВСКОЙ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ (МСКТ) И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ (МРТ) ТОМОГРАФИИ

С. Е. СЕМЕНОВ[1], А. В. КОВАЛЕНКО[1], А. А. ХРОМОВ[1], И. В. МОЛДАВСКАЯ[1], А. Н. ХРОМОВА[1], Е. А. ЖУЧКОВА[1], Ю. М. ПОРТНОВ[1], А. Н. КОКОВ[1], М. Г. ШАТОХИНА[2], А. А. ТУЛУПОВ[3]

[1] ***Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Кемерово, Россия***

[2] ***Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем имени С. М. Березина***

[3] ***Новосибирский институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск, Россия***

Цель. Определение признаков фокального и перифокального повреждения при венозном инсульте и их отличие от артериального инсульта по данным ургентной компьютерной и магнитно-резонансной томографий.

Материалы и методы. Верификация диагноза венозного инсульта выполнялась методами нейровизуализации (нативная МСКТ, перфузионная КТ или КТ-ангиография, конвенциальная МРТ, МР-ангиография) и при патологоанатомическом исследовании (в случаях летального исхода).

Результаты. У пациентов с венозным инсультом выявлялись гиперденсный (при рутинной КТ) симптомсвязанный сосуд, компенсаторное расширение вен на стороне окклюзии, ранняя геморрагическая трансформация, локализация изменений, соответствующая бассейну пораженного дренирующего сосуда.

Выводы. Определены КТ и МРТ рентгенологические признаки, позволяющие дифференцировать артериальный и венозный инсульты.

Ключевые слова: венозный инсульт, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография.

NON-HAEMORRHAGIC VENOUS STROKE DIAGNOSIS CRITERIA BY MULTISLICED COMPUTED TOMOGRAPHY (CT) AND MAGNETIC RESONANCE IMAGING (MRI)

S. E. SEMENOV[1], A. V. KOVALENKO[1], A. A. KHROMOV[1], I. V. MOLDAVSKAYA[1], A. N. KHROMOVA[1], E. A. ZHUCHKOVA[1], Y. M. PORTNOV[1], A. N. KOKOV[1], M. G. SHATOKHINA[2], A. A. TULUPOV[3]

[1] ***Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases» under the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences***

[2] ***Diagnosis and Treatment Centre of the International Institute for Biology Systems n. a. S. M. Berezin***

[3] ***Institute «International tomographic center» under the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia***

Purpose. The study was aimed at detecting the signs of focal and perifocal injury in venous strokes and their differences from those in arterial strokes by urgent CT and MRI.

Materials and methods. The diagnosis of a venous stroke was verified by neurovisualization (native MSCT, perfusion CT or CT angiography, conventional MRI and MR-angiography) and during autopsy (in case of a fatal outcome).

Results. Patients with venous strokes had a hyperdense (by routine CT) stroke-related vessel, compensatory venous distention on the side of the occlusion, early haemorrhagic transformation, the changes localized in the region of the affected vein.

Conclusions. The study allowed to detect CT and MRI signs, which can help to differentiate arterial and venous strokes.

Key words: venous stroke, computed tomography, magnetic resonance imaging.

Актуальность

Среди приоритетных проблем ангионеврологии мозговой инсульт прочно удерживает лидирующее положение в связи с его высокой медико-социальной значимостью [1]. Венозный инсульт, являясь «относительно неизвестным цереброваскулярным заболеванием», встречается до 5 % от всех случаев инсульта [11]. Развитие как венозного «красного» инфаркта с первичной геморрагией, так и ишемического нетромботического (гемодинамического) инсульта связывается со стазом крови [11]. Венозный застой, развивающийся вследствие закупорки магистральных церебральных венозных сосудов [5] без поражения артерий виллизиева круга, может носить первичную роль в формировании очага инфаркта мозга. Факторами, провоцирующими венозные кровоизлияния, являются повышение венозного давления и нарастающий венозный застой. Венозные инфаркты чаще сопровождаются кровоизлияниями, чем артериальные, и принимаются, по данным КТ, за геморрагические артериальные инфаркты. Подострое течение ишемического инсульта (ИИ) с геморрагической трансформацией очага так же, как и венозный инфаркт, может обусловливать ухудшение состояния пациентов на 2–5-е сутки [3], что делает клиническую картину трудной для дифференциации. Так как определение венозного характера инсульта ведет к изменению лечебной тактики [10], возникновение подозрений на это заболевание уже на этапе оценки клинической картины является важной составляющей диагностики, а последующая нейровизуализация должна обеспечить верификацию. В литературе отсутствует определение симптомокомплекса радиологических критериев диагностики негеморрагического венозного инсульта. Отсутствуют и рекомендации по ургентной лучевой диагностике с обязательным использованием томоангиорафических методик, что обусловлено «условной достаточностью» визуализации в веществе мозга очага с понижением плотности при КТ, повышением МР-сигнала в Т2ВИ и ДВИ, то есть признаков, по которым невозможно отличить характер инсульта. Выполнение КТ- и МР-ангиографии, с использованием которых можно произвести дифференциацию, не является обязательным в ургентной нейровизуализации и рекомендуется лишь по возможности [9].

Цель исследования

Определить паттерны фокального и перифокального повреждений при венозном инсульте, в отличие от артериального инсульта по данным ургентной КТ и МРТ.

Материал и методы исследования

Рандомизированная выборка пациентов с установленным клинически и подтвержденным морфологически диагнозом венозного инсульта отобрана за период с 2008 по 2012 год. Выборка разделена на две части. В первую часть вошло 36 пациентов с диагнозом «I63.6 Инфаркт мозга, вызванный тромбозом вен мозга, непиогенный» (МКБ-10), результаты клинического и радиологического обследования которых были оценены ретроспективно с целью составления симптомокомплекса как клинических, так и радиологических признаков этого заболевания. По результатам ретроспективной части исследования был определен оптимальный круг клинических и радиологических методов обследования для выполнения второй проспективной части исследования в Региональном сосудистом центре на базе МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер» (РСЦ МБУЗ ККД). Во второй части в исследование включено 33 пациента с верифицированными церебральным венозным тромбозом (ЦВТ) и исходно негеморрагическим венозным инсультом (ВИ).

Группой сравнения в исследовании явились пациенты с артериальным ишемическим инсультом, зарегистрированные в базе мониторинга для включения в общероссийский регистр инсульта от РСЦ МБУЗ ККД в течение 2011 года в количестве 33 человек (ИИ), размеры очагов инсульта у которых были схожи с размерами повреждения в группе ВИ.

С целью сравнения результатов исследования с условно «нормальной» выборкой тот же круг радиологических методов обследования выполнен в контрольной группе (КГ) из 33 пациентов с признаками дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) и хронической ишемии головного мозга (ХИГМ), которым обследование производилось в рамках другого исследования при подготовке к операции коронарного шунтирования.

Оценка клинического состояния пациентов производилась как при поступлении, так и при выписке с использованием шкалы инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS), шкалы Рэнкина (RS) и индекса Бартеля (BI).

Верификация диагноза венозного инсульта выполнялась методами нейровизуализации во всех случаях и при патолого-анатомическом исследовании в случаях летального исхода. Фиксировались следующие исходы заболевания: улучшение, без перемен, ухудшение, смерть.

В подавляющем большинстве случаев (> 85 %) нейровизуализация в ретроспективной части составляла комплекс методов: нативная МСКТ, перфузионная КТ (ПКТ) или КТ-ангиография (МСКТА), конвенциальная МРТ, МР-ангиография. В подавляющем большинстве случаев (> 85 %) нейровизуализация составляла комплекс методов: нативная МСКТ, перфузионная КТ или КТ-ангиография, конвенциальная МРТ, МР-ангиография (МРА). В меньшем количестве случаев диагноз был установлен либо на основании МРТ и МРА [15], либо МСКТ и МСКТА [12], либо МСКТ и ПКТ, либо МРТ и ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) брахиоцефальных сосудов, либо сочетания МРТ и КТ.

Нейровизуализация в проспективной части исследования включала нативную (бесконтрастную) МСКТ головного мозга, ПКТ, МСКТА интракраниальных сосудов в течение 40 мин после поступления на томографах Somatom Sensation 64 и LightSpeed™VCT 64; МРТ головного мозга, МРА интракраниальных сосудов в первые 48 часов заболевания (острый период) на высокопольном томографе Excelart Vantage 1,5T Toshiba, а также нативную КТ в динамике на 5–7-е сутки и при клиническом ухудшении состояния для выявления вторичных геморрагий и в соответствии с периодом максимально выраженного отека в зоне ишемии [4, 9].

По данным МРТ/МСКТ исследования у пациентов с ВИ и ИИ оценивались следующие параметры: наличие КТ-симптома гиперденсного сосуда; локализация очага; отношение к бассейнам интракраниальных сосудов; признаки объемного воздействия – масс-эффект и смещение срединных структур головного мозга; площадь повреждения при поступлении по карте CBV ПКТ, по Т2ВИ, FLAIR, DWI и по данным ADC-карт (b = 1000) при МРТ в см^2 [5]; характеристика отека в очаге (вазогенный или цитотоксический) по данным измерения МР-сигнала DWI и ADC-карт при МРТ, в условных единицах с подсчетом коэффициентов rDWI и rADC по отношению к «здоровой» стороне; по данным ПКТ – среднее время прохождения контрастного вещества (МТТ) в с, объем мозгового кровотока (CBV) в мл/100 г, скорость мозгового кровотока (CBF) в мл/мин/100 г в зоне ядра инфаркта (если таковой имел место), зоне ишемической полутени (пенумбре) при ИИ или «перифокальной» зоне при ВИ. Измерение абсолютных параметров перфузии выполнялось также в симметричных областях противоположного (за 100 % принималась зона в «здоровом» полушарии, противоположная зоне инфаркта) и подсчетом коэффициентов rMTT, rCBV, rCBF. Пороговыми значениями, характеризующими повреждение, принимались rMTT = 1 ± 0,4; rCBF = 1 ± 0,3; rCBV = 1 ± 0,4; характеризующими инфаркт – rCBF = 1 ± 0,48; rCBV = 1 ± 0,6 [13]. Шагом паттерна (+ или –) считалось r = 0,3. При r<0,3 паттерн оценивался как (±). В КГ (ХИГМ) оценивались показатели в зонах интереса, сходных по локализации с очагами ВИ и ИИ, также с подсчетом коэффициента асимметрии.

Динамическая оценка результатов КТ исследования на 5–7-е сутки заболевания состояла в идентификации геморрагической трансформации или кровоизлияния и появления новых ишемических очагов, развития отека, контроля состояния тромбированных ранее сосудов [15].

При анализе количественного материала определяли минимальное и максимальное значения, вычисляли среднюю арифметическую величину, стандартное отклонение, доверительный интервал. При несоответствии фактического распределения нормальному и/или при неравенстве дисперсии в сравниваемых трех и более группах использовался непараметрический критерий Краскела – Уоллиса. При анализе качественных показателей строились таблицы сопряженности и использовался χ^2 Пирсона. При определении связи между количественными показателями использовался корреляционный анализ Спирмана. Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакетов Microsoft Excel Windows (Лицензия ©2004 Microsoft Corporation X10-60270) и Statistica 6.0 (Лицензия ©2010 Statsoft AXXR003E608729FAN10 от 31.03.2010).

Результаты и обсуждение

Отличительные клинические и патоморфологические признаки первично негеморрагического венозного инсульта

Возраст в исследуемых группах оказался достоверно отличным между группами ВИ (диапазон от 18 до 78 лет, в среднем 51,6 ± 14,45 года) и ИИ (диапазон от 35 до 89 лет, в среднем 68,69 ± 12,78 года) с р = 0,00000 и группами ИИ и КГ (диапазон от 45 до 70 лет, в среднем 56,24 ± 5,71 года) с р = 0,000034. Возраст между группами ВИ и КГ достоверно не различался с р > 0,05, что делало КГ пригодной для использования в качестве контроля.

По составленным таблицам сопряженности χ^2 Пирсона для сопутствующих и провоцирующих инсульт факторов удельный вес гипертонической болезни оказался статистически достоверно большим неблагоприятным фактором при ИИ (100 %) в сравнении с ВИ (66,67 %) при р = 0,001. Состояние гомеостаза с признаками гиперкоагуляции зарегистрировано в группе ВИ несколько чаще (в 45,45 %), чем в группе ИИ (25 %), но статистически это различие не было достоверным (р = 0,11397). По факторам «ТИА в анамнезе», присутствию инфекции, а также состояниям гипо- и гиперкоагуляции в системе гомеостаза не было получено значимых различий.

Головная боль являлась ведущей жалобой и симптомом наряду с очаговой симптоматикой, обусловленной топикой фокального поражения. Выраженность краниалгии по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) составляла в группе ВИ от 3 до 10 баллов, в среднем 7,16 ± 1,62 балла. Объективно выявились цианоз и отечность лица, расширение подкожных вен на лице и шее, отек конъюнктивы и век, инъекция сосудов склер, вегетативные нарушения. Очаговая неврологическая симптоматика была выражена соответственно локализации поражения в головном мозге, и мы не отметили каких-либо присущих только ВИ очаговых симптомов. Зарегистрировано более частое развитие эпилепсии – при ВИ она наблюдалась в 21 % случаев, тогда как при артериальном инсульте – в 10 %. Центральное венозное давление (ЦВД) измерялось в случаях лечения больных в условиях реанимационного отделения, отмечена тенденция к умеренному и выраженному повышению ЦВД при ВИ от 150 до 190 мм вод. ст. с нормализацией после реканализации (2 случая) и без такового. Тогда как при ИИ чаще отмечалось нормальное ЦВД – от 10 до 30 мм вод. ст. и даже отрицательное со значениями, близкими к –20 мм вод. ст. Ликворная гипертензия со значениями > 200 мм вод. ст. отмечалась у половины больных ВИ из числа тех, кому была выполнена люмбальная пункция (в 11 случаях из 23 человек). При ТКД интракраниальных венозных структур отмечалось увеличение скорости кровотока со значениями ЛСК в прямом синусе до 40–60 см/с и в базальных венах Розенталя – до 25–37 см/с. При осмотре глазного дна (произведено лишь в 15 % случаев вообще) при ВИ в большинстве случаев (9 из 13) наблюдались умеренные признаки венозного застоя в виде расширения вен сетчатки и стушёванной границы зрительных нервов.

Средние значения оценок по шкалам NIHSS, RS и индекса BI у пациентов с ВИ были: NIHSS = 9,7 ± 8,25; RS = 3,24 ± 0,92; BI = 38,2 ± 33,31. Те же параметры при выписке составляли: NIHSS = 4,9 ± 6,16; RS = 2,17 ± 1,23; BI = 75,86 ± 30,28. Достоверных различий по этим критериям в сравниваемых группах не получено ($p > 0,05$).

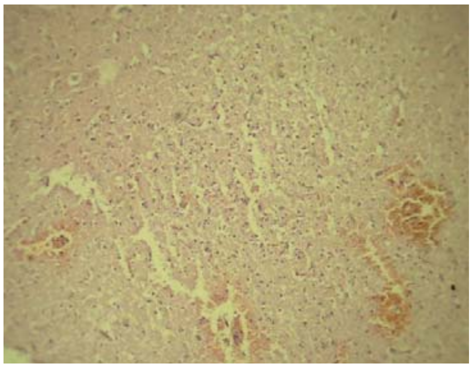
Характерной для венозных инфарктов считается ранняя геморрагическая трансформация (ГТ), связанная с венозным застоем и развитием вазогенного отека мозга [8], которая зарегистрирована нами при ВИ достоверно в 3 раза чаще, чем при ИИ.

В целом же количество случаев с неблагоприятным исходом не имело разницы при ВИ и ИИ. Таким образом, маловероятно надежно отличить ВИ от ИИ при оценке только клинической составляющей диагностики, особенно в первые сутки заболевания, то есть именно тогда, когда дифференциальная диагностика наиболее важна.

Поиск опорных позиций в дифференциации ВИ и ИИ был продолжен нами в отношении морфологических изменений. Оценка микроскопических морфологических изменений была произведена в 4 случаях летального исхода при ИИ и в 2 случаях смерти пациентов при ВИ (рис. 1).

Диагноз при аутопсии во всех этих случаях подтвердил клинический и посмертный диагнозы, были обнаружены тромбы в симптомсвязанных сосудах, окклюзия которых была при жизни пациентов диагностирована на МСКТА и МРА. В отличие от ИИ, при ВИ морфологическая картина в зонах инсульта была описана в виде выраженного венозного полнокровия, более выраженного перицеллюлярного и периваскулярного отека мозговой ткани с множественными микро- и макрогеморрагиями.

а



б

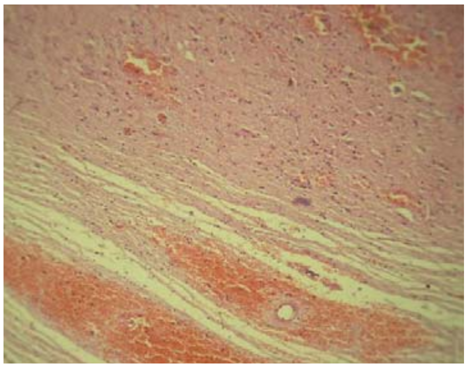


Рис. 1. Микроморфологические изменения перифокальной области венозного инфаркта (микрофото; Х200, окраска гематоксилин-эозином): выраженный перицеллюлярный (а) и периваскулярный отек (б) мозговой ткани; выраженное полнокровие венозных сосудов (б); множественные мелкоочаговые геморрагии (а, б)

Симптомокомплекс КТ- и МР-признаков негеморрагического венозного инсульта в сравнении с артериальным ишемическим инсультом

Диагностика ЦВТ базируется на клиническом подозрении и подтверждении методами нейровизуализации [13]. Окклюзия симптомсвязанного сосуда верифицирована во всех случаях инсульта при МСКТА и/или МРА (рис. 2), а также при визуализации симптома гиперденсного сосуда при рутинной КТ (рис. 3а, б). Специфичным признаком как ЦВТ, так и острой артериальной тромботической окклюзии является симптом гиперденсного сосуда при рутинной КТ [1, 2, 3]. Нами этот симптом выявлен при ВИ в 54,54 % случаев (рис. 3а, б), при ИИ – в 30,3 % случаев. Присутствие симптома гиперденсного сосуда на нативных КТ-изображениях прямо свидетельствует о том, какой сосуд тромбирован, и по нашему мнению, в случаях его обнаружения диагноз ЦВТ становится очевиден, и в выполнении МСКТА, в принципе, нет необходимости. Дополнительным и характерным симптомом окклюзии поперечного дурального синуса можно считать значительное компенсаторное расширение вен намета мозжечка со стороны окклюзии (рис. 3в), которое является проявлением обходного кровотока и встретилось нам в 19 из 21 случая (90 %) тромбоза а б в г

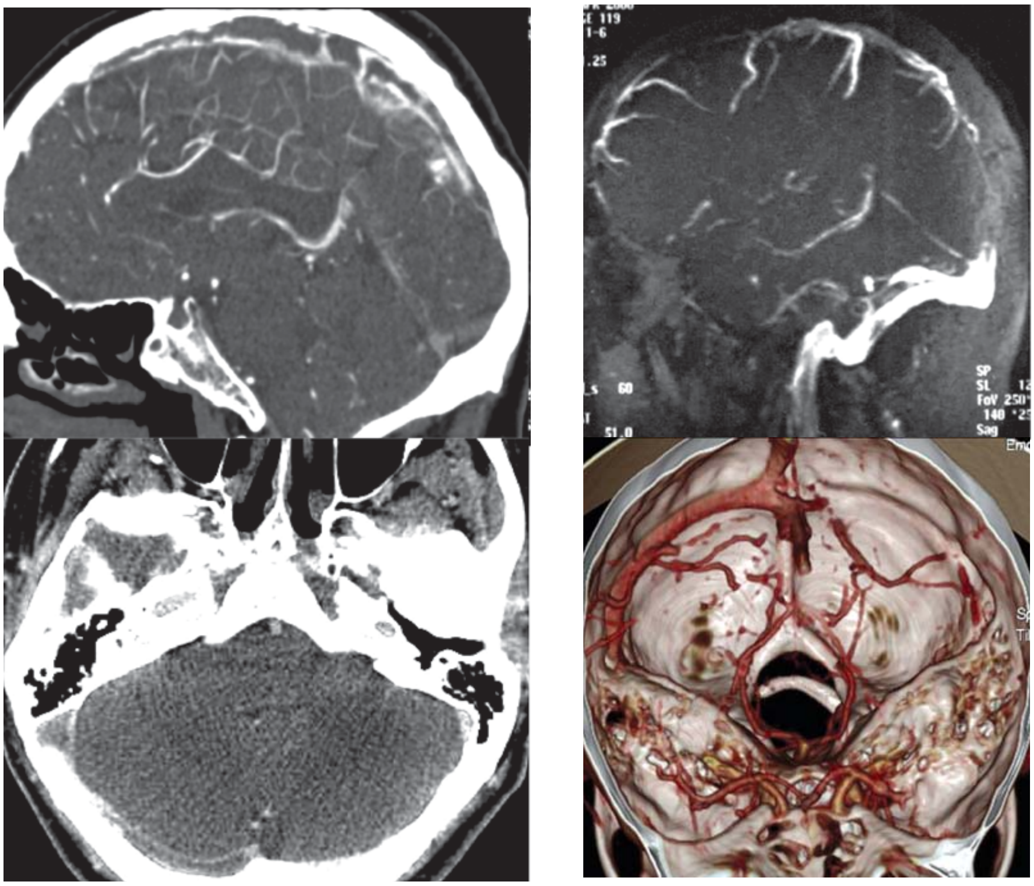


Рис. 2. Верификация тромбоза дуральных синусов:
а) верхнего сагиттального синуса при МСКТА на реконструированном в MPR срезе;
б) верхнего сагиттального синуса при МРА на реконструированном в MIP-изображении;
в) латерального синуса справа при МСКТА на аксиальном срезе;
г) в виде отсутствия контрастирования поперечного синуса слева при МСКТА на реконструированном в VR-изображении

поперечного синуса. Косвенным свидетельством внутричерепного венозного застоя может служить принятие поперечным профилем венозных сосудов округлой формы (рис. 3г).

Этот признак зарегистрирован нами в 9 случаях ВИ со стороны нетромбированных венозных сосудов дистальнее места тромбоза и в 7 случаях сопровождался повышением ЦВД от 140 до 170 мм вод. ст.

Для определения типичных локализаций ВИ мы произвели группировку зон поражения аналогично применяемому при описании ишемических инфарктов «бассейнового» принципа. Только в случаях с ВИ «бассейн» был не кровоснабжаемый, а дренируемый определенным сосудом. Выделились три группы. В первую группу с локализацией очагов в лобной и лобно-теменной областях при окклюзии передней и средней третей верхнего сагиттального синуса вошло всего 5 пациентов (7,2 %); во вторую группу с локализацией в теменной и затылочной долях (преимущественно парасагиттально), мозжечке и стволе при окклюзии задней трети ВСС, латеральных синусов и внутренних яремных вен вошло 40 пациентов (58 %) и в третью группу с локализацией поражения в области мозолистого тела и подкорковых структур при окклюзии нижнего сагиттального и прямого синусов, а также внутренних вен мозга – 24 пациента (34,8 %).

Таким образом, достаточно «типичными» локализациями для ВИ можно считать теменно-затылочную область и мозжечок в результате тромбоза верхнего сагиттального и латерального (поперечного и сигмовидного) дуральных синусов – на первом месте по частоте поражения (рис. 3б) и мозолистое тело с подкорковой областью (преимущественно зрительные бугры) в результате тромбоза нижнего сагиттального и прямого дуральных синусов, а также внутренних вен мозга – на втором месте по частоте поражения (рис. 3а). Меньше чем в половине случаев поражение касалось только одного венозного сосуда и в подавляющем большинстве распространялось на несколько венозных структур, чаще смежных.

Одним из ведущих радиологических симптомов инсульта считается фокальное понижение плотности в проекции локально ишемизированной мозговой ткани. Причем факт понижения плотности на нативном КТ-изображении приравнивается к развившемуся инфаркту. В нашем исследовании фокальная плотность при нативной МСКТ была снижена при а б в г

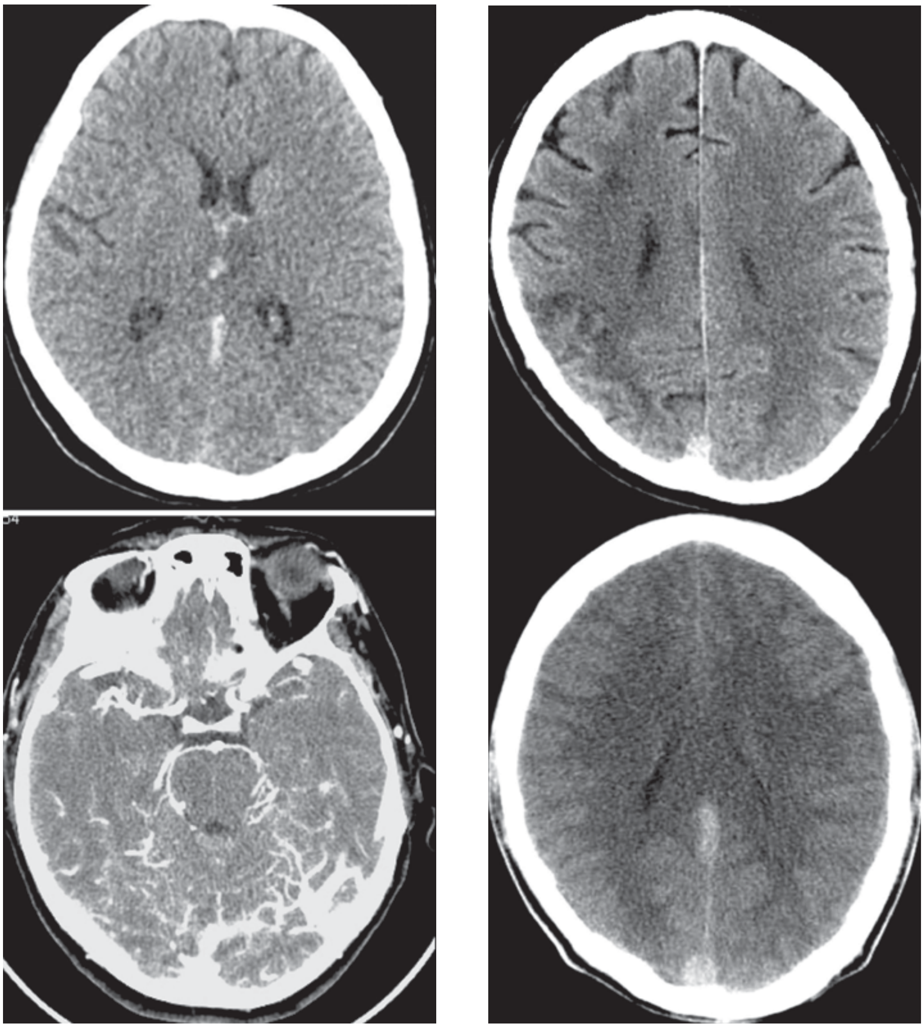


Рис. 3. КТ-признаки ЦВТ: а) симптом гиперденсного прямого дурального синуса и внутренних вен мозга в сочетании с зоной пониженной плотности в проекции зрительного бугра слева на аксиальном КТ-изображении: б) симптом гиперденсного ВСС мозга в сочетании с зоной пониженной плотности в проекции правой теменной доли на аксиальном КТ-изображении; в) симптом ипсилатерального расширения вен намета мозжечка при тромбозе поперечного дурального синуса на ПКТ-срезе; г) округлый профиль верхнего сагиттального синуса при тромбозе латерального синуса и ВЯВ на аксиальном КТА-изображении

ВИ (см. рис. 3а, б и 4а) чаще (в 57,6 %), чем при ИИ (в 39,4 %).

Для артериального ишемического инсульта геометрически «правильная» форма зон поражения считается одним из ведущих дифференциальных признаков, в отличие от патологии иного рода. Венозный инсульт, как правило, не вписывается в привычные для артериального инсульта рамки «бассейнового» поражения, не повторяет территориального рельефа «бассейнов» магистральных артерий виллизиева круга. В подавляющем большинстве случаев (в 62 из 69 – в 90 %) форма очагов ВИ была неправильной, а контуры неровными и нечеткими, со «стушеванностью» границ очагов. Лишь в 7 случаях отмечены относительно ровные контуры очагов ВИ.

Площадь очага была измерена на всех полученных в исследовании диагностических томографических изображениях, которые были сравнены между собой в отношении совпадения и корреляции. Так, по картам CBV при ПКТ, считающимися наиболее точными в прогнозе конечного размера инфаркта [5], диапазон размеров очага при ВИ колебался от 1,82 до 16,48 см^2 (среднее значение 6,56 ± 3,94), при ИИ – от 1,5 до 32,57 см^2 (9,53 ± 9,44). Отсутствие статистически достоверных различий между ВИ и ИИ в отношении площади очага инсульта отмечено при измерениях на изображениях в различных последовательностях МРТ (Т2ВИ, FLAIR, DWI, ADC). Важное значение, на наш взгляд, имеет прямая корреляция площади очага между Т2ВИ (см. рис. 5а) и CBV ($r = 0,86$; см. рис. 4г), а также на DWI ($r = 0,87$; см. рис. 5в), так как она свидетельствует о высокой значимости считающейся очень чувствительной, но малоспецифичной МР-последовательности Т2ВИ.

Отличительной особенностью ВИ от ИИ явилось присутствие признаков фокального и перифокального полнокровия в первые сутки заболевания по данным ПКТ и вазогенного отека по данным МРТ (табл.1).

Таблица 1

Показатели коэффициентов фокальных и перифокальных изменений тканевой перфузии (по данным ПКТ) и диффузии (по данным DWI+ADC при венозном инсульте и ишемическом повреждении в первые сутки заболевания

	ВИ	ИИ	КГ
rMTT фокуса	1,7±0,61*	1,91±0,67*	1,03±0,03
rMTT перифокально	1,26±0,18 #*	1,67±0,56*	1,03±0,04
rCBF фокуса	0,76±0,51#*	0,35±0,21*	0,97±0,09
rCBF перифокально	1,28±0,25 #*	0,69±0,27*	0,95±0,19
rCBV фокуса	0,88±0,41 #	0,55±0,25*	0,98±0,08
rCBV перифокально	1,27±0,25 #*	1,07±0,42	0,99±0,1
rDWI фокуса	1,69±0,34 #*	2,11±0,47*	1,01±0,13
rDWI перифокально	1,1±0,41 #	2,14±0,32*	1,01±0,12
rADC фокуса	1,26±0,99 #	0,63±0,25	0,94±0,32
rADC перифокально	1,24±0,43*	1,16±0,38	0,92±0,22

– Достоверное отличие от ИИ, * – достоверное отличие от КГ при $p < 0,05$.

При анализе показателей перфузии у больных с ВИ (рис. 4) и ИИ установлено статистически значимое увеличение коэффициентов асимметрии времени транзита контраста rMTT и времени пика контрастирования rTTP между ядром в случаях некроза или фокальными изменениями без некроза с зеркальными ROI контралатерального полушария при ВИ ($p = 0,000004$) и ИИ ($p = 0,000000$) в сравнении с КГ. Статистически значимых различий в показателях rMTT между ВИ и ИИ фокально без некроза или в зоне ядра при некрозе получено не было. При анализе же показателей перфузии в перифокальной зоне (рядом с ядром при некрозе или в целом в зоне поражения без некроза) при ВИ и в зоне пенумбры при ИИ установлено статистически значимое увеличение rMTT и rTTP между всеми группами в исследовании ($p < 0,05$). Таким образом, показатель rMTT в центральной части очага инсульта является высокоинформативным методом выявления инсульта в целом, а при изучении в зоне, перифокальной центру очага, может позволить отличить ВИ от ИИ, следовательно, может быть принят как один из паттернов дифференциальной диагностики с обозначением (±) при ВИ, в отличие от

а б

в г

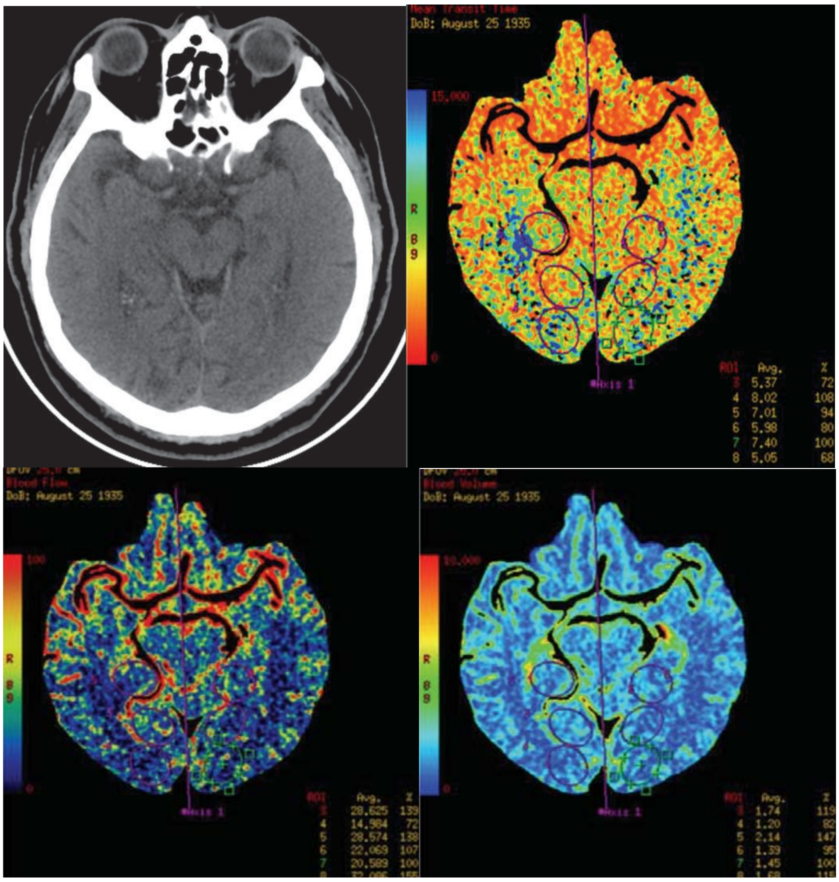


Рис. 4. КТ-признаки фокальных и перифокальных нарушений перфузии при венозном инсульте в правой затылочной доле в результате тромбоза правого поперечного и сигмовидного дуральных синусов: а) снижение плотности вещества мозга; б) незначительное уменьшение MTT; в) умеренные понижение и повышение CBF в смежных зонах; г) умеренное увеличение CBV в перифокальном ROI

(+) или (–) в ядре ИИ и (++) в зоне пенумбры ИИ, отражая тем самым невыраженные изменения времени транзита при ВИ (рис. 4б) в отличие от выраженных при ИИ.

Выявленные статистически достоверные различия ($p < 0,05$) групп ВИ, ИИ и КГ по показателю rCBF как фокально (в зоне ядра при некрозе или в центре очага без некроза), так и перифокально (зона пенумбры при ИИ или перифокальная зона при ВИ) свидетельствуют о его информативности в выявлении инсульта в целом, а также о том, что он может являться одним из паттернов дифференциальной диагностики с обозначением (±) при ВИ, в отличие от (--) в ядре и зоне пенумбры ИИ, отражая не выраженное уменьшение кровотока, как при ИИ, а скорее, увеличение его при ВИ, то есть элемент полнокровия (рис. 4в).

Отличная картина выявлена при анализе объемного кровотока по данным изучения показателя rCBV. Имело место достоверное различие между группами ВИ и ИИ ($p = 0,00001$) и группами ИИ и КГ ($p = 0,000000$), тогда как группы ВИ и КГ достоверно не различаются. rCBV в зоне ядра ИИ в нашем исследовании был практически в 2 раза ниже, чем в КГ, что свидетельствует о практическом отсутствии перфузии, самом известном и широко применяемом в диагностике инсульта симптоме. Перифокально при анализе rCBV достоверные различия ($p < 0,05$) выявлены между группами ВИ и ИИ, группами ВИ и КГ, тогда как группы ИИ и КГ достоверно не различаются. Таким образом, в области пенумбры при ИИ наблюдаются элементы полнокровия-гиперперфузии (хотя и статистически недостоверно), вероятно, компенсаторного характера. В зоне же, перифокальной центру очага, при ВИ отмечаются очевидные признаки полнокровия (рис. 4г), и мы не можем не предложить их в качестве еще одного паттерна дифференциальной диагностики между ВИ и ИИ – (+) против (–) в зоне ядра ИИ и (±) в зоне пенумбры.

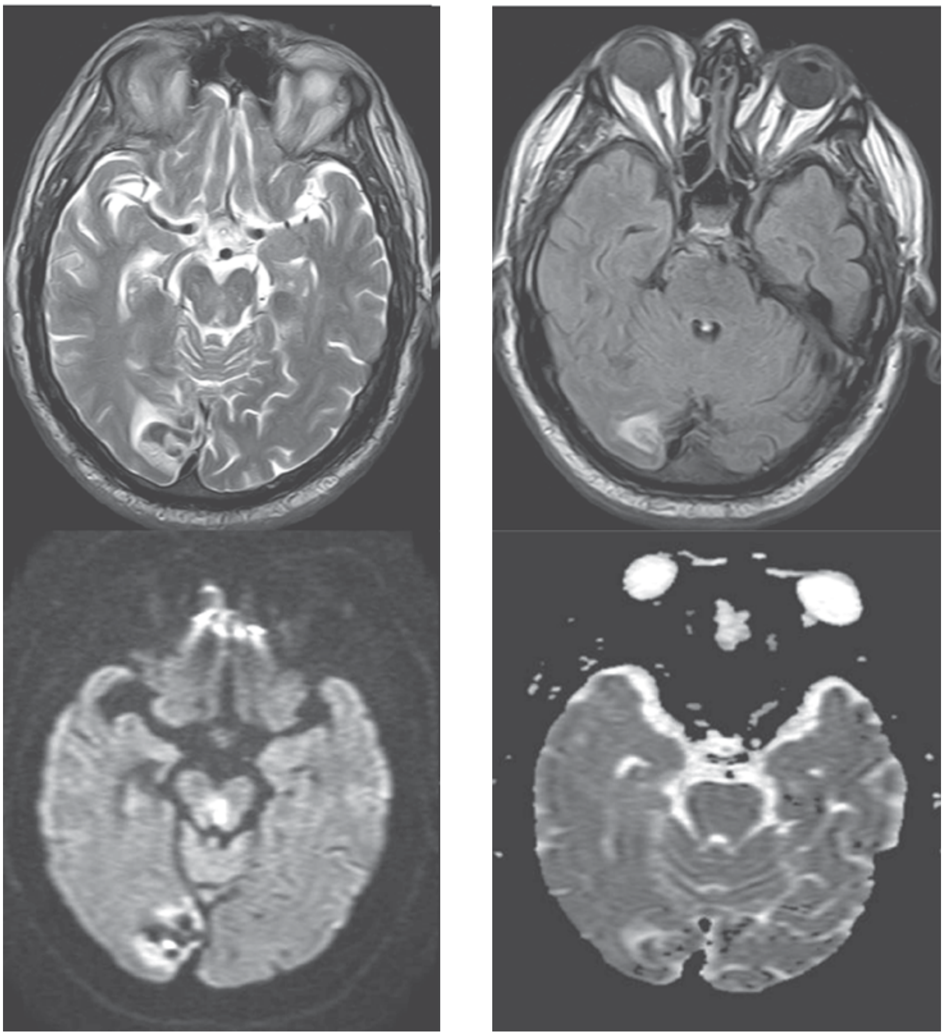


Рис. 5. МР-признаки фокальных нарушений диффузии при венозном инсульте в правой затылочной доле в результате тромбоза правого поперечного и сигмовидного дуральных синусов: а) смешанный сигнал на Т2ВИ; б) смешанный, преимущественно повышенный сигнал во FLAIR; ранняя (вторые сутки) инверсия МР-сигнала с фокальным понижением на DWI(в) и повышением при ADC (г)

Выявлены значимые ($r \geq 0,4$) корреляции между показателями перфузии при $p < 0,05$. Прямо коррелировали значения rCBF и rCBV ($r = 0,83$), сильно коррелировали rMTT и rCBF ($r = –0,62$) в зоне фокуса инсульта. Средняя корреляция наблюдалась между показателями rCBF в фокусе и rMTT перифокально ($r = –0,42$), rMTT и rCBF перифокально ($r = –0,47$), rCBF и rCBV перифокально ($r = 0,54$), rCBV в фокусе и rMTT перифокально ($r = –0,46$).

Инфаркт с некрозом развился в исследовании при ВИ в 55% против 79 % при ИИ. Особенностью венозного инсульта явилось то, что в половине случаев некротическое ядро не образовывалось вовсе, то есть развитие инсульта останавливалось на стадии обратимых повреждений вещества мозга, коэффициент асимметрии параметров перфузии имел значения $r < 1,5$.

Роль МР-томографии в диагностике инсульта чрезвычайно высока благодаря тому, что МР-сигнал в ишемизированной зоне повышается в Т2ВИ и FLAIR последовательностях уже в первые 24 часа [5] даже без использования контрастных средств. Нами в исследовании не выявлено достоверных различий характеристик МР-сигнала очага инсульта при выполнении основных импульсных последовательностей МРТ (Т1ВИ и Т2ВИ, PD), а также градиентной FLAIR при ВИ от характеристик МР-сигнала при ИИ. Как при ВИ, так и при ИИ очаги инсульта выражались в очевидном повышении МР-сигнала на Т2ВИ и изображениях FLAIR и легком понижении на Т1ВИ. Дополнительное использование контрастного усиления гадолиниевыми препаратами также не привело к выявлению каких-либо специфических признаков ВИ, в отличие от ИИ.

Достоверно дифференцировать вазогенный отек от цитотоксического можно с помощью МР-режимов DWI и ADC-картирования. Вазогенный отек характеризуется гипо- или изоинтенсивными очагами на DWI и повышением интенсивности сигнала при ADC-картировании [8]. Проявления вазогенного отека раньше, чем цитотоксического, некоторые авторы причисляют к особенностям венозного инфаркта [13]. Характерный для вазогенного отека симптом понижения МР-сигнала наблюдался нами на фоне повышенного сигнала цитотоксического отека на изотропных DWI в проекции очагов ВИ в 47 (68 %) случаях (рис. 5в). Неоднородный характер очагов со смешанным сигналом наблюдался во всех этих случаях, когда на фоне в целом гиперинтенсивного очага имели место гипоинтенсивные участки.

Гипоинтенсивные участки локализовались как в центре очагов (в 31 случае – 66 %), так и по периферии (16 случаев – 34 %). Следует принимать во внимание, что снижение сигнала в зоне инсульта на DWI может быть признаком сидероза из-за кровоизлияний, но полученные в исследовании данные рутинной КТ, выполненной перед МРТ, позволяют исключить первичную геморрагию (см. рис. 4а). Снижения МР-сигнала, не связанного с кровоизлиянием в очагах ИИ, мы не наблюдали. Отмечены достоверные различия ($p < 0,00001$) средних значений коэффициента асимметрии интенсивности МР-сигнала на DWI по результатам измерений в проекции ядра инфаркта или центра инсульта без развития некроза по отношению к здоровой стороне между группами ВИ, ИИ и КГ. Тот же показатель в зоне пенумбры или перифокально достоверно различался ($p < 0,05$) между группами ВИ и ИИ, ИИ и КГ, тогда как между группами ВИ и КГ достоверных различий не выявлено. При ADC-картировании инверсия МР-сигнала в виде появления участков его повышения на фоне обычного понижения (рис. 5г) в первые 48 часов наблюдалась в меньшем количестве случаев ВИ (36 случаев – 52 %), чем инверсия на DWI. В то же время мы наблюдали такую инверсию и при ИИ в 2 случаях (6 %). Практически во всех этих случаях инверсия МР-сигнала отмечена по периферии очагов инсульта. Отмечены достоверные различия ($p = 0,00093$) средних значений коэффициента асимметрии интенсивности МР-сигнала при ADC-картировании между группами ВИ и ИИ по результатам измерений в проекции ядра инфаркта или центра инсульта без развития некроза по отношению к здоровой стороне. Достоверных различий между группами в других сопоставлениях не выявлено. Сильно коррелировали значения rDWI в ядре некроза или центре инсульта в отсутствие некроза и rDWI пенумбры или перифокальной зоны ($r = 0,62$). Средней силы отрицательная корреляция отмечена между rDWI и rADC в зоне фокуса инсульта ($r = –0,49$).

Проводя параллели между МСКТ и МРТ по результатам корреляционного анализа по методике Спирмана с построением квадратной матрицы для радиологических показателей, была отмечена достоверная ($p < 0,05$) корреляционная связь средней силы ($r = 0,46$) между таким радиологическим симптомом, как гиперинтенсивность пораженного сосуда при МРТ и коэффициент асимметрии скорости перфузии (rCBF) в области пенумбры или перифокальной зоне при ПКТ. Под симптомом гиперинтенсивого сосуда при МРТ подразумевалось повышение сигнала в проекции тромбированного сосуда на МР-изображениях, полученных при импульсных последовательностях (в норме кровоток отображается очень низким сигналом). Также достоверно коррелировали ($p < 0,05$) между собой коэффициент асимметрии времени транзита контраста (rMTT) при ПКТ и коэффициент асимметрии диффузии (rDWI) при МРТ в области пенумбры или перифокальной зоне ($r = 0,44$); коэффициент асимметрии объемного кровотока (rCBV) при ПКТ и коэффициент асимметрии диффузии (rDWI) при МРТ в области пенумбры или перифокальной зоне ($r = 0,59$).

Таким образом, даже не беря во внимание показатели перфузии, а вернее, их практически полное отсутствие в зоне ядра инфаркта, являющегося некрозом, нами в целом выявлены различия между паттернами перфузии при ПКТ и диффузии при МРТ в сохранивших жизнеспособность очагах ВИ и ИИ (табл. 2).

Таблица 2

Паттерны фокальных нарушений тканевой перфузии и диффузии головного мозга при ишемическом и венозном инсульте в остром периоде (p < 0,05*)

Тип тканевого ишемического повреждения	rMTT	rCBF	rCBV	rDWI	rADC
Инфаркт	+/-	--	-	++	--
Пенумбра	++	--	±	+	-
Зона венозного инсульта	±*	±*	+*	±*	+*

Корреляционная связь КТ- и МР-признаков фокального и перифокального повреждения мозга с течением негеморрагического инсульта

Учитывая тот факт, что показатели ПКТ и МРТ являются основными в заключении об инсульте, мы произвели корреляционный анализ по методике Спирмана этих показателей не только между собой, но также с гендерно-возрастными характеристиками, всеми изученными клиническими критериями тяжести состояния, фактами указания на гипертоническую болезнь, присутствия инфекционной составляющей и состояний гипер- или гипокоагуляции по данным исследования гомеостаза. Была оценена сила связи между основными паттернами лучевой диагностики инсульта и клиническими критериями оценки тяжести состояния больных, а именно, формированием или неформированием инфаркта с некрозом и развитием или реверсией геморрагической трансформации. Средней силы статистически достоверная отрицательная корреляция выявлена только между коэффициентом асимметрии объема перфузии (rCBV) в зоне фокуса инсульта и оценкой состояния пациентов при выписке по шкале NIHSS ($r = -0{,}42$). Такая корреляция объяснима с позиции сравнительно большего учета шкалой NIHSS выраженности очагового неврологического дефицита, чем другими шкалами. А ведь именно неврологический дефицит собственно и является отражением фокального поражения вещества мозга в связи с нарушениями перфузии в очаге инсульта. Соответственно, при исходно меньшем значении коэффициента асимметрии объема перфузии (rCBV) в зоне фокуса инсульта при поступлении можно ожидать лучшее восстановление в результате лечения с более выраженным регрессом очаговой симптоматики у больных инсультом при выписке.

Полнокровие при исходно негеморрагическом венозном инсульте, находясь в очевидной связи с подострым течением заболевания, проявляется более частым фокальным снижением КТ-плотности в первые сутки, даже без развития инфаркта. И эти изменения сочетаются с более частой ранней геморрагической трансформацией при венозном инсульте в сравнении с ишемическим. Вероятно, геморрагическая трансформация при венозном инсульте связана с фокальным полнокровием, а не некрозом, как при ишемическом инсульте. Во всех случаях ГТ при ИИ вторичное кровоизлияние происходило в зоне некроза мозговой ткани, но в то же время в зоне, перифокальной некрозу, были зарегистрированы показатели перфузии и диффузии, соответствующие умеренному полнокровию. Такие же перифокальные изменения наблюдались еще в 2 случаях ИИ без ГТ. Хотя столь малое количество наблюдений перифокального полнокровия при ИИ не сыграло роли в статистических выкладках, но, вероятно, оно может быть связано с развитием вторичных кровоизлияний.

В рекомендациях AHA/ASA 2011 года по диагностике и лечению ЦВТ причиной появления очаговой симптоматики при ЦВТ называется в том числе и «венозная ишемия» [13]. Венозный инфаркт достоверно отличается от артериального морфологически тем, что полнокровие, стаз, диапедезные кровоизлияния, а также мелкие очаги некроза, характеризующие его, не сопровождаются патологическими изменениями артерий области интереса [6]. Ишемия носит вторичный характер, связанный с внешне обусловленной констрикцией питающих область стаза сосудов. А отек, который при венозном инсульте имеет более выраженный характер, является фактором, располагающим к кровоизлиянию, но кровоизлиянию венозного, не артериального происхождения, развивающегося не как артериальное, а медленно, подостро.

Заключение

Для ВИ, в отличие от ИИ, характерно страдание в относительно молодом возрасте. В синдромокомплексе ВИ, в отличие от ИИ, отмечено преобладание выраженности общемозговых симптомов над очаговыми, зарегистрировано более частое развитие эпилепсии. При ВИ отмечена тенденция к быстрому регрессу очаговой и общемозговой симптоматики.

Типичными местами локализации ВИ являются теменно-затылочная область и мозжечок при тромбозе верхнего сагиттального и латерального (поперечного и сигмовидного) дуральных синусов (58 %), а также мозолистое тело и зрительные бугры при тромбозе нижнего сагиттального и прямого дуральных синусов, внутренних вен мозга (35 %) без территориальной привязки и контурирования очага в пределах «бассейна» какой-либо магистральной артерии.

Типичный радиологический симптом гиперденсного сосуда при рутинной КТ в проекции тромбированных дуральных синусов при ВИ регистрируется более часто (в 55 %), чем в проекции артерий при ИИ (в 30 %), что сочетается с более частой визуализацией очага пониженной плотности (в 57,6 %) при ВИ, в отличие от ИИ (в 39,4 %), и делает оба этих КТ-признака характерными для ВИ в сочетании. Выполнение МСКТА при выявлении очагов пониженной плотности в теменно-затылочной области и мозжечке, а также мозолистом теле и зрительных буграх, кроме случаев визуализации при рутинной КТ симптома гиперденсного синуса, должно считаться обязательным, так как обеспечивает достоверную диагностику того, какой именно (артериальный или венозный) интракраниальный сосуд окклюзирован. Косвенным характерным симптомом окклюзии поперечного дурального синуса, является значительное компенсаторное расширение вен намета мозжечка со стороны окклюзии, обнаруживаемое при МСКТА и МРА в 90 % случаев тромбоза синуса. Особенностями ВИ явились менее частое развитие инфаркта (в 55 % случаев против 79 % при ИИ по данным ПКТ), но более частая геморрагическая трансформация очага инсульта (в 27 % случаев против 9 % при ИИ) по данным контрольной КТ на 5–7-е сутки. Диагностика инсульта, не обязательно сопровождаясь визуализацией очагов пониженной плотности при рутинной КТ в острый период, требует выполнения ПКТ, как методики, дающей возможность отличить ишемическое повреждение мозга от полнокровия, что может быть полезно в определении тактики лечения.

На наш взгляд, с точки зрения нарушений гемодинамики, полнокровие, а не ишемия и олигемия, лежит в основе венозного инсульта, в отличие от артериального. Фокально и перифокально паттерны перфузии по данным ПКТ и диффузии по данным МРТ при ВИ отражают в острый период полнокровие (rMTT±; rCBF±; rCBV+) и ранний вазогенный отек (rDWI±; rADC+), достоверно отличаясь от паттернов ишемического повреждения и цитотоксического отека при ИИ в зоне ядра инфаркта (rMTT+/-; rCBF--; rCBV-; rDWI++; rADC--) и зоне пенумбры (rMTT++; rCBF--; rCBV±; rDWI+; rADC-).

Ведущая роль полнокровия в развитии венозного инсульта подтверждается еще и тем, что по результатам аутопсии в летальных случаях венозный инсульт отличается большей выраженностью отека, венозного полнокровия и геморрагического компонента, что является следствием венозного застоя, играющего при венозном инсульте роль пускового фактора развития ишемии и фактора, усугубляющего ишемию в результате отека мозгового вещества с вторичным нарушением артериального притока.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гусев Е. И., Скворцова В. И., Стаховская Л. В.* Эпидемиология инсульта в России // Доказательная медицина: ежегодный междунар. справ. Вып. 1, ч. 2. Неврологические заболевания. Психические заболевания / под общ. ред. С. Е. Бащинского. М.: Медиа Сфера, 2002. 162 с.

2. *Гусев Е. И., Скворцова В. И.* Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 328 с.

3. *Жулев Н. М. Пустозеров В. Г., Жулев С. Н.* Цереброваскулярные заболевания. Профилактика и лечение инсультов. СПб.: Невский диалект, 2002. 384 с.

4. *Корниенко В. Н., Пронин И. Н.* Диагностическая нейрорадиология. 2-е изд. М.: Изд-во НИИ нейрохирургии им. Н. И. Бурденко, 2012. 1885 с.

5. *Кротенкова М. В.* Диагностика острого инсульта: нейровизуализационные алгоритмы: автореф. дис. … д-ра мед. наук: 14.01.11. М., 2011. 48 с.

6. *Неймарк Е. З.* Тромбозы внутричерепных синусов и вен. М.: Медицина, 1975. 174 с.

7. Нервные болезни: пособие для студентов и врачей / Н. К. Боголепов [и др.]. М.: Медгиз, 1956. 517 с.

8. Рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография в диагностике ишемического инсульта / Г. Е. Труфанов [и др.]. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. 192 с.

9. *Скворцова В. И.* Ишемический инсульт: патогенез ишемии, терапевтические подходы // Неврологический журнал. 2001. № 3. С. 4–11.

10. *Суслина З. А., Кистенев Б. А., Смирнова И. Н.* Тромбофлебит внутренней яремной вены и сигмовидного синуса в остром периоде стволового ишемического инсульта // Неврологический журнал. 1997. № 1. С. 33–37.

11. *Хеннерици М. Г., Богуславски Ж., Сакко Р.* Инсульт: клиническое руководство. пер. с англ. / под общ. ред. В. И. Скворцовой. М.: МЕДпресс-информ, 2008. С. 57.

12. *Crombe´ D., Haven F., Gille M.* Isolated deep cerebral venous thrombosis diagnosed on CT and MR imaging: a case study and literature review // JBR-BTR. 2003. Vol. 86. P. 257–261.

13. Diagnosis and Management of Cerebral Venous Thrombosis: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association / G. Saposnik [et al.]; American Stroke Association // Stroke. 2011. Vol. 42. P. 1158–1192.

14. Multidetector computed tomography technology: Advances in Imaging Techniques: Brain Perfusion / L. Bonomo [et al.]. London, UK: Royal Society of Medicine Press Ltd, 2003. 300 p.

15. Venous sinus occlusive disease: MR findings / W. T. Yuh [et al.] // AJNR Am. J. Neuroradiol. 1994. Vol. 15. P. 309–316.

ТРЕБОВАНИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

Приняты на заседании Ученого совета ФГБУ «НИИ КПССЗ» СО РАМН 10 февраля 2012 г.

Редакция научно-практического рецензируемого журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» просит внимательно ознакомиться с нижеследующими инструкциями по подготовке рукописей для публикации.

Настоящие Правила разработаны на основании требований Гражданского кодекса РФ, Закона РФ «Об авторском праве и смежных правах» от 09.07.1993 г. № 5351-1 с изменениями от 19 июля 1995 г. и 20 июля 2004 г., Закона РФ «О средствах массовой информации» от 27.12.1991 г. № 2124-I с последующими изменениями и регулируют взаимоотношения между издательством в лице редакции научно-практического рецензируемого журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний», в дальнейшем именуемой Редакция, и автором, передавшим свою статью для публикации в журнал, в дальнейшем именуемым Автор.

Научно-практический рецензируемый журнал «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» публикует статьи по широкому спектру проблем медицинской науки и практического здравоохранения, а также по вопросам сердечно-сосудистой патологии. В журнале публикуются обзоры, оригинальные статьи, сообщения из практики, лекции, информационные сообщения. Все представленные материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

АВТОРСКИЕ ПРАВА И ОТВЕТСТВЕННОСТЬ

Автор(ы), направляя статью в Редакцию, поручает Редакции обнародовать произведение посредством его опубликования в печати. Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой Автором.

Автор(ы), направляя статью в Редакцию, соглашается с тем, что к Редакции журнала переходят неисключительные имущественные права на использование статьи (переданного в Редакцию журнала материала, в т.ч. такие охраняемые объекты авторского права, как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т. п.), в т. ч. на воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод на любые языки народов мира; экспорт и импорт экземпляров журнала со статьей Автора(ов) в целях распространения, на доведение до всеобщего сведения. Указанные выше права Автор(ы) передает Редакции без ограничения срока их действия на территории всех стран мира, в т.ч. на территории Российской Федерации.

Редакция при использовании статьи вправе снабжать ее любым иллюстрированным материалом, рекламой и разрешать это делать третьим лицам. Редакция и Издательство вправе переуступить полученные от Автора(ов) права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов в коммерческих целях.

Автор(ы) гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции Автор(ы) самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий.

За Автором(ами) сохраняется право использования его опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в том числе научных и преподавательских целях. Права на рукопись считаются переданными Автором(ами) Редакции с момента принятия в печать.

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного разрешения Издательства, с обязательным указанием названия журнала, номера и года публикации.

ПРАВИЛА РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ РУКОПИСЕЙ

Статьи, поступающие в редакцию, направляются на рецензирование высококвалифицированному специалисту, имеющему ученую степень доктора наук и научную специализацию, наиболее близкую к теме статьи.

Рецензенты уведомляются о том, что направленные им рукописи являются интеллектуальной собственностью авторов и относятся к сведениям, не подлежащим разглашению. Рецензентам не разрешается делать копии для своих нужд. Нарушение конфиденциальности возможно только в случае заявления о недостоверности или фальсификации материалов.

Сроки рецензирования в каждом отдельном случае определяются редакцией с учетом создания условий для максимально оперативной публикации статей. При получении отрицательной рецензии редакция направляет автору замечания, вопросы и рецензентов с предложением доработать статью или аргументированно (частично или полностью) опровергнуть мнение редакции. После исправления работы рецензируются повторно, при повторном несогласии автора с мнением рецензента статья направляется на рецензию независимому специалисту. Результаты рецензирования обсуждаются на заседаниях редакционной коллегии, где принимается окончательное решение о публикации работы.

Не допускаются к публикации:

а) статьи, оформленные не по требованиям, авторы которых отказываются от технической доработки статей;

б) статьи, авторы которых не выполняют конструктивные замечания рецензента или аргументированно не опровергают их.

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЬИ

1. Для издания принимаются ранее не опубликованные статьи и другие материалы (обзоры, рецензии и т. д.), соответствующие тематике журнала.

2. Статья должна иметь визу научного руководителя на первой странице и сопроводительное письмо от учреждения, в котором выполнена работа, на имя главного редактора журнала. В редакцию направляется 2 экземпляра статьи в машинописном виде и 1 экземпляр в электронном виде на электронный адрес avtor@cardio.kem.ru. Электронный вариант рукописи представляется в текстовом редакторе MS Word.

3. Последняя страница 2-го печатного экземпляра статьи собственноручно подписывается всеми авторами. Указываются фамилия, имя, отчество, почтовый адрес и телефон, при наличии — адрес электронной почты автора, с которым редакция будет вести переписку.

4. На отдельном листе необходимо представить (для публикации в журнале) сведения о каждом авторе: 1) имя, отчество, фамилия; 2) ученую степень, ученое звание, должность; 3) место работы – учреждение и отдел (кафедра, клиника, лаборатория, группа и др.); 4) полный почтовый служебный адрес и e-mail; 5) номер служебного телефона и факса *(см. таблицу ниже).*

№	Ф.И.О.	Ученая степень, ученое звание	Должность	Место работы (учреждение, отдел, кафедра, клиника)	Почтовый служебный адрес, Email	Служебный телефон, факс

5. Общие требования к оформлению статей

Текстовый редактор – Microsoft Word.

Формат бумаги – А4.

Поля – 2 см со всех сторон.

Шрифт – Times New Roman.

Размер шрифта – 14-й кегль.

Межстрочный интервал – 1,5.

Абзацный отступ – 1,25.

Ориентация – книжная.

Редактор формул – пакет Microsoft Office.

Графики, таблицы и рисунки – черно-белые, без цветной заливки, допускается штриховка.

УДК (см., например, teacode.com/online/udc или udk-codes.net).

Инициалы, фамилия автора(ов).

Полное название представляемой организации (вуза), город, страна – форматирование по левому краю, курсивом, строчными буквами.

Название статьи – форматирование по центру, без отступа, прописными буквами.

Текст статьи – выравнивание по ширине.

6. Титульный лист в обязательном порядке включает: 1) УДК; 2) название *(полностью набирается заглавными буквами)*; 3) инициалы и фамилию автора *(авторов)*; 4) место работы автора *(авторов)* с указанием города, страны; 5) короткий *(бегущий)* заголовок. Все на русском языке. **Эта же информация**, исключая УДК, **представляется на английском языке.**

7. На отдельном листе излагается краткое резюме статьи (не более 250 слов) на русском языке. Текст резюме структурируется с указанием: *цели, материалов и методов, основных результатов, заключения*. В резюме обзора достаточно отразить основное его содержание. В конце резюме должны быть представлены ключевые слова – не более 6 слов или словосочетаний, определяющих основные понятия. **Ниже** *(через 2 межстрочных интервала)* **приводится резюме и ключевые слова на английском языке.**

8. Объем оригинальной статьи не должен превышать 12 страниц, заметок из практики – 5 страниц, обзоров и лекций – до 20 страниц машинописного текста.

9. Текст. Структура текста статьи выбирается авторами. Желательно, чтобы она отвечала общепринятой структуре для статей данного направления. Например, для статей, содержащих результаты оригинальных исследований, рекомендуются следующие разделы: «Введение», «Материал и методы», «Результаты» и «Обсуждение». Каждый элемент статьи должен быть отделен от соседних элементов дополнительным межстрочным интервалом. Обзоры и лекции, статьи по истории медицины, общественному здоровью и здравоохранению могут оформляться иначе. Название статьи и других материалов должно быть адекватным содержанию и по возможности кратким.

Введение статьи, содержащей оригинальные данные, знакомит читателя с изучаемой проблемой, содержит аргументы о необходимости исследования, цели исследования, решаемые задачи.

Раздел **«Материал и методы»** характеризует: оригинальность и тип исследования, его планирование, контроль систематических ошибок, масштаб и продолжительность исследования, подход к набору участников исследования, критерии их включения и исключения, какие вмешательства оценивались и с чем их сравнивали, какие измерялись исходы и каким образом и т. д. Описываются методы, аппараты и все процедуры так, чтобы другие исследователи могли адекватно воспроизвести подобное исследование. Даются ссылки на общепринятые методы, кратко описываются оригинальные методы. Указываются все использованные лекарства и химические вещества, включая их коммерческие названия, дозы и способы применения. Приводится полный перечень использованных статистических методов анализа и критериев проверки гипотез. Представляют принятый в исследовании критический уровень значимости «р», а также фактическую величину достигнутого для статистического критерия уровня значимости «р» (например, р = 0,237, р = 0,0016 или р < 0,001). Нежелательно использование обобщенных выражений типа «р < 0,05» или «р > 0,05». Если статистические критерии имеют ограничения по их применению, указывают, как они проверялись и каковы результаты этих проверок. Для параметрических критериев описывается процедура проверки закона распределения и результаты этой проверки. Рекомендуется дать характеристику массива экспериментальных наблюдений *(число наблюдений и число переменных)* и определение всем статистическим терминам, пояснить сокращения и обозначения.

Результаты представляются в тексте, таблицах и иллюстрациях в логической последовательности. Недопустимо повторять в тексте содержание таблиц и рисунков. Если средние значения параметров по группам наблюдения представлены столбиковыми диаграммами, рекомендуется указывать 95 %-ный доверительный интервал для каждой средней. В таблице обязательно должно быть показано число наблюдений по каждому признаку, поскольку не у всех объектов исследования зачастую возможно измерение всех исследуемых признаков. Результаты, полученные при расчетах, рекомендуется округлять, средние величины – до десятичных значений, величину среднеквадратичного отклонения (STD) и ошибку средней (SEM) – до сотых значений.

Обсуждение. Выделяются, акцентируются новые и наиболее важные аспекты исследования, формулируются выводы, которые из них следуют. Обсуждаются области возможного применения полученных результатов и их ограничения. Соотносятся оригинальные результаты с другими исследованиями в этой же области. Важно прослеживать полученные результаты с целью и задачами исследования, необходимо избегать необоснованных заявлений и выводов, не полностью вытекающих из полученных результатов. В обсуждение могут быть включены обоснованные рекомендации и краткое заключение. При необходимости формулируются новые гипотезы, когда это оправдано, но четко обозначается, что это именно только гипотезы и предположения.

10. Таблиц должно быть не более 4. Таблицы даются отдельной страницей. При построении таблиц необходимо все пункты представлять отдельными строками. Таблицы должны располагаться в пределах рабочего поля. При переносе таблицы на другую страницу следует переносить и шапку таблицы. Таблицы должны содержать сжатые, необходимые данные. Каждая таблица печатается с номером, ее названием и пояснением, все цифры, итоги и проценты должны соответствовать приводимым в тексте. Название таблицы выравнивается по центру страницы, номер таблицы выравнивается по правому краю страницы. При необходимости предоставления данных в большем количестве таблиц и рисунков редакция вправе размещать иллюстрации в виде электронных приложений на сайте журнала с указанием ссылок.

11. Каждый рисунок представляется отдельным файлом на электронном носителе и распечатывается на отдельной странице. Допускается использование рисунков в форматах JPEG, TIFF. Используемое в тексте сканированное изображение должно иметь разрешение не менее 300 точек на дюйм. Рисунки не должны повторять материалов таблиц. Каждый рисунок должен иметь подпись, содержащую номер рисунка. Рисунки должны быть пронумерованы последовательно, в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте.

12. Место размещения иллюстративного материала указывается на полях текста статьи с указанием номера рисунка, таблицы.

13. При обработке материала используется система единиц СИ. Статья должна быть тщательно выверена: цитаты, химические формулы, таблицы, дозы визируются авторами на полях. В сноске к цитатам указывается источник (автор, название, издание, год, том, номер, страница). Сокращения допускаются только после того, как указано полное название. В заголовке работы и резюме необходимо указать оригинальное название препарата, в тексте можно использовать торговое название. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова.

14. Список литературы должен оформляться в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5–2008 «Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления». При сокращении слов в описании следует руководствоваться ГОСТ 7.12-93 «Библиографическая запись. Сокращения слов на русском языке. Общие требования и правила», а также ГОСТ 7.11-2004 «Библиографическая запись. Сокращение слов и словосочетаний на иностранных европейских языках».

Библиографические ссылки должны быть сверены с оригиналами и приведены под заголовком «Литература» после текста статьи. Библиографические записи в списке располагаются в строгом алфавите фамилий авторов и заглавий произведений, если автор не указан. Работы одного автора группируют по алфавиту их названий, авторов-однофамильцев – по алфавиту инициалов авторов. Литература на иностранных языках указывается на языке оригинала и приводится в списке после кириллического алфавитного ряда.

В списке используется сквозная нумерация всех источников. В тексте ссылки нумеруются в квадратных скобках: [1], [3–6], [8, 9]. Все знаки препинания (. , / : // ;) должны быть расставлены так, как указано в этой инструкции (оставлять пробелы там, где это нужно).

Обязательным условием оформления библиографических ссылок является **единообразие** их представления в пределах документа. По ГОСТ-2008 допускается не использовать тире между областями библиографического описания. Все ссылки должны быть оформлены единообразно: только с точкой, без тире между частями описания.

Правила описания одинаковы для всех источников, отечественных и иностранных.

ПРИМЕРЫ ОФОРМЛЕНИЯ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ССЫЛОК

КНИГА одного, двух и трех авторов:

КНИГА одного автора

Зиц С. В. Диагностика и лечение застойной сердечной недостаточности. 2-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс, 2000. 127 с.

Braunwald E. Heart disease. 5th ed. London: WB Saunders Company, 1997. 875 p.

КНИГА двух авторов

Барбараш О. Л., Фомина Н. В. Биологические ритмы в кардиологии. Кемерово: Кузбассвузиздат, 2012. 142 с.

Richardson M. D., Warnock D. W. Fungal Infection. Diagnosis and Management. 3-d ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2003. 390 p.

КНИГА трех авторов

Шевченко О. П., Праскурничий Е. А., Шевченко А. О. Метаболический синдром. М.: Реафарм, 2004. 141 с.

Ronco C., Bellomo R., Kellum J. Critical Care Nephrology. 2nd ed. N. Y.: Elsevier Science, 2008. 1848 p.

КНИГА четырех и более авторов:

Острый коронарный синдром. Возможности диагностики и лечения / Л. А. Бокерия [и др.]. М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2004. 286 с.

The endometrium / S. Glasser [et al.]. London; N. Y.: Taylor and Francis, 2002. 674 p.

МНОГОТОМНЫЕ ИЗДАНИЯ:

Документ в целом

Детская оториноларингология: руководство для врачей: в 2 т. / под ред. М. Р. Богомильского, В. Р. Чистяковой. М., 2005.

Bland K. I., Copeland E. M. The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases: 2 vol. 4th ed. Philadelphia: Elsevier, 2009.

Отдельный том

Руководство по кардиологии: в 4 т. / под ред. Е. И. Чазова. М., 1982. Т. 1: Структура и функция сердечно-сосудистой системы в норме и при патологии. 672 с.

Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования: сб. статей / под ред. В. П. Лебедева. СПб., 2005. Т. 2. 464 с.

Diabetologia / eds. J. Tatoń, A. Czech. Warszawa, 2001. Vol. 2. 196 p.

Глава из книги:

Арушанян Э. Б., Бейер Э. В. Супрахиазматические ядра гипоталамуса и организация суточного периодизма // Хронобиология и хрономедицина / под ред. Ф. И. Комарова, С. И. Раппопорт. 2-е изд. М., 2000. С. 50–64.

Ainsworth M. D. S. Attachment: Retrospect and prospect // The Place of Attachment in Human Behavior / eds. C. M. Parkes, J. Steveson-Hinde. N. Y., 1982. P. 3–30.

Книга под редакцией:

Артериальная гипертония: руководство для врачей / под ред. Р. Г. Органова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 192 с.

Williams Textbook of Endocrinology / eds. J. D. Wilson, D. W. Foster, H. M. Kronenberg, P. R. Larsen. Philadelphia: WB Saunders Co, 1998. 1059 p.

Книга с коллективным автором

(запись под заголовком, содержащим наименование организации):

Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии: российские рекомендации (второй пересмотр) / Всероссийское научное общество кардиологов. М., 2004. 20 с.

Our Planet, Our Health: Report of the WHO Commission on Health and the Environment / World Health Organization. Geneva, 1992. 65 p.

ПЕРЕВОДНЫЕ ИЗДАНИЯ:

Солтоски П. Р., Хараманукян Х. Л., Салерно Т. А. Секреты кардиохирургии: пер. с англ. / под ред. Р. С. Акчурина, В. Н. Хирманова. М.: МЕДпресс-информ, 2005. 328 с.

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИЙ, СОВЕЩАНИЙ, СЕМИНАРОВ:

Здоровое питание населения России: материалы VII Всерос. конгр. Москва, 12–14 нояб. 2003 г. / гл. ред. В. А. Тутельян. М., 2003. 290 с.

Актуальные проблемы неонатологии: сб. ст. / под ред. Н. Н. Володина. М.: Гэотар-Мед, 2004. 446 с.

Proceedings of 7th International Workshop on Functional Electrostimulation. Vienna, 2001. 290 p.

СОСТАВНЫЕ ЧАСТИ ДОКУМЕНТОВ:

Статья из периодического издания (журнала)

Статья одного автора

Бойцов С. А. Современный подход к антигипертензивной терапии: использование блистерных комбинаций гипотензивных средств // Справ. поликлин. врача. 2009. № 2. С. 11–14.

Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms // Am. J. Clin. Nutr. 2006. Vol. 83, № 2. P. 456–460.

Статья двух авторов

Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет – глобальная медико-социальная проблема современности // Consilium medicum. 2009. № 12. С. 5–8.

Collet J. P., Montalescot G. The acute reperfusion management of STEMI in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes // DiabetesVasc. Dis. Res. 2005. Vol. 2, № 3. P. 136–143.

Статья трех авторов

Окороченко С. А., Желтухина Г. А., Небольсин В. Е. Антимикробные пептиды: механизмы действия и перспективы практического применения // Биомед. химия. 2012. Т. 58, вып. 2. С. 131–144.

Hiatt W. R., Hoag S., Hamman R. F. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease // Circulation. 1995. Vol. 91. P. 1472–1479.

Статья четырех и более авторов

Распространенность мультифокального атеросклероза в различных возрастных группах / А. Н. Сумин [и др.] // Кардиология. 2012. № 6. С. 28–35.

Endothelial cell-derived endothelin-1 promotes cardiac fibrosis in diabetic hearts through stimulation of endothelial-to-mesenchymal transition / B. Widyantoro [et al.] // Circulation. 2010. Vol. 121. P. 2407–2418.

СТАТЬИ ИЗ СБОРНИКОВ НАУЧНЫХ ТРУДОВ, СЪЕЗДОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ, КОНГРЕССОВ и пр.

Борд Э. И. Электропсихотерапия как комплексная методика, сочетающая транскраниальную электростимуляцию и психологические методы лечения // Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования: сб. статей / под ред. В. П. Лебедева. СПб., 2001. С. 482–487.

Алексеева Ю. А., Барашкова А. Б., Денисова Е. В. Повышение мотивации школьников к здоровому образу жизни и возможности профилактики здоровьеразрушающих форм поведения // Актуальные проблемы педиатрии: материалы XI конгр. педиатров России. М., 2007. С. 27.

Давыдова Н. С. Внедрение здоровьесберегающих методик и технологий в процесс обучения детей с отклонениями в развитии // Фармакотерапия в педиатрии: сб. материалов науч.-практ. конф. М., 2005. С. 65–66.

Возможное биотропное влияние геомагнитных пульсаций Pc1 (T = 0,2–5,0) на сердечно-сосудистую систему / Т. К. Бреус [и др.] // Болезни цивилизации в аспекте учения В. И. Вернадского: материалы 3-й Междунар. конф. М., 2005. С. 50–51.

Arnez M., Luznik-Bufon T., Avsic-Zupanc T. Causes of febrile illnesses after a tick bite in Slovenian children // Lyme Borreliosis and other Tic-Borne Diseases: 10th Intern. conf. Vienna, 2005. P. 109.

Kaynak F. N., Muskaddes N. M., Issever H. ADMD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) and ODD (Oppositional Defiant Disorder) in children of alcoholism // 12 World congress of psychiatry. Japan, 2002. P. 14–16.

Devices for non-invasive transcranial electrostimulation of the brain endorphinergic system: application for improvement of human psycho-physiological status / V. P. Lebedev [et al.]. Proceedings of 7th International Workshop on Functional Electrostimulation. Vienna, 2001. P. 131–135.

СТАТЬЯ ИЗ ПРОДОЛЖАЮЩЕГОСЯ ИЗДАНИЯ

Гурбо Т. Л. Биосоциальная обусловленность показателей физического развития детей 4–7 лет (по результатам множественного регрессивного анализа) // Научный альманах кафедры антропологии. М., 2006. Вып. 5. С. 68–82.

Место β-адреноблокаторов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, подвергшихся некардиохирургическим вмешательствам / Р. В. Репникова [и др.] // Вестник Кузбасского научного центра. Вып. 12: Актуальные вопросы муниципального здравоохранения: материалы Восьмой науч.-практ. конф. г. Кемерово, 8–9 апр., 2010 г. Кемерово, 2010. С. 159–161.

ДИССЕРТАЦИЯ

Вавилова В. П. Реабилитация детей с частой респираторной патологией в условиях школы: дис. … канд. мед. наук: 14.00.09. Кемерово, 1995. 170 с.

Викторова И. А. Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачам в аспекте профилактики ранней внезапной смерти: дис. … д-ра мед. наук: 14.00.06. Омск, 2004. 432 с.

АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ

Петрова К. Н. Результаты коронарного стентирования у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.06. 14.0019. М., 2007. 22 с.

Крикун Е. Н. Изменчивость морфофункциональных показателей организма человека под влиянием неблагоприятных эколого-биологических факторов: автореф. дис. … д-ра мед наук: 14.00.17. М., 2006. 39 с.

ЭЛЕКТРОННЫЕ РЕСУРСЫ

Локального доступа (диски, электронные книги)

Шарков Ф. И. Социология: теория и методы: учебник. М.: Экзамен, 2007. 1 эл. опт. диск (CD-ROM).

Дерматовенерология: электронное приложение к национальному руководству. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 1 эл. опт. диск (CD-ROM).

Сердечно-сосудистые заболевания: от первичной профилактики до высоких технологий в повседневной практике: тез. съезда, Кемерово, 21–23 сент. 2011 г. Кемерово, 2011. 1 эл. опт. диск (CD-ROM).

Удаленного доступа (из Интернета)

Витковский Ю. А., Гергесова Е. Е., Страмбовская Н. Н. Функции тромбоцитов и генетический полиморфизм GpIa (C807-T) И GpIIIa (Leu33Pro) у здоровых лиц обладателей разных групп крови АВ0 // Забайкал. мед. вестн. 2011. № 1. URL: http://www.medacadem.chita.ru/zmv/index.php?option=com_phocadownload&view=category&id=13:-1--2011-&Itemid=53 (дата обращения: 20.06.2012).

О профилактике острых кишечных инфекций: постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 19.03.2010 № 21 // Рос. газ. 2010. 30 апр. (№ 5172, федер. вып.). URL: http://www.rg.ru/2010/04/30/profilaktika-dok.html (дата обращения: 13.04.2012).

Diarrhoea: Why children are still dying and what can be done / The United Nations Children's Fund (UNICEF) / World Health Organization (WHO). Geneva: WHO, 2009. 44 p. URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598415_eng.pdf (дата обращения: 21.01.12)

Prevention of Cardiovascular Disease. Pocket Guidelines for Assessment and Management of Cardiovascular Risk (WHO/ISH Cardiovascular Risk Prediction Charts for WHO epidemiological sub-regions AFR D and AFR E). Geneva, 2007. URL: http:// rpt.health-ua.com/article/70/html. (дата обращения 25.12.2011).

ПАТЕНТ

В ссылках на патентный документ приводят обозначение вида документа, его номер, название страны, выдавшей документ, страницы.

Приемопередающее устройство: пат. 2187888 Рос. Федерация. № 2000131736/09; заявл. 18.12.00; опубл. 20.08.02, Бюл. № 23 (II ч.). 3 с.

При затруднениях рекомендуем использовать общедоступные электронные каталоги библиотек и дистанционные справочные службы (ЦНМБ, РГБ, РНБ, ИРБИС и многие другие или обратиться в библиотеку за помощью к библиографу).

15. Статья должна быть написана грамотно, текст, таблицы и другие материалы тщательно выверены. Рукописи, оформленные не по требованиям, к рассмотрению не принимаются и возвращаются авторам на доработку.

16. Редакция оставляет за собой право на редактирование и сокращение текста, не меняющие научного смысла статьи.

17. В случае отклонения статьи редакция высылает автору соответствующее аргументированное и обоснованное уведомление.

СТАТЬИ СЛЕДУЕТ НАПРАВЛЯТЬ В РЕДАКЦИЮ ПО АДРЕСУ:

650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6; Редакция научно-практического рецензируемого журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний»

Технический редактор – Темерханова Ксения Флоридовна

Тел/факс 8(3842) 64-16-25.

E-mail: avtor@cardio.kem.ru.

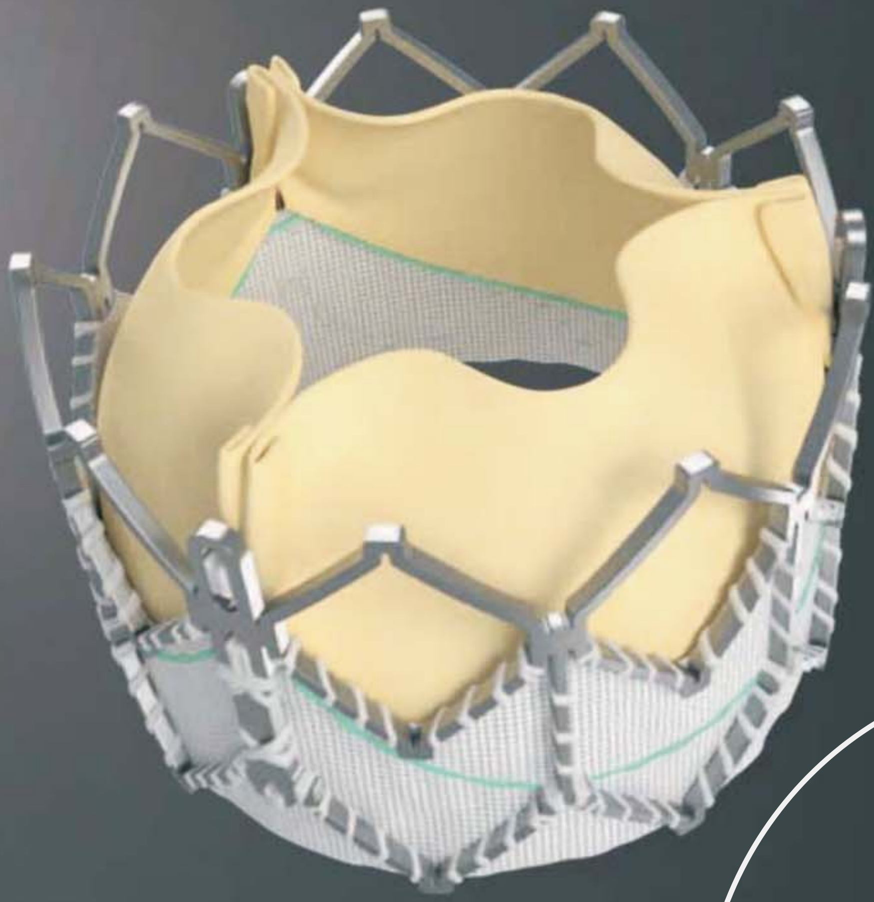
Условия публикации статей в научно-практическом рецензируемом журнале «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» – бесплатно.

Edwards

SAPIEN XT

Транскатетерный аортальный клапан

Усовершенствованный дизайн Edwards SAPIEN XT открывает много новых возможностей в транскатетерной технологии имплантации клапанов. Предлагаемый в широком диапазоне размеров клапан Edwards SAPIEN XT позволяет максимально точно подобрать размер клапана, который восстанавливает оптимальную гемодинамику сердца, идеально подходя по анатомической структуре.



Raymed Trading Group
www.raymed.ru
ДИСТРИБЬЮТОР В РОССИИ

Представительство Акционерной компании «Эдвардз Лайфсайенсиз АГ» (Швейцария)
123610, Россия, Москва, Краснопресненская набережная, д.12, офис 1327
www. edwards.com
Официальный дистрибьютер в России компания ООО «Раймед ТГ ПВТ»
129626, Россия, Москва, Графский переулок, д.12А, строение 2, офис 103, 110, 201
www.raymed.ru

Edwards