

Международный Журнал интервенционной кардиоангиологии

ISSN 1727-818X

№13

2007

Читайте в номере:

Рекомендации
группы редакторов
американских
научных журналов по
кардиологии (HEART
Group) об этических
принципах научных
публикаций

с. 11

Тромболитическая
терапия у пожилых
больных инфарктом
миокарда в реальной
клинической практике

А.Н. Сумин,
Н.Г. Первова,
О.П. Хайрединова

с. 17

Ангиографическая
диагностика и
эндоваскулярное
лечение желудочно-
кишечных кровотечений

А. Кражина, М. Ложик,
Я. Раупах, В. Хованек,
С. Рейхрт, П. Вырубал

с. 51



МЕЖДУНАРОДНЫЙ ЖУРНАЛ ИНТЕРВЕНЦИОННОЙ КАРДИОАНГИОЛОГИИ

№ 13, 2007 г.

**Научно-практическое издание
Российского научного
общества интервенционных
кардиоангиологов
Год основания — 2002-й**

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук.

Адрес редакции:

101000, Москва,
Сверчков пер., д. 5
Тел.: (495) 624-9636
Факс: (495) 624-6733

Зав. редакцией

Е.Д. Богатыренко

**Научные редакторы
переводов:**

С.П. Семитко, Д.Г. Громов,
О.Г. Сухоруков

Переводы статей

Бюро переводов SWAN,
НПО «Астек»

Оригинал-макет:

И. Шишкарёв, В. Шелепухин

**Компьютерный набор
и верстка**

И. Шишкарёв

Корректор

Н. Шелудякова

Объем журнала – 80 страниц
Цена в розницу договорная

Редакция выражает особую признательность доктору и художнику Георгию Гигинейшвили за предоставленную возможность размещения его работы на обложке журнала
«Интервенционная ардиоангиология»

Редакционная коллегия

Главный редактор Д.Г. Иоселиани

С.А. Абугов (Москва)

А.М. Бабунашвили (Москва)

Г.Е. Белозеров (Москва)

В.В. Демин (Оренбург)

Д.П. Дундуа (Москва) — ответственный секретарь

В.А. Иванов (Красногорск)

З.А. Кавталадзе (Москва) — зам. главного редактора

Л.С. Коков (Москва)

А.В. Протопопов (Красноярск)

А.Н. Самко (Москва)

В.К. Сухов (Санкт-Петербург) — зам. главного редактора

А.А. Филатов (Москва)

В.В. Честухин (Москва)

Б.Е. Шахов (Нижний Новгород)

Б.М. Шукуров (Волгоград) — зам. главного редактора

Редакционный совет

А. Адам (Лондон)

И.С. Арабаджян (Москва)

А.В. Араблинский (Москва)

В.А. Баранов (Якутск)

С.А. Бирюков (Рязань)

В.Ю. Бондарь (Хабаровск)

В.Б. Бошков (Москва)

А.С. Бронштейн (Москва)

В.С. Бузаев (Уфа)

А.Ю. Вальков (Архангельск)

А.Э. Васильев (Владимир)

Ж.-Ш. Верне (Бордо)

А. Ваханян (Париж)

П. Видимски (Прага)

Ю.Д. Волинский (Москва)

В.И. Ганюков (Новосибирск)

А.П. Голиков (Москва)

К. Ди Марио (Лондон)

Р. Донделинге (Льеж)

Х. Зиверт (Франкфурт)

И.П. Зырянов (Тюмень)

О.Г. Каракулов (Пермь)

М. Келтаи (Будапешт)

С. Кинг (Атланта)

С.В. Козлов (Нижний Тагил)

А. Коломбо (Милан)

Д.А. Коротков (Сыктывкар)

А.Л. Крылов (Томск)

В.С. Кузьменко (Калининград)

С.Г. Кузьмин (Белгород)

В.В. Кучеров (Москва)

Н.В. Лапшина (Самара)

В.П. Мазаев (Москва)

Б. Майер (Берн)

А.Н. Мальцев (Ульяновск)

Е.В. Морозова (Пенза)

Сунг-Юнг Парк (Сеул)

А.П. Перевалов (Ижевск)

В.Г. Плеханов (Иваново)

А.В. Покровский (Москва)

В.И. Прокубовский (Москва)

В. Ружилло (Варшава)

Ю.М. Саакян (Москва)

Ш. Сайто (Камакура)

Д.Б. Сапрыгин (Москва)

С.П. Семитко (Москва)

П. Серрайс (Роттердам)

Р. Симон (Киль)

Г.И. Ситников (Омск)

В.А. Сулимов (Москва)

А.Г. Тырышкин (Барнаул)

Л.С. Уанн (Милуоки)

А.Н. Федорченко (Краснодар)

Ф. Фонтан (Бордо)

А.Ф. Цыб (Москва)

А.Ф. Хамидулин (Казань)

В.И. Шумаков (Москва)

А. Эрглис (Рига)

ISSN 1727-818X



9 771727 818001

Вниманию авторов!

Требования к предоставляемым материалам

Международный Журнал Интервенционной Кардиоангиологии (МЖИК) публикует рекомендованные редакционным советом и рецензентами статьи по всем аспектам сердечно-сосудистых заболеваний. МЖИК также публикует тезисы докладов, представленных на научных съездах, сессиях и конференциях, проводимых под эгидой Российского Научного Общества Интервенционных Кардиоангиологов.

Статьи следует отправлять по адресу:

Россия, 101000, Москва,
Сверчков пер., д.5, МЖИК
Тел. (495) 624 96 36
Факс (495) 624 67 33
e-mail: davidgi@mail.ru

Рукописи, присланные для публикации, рассматриваются только при условии, что они не находятся на рассмотрении в другом издании, а представленные в них данные не опубликованы в Интернете или не публиковались ранее. При принятии статьи к публикации требуется письменная передача авторских прав МЖИК, подписанная всеми авторами. Хранителем авторских прав является МЖИК.

Никакая часть материалов, напечатанных в МЖИК, не может быть воспроизведена без письменного согласия издателя.

Запрос о разрешении направлять по адресу:

Россия, 101000, Москва,
Сверчков пер., д.5, МЖИК
Факс (495) 624 67 33
e-mail: davidgi@mail.ru

Издательство требует, чтобы авторы сообщали о любой коммерческой деятельности, которая может стать причиной конфликта интересов в связи с поданной ста-

тей. Если конфликта интересов не существует, просьба указать это в сопроводительном письме.

При подаче материалов в журнал авторы должны прислать **два** экземпляра статьи, **два** комплекта рисунков и таблиц, **два** экземпляра сопроводительного письма. Если работа включает дополнительные материалы, например, список литературы, находящейся «в печати», их также следует присылать в **двух** экземплярах.

Статья должна быть напечатана через двойной интервал, только на одной стороне листа белой бумаги формата 22Х28 см, поля со всех сторон – 3 см (внизу титульной страницы – 8 см). Просьба печатать стандартным кеглем 10 или кеглем для лазерного принтера не менее 12.

Из-за ограничений площади журнала редакция предпочитает статьи объемом не более 5000 слов (в т.ч. ссылки и подписи). Иллюстрации и таблицы следует ограничить только необходимыми для освещения ключевых данных. Статьи, соответствующие этим требованиям, скорее будут приняты к публикации без сокращений.

Структура статьи

1. Титульный лист.
2. Структурированный тезис и ключевые слова.
3. Краткий тезис.
4. Список сокращений.
5. Текст.
6. Выражение благодарности (если таковое имеется).
7. Список литературы.
8. Подписи к рисункам.
9. Таблицы.

Нумерация страниц начинается с титульного листа.



Титульный лист

Включает: название статьи, имена авторов (полностью, с указанием ученой степени, а также членства в НОИК), краткое название (не более 45 знаков). Перечислите учреждения, где работают авторы, если работа была выполнена в нескольких учреждениях, укажите, где именно (используйте нижний колонтитул). Также сообщите сведения о грантах, стипендиях и других формах финансовой поддержки, о фондах и учреждениях, связанных с работой. Под заголовком «Адрес для переписки» дайте полное имя и адрес автора, которому следует направлять всю корреспонденцию, верстку и репринты. Также сообщите номера телефона, факса и, по возможности, электронный адрес.

Структурированный тезис

Структурированный тезис (максимум 250 слов) должен содержать основные данные в пяти разделах, расположенных под отдельными заголовками в следующем порядке: Цели; Обоснование; Методы; Результаты; Выводы. Используйте полные предложения. Все данные, приводимые в тезисе, должны содержаться в тексте или таблицах статьи.

Краткий тезис (для оглавления журнала)

В кратком тезисе (не более 100 слов) описывается клиническое значение работы. В тезис не следует включать сведения, которые не будут содержаться в тексте или таблицах статьи.

Текст

Для экономии места в статье можно использовать до 10 общепринятых сокращений. На отдельной странице после краткого тезиса указываются эти сокращения и их расшифровка. Редакция решит, какие из наименее известных сокращений можно оставить. В разделах «Методы», «Результаты» и, особенно, «Дискуссия», используйте заголовки и подзаголовки. Всем ссылкам, таблицам и рисункам должны быть присвоены номера в порядке их появления в тексте.

Статистика

Все публикуемые материалы проверяются на предмет соответствия и точности статистических методик и статистической интерпретации результатов. В разделе «Методы» следует разъяснить применявшиеся статистические методики, в т.ч. специальные методы, использованные для обобщения данных, методы, использовавшиеся для проверки гипотез (если это имело место), а также уровень значимости, применявшийся при проверке гипотез. В случае использования более сложных статистических методов (помимо t-теста, метода хи-квадрат, простых линейных регрессий) следует уточнить, какая статистическая программа применялась

Ссылки

Ссылки обозначаются в тексте арабскими цифрами в скобках на уровне строки.

Список литературы печатается на отдельных страницах через два интервала; ссылки нумеруются в том порядке, в котором они появляются в тексте.

Не указывайте персональные сообщения, рукописи, находящиеся в процессе подготовки или другие неопубликованные данные в списке литературы; они указываются в тексте в скобках. Названия журналов следует сокращать в соответствии с Index Medicus. При этом следует соблюдать следующий стиль и пунктуацию:

Периодические издания:

Перечислить всех авторов, если их не более шести, в противном случае перечислить трех первых и добавить et al., не ставить точек после инициалов авторов. Обязательно указать первую и последнюю страницы.

Главы из книг:

Указать первую и последнюю страницы, авторов, название главы, название книги, редактора, издательство и год

Книги (отдельного автора или группы авторов):

Указать страницу, с которой взята цитата.



Подписи к рисункам

Подписи к рисункам печатаются на отдельных страницах через два интервала; номера рисунков должны соответствовать порядку их упоминания в тексте.

Все сокращения, используемые на рисунках, должны разъясняться либо после их первого упоминания в подписи или в алфавитном порядке в конце каждой подписи. Следует объяснить все использованные символы (стрелки, кружочки и т.д.)

Если используются уже публиковавшиеся рисунки, требуется письменное разрешение от первого издателя и автора. Указать в подписи источник, откуда взят рисунок.

Рисунки

Требуется два комплекта лазерных распечаток или чистых ксерокопий рисунков в двух отдельных конвертах. Для всех черно-белых или цветных фотографий требуется 2 комплекта глянцевых отпечатков. Примечание: иллюстрации, использованные в статье, авторам не возвращаются.

Рисунки, особенно графики, следует располагать таким образом, чтобы они занимали как можно меньше места. Надписи должны быть такого размера, чтобы их можно было прочесть после уменьшения при печати. Оптимальный размер *после уменьшения* – кегль 8. Все символы должны быть одинаковой величины. Все графики и линейные рисунки должны быть подготовлены профессионально или выполнены на компьютере и распечатаны на качественном лазерном принтере. Все линии, деления и прочие детали должны быть достаточно четкими для их воспроизведения. *В диаграммах и графиках следует использовать только черный и белый цвета, не серый.*

На оборотной стороне каждой иллюстрации, желательно на приклеенном ярлычке, указывают фамилию первого автора, номер иллюстрации и верх. Название и заголовки к иллюстрациям указываются в подписи, а не на самой иллюстрации.

Таблицы

Таблицы печатаются на отдельных страницах через два интервала. Номер таблицы и ее заглавие располагаются над таблицей, по центру, а объяснения – под таблицей. Используйте арабские цифры. Номера таблиц должны соответствовать порядку их упоминания в тексте.

Сокращения следует указывать в сноске под таблицей в алфавитном порядке. Таблицы должны быть ясными, представленные в них данные не должны дублироваться в тексте или на рисунках. Если используются уже публиковавшиеся таблицы, требуется письменное разрешение от первого издателя и автора. Указать в подписи источник, откуда взята таблица.

Сноски, таблицы и подписи к рисункам следует сохранять в отдельном файле, а не вместе с текстом статьи. Однако обязательно присылайте распечатанные экземпляры, т.к. они могут понадобиться при наборе статьи.

Соблюдайте правила пунктуации, интервал между словами, а также между словами и знаками препинания должен быть единичным.

Если в статье были использованы специальные шрифты (греческий, математические символы), приложите их список.

Подача иллюстраций на дискете.

Авторские иллюстрации по возможности следует подавать и в виде распечаток, и на дискете. Иллюстрации сдаются на отдельной дискете.

Специальные разделы

Специальные материалы будут рассматриваться редколлегией. Во избежание конфликта интересов авторы должны следовать следующим рекомендациям:

Обзорные статьи. Редакция рассматривает заказные и не заказные обзорные статьи. Рукописи должны соответствовать рекомендованному объему. Авторы должны разъяснить в сопроводительном письме, чем их работа отличается от уже существующих обзоров по данной проблеме.



Редакционные статьи и обзоры.

Иногда будет рассмотрена возможность публикации краткого мнения редакции.

Редакционные комментарии.

Все члены редколлегии могут публиковать в журнале свои замечания и комментарии.

Письма в редакцию. Публикуется ограниченное число писем в редакцию. Они не должны быть длиннее 500 слов, и в них должна идти речь о конкретной публи-

кации в МЖИК . Письма должны быть отпечатаны через 2 интервала, в качестве ссылки должно быть приведено название статьи. На титульном листе должно быть обозначено имя и место работы автора, а также полный адрес для переписки. Письмо следует направлять по электронной почте (davidgi@mail.ru) или по почте в двух экземплярах. Как правило, редакция просит автора статьи ответить на письмо.

Российское научное общество интервенционной кардиоангиологии

<i>Председатель</i>	Капранов С.А. (Москва)
Иванов В.А. (Москва-Красногорск)	Козлов С.В. (Екатеринбург)
	Колединский А.Г. (Москва)
<i>Заместители председателя</i>	Коротков Д.А. (Сыктывкар)
Иоселиани Д.Г. (Москва)	Крылов А.Л. (Томск)
Коков Л.С. (Москва)	Кузьменко В.С. (Калининград)
Протопопов А.Н. (Красноярск)	Кухарчук В.В. (Москва)
Кавталадзе З.А. (Москва)	Кучеров В.В. (Москва)
Самко А.Н. (Москва)	Мазаев В.П. (Москва)
Семитко С.П. (Москва)	Мальцев А.Н. (Ульяновск)
Федорченко А.Н. (Краснодар)	Морозова Е.А. (Пенза)
	Немытин Ю.В. (Красногорск)
<i>Члены правления</i>	Оганов Р.Г. (Москва)
Абугов С.А. (Москва)	Осиев А.Г. (Новосибирск)
Бабунашвили А.М. (Москва)	Перевалов А.П. (Ижевск)
Белозеров Г.Е. (Москва)	Покровский А.В. (Москва)
Билан М.И. (Магнитогорск)	Прокубовский В.И. (Москва)
Бирюков С.А. (Рязань)	Сухов В.К. (Санкт-Петербург)
Бондарь В.Ю. (Хабаровск)	Филатов А.А. (Москва)
Бошков В.Б. (Москва)	Хамидуллин А.Ф. (Казань)
Бузаев В.С. (Уфа)	Честухин В.В. (Москва)
Васильев А.Э. (Владимир)	Шахов Б.Е. (Нижний Новгород)
Волынский Ю.Д. (Москва)	Шебряков В.В. (Московская область)
Ганюков В.И. (Новосибирск)	Шукуров Б.М. (Волгоград)
Демин В.В. (Оренбург)	
Долгушин Б.И. (Москва)	<i>Секретари правления</i>
Дундуа Д.П. (Москва)	Араблинский А.В. (Москва)
Захаров С.В. (Москва)	Терехин С.А. (Красногорск)
Зырянов И.П. (Тюмень)	

101000, Москва, Сверчков пер., 5

Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии

(для секретаря Общества)

Тел.: +7 (495) 624-96-36, 624-47-18.

Факс: +7 (495) 624-67-33.

E-mail: info@noik.ru

Web-сайт: www.noik.ru

ПОЧЕТНЫЕ ЧЛЕНЫ

Российского научного общества интервенционной кардиоангиологии

БАХАНЯН Алек
ВОЛЫНСКИЙ Юрий
ДОРРОС Джеральд
ИОСЕЛИАНИ Давид
КИНГ Спенсер Б., III
КОЛОМБО Антонио
ЛЮДВИГ Йозеф
МАЙЕР Бернхард
ПРОКУБОВСКИЙ Владимир
РИЕНМЮЛЛЕР Райнер
СЕРРАЙС Патрик В.
СИГВАРТ Ульрих
СИМОН Рюдигер
СУХОВ Валентин
ФАЖАДЕ Жан
ХОЛМС Дэвид Р.- мл.
ШАХНОВИЧ Александр

Париж (Франция)
Москва (РФ)
Феникс (Аризона, США)
Москва (РФ)
Атланта (Джорджия, США)
Милан (Италия)
Эрланген (Германия)
Берн (Швейцария)
Москва (РФ)
Грац (Австрия)
Роттердам (Нидерланды)
Женева (Швейцария)
Киль (Германия)
Санкт-Петербург (РФ)
Тулуза (Франция)
Рочестер (Миннесота, США)
Нью-Йорк (Нью-Йорк, США)

Содержание

Рекомендации группы редакторов американских научных журналов по кардиологии (HEART Group) об этических принципах научных публикаций.....	11
--	----

ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Госпитальные и отдаленные результаты применения сиролимус-покрытого коронарного стента "Cypher" Б.Тиряки, И.В.Першуков, И.В.Левицкий, В.В.Лопухова, Ш.Т.Жамгырчиев, А.Н.Самко, Ю.А.Карпов	12
Тромболитическая терапия у пожилых больных инфарктом миокарда в реальной клинической практике А.Н. Сумин, Н.Г. Первова, О.П. Хайрединова	17

МЕТОДИКИ

Сравнение трансфеморального доступа с применением устройств для гемостаза с трансрадиальным доступом при проведении коронарной ангиопластики. Ю.В. Артамонова, З.А. Кавтеладзе, А.М. Бабунашвили, Д.П. Дундуа, Д.С. Карташов, Г.Ю. Травин, В.Э. Глаголев	25
---	----

ОБЗОРЫ

Контраст-индуцированная нефропатия. Обзор литературы и предварительные данные клинического исследования. Д.П. Дундуа, З.А. Кавтеладзе, А.М. Бабунашвили, Д.С. Карташов, Г.Ю. Травин, Ю.В. Артамонова, С.А. Дроздов, К.В. Былов	31
Опыт применения стентов в лечении острых и хронических окклюзий коронарных артерий А.Л. Крылов	39

РАЗНОЕ

Влияние факторов риска на течение воспалительных реакций и развитие атеросклероза. И.И. Чукаева, Н.В. Орлова, В.А. Алешкин, Д.Г. Громов, А.Л. Пухальский, Е.Г. Алексеева.....	45
Ангиографическая диагностика и эндоваскулярное лечение желудочно-кишечных кровотечений А. Кражина, М. Ложик, Я. Раупах, В. Хованек, С. Рейхрт, П. Вырубал	51
Роль наследственных факторов в формировании гипертрофии миокарда левого желудочка у высококвалифицированных спортсменов. Е.В. Линде, И.И. Ахметов, И.В. Астратенкова, А.Г.Федотова	56
ПРОТОКОЛЫ ЗАСЕДАНИЙ МОСКОВСКОГО НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОАНГИОЛОГИИ	63

Рекомендации группы редакторов американских научных журналов по кардиологии (HEART Group) об этических принципах научных публикаций

Вопросы этики

Цель — обеспечить прозрачность и честность научного процесса, способствовать соблюдению этических норм при выполнении научных исследований и публикации их результатов.

Можно выделить следующие аспекты:

а. Раскрытие сведений о потенциальных конфликтах интересов всеми лицами, участвующими в проведении научного исследования, а также в оценке и публикации рукописи. Соответствующие взаимоотношения с коммерческими кругами следует определить в отношении уровня и характера поддержки. По характеру различают следующие виды поддержки: гранты, поставки/оборудование, тип трудоустройства или личный доход. Следует указать имущественные интересы и доленое участие, а также любые фидуциарные отношения со спонсором.

б. Установление процедуры тщательного рецензирования, особенно на предмет выявления случаев подтасовки научных результатов и фальсификации данных, многократных или двойных публикаций, плагиата, а также для установления единых стандартов обращения с авторами, виновными в мошенничестве.

в. Соблюдение конфиденциальности и запретов при необходимости.

г. Создание унифицированных критериев для установления авторства. Для авторства необходимо внести существенный вклад в интеллектуальное содержание статьи по одному из следующих направлений: замысел и составление плана научного исследования, получение данных, анализ и интерпретация данных, выполнение статистического анализа, финансирование и наблюдение, составление проекта рукописи или рецензирование рукописи с точки зрения интеллектуального содержания.

Авторы дают заключительное одобрение подаваемой версии и пересмотренной версии, предназначенной для публикации. Для многоцентровых исследований, лица, непосредственно отвечающие за рукопись, должны полностью соответствовать указанным выше критериям авторства; следует отметить сотрудников, внесших вклад в подготовку рукописи, но не отвечающих этим критериям.

д. Предотвращение ложных заявлений о праве собственности, приоритете путем внимательного изучения предыдущих публикаций.

е. Недопустимость чрезмерного рекламирования пользы продукта/метода в публикации, а также средствах массовой информации.

ж. Указание на соблюдение требований экспертного совета организации и, при необходимости, утвержденных лабораторных процедур исследований на животных, а также на то, что научное исследование соответствует этическим стандартам Хельсинкской декларации, Женевской декларации, Бельмонтского доклада, Надлежащей клинической практики Управления по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Соединенных Штатов Америки (FDA), а рукопись отвечает «Единым требованиям к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», которые опубликовал Международный комитет редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE): Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: writing and editing for biomedical publication (Haematologica 89:264, 2005).

Госпитальные и отдаленные результаты применения сиролимус-покрытого коронарного стента "Cypher"

Б. Тиряки¹, И.В.Першуков, И.В.Левицкий, В.В.Лопухова, Ш.Т.Жамгырчиев, А.Н.Самко, Ю.А.Карпов
НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК МЗСР РФ, Москва
Областная клиническая больница №1 МЗСР РФ, Воронеж

РЕЗЮМЕ

В настоящем исследовании был оценен эффект применения сиролимус-покрытого коронарного стента Cypher на протяжении 27 месяцев после имплантации у больных с атеросклерозом коронарных артерий без предшествующих вмешательств. Стент был имплантирован 554 пациентам в 703 пораженных коронарных сегмента. 32% стенозов были осложненными. У 23% больных было имплантировано от 2 до 4 стентов Cypher. Непосредственный успех составил 100%, случаев острого тромбоза не отмечено. Частота подострого тромбоза и инфаркта миокарда без зубца Q за время госпитализации составила 0,2%. При наблюдении подгруппы из 108 пациентов в течение 27 месяцев после госпитализации все больные остались живы. Средний срок наблюдения составил 257±107 суток. За этот период доля выживших больных без рестеноза, стенокардии, инфаркта миокарда и повторной реваскуляризации оказалась равна 94%. Частота рестеноза составила 5,6%. У 6 больных с рестенозом внутри стента была выполнена успешная повторная реваскуляризация.

Ключевые слова: стенокардия, тромбоз, стент, рестеноз, реваскуляризация.

ВВЕДЕНИЕ

XXI век в инвазивной кардиологии начался с клинического внедрения эффективных антипролиферативных лекарственных покрытий на коронарных стентах (1-3). Первым клиническим исследованием новой «эры покрытых стентов» стало First In Man (FIM), в котором 45 отобранным без рандомизации больным были имплантированы коронарные стенты BX Velocity (Cordis, США) с полимерным покрытием, выделяющим антипролиферативный агент Рапамицин/Сиролимус (4). Через 6 месяцев после стентирования ни у одного из 45 пациентов не было клиники стенокардии и ангиографически значимого рестеноза (5). За 12 месяцев наблюдения результаты исследования также были впечатляющими (4). После FIM стент с покрытием из сиролимуса получил название Cypher (Cordis J&J, США).

¹Б.Тиряки
Областная клиническая больница №1 МЗСР РФ,
Воронеж, 394066, Московский проспект 151
Статья получена 12 октября 2007 г.
Принята в печать 6 ноября 2007 г.

Следующий проект RAVEL рандомизированного сравнения покрытого сиролимусом стента Cypher (Cordis, США) с его аналогом без лекарственного покрытия BX Velocity за первые 6 месяцев наблюдения не выявил ни одного случая значимого рестеноза в группе покрытых стентов (6).

Однако в дальнейших исследованиях стента Cypher SIRIUS (7), E-SIRIUS (8), C-SIRIUS (9), более приближенных к реальной популяции стентированных больных, оказалось, что рестеноз в покрытом стенте все же имеет место (3). В Нидерландах P.W.Serruys и сотрудники его центра предприняли попытку оценить возможности стента Cypher в реальной повседневной клинической практике (10). Они анализировали регистр всех вмешательств с имплантацией стента Cypher в своей кардиологической клинике в Роттердаме (назвав его RESEARCH) (3,10). К сожалению, в России таких исследований пока не выполнялось, поэтому мы посчитали актуальным оценить исходы во всей выборке наблюдаемых нами пациентов, которым были имплантированы стенты Cypher.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Критерии отбора пациентов

В настоящее исследование были включены 554 пациента, госпитализированные с 2002 года по октябрь 2004 года со стабильной стенокардией напряжения (от II до IV ф.кл. по Канадской классификации) или острым коронарным синдромом (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без зубца Q или с зубцом Q). У них при коронарной ангиографии был выявлен один или более гемодинамически значимый стеноз (>50% диаметра сосуда) в одной или нескольких коронарных артериях (КА).

Критериями исключения из настоящего наблюдения были: любое предшествующее чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в стентированной КА; предшествующая операция коронарного шунтирования. Кроме того, в исследование не включали больных с непереносимостью аспирина или клопидогреля, а также с геморрагическим инсультом или желудочно-кишечным кровотечением в течение последних 6 месяцев перед коронарным стентированием (КС).

Ангиографическими критериями исключения из исследования были стеноз ствола левой КА, должный диаметр сосуда (ДДС) в месте стеноза менее 2.2 мм или более 4.5 мм, изгиб проксимальное поражение или в месте стеноза более 60.

Согласно этическому протоколу все пациенты, включенные в исследование, были осведомлены о предстоящем лечении и давали письменное информированное согласие.

Техника стентирования

Стентирование выполнялось после преддилатации стеноза баллоном или техникой прямого стентирования при возможности проведения стента без предварительного расширения суженного участка. Имплантация стента выполнялась в течение 20-25 секунд при номинальном давлении 10-11 атмосфер. Соотношение диаметра стента к должному диаметру сосуда 1:1 достигалось последующими дилатациями стента под давлением от 12 до 20 атмосфер.

Фармакологическая поддержка стентирования

Аспирин в дозе от 75 мг до 162 мг в сутки назначался всем пациентам с момента поступления в клинику. Клопидогрель (плавикс) больные получали за 2 суток до стентирования в дозе 75 мг или за 6 часов перед процедурой в дозе 300 мг, после имплантации Cypher – в течение от 3 до 12 месяцев в суточной дозе 75 мг.

В начале КС нефракционированный гепарин вводился всем пациентам болюсом (5000 Ед) через катетер в аорту и продолжал вводиться далее до 5000 Ед через каждые 60 минут до окончания КС. Эффективность гепаринотерапии оценивалась по активированному времени свертывания (АСТ), которое удлиняли более 300 секунд. Нитроглицерин интракоронарно в дозе 200 мкг вводился перед имплантацией стента и после стентирования.

Последующее наблюдение

Анализ результатов стентирования включал 3 точки.

Первая – непосредственные ангиографические результаты (рассчитывалась частота следующих событий: смерть, окклюзия артерии с последующим ИМ, кровотечения).

Вторая точка – клинические результаты до окончания госпитализации (определялась частота смерти, ИМ, возврата стенокардии и повторной реваскуляризации стентированной артерии).

Третья точка – клинические и ангиографические результаты в сроке до 27 месяцев после имплантации стента. Клинические результаты оценивались по количеству летальных исходов, последующего ЧКВ или операции КШ, ИМ и возвратной стенокардии, связанной со стентированным сегментом. Ангиографические результаты определялись при контрольной коронарографии. Рассчитывалась частота бинарного рестеноза (повторного сужения стентированной артерии на 50% по диаметру или более).

Статистический анализ

Значения представлены как среднее $\pm$ стандарт-

ное отклонение. Функция выживания оценивалась с помощью процедуры Каплана-Мейера. Для анализа использовался пакет "Statistica for Windows Release 6.0" (StatSoft Inc, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Большинство пациентов (78%) в настоящем исследовании были мужского пола. Возраст больных колебался от 35 до 85 лет (в среднем 57 ± 7 лет). Каждый третий больной (34%) имел повышенный уровень холестерина в крови (более 5.2 ммоль/л). Каждый десятый пациент (11%) страдал сахарным диабетом и получал специфическую терапию перорально или инсулин подкожно. Почти треть пациентов (32%) до выполнения стентирования перенесла инфаркт миокарда, а 16% больных на момент настоящей госпитализации имели клинику острого коронарного синдрома. Основные клинические показатели больных приведены в таблице 1.

До коронарографии и стентирования нагрузочные пробы на велоэргометре выполняли 411 больных. У 68% больных велоэргометрическая проба была положительной, у 25% больных проба оказалась сомнительной или не была доведена до диагностических критериев, а у 7% больных проба была доведена до субмаксимальной частоты сокращений сердца (ЧСС) и оказалась отрицательной. Максимальная нагрузка была в диапазоне от 75 Вт до 150 Вт, составив в среднем 97 ± 18 Вт. Наибольшая достигнутая ЧСС была от 76 ударов в минуту до 159 ударов в минуту, составив в среднем 141 ± 12 ударов в минуту.

Таблица 1. Исходные клинические показатели.

Основные клинические показатели (n=448 пациентов)	
Возраст (лет); диапазон	57 $\pm$ 7; 35–85
Мужчин/женщин	432/122
Сахарный диабет	11%
Курильщики	37%
Гиперхолестеринемия > 5.2 ммоль/л	34%
Предшествующий ИМ	32%
Острый коронарный синдром	16%

Стентированию предшествовала диагностическая коронарная ангиография. У 84% больных коронарное стентирование выполнялось через 1-9 суток после коронарографии, а у 16% больных вмешательство было выполнено в ходе единой процедуры с коронарографией. Многососудистое поражение имели 26% больных, у 23% стентирование выполнялось более чем в одном сегменте (артерии). Основные исходные ангиографические показатели представлены в таблице 2.

В ходе вмешательства 554 пациентам были имплантированы 703 стента. Имплантация стента Cypher выполнялась планово у 96% больных, у

Таблица 2. Исходные ангиографические показатели.

Основные ангиографические показатели (n=703 пораженных сегмента)	
Должный диаметр сосуда (мм)	2,89±0,57
Должный диаметр сосуда < 3 мм	27%
Минимальный диаметр сосуда (мм)	0,58±0,41
Стеноз по диаметру (%)	80±9
Длина стеноза (мм)	16,9±7,5
Протяженный стеноз (>20 мм)	31%
Локализация стеноза	
Передняя нисходящая артерия	45%
Огибающая артерия	22%
Правая коронарная артерия	33%
Тип стеноза по классификации ACC/AHA	
Стеноз А	13%
Стеноз В	61%
Стеноз С	26%

3% больных стент имплантирован после субоптимального результата баллонной ангиопластики, в 1% – после безуспешной баллонной ангиопластики. Максимальное давление в баллоне при дилатации стента составило от 12 до 20 атмосфер, в среднем 13,2±1,6 атмосфер. Для оптимальной имплантации стента потребовалось от 2 до 4 дилатаций, в среднем 2,73±0,65 дилатаций. Параметры вмешательства приведены в таблице 3. Все 703 стента Cypher были успешно имплантированы без диссекций D-F, окклюзий и «no reflow». Таким образом, непосредственный успех имплантации стента составил 100%.

Таблица 3. Показатели имплантации стентов Cypher (n=703 сегмента).

Успех стентирования	100,0%
Одиночное стентирование	77%
Множественное стентирование (от 2 до 4 стентов Cypher)	23%
Длина стента (мм)	18,8±8,7
Должный диаметр сосуда после стентирования (мм)	3,02±0,48
Минимальный диаметр сосуда после стентирования (мм)	2,77±0,45
Прирост диаметра сосуда (мм)	2,20±0,55

После стентирования у 1 больного (0,2%) на 2 сутки развился острый коронарный синдром (с подъемом сегмента ST, но без Q-зубца). Больному был введен внутривенно болюсом блокатор гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов тирофибан, после чего больному была выполнена контрольная коронарография. На контрольных ангиограммах стентированный сегмент коронарной артерии был проходим, признаков тромбоза стента не наблюдалось. Дистальный кровоток в стентированной артерии был адекватным (TIMI 3). У остальных 553 пациентов госпитальный период после стентирования протекал

без осложнений и все пациенты были выписаны. Таким образом, частота подострого тромбоза и инфаркта миокарда после имплантации стента за время госпитализации составила 0,2%.

При дальнейшем наблюдении подгруппы из 108 пациентов (таблица 4) в сроки от 2 до 27 месяцев (от 64 до 804 суток, средний срок = 257±107 суток) все больные были живы. У трех больных (2,8% от 108 пациентов) развился нефатальный инфаркт (1 – с зубцом Q, 2 – без Q). На повторной коронарной ангиографии у 6 пациентов после ИМ или с возвратной стенокардией был выявлен рестеноз (5,6%). В 2 случаях (1,9%) это был диффузный рестеноз более 50% внутри стента, а в 4 случаях (3,7%) был выявлен рестеноз в краевых сегментах стента. Таким образом, общая частота рестеноза и связанных с ним событий составила 5,6% от числа повторно обследованных больных. Всем 6 больным с выявленным на контрольной коронарографии рестенозом была выполнена повторная успешная реваскуляризация стентированной артерии.

Таблица 4. Наблюдение 108 пациентов в течение 27 месяцев после стентирования.

Средний срок наблюдения (сутки)	257±107
Суммарная доля больных без осложнений	102 (94,2%)
Смерть	0
Инфаркт миокарда	3 (2,8%)
Возвратная стенокардия	3 (2,8%)
Рестеноз	6 (5,6%)
Повторная реваскуляризация	6 (5,6%)

ОБСУЖДЕНИЕ

За 20 лет клинического применения сменилось несколько поколений коронарных стентов (12). Сначала, в первую декаду использования стентов (конец 80-х и начало 90-х годов) исследователи доказали, что их применение не приводит к росту острых и подострых осложнений по сравнению с баллонной ангиопластикой и другими чреспросветными катетерными методами (13). При этом оказалось, что основное отдаленное осложнение коронарных вмешательств – рестеноз – значительно уменьшается на протяжении полугода от момента вмешательства (14). Поиски оптимальных конструкций стентов обнаружили, что в реальной практике проволоочные стенты (coil stents) не обладают значительными преимуществами перед другими катетерными методами в отношении отдаленных неблагоприятных событий (12). Основными устройствами с доказанными преимуществами оказались матричные/тубулярные стенты (tubular stents) (14-17). Кроме этого применялись и остаются в клинической практике в силу своей эффективности кольцевые стенты (ring stents), стенты сложного дизайна (multi-design stents) и «пионеры» коронарного

эндопротезирования – саморасправляющиеся стенты (self-expanding stents) (12). Однако рестеноз внутри стента только уменьшался, но ни одна из конструкций не могла устранить его совсем. Настоящая революция в инвазивной кардиологии произошла в 2001 году, когда были представлены первые впечатляющие результаты имплантации стентов с нанесенным на них антипролиферативным покрытием (drug-eluting stents) (1, 3, 5). В последние 3 года в мире отмечается бум покрытых стентов (18). Они применяются все чаще, вытесняя непокрытые стенты (3).

При этом конструкция стента остается важным вопросом, который не снимается с повестки дня (19). Так, 19 июля 2004 года компания Boston Scientific, ранее проводившая 6 успешных многоцентровых (в том числе – рандомизированных) исследований стента «TAXUS» с покрытием из паклитаксела, была вынуждена в срочном порядке отозвать во всем мире около 40000 покрытых стентов «TAXUS» и около 60000 их непокрытых прототипов «Express2» из-за обнаруженного дефекта в системе доставки стента. Этот дефект не позволял сдуваться баллону (эффект “no deflation”) и удалять его после имплантации стента, и привел к осложнениям у 43 больных и 3 смертельным случаям. Эти данные были официально опубликованы на сайтах www.bostonscientific.com и www.taxus-stent.com.

Знать характеристики и особенности стента крайне важно, чтобы реально прогнозировать возможный тромбоз и гиперплазию неоинтимы в месте имплантации (16, 17, 21, 22). В настоящем исследовании стент Cypher имплантировался в стенозы различной сложности без острого тромбоза с рекордно низким уровнем подострого тромбоза (0.2%). Рестеноз стента за 27 месяцев наблюдения составил 5.6% для подгруппы больных, вернувшихся на контроль. Такой показатель подтверждает долговременную стабильность стента в отношении подавления пролиферации неоинтимы и гарантирует максимальную безопасность для различных групп больных (15, 16, 21, 23). Следует отметить существенный вклад в такой результат оптимальной терапии клопидогрелем на протяжении 3-12 месяцев после вмешательства (3, 11, 23). Что касается остальных пациентов, не явившихся на контрольное обследование, мы можем предполагать, что у них не было возобновления стенокардии, и они не переносили неблагоприятных событий после стентирования. Наши предположения о благоприятном отдаленном исходе у больных, не явившихся на контрольное обследование, косвенно подтверждаются работами, в которых проводились многоцентровые и одноцентровые рандомизированные исследования покрытых стентов. Так, во всех предшествующих проектах оценки стента Cypher (3, 5-9) у подавляющего большинства больных, не имевших возврата стенокардии и не переносивших неблагоприятных событий,

при контроле не наблюдалось рестеноза в месте установки стента.

ВЫВОДЫ

1. При имплантации стентов Cypher у больных с атеросклеротическим поражением нативных коронарных артерий восстановление коронарного кровотока (непосредственный успех) было достигнуто в 100%.
2. После стентирования в период госпитализации частота неблагоприятных коронарных событий составила 0,2%. В отдаленном периоде (в среднем 8 месяцев) прогноз оказался благоприятным у 94% больных.

Список литературы

1. Батыралиев Т.А., Першуков И.В. Обзор клинических исследований по ишемической болезни сердца и ее инвазивному лечению. Кардиология, 2002, 5, 68-70.
2. Mahmud E., Keramati S. Highlights of the 2003 Transcatheter cardiovascular therapeutics annual meeting: Clinical implications. J. Am. Coll. Cardiol., 2004, 43, 684-90.
3. Першуков И.В., Батыралиев Т.А., Самко А.Н. и др. Достижения инвазивной кардиологии. 2003 год. Часть II. Кардиология, 2004, 12, 66-74.
4. Sousa J.E., Costa M.A., Abizaid A. et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries. Circulation, 2001, 103, 192-5.
5. Rensing B.J., Vos J., Smits P.C. et al. Coronary restenosis elimination with a sirolimus eluting stent. First European human experience with 6-month angiographic and intravascular ultrasonic follow-up. Eur. Heart. J., 2001, 22, 2125-2130.
6. Morice M.C., Serruys P.W., Sousa J.E. et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. N. Engl. J. Med., 2002, 346, 1773-80.
7. Moses J.W., Leon M.B., Popma J.J. et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. N. Engl. J. Med., 2003, 349, 1315-23.
8. Schofer J., Schluter M., Gershlick A. et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomized controlled trial (E-SIRIUS). Lancet, 2003, 362, 1093-9.
9. Schampaeert E., Cohen E.A., Schluter M. et al. The Canadian Study of the Sirolimus-Eluting Stent in the Treatment of Patients With Long De Novo Lesions in Small Native Coronary Arteries (C-SIRIUS). J. Am. Coll. Cardiol., 2004, 43, 1110-5.
10. Lemos P.A., Lee C.H., Degertekin M. et al. Early outcome after sirolimus-eluting stent implantation in patients with acute coronary syndromes: insights from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluation At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. J. Am. Coll. Cardiol., 2003, 41, 2093-9.
11. Smith S.C., Dove J.T., Jacobs A.K. et al. ACC/AHA Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention (Revision of the 1993 PTCA Guidelines). A Report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. J. Am. Coll. Cardiol., 2001, 37, 2239i-lxvi.
12. Serruys P.W., Kutryk M.J.B. Handbook of coronary stents. Third edition. Martin Dunitz, 2000, p.424.

13. Sigwart U., Puel J., Mirkovitch V. et al. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N. Engl. J. Med.*, 1987,316,701–706.
14. Serruys P.W., de Jaegere P., Kiemeneij F. et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease: Benestent Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 1994,331,489–495.
15. Baim D.S., Levine M.J., Leon M.B. et al. Management of restenosis within the Palmaz-Schatz coronary stent: the U.S. multicenter experience – the U.S. Palmaz-Schatz Stent Investigators. *Am. J. Cardiol.*, 1993,71,364–366.
16. Pershukov I., Batyraliev T., Samko A., et al. In-hospital, six- and eighteen month's results of Ephesos coronary stent implantation in patients with unstable or stable angina. *Eur. J. General Med.*, 2004,1(1),19-25.
17. Boland J.L., Corbeij H.A.M., Van Der Giessen W. et al. Multicenter evaluation of the phosphorylcholinecoated bio-divYsio stent in short de novo coronary lesions: The SOPHOS study. *Int. J. Cardiovasc. Intervent.*, 2000,3,215-25.
18. Беленков Ю.Н., Батыралиев Т.А., Першуков И.В., Самко А.Н. Инвазивная кардиология – фокус на рестеноз. Часть II. *Кардиология*, 2002,11,68-72.
19. Zidar J.P., Fry E., Lambert C. et al. The VENUS trial: A multicenter registry of the Cordis BX Velocity stent. *Am. J. Cardiol.*, 2000,86,suppl.8A:17i.
20. Rensing B.J., Vos J., Smits P.C. et al. Coronary restenosis elimination with a sirolimus eluting stent. First European human experience with 6-month angiographic and intravascular ultrasonic follow-up. *Eur. Heart J.*, 2001, 22, 2125–2130.
21. Rogers C., Edelman E.R. Endovascular stent design dictates experimental restenosis and thrombosis. *Circulation*, 1995, 91, 2995-3001.
22. Serruys P.W., van Hout B., Bonnier H. et al. Randomized comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet*, 1998, 352, 673-81.
23. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Медикаментозное лечение стенокардии: надежды и разочарования. *Русский медицинский журнал*, 2002, том 10, №19, 43.

Тромболитическая терапия у пожилых больных инфарктом миокарда в реальной клинической практике

А.Н. Сумин¹, Н.Г. Первова, О.П. Хайрединова.

ФГЛПУ «Научно-клинический центр охраны здоровья шахтеров», г. Ленинск-Кузнецкий

Список сокращений

ТЛТ	— тромболитическая терапия
ЭКГ	— электрокардиограмма
КФК	— креатинфосфокиназа
ВЭМ	— велоэргометрия
ЭХОКГ	— эхокардиография
СМП	— скорая медицинская помощь
ЧСС	— частота сердечных сокращений
АД	— артериальное давление
ИМ	— инфаркт миокарда
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент
ЧКВ	— чрескатетерные вмешательства
КАГ	— коронароангиография

Введение

Доля пожилых больных среди пациентов с инфарктом миокарда в последние годы неуклонно растет, достигая цифр 60-70% от всех пролеченных пациентов (1-3). Особенностью лечения этой категории пациентов является большее число сопутствующей патологии, более тяжелое течение инфаркта миокарда и худший прогноз, чем у более молодых пациентов (3). Несмотря на это до настоящего времени эти пациенты лечились с меньшей частотой использования дорогостоящих и инвазивных процедур (4, 5). Это объясняется как не повсеместной доступностью чрескатетерных процедур (5, 6), так и опасениями относительно безопасности и эффективности тромболитической терапии в старших возрастных группах (1, 3-5, 7, 8). В крупных рандомизированных исследованиях доля пожилых больных низкая и нерепрезентативная (4, 9), поэтому представления о тактике лечения таких больных основываются на локальных исследованиях, либо данных регистров (5, 10, 11). Поскольку существуют заметные географические отличия в возможностях кардиологической службы и тактике лечения (2, 6, 12), то нельзя впрямую переносить данные международных исследований на российскую действительность. Поэтому целью нашего исследования было изучить безопасность и эффективность тромболитической терапии у больных инфарктом миокарда пожилого возраста в реальной клинической практике отделения неинвазивной кардиологии.

Материал и методы

В ретроспективное когортное исследование включена сплошная выборка из 658 больных с Q-образующим инфарктом миокарда, проходивших лечение в отделении неотложной кардиологии Центра охраны здоровья шахтеров с мая 1999 по декабрь 2002 года. Диагноз инфаркта был подтвержден наличием типичного ангинозного статуса, закономерной динамикой ЭКГ и повышением уровня КФК. При анализе историй болезни были выделены пациенты, поступившие в стационар в сроки до 6 часов от развития инфаркта миокарда, таких больных оказалось 289 человек. Тромболитическая терапия (ТЛТ) была проведена 194 больным (66 женщин и 128 мужчин). Показаниями для ТЛТ были ангинозный статус продолжительностью более 30 минут и менее 6 часов и характерные изменения на ЭКГ (подъем сегмента ST на 0,1 мВ и более не менее чем в двух отведениях от конечностей или на 0,2 мВ и более не менее чем в двух грудных отведениях или впервые возникшая блокада левой ножки пучка Гиса). Не проводили ТЛТ по следующим причинам: активное внутреннее кровотечение на момент обследования; перенесенный геморрагический инсульт (любой давности) или другие варианты нарушения мозгового кровообращения в течение предыдущего года; высокая артериальная гипертензия при поступлении; серьезное хирургическое вмешательство в течение предыдущих 3-х недель; тяжелая патология свертывающей системы крови; склонность к кровоточивости («геморрагические диатезы»). Схема применения ТЛТ: прямой антикоагулянт вводился внутривенно болюсом с последующим введением стрептокиназы 1,5 млн ЕД внутривенно капельно в течение 30-60 минут. В последующем продолжалось внутривенное введение прямого антикоагулянта под контролем активированного частичного тромбопластинового времени. Все больные при отсутствии противопоказаний получали также аспирин. Косвенными признаками коронарной реперфузии считались: уменьшение или полное исчезновение боли в грудной клетке; динамика ЭКГ в виде снижения суммарного подъема сегмента ST более чем на 50% от исходной величины; появление реперфузионных аритмий. Для оценки объема поражения проводилось серийное определение активности КФК в ЕД/л, также определяли пик активности КФК. При выписке пациентам проводили дообследование – нагрузочный тест на ВЭМ и ЭХОКГ с определением

¹Сумин Алексей Николаевич,
пер. Волжский, 3,
г. Ленинск-Кузнецкий,
Кемеровская область, Россия, 652509
тел. дом. (38456) 2-31-03
e-mail: an_sumin@mail.ru
Статья получена 9 февраля 2007 г.
Принята к публикации 28 августа 2007 г.

фракции выброса левого желудочка. Для оценки клинического течения заболевания использовались следующие конечные точки: рецидивы инфаркта миокарда, появление приступов ранней постинфарктной стенокардии, летальный исход. Отдаленные результаты лечения были прослежены у пациентов до декабря 2003г (от 5 до 55 месяцев, медиана – 32 месяца), конечными точками были летальные исходы и повторные инфаркты миокарда.

Полученные данные были обработаны в программе «STATISTICA 6,0» с помощью следующих статистических методов: однофакторный дисперсионный анализ для непрерывных величин, критерий хи-квадрат и тест Крускала-Уоллеса для непараметрических данных. Отдаленные результаты оценивали с помощью кривых выживания Каплана-Майера.

Результаты

Клиническая характеристика групп представлена в таблице 1.

Можно отметить, что группы с ТЛТ доставлялись чаще в стационар бригадами СМП, чем в группах без ТЛТ ($p=0,01$), хотя для возрастной группы старше 70 лет такого различия не было.

Тем не менее, средний срок от начала ангинозного статуса до поступления в группах не различался ($p=0,39$). Из других отличий можно заметить более частая боковая локализация инфаркта миокарда в группах с ТЛТ ($p=0,01$). По уровню систолического АД и ЧСС в группах различий не было ($p=0,25$ и $p=0,16$, соответственно), а уровень диастолического АД был заметно ниже в группах без ТЛТ ($p=0,006$). В группе больных старше 70 лет без ТЛТ был выше процент больных с сахарным диабетом (21,2%; $p=0,05$). Также в группах без ТЛТ выше было число больных, перенесших инсульт в анамнезе ($p=0,001$), что неудивительно, поскольку это было одним из критериев противопоказанности ТЛТ. Тем не менее, встречаемость цереброваскулярной болезни в группах с ТЛТ и без нее была сопоставимой и достоверно увеличивалась с возрастом ($p=0,001$).

В группах с ТЛТ чаще встречалась желудочковая экстрасистолия ($p=0,001$), что вполне объяснимо развитием у них реперфузионного синдрома (таблица 2). В группе без ТЛТ у больных старше 70 лет отмечена большая частота развития фибрилляция предсердий (21,2%; $p=0,02$), что можно объяснить большей тяжестью течения инфаркта миокарда у этой категории больных.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с инфарктом миокарда в разных возрастных группах в зависимости от проведения ТЛТ.

Показатели	С ТЛТ			Без ТЛТ			F	P
	1 группа до 60 лет (n=68)	2 группа 60-69 лет (n=57)	3 группа старше 70 лет (n=69)	4 группа до 60 лет (n=31)	5 группа 60-69 лет (n=31)	6 группа старше 70 лет (n=33)		
Мужчины	56 (82,9%)	38 (67,3%)	34 (49,3%)	25 (80,6%)	24 (77,4%)	16 (48,5%)	H=26,97	0,001
Доставлены СМП	59 (86,4%)	46 (90,9%)	59 (85,5%)	22 (71,4%)	21 (67,7%)	28 (84,5%)	H=3,05	0,01
Локализация ИМ								
Передний	36 (52,9%)	31 (54,3%)	29 (42,1%)	14 (45,1%)	13 (41,9%)	19 (57,6%)	H=4,63	0,46
Задний	43 (63,2%)	25 (43,8%)	33 (47,8%)	15 (48,3%)	16 (51,6%)	15 (45,5%)	H=3,29	0,65
Боковой	27 (39,7%)	28 (49,1%)	32 (46,3%)#	12 (38,7%)	7 (22,6%)	7 (21,2%)	H=14,2	0,01
Верхушечный	4 (5,8%)	6 (10,5%)	5 (7,3%)	9 (3,2%)	2 (6,4%)	3 (9%)	H=6,47	0,26
Время АС (мин.)	135,1±8,1	157,5±9,2	140,7±8,3	185±21,2	158,7±14,8	153,9±19,2	1,64	0,39
Длит. АС (мин.)	159,3±7,5	182,7±9,3	171,9±8,7	194±18,5	172,3±17,1	186,1±22,6	0,85	0,37
САД, мм рт ст.	139,0±2,8	136,7±2,9	134,3±3,8	130,2±5,5	123,9±6,1	131,4±7,5	1,32	0,25
ДАД, мм рт ст.	87,9±1,6	84,9±1,8	84,7±1,4	82,1±2,4	77,4±3,4*\$	76,5±5,0*\$	3,33	0,006
ЧСС, уд. в мин.	70,8±1,9*	77,5±2,5	78,6±1,7	75,3±3,0	74,6±2,9	74,1±5,3	1,59	0,16
Ассоциированные заболевания								
ГБ	41 (60,3%)	21 (36,8%)	44 (63,8%)	18 (58%)	18 (58%)	25 (75,8%)	H=7,73	0,17
СД	2 (2,9%)	5 (8,8%)	7 (10,2%)	10 (3,2%)	10 (3,2%)	7 (21,2%)\$	H=11,09	0,05
ЦВБ	8 (11,8%)	14 (24,6%)	39 (56,5%)	3 (9,6%)	6 (19,4%)	14 (42,4%)	H=47,16	0,001
ОНМК	–	1 (1,8%)	2 (2,8%)	3 (9,6%)\$	3 (9,6%)	6 (18,1%)\$*	H=19,63	0,001
ПИКС	12 (17,6%)	16 (28,1%)	13 (18,8%)	12 (38,7%)	9 (29%)	12 (36,4%)	H=8,34	0,15

Примечание: * - $p<0,05$ по сравнению с группой 2, \$ - $p<0,05$ по сравнению с группой 1, # - $p<0,05$ по сравнению с группой 6, ИМ - инфаркт миокарда, Доставлены СМП - доставлены бригадами скорой медицинской помощи, время АС - время от начала ангинозного статуса до момента оказания помощи, длит. АС - длительность ангинозного статуса (от начала болевого синдрома до полного купирования боли), САД - систолическое артериальное давление при поступлении, ДАД - диастолическое артериальное давление при поступлении, ЧСС - частота сердечных сокращений при поступлении, ГБ - гипертоническая болезнь, СД - сахарный диабет, ЦВБ - цереброваскулярная болезнь, ОНМК - перенесенное в анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС - постинфарктный кардиосклероз.

Таблица 2. Нарушения ритма и проводимости развивающиеся у больных инфарктом миокарда в разных возрастных группах в зависимости от проведения ТЛТ.

Показатели	С ТЛТ			Без ТЛТ			Н	Р
	1 группа до 60 лет (n=68)	2 группа 60-69 лет (n=57)	3 группа старше 70 лет (n=69)	4 группа до 60 лет (n=31)	5 группа 60-69 лет (n=31)	6 группа старше 70 лет (n=33)		
ЖЭ	21 (30,8%)	29 (50,9%)#	31 (44,9%)#	4 (12,9%)\$	8 (25,8%)	6 (18,1%)	23,39	0,001
ЖТ	7(10,3%)	4 (7%)	8(11,6%)	3 (9%)	3(9%)	4(11,5%)	8,42	0,13
Пр.Э	3 (4,4%)	3 (5,3%)	4 (5,8%)	2(6,4%)	2 (6,4%)	3 (9%)	2,98	0,7
ФЖ	(0,5%)	(2,3%)#	(3,4%)#	2(6,4%)\$	2 (6,4%)\$	3 (9%)\$	15,23	0,09
ФП	2 (3 %) #	3 (5,3%)#	9 (13 %) \$	1 (3%)#	3 (9%)	7(21,2%)	13,11	0,02
НЖЭ	2 (3%)	–	3 (4,3%)	1 (2%)	1 (2%)	2 (4,3%)	5,92	0,31
АВБ 1-2 ст.	5 (7,4%)	3 (5,3%)	3 (4,3%)	–	1 (3%)	3 (9%)	5,24	0,39
АВБ 3 ст.	5 (7,4%)	1 (1,7%)	1 (1,5%)	–	3 (9%)	3 (9%)	8,54	0,13

Примечание: :* - $p < 0,05$ по сравнению с группой 2, \$- $p < 0,05$ по сравнению с группой 1, #- $p < 0,05$ по сравнению с группой 6, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, ЖТ – желудочковая тахикардия, Пр.Э – предсердная экстрасистолия, ФЖ – фибрилляция желудочков, ФП – фибрилляция предсердий, НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия, АВБ 1-2 ст и АВБ 3 ст. – атрио-вентрикулярная блокада 1-2 и 3 степени.

Таблица 3. Особенности госпитального этапа у больных инфарктом миокарда в разных возрастных группах в зависимости от проведения ТЛТ.

Признак	С ТЛТ			Без ТЛТ				Р
	1 группа до 60 лет (n=68)	2 группа 60-69 лет (n=57)	3 группа старше 70 лет (n=69)	4 группа до 60 лет (n=31)	5 группа 60-69 лет (n=31)	6 группа старше 70 лет (n=33)		
КФК _{макс} (г/л)	2103,9±176,3*	2711,8±283,4	1880,0±187,1*	1838,6±176,6*	1551,2±291,2*	1439,7±216,0*	F=3,83	0,002
Снижение ST (час.)	6,5±4,1	7,0±1,7	7,5±2,7	11,2±8,9	12,2±11,1	14,2±6,8	F=27,55	0,001
ВЭМ ТФН (Вт.)	82,5±4,1	65,4±6,2	43,1±6,9\$	80±8,5	58,3±5,9\$	32,1±7,1\$	F=6,78	0,001
ФВ (%)	48,9±1,1	44,7±1,2	45,8±1,5	45,6±1,8	47,3±1,8	48,9±1,6	F=1,73	0,13
Аневризма ЛЖ	3 (4,3%)	3 (5,5%)	8 (11,8%)	5 (16,1%)	6 (19,4%)*	8 (23%)	H=10,55	0,06
ПИС	3 (4,4%)	4 (7%)	7 (10,1%)	1 (3%)	5 (16%)	6 (18%)	H=9,04	0,11
Рецидив ИМ	1 (1,4%)	1 (1,7%)	1 (1,4%)	1 (3%)	3 (9%)	4 (12%)	H=7,31	0,19
НК по Киллип	1,24±0,07	1,72±0,1	1,75±0,09	1,58±0,18	2,06±0,17	2,25±0,2	F=17,57	0,001
Летальность	4 (5,8%)#	8 (14,5%)#	10 (15,9%)#	11 (12,9%)	7 (22,6%)	13 (39,3%)	H=19,9	0,001
Дней госпитализации	18,3±0,4	18,2±0,6	19,9±0,5	17,8±0,61	19,2±0,9	19,3±0,81	F=1,84	0,006

Примечания: :* - $p < 0,05$ по сравнению с группой 2, \$- $p < 0,05$ по сравнению с группой 1, #- $p < 0,05$ по сравнению с группой 6, макс КФК- максимальный уровень креатининфосфокиназы, снижение ST – время снижения сегмента ST по ЭКГ, ВЭМ ТФН – толерантность к физической нагрузке при проведении велоэргометрии, ФВ – фракция выброса левого желудочка, ПИС – развитие ранней постинфарктной стенокардии, НК по Киллип – степень недостаточности кровообращения по Киллип, СН – степень сердечной недостаточности.

После проведения ТЛТ независимо от возраста отмечается в значительно более быстрые сроки возвращение сегмента ST к изолинии (таблица 3), чем в группах без ТЛТ ($p=0,001$), что косвенно свидетельствует о более быстром формировании некроза и ускорении восстановительных процессов в перинфарктной зоне при ТЛТ. Уровень максимальных значений КФК в группах с ТЛТ был выше, чем в аналогичных возрастных группах без ТЛТ ($p=0,002$), что может свидетельствовать о большем объеме поражения миокарда в этих группах. Анализ осложнений ТЛТ (таблица 4) свидетельствует об отсутствии отличий в частоте их возникновения в разных возрастных группах. Наиболее часто встречалось снижение АД (в 29,4 %; 31,5% и 30,4% случаев, соответственно; $p=0,16$). Реже и одинаково во всех группах возникали тошнота и головокружение – в 1,4-7,4% ($p=0,12$ и $p=0,22$). Желудочно-кишечные кровотечения отмечались в 2-х случаях из 194 больных и наблюдались они в

Таблица 4. Осложнения тромболитической терапии.

	1 группа до 60 лет (n=68)	2 группа 60-69 лет (n=57)	3 группа старше 70 лет (n=69)	Н	Р
ОНМК	1 (1,4%)	1 (1,8%)	–	3,31	0,19
ЖКК	2 (2,9%)	–	–	3,33	0,19
Головокружение	5 (7,4%)	2 (3,5%)	1 (1,4%)	3,07	0,22
Тошнота	4 (5,9%)	3 (5,3%)	3 (4,4%)	4,19	0,12
Снижение АД	20 (29,4%)	18 (31,5%)	21 (30,4%)	1,80	0,16

Примечание: ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение, АД – артериальное давление.

группе до 60 лет, кровотечения были остановлены консервативно и они не потребовали переливания крови. Также было отмечено 2 случая острых нарушений мозгового кровообращения. Один – в группе до 60 лет – геморрагический инсульт, который привел к смерти больного. Второй случай в группе

60-69 лет – субарахноидальное кровоизлияние, в дальнейшем больной был выписан из отделения домой. В группе больных старше 70 лет подобных осложнений не было.

При эхокардиографическом обследовании перед выпиской (таблица 3) отмечено при сопоставимой фракции выброса ($p=0,13$), большая частота аневризм левого желудочка в группах без ТЛТ ($p=0,06$). У больных в возрасте до 60 лет – почти в 4 раза чаще, в возрасте 60-69 лет – в 3 раза чаще и у лиц старше 70 лет – в 2 раза чаще. При проведенных нагрузочных тестах на ВЭМ отмечено достоверное ($p=0,001$) снижение толерантности нагрузки с возрастом как в группах с ТЛТ, так и без ТЛТ.

Количество рецидивов ИМ в каждой возрастной группе с ТЛТ было одинаковым (таблица 3) по одному случаю, что составило 1,4%, 1,7% и 1,4%, а в группах без ТЛТ отмечается увеличение числа рецидивов ИМ до 3%, 9% и 12%, соответственно ($p=0,19$). Ранняя постинфарктная стенокардия чаще развивалась среди групп с ТЛТ в 3-ей группе, что составило 4,4%, 7,0% и 10,1% случаев, хотя в группах без ТЛТ этот процент развития стенокардий несколько выше, соответственно 3%, 16% и 18% ($p=0,11$). У пациентов с проведенной ТЛТ независимо от возраста достоверно ниже была степень недостаточности кровообращения по Киллипу (соответственно, $1,24 \pm 0,07$, $1,72 \pm 0,1$ и $1,75 \pm 0,09$; и $1,58 \pm 0,18$, $2,06 \pm 0,17$ и $2,25 \pm 0,2$; $p=0,001$). Госпитальная летальность в группах с ТЛТ была существенно ниже, чем в тех же возрастных группах без ТЛТ, причем это различие было больше чем в 2 раза в возрасте до 60 и старше 70 лет, в 1,5 раза в возрастной группе 60-69 лет ($p=0,001$). Средняя летальность по всем группам с ТЛТ составила 11%, без ТЛТ – 24,9%. Эти различия нельзя было объяснить различиями в использовании других препаратов – в терапии примерно одинаково часто были использованы бета-блокаторы, прямые антикоагулянты и аспирин (таблица 5). Более частое использование

ингибиторов АПФ, вазопрессоров, антиаритмических препаратов в старших возрастных группах можно объяснить большей выраженностью сердечной недостаточности у этих пациентов. Использование других высокоэффективных препаратов (клопидогрель, низкомолекулярные гепарины) и инвазивных коронарных вмешательств, к сожалению, в наших условиях было одинаково недоступно больным всех возрастных категорий независимо от проведения ТЛТ.

Наибольшее количество умерших больных на госпитальном этапе было в группах без проведения ТЛТ независимо от возраста (рисунок 1). При дальнейшем проспективном наблюдении также были заметны возрастные отличия в смертности ($2=29,4$; $p=0,0001$). Наилучшая выживаемость отмечалась в группах пациентов до 60 лет независимо от метода лечения: общий процент выживших составил 89,1% в группе с ТЛТ (умерло 2 человека – один через 18 месяцев и второй – через 36 месяцев наблюдения) и 87,1% в группе без ТЛТ (из 20 выписанных больных никто не умер). Среди пациентов в возрасте от 60 до 69 лет общий процент выживших составил 80,2% в группе с ТЛТ (умерло 2 человека – один через 24 месяца и один – через 36 месяцев наблюдения) и 67,5% в группе без ТЛТ (умерло двое через 12 месяцев наблюдения). Наиболее низкая отдаленная выживаемость наблюдалась среди больных старше 70 лет – общий процент выживших составил 74,4% в группе с ТЛТ (умерло 5 человек) и 51,1% в группе без ТЛТ (умерло двое).

Повторные инфаркты миокарда при наблюдении также чаще встречались в группах без ТЛТ ($2=10,49$; $p=0,063$). Эти различия были минимальны у больных старше 70 лет – в группе с ТЛТ повторные ИМ возникали в 14,7% случаев, в группе без ТЛТ – в 15,8%. У более молодых отличия в частоте повторных ИМ были заметными: среди пациентов до 60 лет они развивались в 7,6% и 22,2%, среди больных в возрасте 60-69 лет – в 4,2 и 21,7%, соответственно.

Таблица 5. Проведенная медикаментозная терапия у больных инфарктом миокарда в разных возрастных группах в зависимости от проведения ТЛТ.

Показатели	С ТЛТ			Без ТЛТ			Н	Р
	1 группа до 60 лет (n=68)	2 группа 60-69 лет (n=57)	3 группа старше 70 лет (n=69)	4 группа до 60 лет (n=31)	5 группа 60-69 лет (n=31)	6 группа старше 70 лет (n=33)		
Гепарин (абс.,%)	68 (100%)	57 (100%)	69 (100%)	31 (100%)	31 (100%)	33 (100%)	0,0	1,0
БАБ (абс.,%)	55 (81,4%)	43 (78,2%)	54 (78,3%)	19 (61,3%)	25 (80,6%)	24 (72,7%)	5,71	0,33
Аспирин (абс.,%)	67 (98,6%)	56 (98,2%)	67 (97,1%)	30 (96,8%)	28 (90,3%)	31 (94%)	5,61	0,35
ИАПФ (абс.,%)	30 (44,3%)	30 (52,7%)	45 (65,2%)	16 (51,6%)	17 (54,8%)	23 (69,7%)	9,23	0,1
Диуретики (абс.,%)	6 (8,5%)	10 (18,1%)	12 (17,3%)#	11 (35,5%)\$	9 (29%)\$	14 (42,4%)*\$	21,14	0,001
Кордарон (абс.,%)	1 (1,4%)	9 (16,4%)\$	16 (23,2%)\$	8 (25,8%)\$	10 (32,3%)\$	4 (12,1%)	21,59	0,001
Допмин (абс.,%)	2 (2,8%)	11 (20%)\$	9 (13%)#	7 (22,5%)\$	8 (25,8%)\$	13 (40,6%)\$	25,54	0,001
Гормоны (абс.,%)	3 (4,2%)	9 (16,4%)	10 (14,5%)#	5 (16,1%)	7 (22,5%)*\$	13 (39,4%)\$	21,33	0,001

Примечания: * - $p<0,05$ по сравнению с группой 2, \$ - $p<0,05$ по сравнению с группой 1, # - $p<0,05$ по сравнению с группой 6, ТЛТ – проведение тромболитической терапии, БАБ – использование бета-адреноблокаторов, ИАПФ – использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

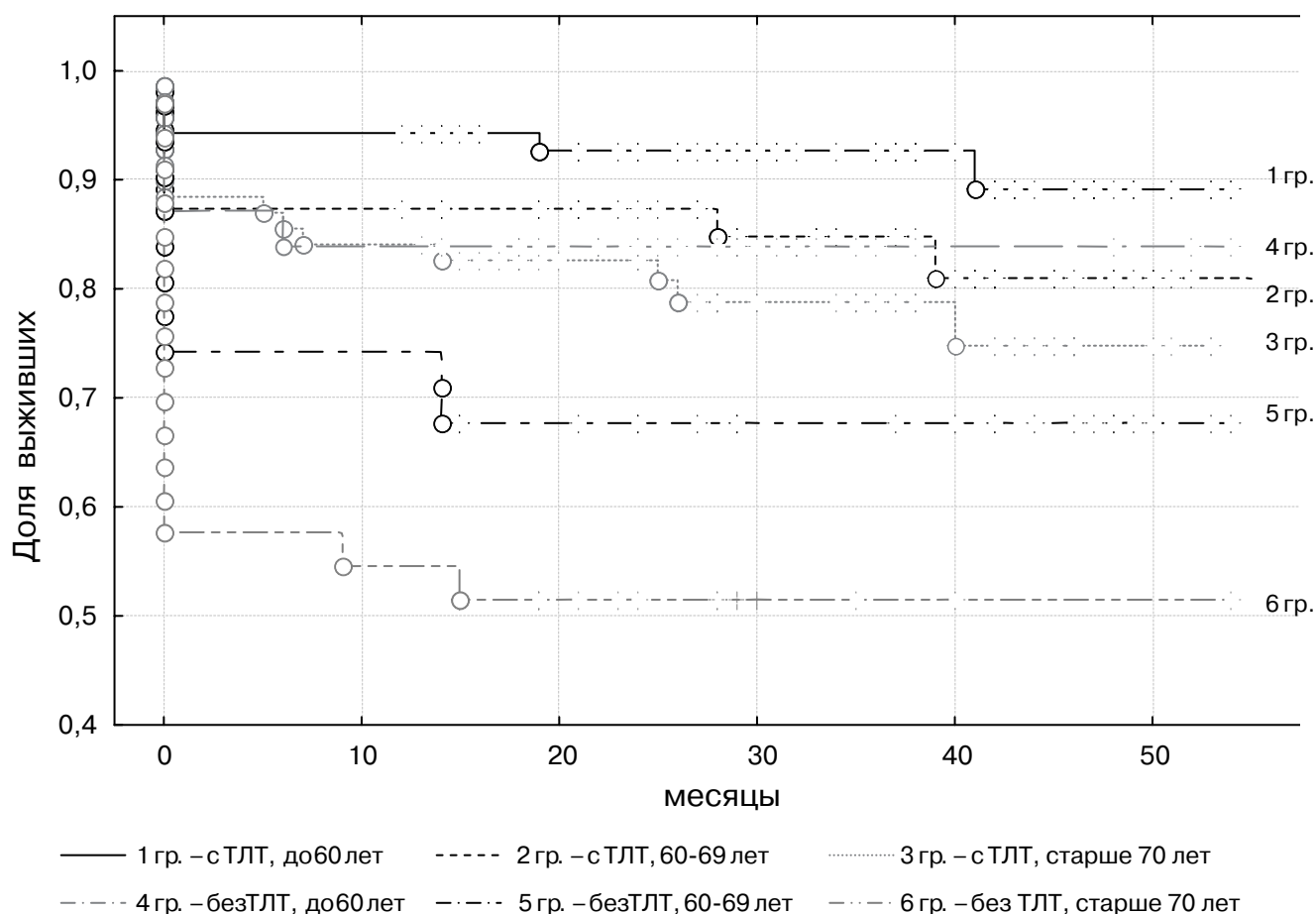


Рис. 1. Сопоставление выживаемости у больных инфарктом миокарда в разных возрастных группах в зависимости от проведения ТЛТ.

Обсуждение

Главный результат, полученный нами – использование ТЛТ у больных инфарктом миокарда пожилого возраста в неселективной популяции безопасно, позволяет снизить госпитальную летальность и улучшить отдаленный прогноз. Тем не менее, достичь таких низких цифр госпитальной летальности, как в ведущих российских центрах инвазивной кардиологии (13-15) нам не удалось. Каковы причины этого?

Одной из них является **возрастной состав** наших пациентов – лица старше 60 лет преобладали среди пролеченных больных (65,7% от всего числа пациентов). Так получилось из-за того, что в нашем исследовании отсутствовал какой-либо отбор больных на догоспитальном этапе – в отделении лечились все больные с инфарктом миокарда с территории проживания 200 тысяч человек. В различных европейских регистрах возрастной состав пациентов был весьма схож с нашими данными (если учесть несколько меньшую среднюю продолжительность жизни в России и более ранний выход на пенсию). Так, около трети больных инфарктом миокарда (от 20 до 43%) были старше 75 лет (5, 10, 16, 17). Схожим был возрастной состав пациентов в одной из городских больниц г. Москвы: до 60 лет было 30,7% пациентов, в возрасте 61-70 лет – 26% и старше 70 лет – 43,3% больных (18). Более низкие показатели летально-

сти удавалось достигнуть в многоцентровых либо локальных исследованиях при ограничении возрастного состава (обычно лица старше 70-75 лет очень мало были в них представлены) (4, 15).

Если же брать только пациентов старших возрастных групп, то **госпитальная летальность** в нашем исследовании становится сопоставимой с данными других регистров. Так, среди больных старше 75 лет в Норвегии госпитальная летальность при остром инфаркте миокарда составила 26,4% (17). Хотя следует отметить, что эффективность ТЛТ терапии не во всех случаях удалось показать именно в старших возрастных группах. Если среди больных инфарктом миокарда 65-75 лет использование ТЛТ снижало госпитальную летальность с 9,8 до 6,8%, то у больных в возрасте старше 75 лет – повышало с 15,4 до 18% (7). У 2045 больных инфарктом миокарда из регистра ACOS госпитальная летальность составила 23,4% в группе консервативного лечения и 25,4% - при ТЛТ (19). По данным Берлинского регистра отмечалась более чем 3-х-кратная разница в летальности в стационаре между больными старше и моложе 75 лет: 23,7% и 7,3% (5). В Испании у больных старше 75 лет по данным регистра TRIANA не удалось получить снижения госпитальной летальности ни после ТЛТ (которую получили 35% пациентов), ни после ангиопластики (22% больных) – составила она 26,7%; 21,2% и

23,9%, соответственно. Больные после ТЛТ реже погибали от кардиогенного шока, зато у них чаще были геморрагические осложнения (возможно, это объяснялось использованной комбинацией – тенектеплаза и низкомолекулярный гепарин) (8). По сути, не удалось показать эффективность ТЛТ и в одном из российских исследований (20), хотя в этой работе среди больных с инфарктом миокарда в возрасте 60-74 лет с открытием инфаркт-ответственной артерии госпитальная летальность снижалась до 6,6%. Однако среди всех больных с ТЛТ она не отличалась от контроля (в возрасте 60-75 лет она составила 16,2% в группе ТЛТ и 17,2% в группе без ТЛТ, а у лиц старше 75 лет – 23,3 и 24,3%, соответственно). В данном примере причиной кажущейся неэффективности ТЛТ, возможно, были сроки ее проведения – до 12 часов от начала заболевания, когда эффективность ТЛТ снижается (в нашей работе реперфузионное вмешательство было выполнено в первые 6 часов от начала ангинозного приступа). В зарубежных исследованиях, когда не удавалось снизить госпитальную летальность при ТЛТ, это происходило из-за повышенного числа геморрагических осложнений вследствие применения новых антитромбоцитарных средств (8,9,21). Так, по данным исследований ASSENT-3 and ASSENT-3 PLUS у больных с ИМ старше 65 лет при сочетанном использовании тенектеплазы с эноксапаринном или абциксимабом риск геморрагических осложнений был выше, чем просто при использовании нефракционированного гепарина (21). В испанском регистре чаще возникали геморрагические осложнения при сочетанном использовании тенектеплазы и низкомолекулярных гепаринов (8). В лечении больных ИМ старше 75 лет нефракционированный гепарин при ТЛТ более показан, поскольку сочетание низкомолекулярный гепарин и ТЛТ повышает риск геморрагических инсультов (9). Доступные данные подтверждают, что риск внутричерепных кровотечений повышается при сочетании фибрин-специфичных препаратов и антагонистов рецепторов гликопротеина IIb/IIIa у больных старше 75 лет (4). В нашей же работе, как и в ряде других (20,22), у пожилых пациентов риск геморрагических осложнений был невелик и не отличался от такового у больных инфарктом миокарда в возрасте до 60 лет.

Отдаленные результаты использования ТЛТ у больных ИМ пожилого возраста также достаточно обнадеживающие – большинство наблюдательных исследований отмечают улучшение годичной выживаемости (4, 20, 23, 24). Среди пациентов старше 75 лет из регистра ACOS общая смертность через год составила 52,4% в группе обычной терапии и 41,3% при ТЛТ (19). Следует отметить, что и у наших пациентов общая летальность в течение года была заметно ниже при проведении ТЛТ во всех возрастных группах. Тем не менее, нельзя не признать, что общие цифры госпитальной

летальности у больных ИМ старших возрастных групп даже при использовании ТЛТ и малом числе геморрагических осложнений остаются достаточно высокими, колеблясь от 14 до 16 %.

Дальнейший путь снижения этого показателя видится в использовании **чрескатетерных вмешательств (ЧКВ)**, хотя при изучении морфологических изменений в сосудах 80-летних больных ОИМ отмечается более выраженный кальциноз и большая протяженность стенозов (25). Может быть, поэтому не всегда использование ЧКВ позволяет снизить госпитальную летальность в старших возрастных группах – этого не удалось сделать, к примеру, у больных ИМ с кардиогенным шоком в исследовании SHOCK (26). С другой стороны, использование ангиопластики у больных ИМ старше 75 лет (у 86%) привело к общей летальности в 20,5% (10), а в группе больных ИМ старше 80 лет при 80%-ом охвате ЧКВ госпитальная летальность составила 43% (27). Возможно, причиной этого является большее число геморрагических осложнений при ЧКВ у больных ОИМ старше 75 лет, чем у более молодых (13,0% и 3,5%, $p < 0,05$), что и приводило к повышению госпитальной летальности (19,6% и 4,5%; $p < 0,001$) (28).

Однако, все больше работ свидетельствует о возможности снизить летальность у пожилых больных ИМ при использовании ЧКВ (4, 6, 19, 29-31). Впрочем, и данные этих исследований достаточно противоречивы: если в одной из работ удалось существенно снизить госпитальную летальность – до 2% по сравнению с 15,4% в группе консервативного лечения (29), то в другом исследовании этот показатель снижался до 12% после ЧКВ у 80-летних больных ИМ, причем в анализ не включали пациентов с явлениями кардиогенного шока (31). В регистре ACOS 30% больных получали ЧКВ, что позволило уменьшить смертность в стационаре среди пациентов этой группы более чем в 2 раза (до 10,2%) по сравнению с другими видами терапии (19). В конечном счете, это приводит и к долговременному увеличению числа больных пожилого возраста, выживших после инфаркта миокарда. Так, ЧКВ приводит к снижению смертности в течение года после ИМ у больных старше 75 лет до 8,5% (по сравнению с 19% при обычной терапии) (29). У больных ОИМ старше 75 лет проведение КАГ (в 67% закончившейся реваскуляризационными вмешательствами) привело к снижению годичной смертности до 21% против 37,3% у тех, кто не подвергался КАГ ($p < 0,0001$) (30). Среди 2045 больных ОИМ старше 75 лет из регистра ACOS 51% лечились консервативно, 19% – ТЛТ и 30% – первичной ЧКВ, общая смертность через год – 52,4%, 41,3% и 19,3%, соответственно (19). При анализе 7-летней выживаемости больных ИМ пожилого возраста отмечено различие в 6,2% между регионами с большим количеством инвазивных центров по сравнению с регионами с

малой доступностью инвазивных методик (6). Данные недавнего обзора также свидетельствуют, что во многих клинических исследованиях и данных регистров отмечено улучшение выживаемости и низкий риск инсультов при ЧКВ по сравнению с ТЛТ у больных пожилого возраста с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (4).

В клинической практике существует и другая проблема – недостаточно активное лечение пациентов старших возрастных групп, недополучение ими доказанно эффективной терапии. Так, по данным Берлинского регистра инфаркта миокарда, больные ОИМ старше 75 лет реже, чем более молодые получали рекомендованную терапию (реперфузионная терапия – 39,8 и 71,7%, бета-блокаторы – 62,8 и 78,3%, статины – 26,5 и 45,5%), в том числе и ТЛТ (19,9% и 38,9%, $p < 0,001$) (5). Бета-блокаторы не получали 59% больных ИМ старше 60 лет и только 41% моложе 60 ($p = 0,11$) (32). Доля больных с ЧКВ снижалась с возрастом и в регистре RICO (с 21% у лиц до 70 лет до 11% у больных старше 80 лет) (11). Тем не менее, в нашей работе не отмечалось подобной возрастной дискриминации, хотя дорогостоящие современные методы лечения были в одинаковой степени недоступны для пациентов всех возрастных групп.

К сожалению, в российских условиях, как показали прошедшие международные многоцентровые исследования (12,33), существенно реже, чем в более развитых странах, используются реперфузионные вмешательства. В последнее время (4) подход к их использованию у лиц старше 65 лет существенно не отличается от лиц более молодого возраста, в частности, при наличии возможности быстрой доставки и в определенных клинических ситуациях (кардиогенный шок, противопоказания к ТЛТ) рекомендуется проведение чрескатетерных вмешательств. Однако большие расстояния и удаленность от центров инвазивной кардиологии для многих территорий пока оставляет системную ТЛТ единственным доступным способом реперфузионного вмешательства при ИМ (4,34). Для российских центров это тем более является актуальным. Надеемся, наш успешный опыт использования ТЛТ у больных старших возрастных групп поможет практическим врачам успешно применять его в своей деятельности.

Выводы

1. Среди 658 больных, пролеченных в отделении неотложной кардиологии, 289 (43,8%) поступили в первые 6 часов после возникновения инфаркта миокарда, тромболитическая терапия проведена в 67,4 % случаев. При этом в возрасте до 60 лет было 34,3% больных, в возрасте от 60 до 69 лет – 30,4% и старше 70 лет – 35,3% пациентов. Применение тромболитической терапии, бета-блокаторов, ингибиторов АПФ, аспирина и прямых антикоагулянтов было сопоставимым в различных возрастных группах.

2. Использование тромболитической терапии позволило существенно снизить госпитальную летальность во всех возрастных группах, в том числе, у лиц в возрасте 60-69 лет (с 22,6% до 14,5%) и старше 70 лет (с 39,3% до 15,9%). Улучшение выживания пациентов в группах ТЛТ прослеживалось и при проспективном наблюдении в течение 32 месяцев в среднем.

3. По числу геморрагических осложнений после тромболитической терапии группы существенно не различались, а среди больных инфарктом миокарда старше 70 лет не было ни одного геморрагического инсульта или серьезных кровотечений.

4. При отсутствии возможностей для экстренных чрескатетерных вмешательств тромболитическая терапия является эффективным и безопасным методом реперфузии у больных инфарктом миокарда старших возрастных групп.

Список литературы

1. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). Circulation. 2004, 110(9), e82-292.
2. White H.D., Aylward P.E., Huang Z., et al.; VALIANT Investigators. Mortality and morbidity remain high despite Captopril and/or Valsartan therapy in elderly patients with left ventricular systolic dysfunction, heart failure, or both after acute myocardial infarction: results from the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). Circulation. 2005, 112(22), 3391-9.
3. Rich M.W. Epidemiology, clinical features, and prognosis of acute myocardial infarction in the elderly. Am. J. Geriatr. Cardiol., 2006, 15(1), 7-11
4. Mehta R.H., Granger C.B., Alexander K.P., et al. Reperfusion strategies for acute myocardial infarction in the elderly: benefits and risks. JACC, 2005, 45(4), 471-8.
5. Schuler J., Maier B., Behrens S., Thimme W. Present treatment of acute myocardial infarction in patients over 75 years: Data from the Berlin Myocardial Infarction Registry (BHIR). Clin. Res. Cardiol., 2006, 95(7), 360-7.
6. Stukel T.A., Lucas F.L., Wennberg D.E. Long-term outcomes of regional variations in intensity of invasive vs medical management of Medicare Patients with acute myocardial infarction. JAMA, 2005, 293(11), 1329-37.
7. Thiemann D.R., Coresh J., Schulman S.P., et al. Lack of Benefit for Intravenous Thrombolysis in Patients With Myocardial Infarction Who Are Older Than 75 Years. Circulation, 2000, 101, 2239-2246.
8. Bardaji A., Bueno H., Fernandez-Ortiz A., et al. Type of treatment and short-term outcome in elderly patients with acute myocardial infarction admitted to hospitals with a primary coronary angioplasty facility. The TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio en Ancianos) Registry. Rev. Esp. Cardiol., 2005, 58(4), 351-8.

9. La Manna A., Goktekin O., Fiscella D., et al. Which strategy should be used for acute ST-elevation myocardial infarction in patients aged more than 75 years? *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*, 2006, 7(6), 388-96.
10. Dangelser G., Gottwalles Y., Huk M., et al. Acute ST-elevation myocardial infarction in the elderly (>75 years). Results from a regional multicenter study. *Presse Med.*, 2005, 34(14), 983-9.
11. Popitean L., Barthez O., Rioufol G., et al. RICO Survey Working Group. Factors affecting the management of outcome in elderly patients with acute myocardial infarction particularly with regard to reperfusion. Data from the French regional RICO survey. *Gerontology*, 2005, 51(6), 409-15.
12. Domanski M., Antman E.M., McKinlay S., et al. Geographic variability in patient characteristics, treatment and outcome in an International Trial of Magnesium in acute myocardial infarction. *Control. Clin. Trials.*, 2004, 25(6), 553-62.
13. Иоселиани Д.Г., Костянов И.Ю., Чернышева И.Е., и др. Снижение госпитальной летальности у больных острым инфарктом миокарда. / *Международный журнал интервенционной кардиологии*, 2003, 3, 21-25.
14. Руда М.Я. Медикаментозное лечение острого инфаркта миокарда. *Международный журнал интервенционной кардиологии*, 2006, 10, 66-70.
15. Заволожин С.А., Миролюбова О.А., Голышев С.В., Заволожин А.С. Влияние отсроченной коронарной ангиопластики после тромболитической терапии на исход острого инфаркта миокарда. *Кардиология*, 2006, 10, 8-12.
16. Maier B., Balzi D., Tiia A., et al. Hospital care of patients with ST-elevation myocardial infarction in four different European regions: Data from regional myocardial infarction registries in Berlin, Dijon, Florence, Tartu. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz.*, 2005, 48(10), 1176–1183
17. Jortveit J., Brunvand H. Elderly patients with acute myocardial infarction receive less medical therapy. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.*, 2006, 126(15), 1921-4.
18. Глезер М.Г., Семенов Д.П., Соболев К.Э. Лечение пациентов с острым инфарктом миокарда в условиях типичной клинической практики. *Кардиология*, 2005, 1, 9-13.
19. Zeymer U., Gitt A., Winkler R., et al. Mortality of patients who are older than 75 years after ST elevation myocardial infarction in clinical practice. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 2005, 130(12), 633-6.
20. Репин А.П., Сыркина А.Г., Марков В.А. Системная тромболитическая терапия при остром инфаркте миокарда у больных пожилого и старческого возраста. *Клиническая медицина*, -2006, 84(3), 39-43.
21. Sinnaeve P.R., Huang Y., Bogaerts K., et al.; ASSENT-3 and ASSENT-3 PLUS investigators. Age, outcomes, and treatment effects of fibrinolytic and antithrombotic combinations: findings from Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT)-3 and ASSENT-3 PLUS. *Am. Heart J.*, 2006, 152(4), 684, e1-9.
22. Vaisanen O., Makijarvi M., Silvast T. Quality of life of elderly patients after prehospital thrombolytic therapy. *Resuscitation*, 2005, 66(2), 183-8.
23. Berger A.K., Radford M.J., Wang Y., et al. Thrombolytic therapy in older patients. *JACC*, 2000, 36, 366 –74.
24. Stenestrand U., Wallentin L., for the Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKSHIA). Fibrinolytic therapy in patients 75 years and older with ST-segment-elevation myocardial infarction: one-year follow-up for large prospective cohort. *Arch. Intern. Med.*, 2003, 163, 965–71.
25. Hassani S.E., Mintz G.S., Fong H.S., et al. Negative remodeling and calcified plaque in octogenarians with acute myocardial infarction: an intravascular ultrasound analysis. *JACC*, 2006, 47(12), 2413-9.
26. Dzavik V., Sleeper L.A., Picard M.H., et al.; SShould we emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shock Investigators. Outcome of patients aged >or=75 years in the SShould we emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shock (SHOCK) trial: do elderly patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock respond differently to emergent revascularization? *Am. Heart J.*, 2005, 149(6), 1128-34.
27. Wang Y.C., Hwang J.J., Hung C.S., et al. Outcome of Primary Percutaneous Coronary Intervention in Octogenarians with Acute Myocardial Infarction. *J. Formos. Med. Assoc.*, 2006, 105(6), 451–458
28. Feliciano J., Fiarresga A.J., Timoteo A.T., et al. Primary coronary angioplasty in the elderly. *Rev. Port. Cardiol.*, 2005, 24(2), 205-14.
29. Zhang Q., Zhang R.Y., Zhang J.S., et al. Outcomes of primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction in patients aged over 75 years. *Chin. Med. J.*, 2006, 119(14), 1151-1156
30. Harpaz D., Rozenman Y., Behar S., et al. Israeli Working Group on Intensive Cardiac Care, Israel Heart Society. Coronary angiography in the elderly with acute myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.*, 2006, (Epub ahead of print)
31. Kornowski R., Teplitsky I., Brosh D. et al. Primary angioplasty for acute myocardial infarction in octogenarian patients. *Harefuah.*, 2006, 145(5), 334-7.
32. Vega D.D., Dolan K.L., Pollack M.L. Beta-blocker use in elderly ED patients with acute myocardial infarction. *Am. J. Emerg. Med.*, 2006, 24(4), 435-9.
33. Reed S.D., McMurray J.J., Velazquez E.J., et al.; VALIANT Committees and Investigators. Geographic variation in the treatment of acute myocardial infarction in the VALsartan In Acute myocardial infarcTion (VALIANT) trial. *Am. Heart J.*, 2006, 152(3), 500-8.
34. Orso F., Maggioni A.P. What is the optimal reperfusion strategy for elderly patients with acute MI? *Am. J. Geriatr. Cardiol.*, 2006 15(1), 14-8.

Сравнение трансфеморального доступа с применением устройств для гемостаза с трансрадиальным доступом при проведении коронарной ангиопластики

Ю.В. Артамонова, З.А. Кавтеладзе¹, А.М. Бабунашвили, Д.П. Дундуа,
Д.С. Карташов, Г.Ю. Травин, В.Э. Глаголев
Центр эндохирургии и литотрипсии, г. Москва

«Большой разрез - большой хирург».
Народная мудрость.

«Разрез должен быть такой длины, которая необходима,
и настолько коротким, насколько это возможно».

Теодор Кохер.

«Aphorisms and Quotations for the Surgeon» M. Schein

Пункционное отверстие для ангиографии и эндоваскулярной хирургии – самый маленький используемый разрез в хирургии. Что, мы самые «маленькие» хирурги?

Но, когда с одного пункционного отверстия можно лечить, как минимум, несколько десятков болезней... Кто же тогда «маленький» хирург, и какой другой разрез это позволяет?

Введение

Пункционное отверстие для ангиографии и эндоваскулярной хирургии — самый маленький из используемых разрезов в хирургии. Но какие возможности оно предоставляет ...

Основные критерии при выборе доступа – удобство, комфортность и функциональность доступа, предотвращение развития различных осложнений, таких, как острое кровотечение из места пункции, подкожная или внутриполостная гематома, ложная аневризма, артерио-венозная фистула, тромбоз артерии, спазм, повреждение нерва, инфекционно-воспалительный процесс.

Благодаря огромному накопленному клиническому опыту и при наличии современного инструментария при использовании ретроградного бедренного доступа, количество всех больших и малых осложнений не превышает 10% случаев.

В качестве альтернативных доступов на различных этапах исторического развития ангиографии и эндоваскулярной хирургии предлагались подмышечный, транслюмбальный, артериотомный бедренный, подколенный, плечевой, сонный, ульнарный доступы. Эти доступы имеют различные возможности, но отличаются большей травматичностью и сосудистыми осложнениями. Хотя многие из них, в зависимости от медицинской ситуации, остаются в арсенале хирурга.

С 90-х годов стал использоваться доступ через радиальную артерию, который не требовал длительного ручного гемостаза и соблюдения строгого постельного режима. Во многих клиниках коронарную ангиопластику проводят только через трансрадиальный доступ.

Почти в то же время медицинская индустрия предложила новые технологии закрытия пункционного отверстия общей бедренной артерии. Закрывающие или ушивающие устройства предназначались для того, чтобы заменить мануальный гемостаз, который является стандартным методом гемостаза при эндоваскулярных вмешательствах. В дополнении к тому, что компрессию нужно производить вручную в течение определенного времени, пациенту часто приходится лежать неподвижно в течение 6 или более часов. На сегодняшний день на рынке присутствуют более десятка устройств, которые условно можно разделить на две группы:

1) ушивающие устройства, такие как Perclose ProGlide (Abbott), Closer, Prostar, Techstar и Duett (Vascular Solutions), Staplers (Medtronic angiolink EVS), StarClose (Abbott), Syvek patch (Marine Polymer Technologies), Chito-seal (Abbott), Closur-Pad и AngioLink (Medtronic), Stasys (St. Jude Medical), Neptun (TZ), Superstitch (Satura), X-Site (Datascope);

2) закрывающие устройства - Angio-Seal (St. Jude Medical), On-Site, VasoSeal (Datascope), Biodisc (используется только в Европе), Boomerang Closurewire (Cardiva Medical), SoundSeal (Therius Corporation), Cardiodex (Tirat-Hacarmel), AccessClosure (Mountain View), Eclipse (Ensure Medical).

¹З.А. Кавтеладзе.
Многопрофильная клиника ЦЭЛТ
Отделение сердечно-сосудистой хирургии.
111 123, Москва, Шоссе Энтузиастов, д. 62
тел. (495) 305 34 04
факс (495) 305 69 35
e-mail: zaza@celt.ru
Статья получена 23 сентября 2007 г.
Принята в печать 31 октября 2007 г.

История вопроса

Использование устройств для достижения гемостаза резко сокращает развитие так называемых местных сосудистых осложнений после пункции бедренной артерии. Устройства совершенствуются, становятся более доступными для применения.

К разработке и внедрению закрывающих устройств активно подключилась и медицинская индустрия. Рынок закрывающих устройств оценивается в 800 млн. долларов в год. Впрочем, можно сказать, что в этом случае интересы врачей и пациентов совпадают. В последнее время начато множество различных исследований по сравнению различных типов технологий при использовании радиального и бедренного доступов.

В 2000 г. Agostoni с соавторами (18) проанализировали 12 рандомизированных исследований, включающих 3224 пациента и сравнивающих радиальный и бедренный доступы при проведении коронарографии и коронарной ангиопластики. Риск сердечно-сосудистых осложнений не отличался в двух группах (доверительный интервал (ДИ) 0.57-1.48, $p=0.7$). При радиальном доступе местных осложнений было меньше по сравнению с бедренным (ДИ 0.09-0.42, $p<0.0001$), но отмечалась более высокая частота неудач – переход на другую артерию, невозможность проведения пункции радиальной артерии (ДИ 1.63-6.71) в связи с отсутствием технических навыков. У 5% пациентов возникла окклюзия радиальной артерии. Это не имело клинического значения, так как кровоснабжение кисти осуществляется радиальными и локтевыми артериями с обширным коллатеральным сообщением между ними. Однако некоторые пациенты имеют неполную ладонную дугу, которая в случае окклюзии радиальной артерии может приводить к уменьшению коллатеральной перфузии и ишемии кисти. Для оценки адекватности коллатерального кровотока используется тест Аллена. В декабре 2005 г. Greenwood и соавторы (19), провели исследование, цель которого состояла в том, чтобы оценить точность теста Аллена у пациентов, подвергшихся трансрадиальной коронарографии. Было исследовано 55 пациентов, у 20 пациентов отмечался отрицательный результат теста Аллена (возврат нормального цвета кожи ладони происходил в пределах 10 секунд), 15 пациентов с промежуточным и 20 пациентов с положительным результатом теста Аллена. Три пациента с положительным тестом Аллена были исключены из исследования ввиду отсутствия коллатерального кровотока из ладонной дуги. Все пациенты с положительным тестом Аллена были мужчинами, имели большой диаметр радиальной артерии (3.4 против 2.8 мм, $p<0.001$) и меньший диаметр ульнарной артерии (1.9 против 2.5 мм, $p<0.001$), по сравнению с пациентами с нормальным тестом Аллена. Через 30 минут после окклюзии радиальной артерии у пациентов с положительным тестом отмечалось значительное уменьшение кровоснабжения большого пальца руки (3.2 против 7.7 см/с, $p<0.001$), по сравнению с

пациентами с нормальным (отрицательным) тестом Аллена (7.7 против 21.4 см/с, $p<0.001$).

При использовании радиального доступа часто необходимо дополнительное обезболивание в связи с выраженным болевым синдромом.

Конкуренцию трансрадиальному доступу может составить бедренный доступ с применением закрывающих или ушивающих устройств.

Для достижения активного гемостаза существует несколько альтернативных подходов – мануальный, компрессионный и гемостаз с использованием закрывающих/ушивающих устройств.

В 1998 г. Pracyk и соавторы (1) провели рандомизированное исследование, целью которого было сравнение мануального гемостаза и гемостаза с применением закрывающих/ушивающих устройств. В исследование было включено 778 пациентов, подвергшихся вмешательству на коронарных артериях. Отдаленные результаты были прослежены у 390 пациентов в течение 8 месяцев. По сравнению с мануальным гемостазом, гемостаз с применением закрывающих устройств уменьшал развитие таких осложнений, как тромбоз бедренной артерии, гематома, псевдоаневризма, артерио-венозная фистула на 63% ($p=0.041$). Однако применение закрывающих или ушивающих устройств требовало наличия обученного медицинского персонала. Применение устройств было предпочтительным там, где время гемостаза ожидалось длительным (при использовании интродюсера большого диаметра, двойной антиагрегантной и антикоагулянтной терапии). Закрывающие и ушивающие устройства позволили сокращать время гемостаза и уменьшить срок постельного режима.

В 1998 г. Ward и соавторы (2) провели исследование, направленное на сопоставление эффективности и безопасности устройства Angio-Seal (AS) по сравнению с мануальным гемостазом (МГ) после проведения коронарографии. Было рандомизировано 304 пациента, 202 из которых – с применением Angio-Seal и временем мобилизации через 1 час и 102 пациента с мануальным гемостазом и временем мобилизации через 4-6 часов после удаления интродюсера.

Группа AS пациентов характеризовалась более ранним временем гемостаза ($0,9\pm3$ vs $17,0\pm8$ минут, $p=0,0001$) и меньшей продолжительностью пребывания в стационаре ($5,0\pm4$ vs $7,7\pm4$ часа, $p=0,0001$). Кровотечение и сосудистые осложнения отмечались у 19 пациентов (9%) в AS группе и у 6 пациентов (6%) в группе МГ пациентов ($p=0,397$).

В 2002 г. Geary и соавторы (9) провели исследование, целью которого была оценка риска инфекционных осложнений при применении закрывающих устройств. Было отмечено увеличение инфекционных осложнений у пациентов, у которых применялись закрывающие устройства. У 5 пациентов с устройством Perclose возник инфекционно-воспалительный процесс в месте пункции бедренной артерии, потребовавший хирургического лечения.

В другом исследовании, проведенном в 2001 г. Cherr с соавторами (20), были рандомизированы 1807 пациентов. Пункционное отверстие в правой бедренной артерии было закрыто устройством Percutaneous. У 5 пациентов (3%) возникли инфекционные осложнения, требующие хирургического лечения.

Риск инфекционных осложнений наиболее высок у пациентов с сахарным диабетом, тучных, больных с хронической почечной недостаточностью, после протезирования клапанов, протезирования суставов, пациентов с длительным сроком госпитализации, с инфекционными заболеваниями.

К числу других осложнений относятся большая и малая гематомы, параартериальная и внутриполостная гематомы, пульсирующая гематома-ложная аневризма, тромбоз артерии, спазм, дистальная эмболия, артерио-венозная фистула, повреждение нерва, инфекционно-воспалительный процесс. Могут иметь место и осложнения социального характера: потеря важных функций в связи со слабостью конечностей, нарушение точности движений, влияние психологического фактора.

При развитии подкожной гематомы хирургического вмешательства не требуется.

Если пункция бедренной артерии проводилась выше паховой связки, то образовавшаяся гематома может заходить в ретроперитонеальное пространство и вызывать боль, кровопотерю и гипотонию. Диагноз может быть подтвержден данными УЗИ. Если признаков продолжающегося кровотечения нет, то проводится консервативное лечение, которое состоит в постельном режиме и при необходимости – в переливании крови. При сохраняющемся кровотечении показано хирургическое лечение.

Артерио-венозная фистула возникает при продолжающемся кровотечении из места пункции артерии, что уменьшает давление в смежном венозном кровотоке и приводит к формированию артерио-венозной фистулы. При этом у пациента могут присутствовать болевые ощущения, отмечается систолический шум над местом пункции. Обычно требуется хирургическое лечение, так как фистула имеет тенденцию к увеличению.

Псевдоаневризма диагностируется при образовании пульсирующей гематомы в месте пункции артерии с систолическим шумом. Главный фактор риска ее формирования – короткий период ручного гемостаза или пункция поверхностной, а не общей бедренной артерии. В 1995 г. Katzenschlager и соавторы (13) провели исследование «Развитие псевдоаневризмы после проведения коронарографии и коронарной ангиопластики». Было исследовано 565 пациентов, которым в общей сложности была выполнена 581 процедура. Образование псевдоаневризмы произошло в 14% из первых 300 процедур, где применялось стандартное время мануального гемостаза по сравнению с 1,1% из последующей 281 процедуры, где мануальный гемостаз продолжался больше 5 минут после остановки кровотечения. Другими факторами риска являются

большой диаметр интродюсера, массивная антикоагулянтная и антитромбоцитарная терапия во время вмешательства.

Если размер псевдоаневризмы превышает 2 см, или отмечается рост гематомы, то рекомендуется компрессионный гемостаз, хирургическое лечение. В некоторых клиниках применяется местная инъекция тромбина или коллагена в полость псевдоаневризмы. При псевдоаневризме диаметром менее 2 см показана консервативная терапия.

Артериальный тромбоз требует проведения тромбэктомии.

С 1998 г. в Европе было проведено более 30 исследований у 37 066 пациентов (7), в которых оценивался риск сосудистых осложнений при применении мануального гемостаза и гемостаза с использованием закрывающих устройств. Наиболее важными показателями являлись эффективность закрытия устройства, сложность его доставки, осложнения и стоимость. Эффективность закрытия отмечалась в 95% случаев, причем отмечалась ее зависимость от опыта хирурга. Сложность доставки существенно не отличалась у различных устройств. По сравнению с мануальным гемостазом, существенных различий в риске сосудистых осложнений при использовании закрывающих/ушивающих устройств получено не было. Мета-анализ, включающий рандомизированные исследования показал, что риск развития осложнений зависел от используемого устройства и от того проводилась ли коронарная ангиопластика в дальнейшем. В исследованиях, ограниченных проведением только коронарографии, существенных различий между мануальным гемостазом и гемостазом с применением закрывающих устройств не отмечалось, имелась лишь незначительная тенденция к более низкой частоте осложнений при использовании закрывающих устройств. Стоимость устройств с течением времени снижалась.

Результаты собственных исследований

Следуя современным тенденциям, в конце 90 гг. в отделении сердечно-сосудистой хирургии ЦЭЛТ мы стали активно использовать радиальный доступ. На сегодняшний день количество больных, которым коронарная ангиопластика проводится трансрадиальным доступом, составляет 85-90%. С января по март 2004 г. нами было проведено исследование 100 пациентов, оперированных радиальным доступом. С использованием правостороннего радиального доступа проводились 52 коронарные ангиопластики и 48 диагностических исследований. Использовались интродюсеры 5, 6 и 7 F. Намеченная процедура проведена у 87 пациентов. Переход на другую радиальную артерию потребовался у 6 пациентов, из них это удалось у 4. Переход на бедренный доступ проведен у 3 пациентов. Всего переходов на другие артерии — 7 случаев (из них 5 — у женщин). Тромбоз радиальной артерии произошел у 20% пациентов.

«Трудности» при прохождении брахиоцефального ствола отмечались у 8 пациентов. Повторные пункции потребовались у 4. Несмотря на незначительное количество осложнений, методика требовала дополнительного обезболивания в связи с выраженным болевым синдромом.

Высокий процент тромбозов радиальной артерии настораживал. Поэтому мы резко ужесточили подбор инструментов, требования к их качеству. В зависимости от цели исследования: ангиографии или коронарной ангиопластики, и возможности перехода с диагностического исследования на оперативное вмешательство, четко планировали подбор инструмента, чтобы не допускать смены интродюсера (дополнительного травмирования артерии). Мы использовали преимущественно гидрофильные интродюсеры небольшой длины (11 см). Интраартериальное введение верапамила и нитроглицерина, с целью профилактики спазма, стало рутинной практикой. Гепарин в дозе 5000 ед вводится через интродюсер во всех случаях. Принятые меры позволили резко уменьшить частоту тромбозов лучевой артерии, связанных с использованием радиального доступа (не более 3%).

Несколько лет назад в России появилось первое закрывающее устройство. В ЦЭЛТе начали их активно использовать. Возникла мысль о проведении рандомизированного исследования – сравнения трансрадиального и трансфеморального доступа с применением устройств для достижения активного гемостаза при проведении коронарной ангиопластики.

Цель исследования

Сравнение трансфеморального доступа с применением устройств для достижения активного гемостаза и трансрадиального доступа при проведении коронарной ангиопластики.

Критериями исключения были: раннее использование ушивающих устройств, положительный Allen тест, отсутствие пульсации на *a. radialis* и *a. femoralis*, ожидаемое гемодинамическое ухудшение во время проведения коронарной ангиопластики, ведущее к внутриаортальной баллонной контрпульсации, ожидаемая необходимость постановки электрокардиостимулятора, кардиогенный шок, аорто-коронарное шунтирование в анамнезе. Конечными точками были снижение уровня гемоглобина ниже 100 мг/л, резидуальный стеноз артерии – доступа > 50%, смерть, острый инфаркт миокарда. Для достижения активного гемостаза были использованы устройства Perclose (9 пациентов; 14%) и Starclose (6 пациентов; 10%) фирмы Abbott Vascular, Vasoseal (16 пациентов; 25%) и On-Site (2 пациента) фирмы Datascope (3%), Cook Vascular Closure Device (31 пациент; 48%).

Материалы и методы

В исследование было включено 128 пациентов, по 64 в каждой группе. В группе трансрадиально-

го доступа было 50 мужчин и 14 женщин, в группе трансфеморального доступа мужчин было 48, а женщин 16. Средний возраст пациентов при трансрадиальном доступе составил 60 лет, при трансфеморальном доступе 57 лет. Сахарным диабетом страдали 21 пациент в группе трансрадиального доступа и 31 пациент в группе трансфеморального доступа. Гиперлипидемия была выявлена в 57,6 % группе трансрадиального доступа и в 63,1% в группе трансфеморального доступа. В анамнезе курение отмечалось у 46,3% больных с трансрадиальным доступом и у 47,8% с трансфеморальным доступом. У 28 % больных в трансрадиальной группе был острый коронарный синдром, в трансфеморальной группе таковых было 34%.

В оценку характеристики ангиографического исследования были включены время пункции (сек.), размер интродюсера (F), время постановки интродюсера (сек.), необходимость замены интродюсера (сек.), время до селективной катетеризации (сек.), общее время процедуры (мин.), время рентгеноскопии (мин.), общая доза облучения (mGy/cm²), количество контрастного вещества (мл, без проведения вентрикулографии). Существенных различий между сравниваемыми группами по этим показателям получено не было.

Для предотвращения спазма радиальной артерии применялось внутриаортальное введение смеси верапамила+нитроглицерина+гепарина. У одного пациента в группе с трансфеморальным доступом использовались GP ингибиторы IIb/IIIa рецепторов.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета программ SPSS-PC.

Результаты

Образование паракатетерной гематомы отмечено у 23 пациентов при трансрадиальном доступе и у 10 пациентов при трансфеморальном доступе (разница достоверна).

Замена интродюсера потребовалась у 29 пациентов с трансрадиальным доступом и у 8 пациентов с трансфеморальным доступом. Группы достоверно не различались по количеству используемого контраста (трансрадиальный доступ — 165 мл, при трансфеморальном доступе — 150 мл). Время рентгеноскопии в случае трансрадиального доступа составило 23,2 мин., а в случае трансфеморального доступа — 17,5 мин. (разница достоверна), время проведения процедуры (мин.) и общая доза облучения (mGy/cm²) существенно не отличались. Бифуркационное стентирование было выполнено в 23,6% случаев при трансрадиальном доступе и в 23,8% случаев при трансфеморальном доступе, прямое стентирование в 70% и в 73% случаев, соответственно; по количеству стентов существенных отличий не было. Кровоток TIMI III был достигнут в 100% случаев в обеих группах.

Наиболее короткими были сроки активизации в группе с трансрадиальным доступом – 2,6 часа по сравнению с 3,2 часа при трансфеморальном доступе (разница достоверна).

Осложнения

Наиболее частыми осложнениями в первые 3 дня после проведения коронарной ангиопластики в группе с трансрадиальным доступом были спазм артерии – 58%, подкожная гематома – 39% (Рис.1), окклюзия артерии – 12% (Рис.2), слабость конечности – 23%. Реже встречались такие осложнения, как диссекция – 9%, повреждение нерва – 4%.

В группе с трансфеморальным доступом подкожная гематома отмечалась в 10% случаев, спазм артерии – в 2%, кровотечение – в 1%, повреждение нерва – в 3%, артерио-венозная фистула – в 4%, воспалительный процесс – в 4%, слабость конечности – в 2% случаев.

Отдаленные результаты

Отдаленные результаты были прослежены у 64 пациентов (50%) через 6 месяцев. Тромбоз артерии возник у 6 пациентов при трансрадиальном доступе, стеноз артерии у 7 пациентов при трансрадиальном доступе.

Обсуждение

Суммируя литературные данные и собственный материал, мы можем выделить следующие критерии оценки радиального и феморального доступов (см. Табл. 1).

В последнее время увеличивается количество пациентов с повторными эндоваскулярными процедурами. Типичным проявлением повторных пункций являются боль в месте пункции общей бедренной артерии и образование фиброзной ткани. После трех и более вмешательств у некоторых пациентов сосудистый доступ через правую бедренную артерию становится все более и более проблематичным. В этих случаях приходится переходить на левую общую бедренную артерию или радиальные артерии. Поэтому наиболее важно найти методы, предполагающие использование мануального гемостаза или «активного» гемостаза с применением закрывающих устройств, которые будут в меньшей степени воздействовать на сосуд, приводя к деформации артерии и развитию фиброзной ткани. Благодаря появлению устройств для достижения активного гемостаза удастся преодолеть «ахиллесову пяту» всех эндоваскулярных процедур – снизить количество осложнений, связанных с артерией доступа. Однако после применения закрывающих устройств в стенке артерии или в подкожной клетчатке остаются «скрепки», нити или гемостатическая губка, которые затрудняют повторную пункцию.



Рис. 1. Обширная подкожная гематома левого предплечья.



Рис. 2. Окклюзия радиальной артерии.
1. Культи радиальной артерии
2. Межкостная артерия
3. Ульнарная артерия.

Выводы

При сравнении трансрадиального доступа и трансфеморального доступа с применением закрывающих устройств, существенных различий в развитии таких осложнений как диссекция, кровотечение, псевдоаневризма не отмечено. Нет существенных различий также и по функциональности доступов, их травматичности, «комфортности».

В группе с радиальным доступом наиболее часто встречались спазм артерии, окклюзия артерии и образование подкожной гематомы.

Преимущество закрывающих устройств перед мануальным гемостазом остается до конца не изученным. Актуальной для нашей страны остается добавочная стоимость к стоимости операции — стоимость закрывающего устройства.

В конечном итоге, выбор доступа остается за хирургом.

Таблица 1. Критерии оценки вариантов сосудистого доступа.

Критерии оценки	радиальный	бедренный
Возможность повторной пункции	++	+++
Спазм артерии	+++	+++
Возможность использования интродюсеров >7F	+	+++
Комфортность для врача правая /левая артерии	+++ / +	+++ / +++
Возможность развития подкожной Внутриполостной гематомы	+++ - +	+ + +
Повреждение нерва	+	+++
Кровотечение из пункционного отверстия (>300мл)	+	++
Артерио-венозная фистула	+	+++
Развитие ложной аневризмы	-	+
Компрессионный гемостаз	+++	+
Комфортность для больного (отсутствие боли, быстрая активизация)	++	+
Стоимость инструментария для пункции и гемостаза	+	++
Ранняя мобилизация пациентов	+++	++
Уменьшение количества койко-дней	+++	++

Примечание: +, ++, +++ возрастающее значение критерия

Список литературы

1. Pracyk J.B., Wall T.C., Longabaugh J.P. et al. A randomized trial of vascular hemostasis techniques to reduce femoral vascular complications after coronary intervention. *Cardiology*, 1998, 15, 81(8), 970-6.
2. Ward S.R., Casale P., Raymond R. et al. Efficacy and safety of a hemostatic puncture closure device with early ambulation after coronary angiography. *Angio-Seal Investigators. Cardiology*, 1998, 1, 81(5), 569-72.
3. Kapadia S.R., Raymond R., Knopf W. et al. The 6Fr Angio-Seal arterial closure device: results from a multimember prospective registry. *Cardiology*, 2001, 15, 87(6), 789-91, A8.
4. Silber S., Gershony G., Schon B. et al. A novel vascular sealing device for closure of percutaneous arterial access sites. *Cardiology*, 1999, 15, 83(8), 248-52.
5. Silber S., Tofte A.J., Kjellelland T.O. et al. Final report of the European multi-center registry using the Duett vascular sealing device. *Herz*, 1999, 24(8), 620-3.
6. Baim D.S., Knopf W.D., Hinohara T. et al. Suture-mediated closure of the femoral access site after cardiac catheterization: results of the suture to ambulate and discharge (STAND I and STAND II) trials. *Cardiology*, 2000, 1, 85(7), 864-9.
7. Koreny M., Riedmuller E., Nikfardjam M. et al. Arterial puncture closing devices compared with standard manual compression after cardiac catheterization: systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2004, 291(3), 350-7.
8. Nikolsky E., Mehran R., Halkin A. et al. Vascular complications associated with arteriotomy closure devices in patients undergoing percutaneous coronary procedures: a meta-analysis. *Coll. Cardiol.*, 2004, 15, 44(6), 1200-9.
9. Geary K., Landers J.T., Fiore W., Riggs P. Management of infected femoral closure devices. *Cardiovasc. Surg.*, 2002, 10(2), 161-3.
10. El-Jack S.S., Ruygrok P.N., Webster M.W. et al. Effectiveness of manual pressure hemostasis following trans-femoral coronary angiography in patients on therapeutic warfarin anticoagulation. *Cardiology*, 2006, 15, 97(4), 485-8. Epub 2006 Jan 4.
12. Krueger K., Zaehring M., Strohe D. et al. Postcatheterization Pseudoaneurysm: Results of US-guided Percutaneous Thrombin Injection in 240 Patients. *Radiology*, 2005, 236(3), 1104-10. Epub 2005 Jul 29.
13. Katzenschlager R., Ugurluoglu A., Ahmadi A. et al. Incidence of pseudoaneurysm after diagnostic and therapeutic angiography. *Radiology*, 1995, 195(2), 463-6.
14. Muller D.W., Shamir K.J., Ellis S.G., Topol E.J. Peripheral vascular complications after conventional and complex percutaneous coronary interventional procedures. *Cardiology*, 1992, 1, 69(1), 63-8.
15. Krueger K., Zaehring M., Strohe D. et al. Postcatheterization Pseudoaneurysm: Results of US-guided Percutaneous Thrombin Injection in 240 Patients. *Radiology*, 2005, 236(3), 1104-10. Epub 2005 Jul 29.
16. Paulson E.K., Sheafar D.H., Kliever M.A. et al. Treatment of iatrogenic femoral arterial pseudoaneurysms: comparison of US-guided thrombin injection with compression repair. *Radiology*, 2000, 215(2), 403-8.
17. La Perna L., Olin J.W., Goines D. et al. Ultrasound-guided thrombin injection for the treatment of postcatheterization pseudoaneurysms. *Circulation*, 2000, 7, 102(19), 2391-5.
18. Agostoni P., Biondi-Zoccai G.G., de Benedictis M.L. et al. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures; Systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *Coll. Cardiol.*, 2004, 21, 44(2), 349-56.
19. Greenwood M.J., Della-Siega A.J., Fretz E.B. et al. Vascular Communications of the Hand in Patients Being Considered for Transradial Coronary Angiography: Is the Allen's Test Accurate? *Coll. Cardiol.*, 2005, 6, 46(11), 2013-7. Epub 2005 Nov 9.
20. Cherr G.S., Travis J.A., Ligush J., Jr et al. Infection is an unusual but serious complication of a femoral artery catheterization site closure device. *Ann. Vasc. Surg.*, 2001, 15(5), 567-70.
21. Hamraoui K., Ernst S.M., van Dessel P.F. et al. Efficacy and safety of percutaneous treatment of iatrogenic femoral artery pseudoaneurysm by biodegradable collagen injection. *Coll. Cardiol.*, 2002, 17, 39(8), 1297-304.
22. Barbeau G.R., Arsenault F., Dugas L. et al. Evaluation of the ulnopalmar arterial arches with pulse oximetry and plethysmography: comparison with the Allen's test in 1010 patients. *Heart J.*, 2004, 147(3), 489-93.
23. Benit E., Vranckx P., Jaspers L. et al. Frequency of a positive modified Allen's test in 1,000 consecutive patients undergoing cardiac catheterization. *Cathet. Cardiovasc. Diagn.*, 1996, 38(4), 352-4.

Контраст-индуцированная нефропатия. Обзор литературы и предварительные данные клиниче- ского исследования.

Д.П. Дундуа¹, З.А. Кавталадзе, А.М. Бабунашвили, Д.С. Карташов,
Г.Ю. Травин, Ю.В. Артамонова, С.А. Дроздов, К.В. Былов
Центр эндохирургии и литотрипсии, Москва, Россия

Заболевания сердца и сосудов - основная причина смертности в индустриально развитых странах. Для адекватной оценки, лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний огромное значение имеет качественная и точная визуализация сердца и сосудов. Сосуды не видны при рентгеновском исследовании, т.к. проницаемы для рентгеновских лучей. Внутривенное или интраартериальное введение рентгеноконтрастных веществ (или просто контрастных веществ) делает сосуды «видимыми», позволяет точно определить характер и локализацию поражения. Без этого современное лечение было бы просто невозможным. Селективная и компьютерная ангиография с введением контрастных веществ все чаще применяется в практической медицине.

Рентгеноконтрастные вещества и контраст-индуцированная нефропатия

Ионные или неионные йодсодержащие контрастные вещества (КВ), применяемые в ангиографии и компьютерной томографии, различаются не только по химической структуре и молекулярной массе, но и по своим физико-химическим свойствам. КВ представляют собой органические соединения, содержащие бензольное кольцо и атомы йода. КВ различаются по химической структуре, по количеству атомов йода, наличию ионизированного или неионного йода. Различия в химической структуре определяют и различные физико-химические свойства КВ, такие как осмолярность и вязкость. Как известно, осмолярность раствора определяется количеством растворенных в ней частиц – электролитов. Осмолярность КВ определяется количеством атомов йода и осмолярно активных частиц, поэтому ионные КВ обладают значительно большей осмолярностью, чем неионные. Вязкость же раствора обусловлена свойством текучих тел оказывать сопротивление перемещению одной их части относительно другой. Соответственно, димерные КВ (молекула которых содержит два бензольных кольца) более вязкие, чем мономерные КВ.

Ионные КВ первого поколения, например меглюмина диатризоат (Урографин, Shering, Германия),

содержали бензольное кольцо с тремя атомами йода и отличались высокой, по сравнению с плазмой, осмолярностью (1400-1800 мкосмоль/кг) (1-5). Ионные КВ существенно влияют на обмен калия и натрия в кардиомиоците, и при внутрикоронарном введении вызывают нарушения ритма и проводимости, угнетают сократительную способность миокарда.

Для качественной визуализации КВ вводятся в сосудистое русло быстро и в достаточно больших количествах, что значительно влияет на физико-химические свойства плазмы. Осмолярность плазмы, в обычных условиях величина довольно постоянная, быстро возрастает. Гиперосмолярная плазма влияет на функцию почек и после введения КВ нередко возникает преходящая, острая почечная дисфункция, которую называют контрастом индуцированной нефропатией (КИН).

Высокоосмолярные КВ первого поколения часто вызывали нефропатию. Осмолярность неионных КВ второго поколения, таких как Йогексол (Омнипак, GE Healthcare, США), Иопромид (Ультравист, Shering, Германия), Йоверсол (Тусо Healthcare Group AG, Швейцария) значительно ниже (500–850 мкосмоль/кг). Низкоосмолярные КВ значительно реже вызывают КИН, чем высокоосмолярные КВ первого поколения. Исходя из этой логики КВ с еще меньшей осмолярностью должны быть еще менее нефротоксичны. Таковы предпосылки для создания изоосмолярных КВ, с осмолярностью, равной осмолярности плазмы. Таким препаратом является Иодиксанол (Визипак, Nicomed, Норвегия) с осмолярностью на уровне 290 мкосмоль/кг. Однако из-за димерного строения молекулы Иодиксанола (два бензольных кольца) вязкость его выше, чем у других КВ. Наименьшей вязкостью, на сегодня, характеризуется низкоосмолярное ионное КВ Йопримид (Ультравист, Shering, Германия).

Количество введенного КВ влияет на нефротоксичность. Чем выше доза введенного КВ, тем выше вероятность развития нефропатии. Токсическое действие на почки выше у ионных высокоосмолярных и более вязких КВ (2,3,4). Соответственно, идеальным могло быть изоосмолярное неионное контрастное вещество с низкой вязкостью.

Хотя клинические последствия КИН хорошо известны, многое в патогенезе КИН остается неясным. В частности, не совсем ясны механизмы патогенеза КИН, недостаточно изучена эффективность различных методов ее профилактики, сравнительная нефротоксичность различных йодсодержащих КВ.

¹Д.П. Дундуа
Многопрофильная клиника ЦЭЛТ
Отделение сердечно-сосудистой хирургии.
111 123, Москва, Шоссе Энтузиастов, д. 62
тел. (495) 305 34 04
факс (495) 305 69 35
e-mail: david.doundoua@gmail.com
Статья получена 23 сентября 2007 г.
Принята в печать 31 октября 2007 г.

В связи с широким распространением рентгеноконтрастных методов диагностики и лечения возрастает и частота КИН.

Патогенез

Острая почечная недостаточность в ответ на введение КВ развивается из-за некроза почечных канальцев, хотя точная причина некроза канальцев окончательно не установлена (8,9,14-19). Предполагают, что некроз возникает вследствие ишемии коркового слоя, вызванного снижением кровотока вследствие спазма приводящих артериол. Определенную роль играет также и прямое нефротоксическое действие КВ.

Исследования на животных (6) и гистологические исследования биоптата почек выявили вакуолизацию клеток почечных канальцев (7). Гиперосмотические КВ также усиливают диурез и выведение натрия с мочой, что приводит к падению клубочковой фильтрации за счет канальцево-клубочковой обратной связи. Изоосмотические димерные КВ на диурез влияют меньше. С другой стороны, неионные димеры могут повышать вязкость мочи, что приводит к увеличению давления в канальцах и снижению клубочковой фильтрации. Кроме того, увеличение вязкости плазмы крови может сопровождаться агрегацией эритроцитов в микрососудах, что может приводить к ишемии тканей и органов (11). Вазоспазм, вызванный КВ, возникает в ответ на введение рентгеноконтрастных препаратов из-за высокой вязкости и стимуляции аденозина и эндотелина (21-24). Хотя спазм артериол коркового слоя может быть главным механизмом развития КИН в эксперименте, в клинической практике неселективный блокатор эндотелина не предотвращал КИН (25).

Сахарный диабет и застойная сердечная недостаточность увеличивают риск развития КИН. Известно, что при этих состояниях нарушен синтез окиси азота, мощного эндогенного вазодилататора.

Повреждение почечных канальцев в результате прямого цитотоксического воздействия свободных радикалов, появляющихся после введения КВ, другой вероятный механизм развития КИН (8,9,14,26). Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что в условиях гиповолемии инактивируются защитные антиоксидантные ферменты. Косвенным свидетельством роли свободных радикалов является очевидный благоприятный защитный эффект ацетилцистеина в предотвращении КИН.

Повреждение почечных канальцев значительно более выражено в условиях вазоконстрикции. В одном из исследований показано, что использование низкоосмолярного КВ приводило к снижению клиренса креатинина (22). Одномоментное введение теофиллина, агониста аденозиновых рецепторов, предотвращало почечную дисфункцию. В группе, где применяли высокоосмолярное КВ, теофиллин был значительно менее эффективен.

Патогенез КИН сложен, многое еще недостаточно ясно. Вероятно, что все вышеперечисленные механизмы одновременно участвуют в развитии КИН.

Частота

В зависимости от исследуемой популяции, частота КИН значительно варьирует. Этим можно объяснить отмеченный в различных клинических наблюдениях значительный разброс в частоте КИН (от 0 до 50%). Немаловажно также и то, что общепринятого определения КИН на сегодня нет. Известно, что нефропатия может развиваться и от других причин (например, от эмболии почек атероматозными массами при ангиографии, нефротоксического действия лекарств и др.). Трудно сказать насколько влияют эти факторы на развитие нефропатии в каждом конкретном случае, поэтому правильнее было бы говорить не о КИН, а о нефропатии ассоциированной с контрастным веществом. Однако выражение «контраст-индуцированная нефропатия» получило широкое распространение, и мы также будем им пользоваться.

По данным проспективных наблюдений, после рентгеноконтрастных исследований почти всегда отмечается небольшое повышение уровня сывороточного креатинина (в среднем 0,2 мг/дл или 18 мкмоль/л) (3). Повышение уровня сывороточного креатинина более чем на 50% от исходного уровня или более чем на 1 мг/дл (88 мкмоль/л) отмечается относительно редко, чаще всего при наличии нескольких факторов риска (2,9). В целом, КИН значительно чаще развивается при имеющейся почечной дисфункции. Например, при нормальном исходном уровне креатинина значимого снижения функции почек после введения КВ не происходит (1,2). При умеренном повышении уровня сывороточного креатинина от 1,5 до 4,0 ммоль/л (132-352 мкмоль/л) частота КИН составляет 4-11% (1,2,4,27). При более высоком исходном уровне креатинина, нефропатия развивается более чем в половине случаев (6,27,28,29). Риск развития КИН значительно увеличивается при сочетании почечной недостаточности и нескольких факторов риска, таких как сахарный диабет, гиповолемия, сердечная недостаточность, анемия (1-5).

Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) также связаны с повышенным риском развития КИН, т.к. часто проводятся у больных с распространенным атеросклерозом и с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (30-33). При анализе 7500 больных, перенесших ЧКВ, выявлено, что повышение уровня креатинина на 0,5 мг/дл (44 мкмоль/л) отмечено у 3,3% больных, из них у 25% с исходным уровнем креатинина более 2,0 мг/дл (177 мкмоль/л). Смертность в госпитальном периоде и в течение 5 лет значительно возрастала у больных с развившейся острой почечной недостаточностью. Ухудшение прогноза при развитии почечной недостаточности после ЧКВ отмечено и в двух других исследованиях (31,32), хотя в них не изучалась причина развития острой почечной недостаточности, которая могла быть спровоцирована также и атероземболией или гипоперфузией вследствие гипотонии.

Факторы риска

Снижение гломерулярной фильтрации отмечается при почечной недостаточности — повышении уровня креатинина более 1.5 мг/л или 132 мкмоль/л, диабетической нефропатии, выраженной сердечной недостаточности, гиповолемии, при ЧКВ, применении большого объема КВ (1-6, 9, 30-33). Во многих исследованиях продемонстрировано выявление КИН в зависимости от дозы КВ. При дозах КВ 1 мл/кг и не более 70 мл риск развития КИН незначительный. Риск относительно невысок при дозировках, не превышающих 5 мл/кг (но не более 300 мл). Однако при сочетании факторов риска и почечной недостаточности (уровень креатинина выше 5 мг/дл или 440 мкмоль/л) нефропатия может прогрессировать и при введении всего лишь 20-30 мл КВ.

Тип КВ также влияет на почечную функцию. Ранее, при применении высокоосмолярных ионных КВ, риск развития КИН был высок. С появлением современных неионных низкоосмолярных КВ, риск этот значительно снизился. Ожидается, что при использовании изоосмолярных КВ (имеющих равную с плазмой осмолярность), риск КИН может быть еще ниже (12). Однако, вопрос этот не решен окончательно, т.к. не во всех наблюдениях подтверждены преимущества димерных изоосмолярных КВ над низкоосмолярными мономерными КВ (38). Есть данные о том, что КВ с меньшей вязкостью, менее токсичны, чем изоосмолярные КВ с повышенной вязкостью (39).

Клинические проявления и диагностика

Острая почечная дисфункция проявляется в течение 12-24 часов после контрастного исследования. В подавляющем большинстве случаев до олигурии дело не доходит, почечная дисфункция носит преходящий характер, нормализация происходит в течение 3-5 суток (8). Однако у небольшого процента больных уровень креатинина становится выше 5 мг/дл (440 мкмоль/л), и иногда возникает необходимость в гемодиализе. КИН с исходом в хроническую почечную недостаточность чаще всего возникает у больных с исходно нарушенной функцией почек, особенно часто при сахарном диабете (8,29).

Необходимость в диализе при КИН хорошо изучена у больных после ЧКВ. Обычно это пациенты с тяжелым соматическим статусом и высокой летальностью. В зависимости от исходной функции почек, тяжести и характера сопутствующих заболеваний от 1 до 12 % этих больных нуждаются в гемодиализе (31,36). При наблюдении 1800 пациентов после ЧКВ выявлено, что у 14.4% развилась острая почечная недостаточность, с необходимостью гемодиализа у 0.8% (31). Госпитальная летальность у больных, нуждающихся в диализе, достигала 36%, в то время как у больных без почечной дисфункции летальность не превышала 1%, а двухлетняя выживаемость у больных на диализе после ЧКВ составила всего 19%.

Диагноз КИН ставится на основании серийного определения концентрации креатинина после рентгеноконтрастного исследования или вмешательства. Почечную дисфункцию следует дифференцировать

с ишемическим повреждением почек, с интерстициальным некрозом и с атероземболией. Первые два состояния развиваются при гипотонии, шоке или сепсисе. Для атероземболии более характерны и кожные проявления на голени и стопе т.н. livedo reticularis. Почечная недостаточность при этом развивается постепенно, спустя дни и недели, обычно без нормализации почечной функции или с прогрессирующей почечной недостаточностью.

Профилактика КИН

Почечную дисфункцию гораздо легче предупредить, чем лечить. Поэтому до проведения процедуры необходимо выяснить, имеются ли риск-факторы развития КИН, и еще раз взвесить показания и противопоказания к рентгеноконтрастному исследованию или вмешательству. Сбор анамнеза и физикальное исследование часто достаточны для выявления потенциальной угрозы развития почечной дисфункции. Некоторые риск-факторы КИН, такие как обезвоживание, легко устранимы до введения контрастного вещества (КВ). При сочетании нескольких риск-факторов, угроза развития КИН значительно возрастает (40-44). Предложена балльная система оценки риска КИН перед чрескожным коронарным вмешательством (33).

До введения КВ следует определить концентрацию сывороточного креатинина, рост и вес больного. Уровень сывороточного креатинина следует определять и после вмешательства, спустя 24-72 ч. Известно, что у низкорослых больных с небольшим весом риск развития КИН повышен. Используя формулу Cockcroft-Gault можно рассчитать клиренс креатинина, для более точной оценки функции почек (45). Показано, что риск развития КИН после вмешательства с большой вероятностью можно предсказать, рассчитывая соотношения объема вводимого КВ к клиренсу креатинина (46).

У больных с сахарным диабетом и с исходной почечной дисфункцией, принимающих метформин, существует реальная угроза развития лактацидоза. Поэтому, разумно отменить метформин за 48 часов до и в течение 48 часов после контрастного исследования.

Гидратация – общепринятая мера профилактики КИН. Однако оптимальный способ введения жидкостей и дозировки окончательно не установлены (9-12). Есть данные о том, что внутривенное введение физиологического раствора более эффективно предотвращает КИН, чем прием воды внутрь (47, 48). В одном исследовании при сравнении внутривенного введения жидкости за 12 часов до контрастного исследования и пероральным введением воды с однократным болюсным внутривенным введением физиологического раствора показано, что при внутривенной гидратации снижение гломерулярной фильтрации было менее выраженным, чем при приеме воды внутрь (50). Для уменьшения солевой нагрузки на почки перед рентгеноконтрастным исследованием было предложено проводить гидратацию 0,45% раствором хлорида натрия. Однако гидратация гипото-

ническим раствором оказалась менее эффективной в профилактике КИН, чем применение изотонического раствора хлорида натрия (51).

Ощелачивание мочи может нейтрализовать свободные радикалы в почечных канальцах. Таковы были предпосылки исследования, в котором сравнивали гидратацию гидрокарбонатом натрия с гидратацией хлоридом натрия. Хотя и было показано, что гидрокарбонат более эффективен в профилактике КИН, однако исследование было прекращено преждевременно, т.к. в группе бикарбоната натрия было меньше конечных точек, чем ожидалось. Уровень достоверности на достигнутом этапе был меньше, чем требовалось бы для окончательных выводов (52).

N-ацетилцистеин (АЦЦ) обладая антиоксидантным и сосудорасширяющим действием, уменьшает риск развития КИН (53-57). В первом клиническом исследовании по влиянию АЦЦ на риск развития КИН показано, что повышение концентрации креатинина более чем на 0,5 мг/дл от исходного отмечается у 2% пациентов принимавших АЦЦ, а в контрольной группе у 21% (53). В последующих исследованиях изучалась роль АЦЦ в предотвращении КИН после ЧКВ у больных с почечной дисфункцией (54-59). Результаты этих исследований порой противоречивы, однако, суммируя все данные, можно говорить о возможной защитной роли АЦЦ в предотвращении КИН (58).

Кау и соавторы предполагают, что на улучшение почечной гемодинамики в определенной степени повлияло сосудорасширяющее действие АЦЦ, что частично объясняет снижение уровня сывороточного креатинина и повышение клиренса креатинина у получающих АЦЦ пациентов (59). Высказывалось мнение, что АЦЦ искажает результаты исследований сывороточного креатинина, повышает клиренс креатинина в почечных канальцах или снижает эндогенное образование креатинина. Если верна хотя бы одна из перечисленных выше гипотез, то при расчете клиренса креатинина на основе прогностической формулы, учитывающей уровень сывороточного креатинина или результаты анализа 24-часовой пробы мочи на сывороточный креатинин, можно получить ложные данные об улучшении функции почек. Известно, что АЦЦ не влияет на менее опосредованные методы измерения клубочковой фильтрации, такие как клиренс йоталамата, инулина или цистатина С.

Есть данные о том, что высокие дозы АЦЦ значительно более эффективны, чем те, которые применялись в ранее проведенных рандомизированных исследованиях (1800 мг в сутки). В целом, в клинических исследованиях с высокими общими дозами АЦЦ (>4000 мг в сутки) было отмечено значимое уменьшение частоты КИН (60).

Аскорбиновая кислота, ввиду ее антиоксидантного действия, также была изучена как средство профилактики КИН. В недавно проведенном рандомизированном исследовании с участием 231 пациента с нетяжелой почечной недостаточностью, направленных на катетеризацию сердца, отмечено снижение частоты КИН у тех, кто получал аскорби-

новую кислоту (5 г) до и после процедуры. Частота КИН в группе аскорбиновой кислоты составила 9%, а в группе плацебо 20% (60). Результаты обнадеживают, но необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этих данных. Следует отметить, что высокие дозы аскорбиновой кислоты могут вызывать перенасыщение оксалатами (61,62).

Предложено множество других способов предотвращения КИН, однако убедительных данных, доказывающих их эффективность не получено.

Теofilлин и эуфиллин также использовались для снижения риска КИН. Мета-анализ исследований, посвященных данному вопросу, показал, что антагонисты аденозиновых рецепторов снижают риск КИН, по сравнению с плацебо (63). Однако эти данные трудно однозначно интерпретировать из-за неоднородности групп, включенных в разные исследования, а также из-за того, что ни один из препаратов не показал клинически значимую эффективность в предотвращении КИН (64, 65).

Стимуляция диуреза фуросемидом, маннитолом, допамином или их комбинациями не влияла на частоту КИН или повышала ее по сравнению со стандартной гидратацией (66,67). Вазодилататоры, такие как допамин, фенолдопам, предсердный натриуретический фактор, антагонисты кальция и простагландины не имеют преимуществ над гидратационной терапией (68-70).

Гемофильтрация и гемодиализ. Положительного влияния гемодиализа в предотвращении КИН не выявлено. Гемофильтрация же, проводимая до и после рентгеноконтрастного исследования, была эффективной по сравнению с гидратацией у больных с хронической почечной недостаточностью (частота КИН 5% в группе гемофильтрации и 50% в группе стандартной гидратационной терапии). Смертность в госпитальном периоде была также значительно ниже в группе гемофильтрации (71, 72). Окончательно судить об эффективности гемофильтрации рано, т.к. процедура сама по себе влияет на концентрацию креатинина плазмы, и, соответственно, трудно оценить ее влияние на нефропатию, а влияние процедуры на смертность трудно объяснить. С учетом затрат, связанных с процедурой, гемофильтрация не может применяться повсеместно и должна рассматриваться для самых тяжелых пациентов (73, 74).

Тип рентгеноконтрастного вещества может влиять на почечную функцию. Ранее, при применении высокоосмолярных ионных КВ риск развития КИН был высок. С появлением современных неионных низкоосмолярных КВ, риск этот значительно снизился. Согласно обобщенным данным сравнения высокоосмолярных КВ с низкоосмолярными, риск КИН снижается при применении последних.

Изоосмолярные КВ, с осмолярностью, равной осмолярности плазмы, вероятно еще менее нефротоксичны. В одном многоцентровом исследовании, где сравнивали низкоосмолярные КВ с изоосмолярными, выявлено, что повышение уровня креатинина более, чем на 0,5 мг/дл отмечалось значительно реже в группе, где применяли изоосмолярный препа-

рат йодиксанол, чем в группе с низкоосмолярным КВ йогексолом (75). Однако, следует отметить, что группы сравнения были неоднородны, больные, получавшие низкоосмолярное КВ, имели более длительное течение сахарного диабета, более высокий исходный уровень креатинина, и у них значительно чаще проводились чрескожные коронарные вмешательства. Возможно эти различия и стали причиной необычайно высокой частоты КИН (повышение концентрации креатинина на 0,5 мг/дл у 26% больных!) отмеченной в группе низкоосмолярного КВ йогексола. В другом исследовании по сравнению йогексанола и йогексола при периферической ангиографии выявлено, что повышение уровня креатинина на 25% от исходного реже отмечалось в группе изоосмолярного КВ (3,7% против 10%). Однако в этом исследовании протокол не предполагал проводить заборы крови в строго определенное время, что могло повлиять на результаты (76). В других исследованиях, напротив, не удалось доказать преимуществ изоосмолярного йогексанола над низкоосмолярными КВ в сокращении сроков госпитализации или предотвращении КИН (76, 77). Есть данные о том, что КВ с меньшей вязкостью, менее токсичны, чем изоосмолярные КВ с повышенной вязкостью (77).

Заключение

На сегодняшний день нет однозначного ответа на вопрос о роли КВ в предотвращении КИН. Из всех средств для предотвращения КИН наиболее оправдана непрерывная внутривенная гидратация изотоническим раствором и, возможно, гидрокарбонатом натрия и применение АЦЦ в больших дозах (78).

Определенно можно сказать, что применение больших объемов КВ (более 5 мл на кг веса) значительно повышает риск КИН, независимо от типа КВ.

Риск КИН значительно повышен при исходной почечной недостаточности, в сочетании с сахарным диабетом, сердечной недостаточностью, гиповолемией.

Несмотря на это, при эндоваскулярных вмешательствах на практике часто вводится значительно больше «допустимого» количества контрастного вещества. Не всегда учитывается наличие сопутствующих заболеваний. Нередко вмешательство проводится в экстренном порядке и времени для адекватной оценки больного и проведения профилактики КИН нет. Часто бывает, что вмешательства проводятся повторно, в течение нескольких суток. Порой мы имеем дело с несколькими неблагоприятными факторами.

Все еще недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать один тип КВ как наиболее безопасный в предотвращении КИН.

Предварительные результаты клинического исследования

В отделении сердечно-сосудистой хирургии ЦЭЛТ принят единый протокол для профилактики КИН. Перед эндоваскулярным вмешательством у всех больных определяется уровень креатинина плазмы,

а затем еще дважды, спустя 24 и 48 часов после эндоваскулярного вмешательства.

После врачебного осмотра больным проводится активная гидратация. Она предусматривает неограниченный прием жидкостей перед введением КВ и в/в инфузию физиологического раствора со скоростью 1 мл/кг/час от начала вмешательства и в течение 24 ч. У больных с низкой фракцией выброса (менее 40%) и застойной сердечной недостаточностью гидратация проводится со скоростью 0,5 мл/кг/час. Больным с исходно повышенным уровнем креатинина в/в введение жидкости начинается за 2-12 ч до вмешательства, продолжается в течение 48 ч. Дополнительно в течение 2 суток таким больным ацетилцистеин вводят в/в или внутрь по 1200 мг 4 раз в сутки.

Для изучения влияния различных КВ на функцию почек при эндоваскулярных вмешательствах методом случайной выборки мы распределили больных на 4 группы:

Группа 1: пациенты, у которых эндоваскулярные вмешательства проводят с применением йодиксанола (Визипак);

Группа 2: пациенты, у которых эндоваскулярные вмешательства проводят с применением йогексола (Омнипак);

Группа 3: пациенты, у которых эндоваскулярные вмешательства проводят с применением йоверсола (Оптирей).

Группа 4: пациенты, у которых эндоваскулярные вмешательства проводят с применением йопромида (Ультравист);

Цель исследования: оценить влияние различных рентгеноконтрастных препаратов на уровень сывороточного креатинина при чрескожных эндоваскулярных вмешательствах;

Исследование открытое, рандомизированное. Методом слепой рандомизации в исследование планируется включить 400 пациентов, по 100 в каждой группе.

Конечные клинические точки:

- Повышение уровня креатинина плазмы в период госпитализации на 25 % от исходного;
- Прогрессирование почечной недостаточности в течение 1 года после вмешательства.

Вторичные клинические точки:

- Выживаемость в течение 1 года после вмешательства;
- Выживаемость, повторные госпитализации и интервенции в течение 1 года после первичного вмешательства.

Материал и методы

С 15 марта по 18 сентября 2007 г. рандомизировано 129 пациентов. В исследование включено 123 больных. Из настоящего анализа исключены больные, которым рентгеноконтрастное исследование или вмешательства проводились дважды в течение 24 часов (6 больных). В предварительном сообщении представлены данные 102 пациентов, прослеженных в течение 30 суток после выписки из стационара.

Определение КИН: повышение уровня сывороточного креатинина более чем на 25% от исходного спустя 24 или 48 ч после эндоваскулярного вмешательства. Сбор данных произведен с помощью программы Microsoft Office Excel 2003. Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы SPSS-PC (9-я версия).

Средний возраст больных составил $58,9 \pm 12$ лет. Большинство больных – 80 – были мужчины, что составило 78,5%. Распределение групп по полу и возрасту представлено в табл. 1. Группы достоверно не различались по количеству тяжелых сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, артериальная гипертензия и по частоте почечной дисфункции до начала вмешательства. В группе йогексола индекс массы тела был больше, чем в остальных группах.

Таблица 1. Распределение больных по группам.

Группы	1 Йодиксанол (Визипак)	2 Йогексол (Омнипак)	3 Йоверсол (Оптирей)	4 Йопромид (Ультравист)
Количество б-х	21	37	34	10
Возраст	60,2+10	58,3+13	55,9+11	55,3+14
Женщины	4 (19%)	7 (19%)	9 (26%)	2 (20%)
ИМТ*	29,4	35,0	31,0	31,6
Диабет	4 (19%)	15 (40%)	5 (18%)	3 (30%)
АГ	10 (45%)	14 (38%)	12 (35%)	4 (40%)
ХПН исходно	2 (10%)	3 (8%)	3 (10%)	1(10%)

Полученные результаты

Средний объем вводимого КВ у одного больного был несколько меньше в группах йодиксанола и йопромида (289 и 291 мл соответственно), чем в группах йогексола и йоверсола, однако разница недостоверна (Рис.1). Средне-расчетное количество КВ на одного больного было наибольшим в группе йогексола (319 мл), однако в этой группе также преобладали больные с индексом массы тела больше 25 (ИМТ в среднем по группе 35,0), что при корреляционном анализе не выявило достоверной разницы между группами. По уровню клиренса креатинина, рассчитанного по формуле Cockcroft-Gault (46), группы не различались.

Мл КВ

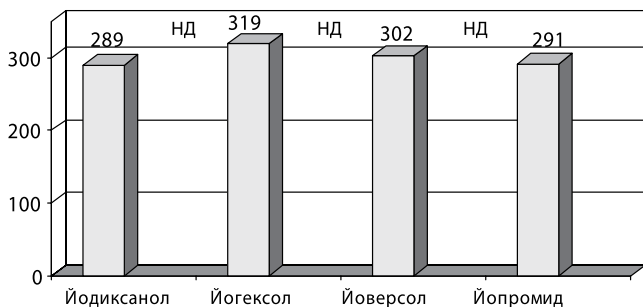


Рис. 1. Среднее количество контрастного вещества (мл) в сравниваемых группах.

КИН в подавляющем большинстве случаев отмечалась у пациентов с исходной почечной дисфункцией (у 5-ти из 8 больных). Частота КИН групп различалась и составляла 4,7% (1 случай) в группе йодиксанола, 6,5% в группе йогексола (у 4 пациентов), 10% в группе йоверсола (2 случая) и 10% в группе йопромида (1 случай). Как видно из рис. 2, КИН достоверно реже отмечалась в 1-ой и в 2-ой группе. Однако из двух случаев КИН в 3-ей группе (йоверсол) в одном отмечалась прогрессирующая ХПН, приведшая в дальнейшем к необходимости хронического диализа. Поэтому трудно говорить о достоверной разнице по тяжести КИН между 3-ей, 2-ой 4-ой группами.

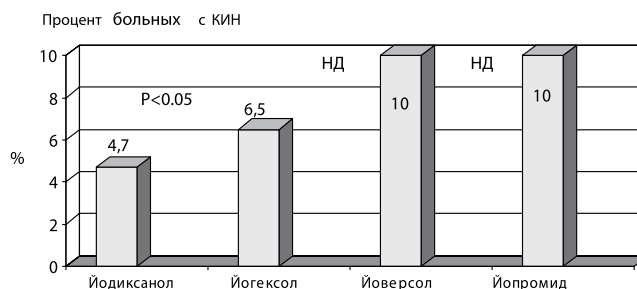


Рис. 2. Частота КИН (в процентах) в сравниваемых группах.

Полученные результаты в целом согласуются с результатами других исследований, посвященных проблеме КИН. Мы также отмечаем невысокую частоту почечной дисфункции после применения изоосмолярного КВ. Относительно невысокая частота развития КИН в наших наблюдениях объясняется тем, что во всех сравниваемых группах количество больных с исходной почечной дисфункцией было невелико. Думается также, что соблюдение мер по профилактике КИН сыграло немаловажную роль в предотвращении почечной дисфункции.

Однако следует иметь в виду, что количество наблюдений пока не дает оснований делать более категоричные выводы. Исследование не закончено, представлены всего лишь его предварительные результаты.

На основании вышесказанного на данном этапе можно заключить, что современные низкоосмолярные и изоосмолярные КВ хорошо переносятся больными, осложнения при их применении встречаются редко. Соблюдение простых мер профилактики в большинстве случаев предотвращать развитие КИН.

Список литературы

1. Parfrey P.S., Griffiths S.M., Barrett B.J. et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. N. Engl. J. Med., 1989, 320, 143.
2. Rudnick M.R., Goldfarb S., Wexler L. et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: A randomized trial. Kidney Int., 1995, 47, 254.
3. Davidson C.J., Hlatky M., Morris K.G. et al. Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization. A prospective trial. Ann. Intern. Med., 1989, 110, 119.

4. Schwab S.J., Hlatky M.A., Pieper K.S. et al. Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. *N. Engl. J. Med.*, 1989, 320, 149.
5. Cigarroa R.G., Lange R.A., Williams R.H., Hillis L.D. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am. J. Med.*, 1989, 86, 649.
6. Lantin E.M., Freeman N.J., Schoenfeld A.H. et al. Radiocontrast-associated renal dysfunction: Incidence and risk factors. *Am. J. Roentgenol.*, 1991, 157, 49.
7. Lantin E.M., Freeman N.J., Schoenfeld A.H. et al. Radiocontrast-associated renal dysfunction: A comparison of lower-osmolality and conventional high-osmolality contrast media. *Am. J. Roentgenol.*, 1991, 157, 59.
8. Rudnick M.R., Berns J.S., Cohen R.M., Goldfarb S. Nephrotoxic risks of renal angiography: Contrast-media associated nephrotoxicity and atheroembolism. A critical review. *Am. J. Kidney Dis.*, 1994, 24, 713.
9. Barrett, B.J. Contrast nephrotoxicity. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1994, 5, 125.
10. Solomon R. Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int.*, 1998, 53, 230.
11. Weisbord S.D., Palevsky P.M. Radiocontrast-induced acute renal failure. *J. Intensive Care Med.*, 2005, 20, 63.
12. Aspelin P., Aubry P., Fransson S.G. et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348, 491.
13. Sandler C.M. Contrast-agent-induced acute renal dysfunction--is iodixanol the answer?. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348, 551.
14. Yoshioka T., Fogo A., Beckman J.K. Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media-induced renal injury in volume depletion. *Kidney Int.*, 1992, 41, 1008.
15. Agmon Y., Peleg H., Greenfield Z. et al. Nitric oxide and prostanooids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J. Clin. Invest.*, 1994, 94, 1069.
16. Weisberg L.S., Kurnik P.B., Kurnik B.R. Radiocontrast-induced nephropathy in humans. Role of renal vasoconstriction. *Kidney Int.*, 1992, 41, 1408.
17. Kramer B.K., Kammerl M., Schweda F., Schreiber M. A primer in radiocontrast-induced nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1999, 14, 2830.
18. Heyman S.N., Rosen S. Dye-induced nephropathy. *Semin. Nephrol.*, 2003, 23, 477.
19. Detrenis S., Meschi M., Musini S., Savazzi G. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2005, 20, 1542.
20. Persson P.B., Hansell P., Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int.*, 2005, 68, 14.
21. Cantley L.G., Clark B.A. et al. Role of endothelin and prostaglandins in radiocontrast-induced renal artery constriction. *Kidney Int.*, 1993, 44, 1217.
22. Katholi R.E., Taylor G.J., McCann W.P. et al. Nephrotoxicity from contrast media: Attenuation with theophylline. *Radiology*, 1995, 195, 17.
23. Russo D., Minutolo R., Cianciaruso B. et al. Early effects of contrast media on renal hemodynamics and tubular function in chronic renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1995, 6, 1451.
24. Pflueger A., Larson T.S., Nath K.A. et al. Role of adenosine in contrast media-induced acute renal failure in diabetes mellitus. *Mayo Clin. Proc.*, 2000, 75, 1275.
25. Wang A., Holcslaw T., Bashore T.M. et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int.*, 2000, 57, 1675.
26. Heinrich M.C., Kuhlmann M.K., Grgic A. et al. Cytotoxic effects of ionic high-osmolar, nonionic monomeric, and nonionic iso-osmolar dimeric iodinated contrast media on renal tubular cells in vitro. *Radiology*, 2005, 235, 843.
27. Barrett B.J., Parfrey P.S., Vavasour H.M. et al. Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: High versus low osmolar media. *Kidney Int.*, 1992, 41, 1274.
28. Manske C.L., Sprafka J.M., Strong J.H., Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am. J. Med.*, 1990, 89, 615.
29. Weinrauch L.A., Healy R.W., Leland O.S. et al. Coronary angiography and acute renal failure in diabetic nephropathy. *Ann. Intern. Med.*, 1977, 86, 56.
30. Rihal C.S., Textor S.C., Grill D.E. et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2002, 105, 2259.
31. McCullough P.A., Wolyn R., Rocher L.L. et al. Acute renal failure after coronary intervention: Incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am. J. Med.*, 1997, 103, 368.
32. Nikolsky E., Mehran R., Lasic Z., et al. Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. *Kidney Int.*, 2005, 67, 706.
33. Mehran R., Aymong E.D., Nikolsky E. et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 44, 1393.
34. McCarthy C.S., Becker J.A. Multiple myeloma and contrast media. *Radiology*, 1992, 183, 519.
35. Holland M.D., Galla J.H., Sanders P.W., Luke R.G. Effect of urinary pH and diatrizoate on Bence Jones protein nephrotoxicity in the rat. *Kidney Int.*, 1985, 27, 46.
36. Gruberg L., Mintz G., Mehran R., et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000, 36, 1542.
37. Morcos S.K., El-Nahas A.M., Brown P., Haylor J. Effect of iodinated water soluble contrast media on urinary protein assays. *Brit. Med. J.*, 1992, 305(6844), 29.
38. Liss P. et al. Renal failure in 57925 patients undergoing coronary procedures using iso-osmolar or low osmolar contrast media. *Kidney Int.*, 2006, 70(10), 1811-1817.
39. Pungh N.D. et al. Iodixanol in femoral angiography (phase III): A comparative double-blind parallel trial between iodixanol and iopromide. *Clinical Radiology*, 1993, 47(2), 96-99.
40. Dangas G., Iakovou I., Nikolsky E. et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am. J. Cardiol.*, 2005, 95, 13-9.
41. Abizaid A.S., Clark C.E., Mintz G.S. et al. Effects of dopamine and aminophylline on contrast-induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency. *Am. J. Cardiol.*, 1999, 83, 260-3.
42. Messina J.M., Cieslinski D.A., Humes H.D. Comparison of toxicity of radiocontrast agents to renal tubule cells in vitro. *Ren. Fail.*, 1990, 12, 75-82.
43. Katholi R.E., Woods W.T. Jr., Taylor G.L. et al. Oxygen free radicals and contrast nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.*, 1998, 32, 64-71.
44. Heyman S.N., Reichman J., Brezis M. Pathophysiology of radiocontrast nephropathy: a role for medullary hypoxia. *Invest. Radiol.*, 1999, 34, 685-91.

45. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 1976,16,31-41.
46. Laskey W.K., Jenkins Ch., Selzer F. et al. Volume to creatinine ratio. *Am. J. Cardiol.*, 2007, 50, 584-90
47. Bader B.D., Berger E.D., Heede M.B. et al. What is the best hydration regimen to prevent contrast media-induced nephro-toxicity? *Clin. Nephrol.* 2004,,62,1-7.
48. Trivedi H.S., Moore H., Nasr S. et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin. Pract.*, 2003,93,C29-C34.
49. Thomsen H.S., Morcos S.K., Members of the Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). In which patients should serum creatinine be measured before iodinated contrast medium administration? *Eur. Radiol.*, 2005,15,749-54.
50. Taylor A.J., Hotchkiss D., Morse R.W., McCabe J. PREPARED: Preparation for Angiography in Renal Dysfunction: a randomized trial on inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *Chest*, 1998,114,1570-4.
51. Mueller C., Buerkle G., Buettner H.J. et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch. Intern. Med.*, 2002,162,329-36.
52. Merten G.J., Burgess W.P., Gray L.V. et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, 291, 2328-34.
53. Fishbane S., Durham J.H., Marzo K., Rudnick M. N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2004,15,251-60.
54. Tepel M., van der Giet M., Schwarzfeld C. et al. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 343, 180-4.
55. Kshirsagar A.V., Poole C., Mottl A. et al. N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2004,15,761-9.
56. Pannu N., Manns B., Lee H., Tonelli M. Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney Int.*, 2004, 65, 1366-74.
57. Bagshaw S.M., Ghali W.A. Acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy after intravascular angiography: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.*, 2004,2, 38. (Also available at <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/2/38>.)
58. Nallamothu B.K., Shojania K.G., Saint S. et al. Is acetylcysteine effective in preventing contrast-related nephropathy? A meta-analysis. *Am. J. Med.*, 2004,117,938-47.
59. Kay J., Chow W.H., Chan T.M., et al. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003, 289,553.
60. Marenzi G., Assanelli E., M.D., Marana I., et al. N-Acetylcysteine and Contrast-Induced nephropathy in primary angioplasty. *N. Engl. J. Med.*, 2006,354,2773-82.
61. Spargias K., Alexopoulos E., Kyzopoulos S. et al. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation*, 2004,110(18),2837-42.
62. Canavese C., Petrarulo M., Massarenti P. et al. Long-term, low-dose, intravenous vitamin C leads to plasma calcium oxalate supersaturation in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.*, 2005,,45(3),540-9.
63. Bagshaw S.M., Ghali W.A. Theophylline for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.*, 2005, 165(10),1087-93.
64. Erley C.M., Duda S.H., Rehfuß D. et al. Prevention of radiocontrast-media-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1999,14(5),1146-9.
65. Ix J.H., McCulloch C.E., Chertow G.M. Theophylline for the prevention of radiocontrast nephropathy: a meta-analysis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2004, 19(11), 2747-53.
66. Solomon R., Werner C., Mann D. et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N. Engl. J. Med.*, 1994,331(21),1416-20.
67. Weinstein J.M., Heyman S., Brezis M. Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy. *Nephron*, 1992,62(4),413-5.
68. Chertow G.M., Sayegh M.H., Allgren R.L., Lazarus J.M. Is the administration of dopamine associated with adverse or favorable outcomes in acute renal failure? Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *Am. J. Med.*, 1996,101(1),49-53.
69. Bakris G.L., Lass N.A., Glock D. Renal hemodynamics in radiocontrast medium-induced renal dysfunction: A role for dopamine-1 receptors. *Kidney Int.*, 1999,56(1),206-10.
70. Tumlin J.A., Wang A., Murray P.T., Mathur V.S. Fenoldopam mesylate blocks reductions in renal plasma flow after radiocontrast dye infusion: a pilot trial in the prevention of contrast nephropathy. *Am. Heart J.*, 2002,143(5),894-903.
71. Marenzi G., Marana I., Lauri G., Assanelli E. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349,1333.
72. Marenzi G., Lauri G., Campodonico J. et al. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am. J. Med.*, 2006, 119,155.
73. Klarenbach S.W., Pannu N., Tonelli M.A., Manns B.J. Cost-effectiveness of hemofiltration to prevent contrast nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Crit. Care Med.*, 2006, 34,1044.
74. Cruz D.N., Perazella M.A., Bellomo R. et al. Extracorporeal blood purification therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. *Am. J. Kidney Dis.*, 2006, 48,361
75. Aspelin P., Aubry P., Fransson S.G. et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348,491.
76. Carraro M., Malalan F., Antonione R., et al. Effects of a dimeric vs. a monomeric nonionic nonionic contrast medium on renal function in patients with mild to moderate renal insufficiency: a double-blind, randomized clinical trial. *Eur. Radiol.*, 1998,8(1),144-7.
77. Barrett B.J., Katzberg R.W., Thomsen H.S. Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Chronic Kidney Disease Undergoing Computed Tomography: A Double-Blind Comparison of Iodixanol and Iopamidol. *Invest. Radiol.*, 2006, Nov., 41(11), 815-821.
78. Кармазановский Г.Г., Поляев Ю.А., Юдин А.Л., Шимановский Н.Л. Современные рентгеноконтрастные вещества и нефропатия: как снизить риск развития почечной недостаточности? *Медицинская визуализация*, 1,2007, стр. 135-144.

Опыт применения стентов в лечении острых и хронических окклюзий коронарных артерий (Обзор)

А.Л. Крылов¹

НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН, Томск, Россия

Список сокращений:

ОИМ — острый инфаркт миокарда,
 ПЭС — паклитаксель-элютинирующие стенты,
 РВС — рестеноз внутри стента,
 СЭС — сиролimus-элютинирующий стент,
 CADILLAC — Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications,
 STEMI — ST-elevation myocardial infarction,

В 90-х годах прошлого столетия, благодаря ряду исследований (Grines C.L. et al., 1993; Zijlstra F. et al., 1993; de Boer M.J. et al., 1994b; Berger P.B. et al., 1999a; 1999b и др.), преимущество эндоваскулярных вмешательств в лечении острого инфаркта миокарда по сравнению с тромболизисом представлялось достаточно убедительным. Коронарная ангиопластика (баллонная дилатация и стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии) стала общепризнанным методом лечения острого инфаркта миокарда (ОИМ). Дальнейшие исследования были посвящены поиску наиболее эффективного метода реваскуляризации сердца при остром инфаркте миокарда. Важно было решить, следует ли при ОИМ проводить стентирование, или можно ограничиться баллонной дилатацией коронарных артерий.

В 2001 г. Н. Suryapranata и соавт. опубликовали результаты своего исследования, включавшего 112 пациентов (первая группа), у которых выполнялось стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии, и 115 больных (вторая группа), которым проводилась баллонная ангиопластика (Suryapranata H. et al., 2001). Наблюдение за этими пациентами велось в течение года. Оказалось, что частота неблагоприятных исходов (смерть, повторный инфаркт) в первой группе составила 4%, а во второй – 11% ($p=0,04$). За год повторная реваскуляризация была выполнена у 13% больных первой группы и у 34% пациентов второй группы ($p<0,001$). Через 6 мес/ после эндоваскулярного вмешательства ангиографический рестеноз был выявлен у 12% пациентов со стентами и у 34% больных с баллонной дилатацией ($p<0,001$) (Suryapranata H. et al., 2001). В 2002 г. были опубликованы результаты многоцентрового исследования CADILLAC (Controlled

Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications), включавшего 2082 больных с острым инфарктом миокарда (Stone G.W. et al., 2002). Пациенты были разделены на четыре группы: (1) баллонная дилатация коронарных артерий ($n=518$); (2) баллонная дилатация коронарных артерий+абсиксимаб ($n=528$); (3) стентирование ($n=512$); (4) стентирование+абсиксимаб ($n=524$). Шестимесячное наблюдение показало, что частота неблагоприятных событий (смерть, повторный инфаркт, инсульт, повторная госпитализация) максимальна в первой группе – 20%, а минимальна в четвертой группе (стентирование + абсиксимаб) – 10,2%. Таким образом, частота неблагоприятных событий была в 2 раза ниже ($p<0,001$) у пациентов, которым проводилось стентирование и терапия абсиксимабом, по сравнению с больными, которым проводилась только баллонная дилатация коронарных артерий. Достоверной разницы между группами по частоте повторных инфарктов, инсультов, летальных исходов выявить не удалось, разница была только по частоте повторных реваскуляризаций, которых было меньше у больных со стентами (Stone G.W. et al., 2002). К аналогичному выводу пришли участники исследования STEMI (ST-elevation myocardial infarction), которое включало 849 пациентов со стентированием и 834 пациента с баллонной ангиопластикой инфарктсвязанной коронарной артерии (Suryapranata H. et al., 2005). В 2003 г. были опубликованы результаты дальнейших наблюдений за указанными 2082 больными с острым инфарктом миокарда (исследование CADILLAC) (Cox D.A. et al., 2003). В ходе анализа клинических данных выяснилось, что в первые 30 дней после первичной ангиопластики повторная ангиопластика потребовалась 5,1% пациентов с баллонной дилатацией коронарных артерий и 2,3% больных с непокрытыми стентами ($p<0,007$). Наблюдение через 12 месяцев показало, что частота неблагоприятных исходов у пациентов с баллонной дилатацией коронарных артерий составила 21,9%, а после стентирования – 13,8% ($p<0,001$) (Cox D.A. et al., 2003).

Таким образом, независимые рандомизированные исследования показали, что стентирование является более эффективным методом реваскуляризации инфарктированного миокарда по сравнению с баллонной дилатацией коронарных артерий, поскольку после стентирования медленнее формируется рестеноз и, соответственно, реже возникает необходимость в

¹А.Л. Крылов
 634034, Томск, ул. Красноармейская 151, кв. 14.
 Тел.: (3822) 26-21-74
 E-mail maslov@cardio.tsu.ru
 Статья получена 20 августа 2007 г.
 Принята в печать 13 сентября 2007 г.

повторной реваскуляризации.

Выше речь шла об использовании для реваскуляризации инфарктированного миокарда непокрытых стентов. Результаты клинической апробации сиролimus-элютинирующих стентов (СЭС) были опубликованы в 2003 г (Saia F. et al., 2003). В это исследование были включены 96 пациентов с острой окклюзией коронарной артерии (инфаркт миокарда), у 46 из них было много-сосудистое поражение коронарного русла, у 12 – кардиогенный шок. Наблюдение за пациентами велось в течение 6 мес. от момента госпитализации. Неблагоприятные исходы (смерть, повторный инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация) за этот период произошли у 8,4% пациентов. Для сравнения: при установке непокрытых стентов частота неблагоприятных исходов составляет 10,2% (Stone G.W. et al., 2002). На первый взгляд, разница между стентами, содержащими сиролimus, и непокрытыми стентами незначительна. Однако следует обратить внимание на то, что при использовании сиролimus-элютинирующих стентов практически все неблагоприятные исходы приходится на госпитальный период (только один пациент умер после выписки из стационара) (Saia F. et al., 2003). При использовании непокрытых стентов за полгода повторная реваскуляризация была выполнена у 5,7% больных (Stone G.W. et al., 2002), а при установке препарат-элютинирующих стентов только у одного пациента после неудачного стентирования во время госпитализации (Saia F. et al., 2003). После установки обычных стентов рестеноз развился у 22% больных, а реокклюзия у 5,7% пациентов (Stone G.W. et al., 2002). После имплантации сиролimus-элютинирующих стентов не было зафиксировано ни одного случая реокклюзии или рестеноза за 6 мес наблюдения (Saia F. et al., 2003). Эти факты позволили авторам работы сделать вывод о безопасности и эффективности применения стентов, содержащих рапамицин (сиролimus), для лечения острого инфаркта миокарда (Saia F. et al., 2003). В 2007 г J. Daemen и соавт. (Daemen J. et al., 2007c) опубликовали результаты своих трёхлетних наблюдений за пациентами с ОИМ, которым имплантировали СЭС (n = 186), паклитаксель-элютинирующие стенты ПЭС (n = 136) и обычные стенты (n = 183). За три года наблюдений в группе с обычными стентами умерло 13,3% больных, в группе СЭС – 11,5%, а в группе ПЭС – 12,4%. Эти различия между группами были недостоверны. Частота повторных реваскуляризаций среди пациентов с непокрытыми стентами за три года составила 12%, для больных с СЭС – 8%, а в группе с ПЭС – 7,7%. Эти различия между группами были также недостоверны. Общая частота неблагоприятных событий (смерть, инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация) за три года в группе с обычными стентами составила 25,5% от общего числа больных в группе, среди больных с СЭС – 17,9%,

а для ПЭС – 20,6%. Эти различия между группами были также недостоверны (Daemen J. et al., 2007c). L.S. Díaz de la Llera и соавт. (Díaz de la Llera L.S. et al. 2007) включили в свое исследование 60 пациентов с ОИМ и обычными стентами и 60 пациентов с ОИМ и сиролimus-элютинирующими стентами. За год наблюдения им не удалось обнаружить достоверных различий между группами ни по одному показателю. Публикации J. Daemen и соавт. (Daemen J. et al., 2007c) и L.S. Díaz de la Llera и соавт. (Díaz de la Llera L.S. et al. 2007) являются единственными работами, авторам которых не удалось обнаружить достоверных различий между покрытыми и непокрытыми стентами при лечении острых окклюзий коронарных артерий. В исследование, выполненное в Японии (Gochi T. et al., 2006), были включены 200 пациентов с ОИМ, половине из них имплантировали СЭС, остальным установили обычные стенты. Через 9 мес. после ОИМ частота рестенозирования внутри стента (РВС) в группе СЭС была равна 4%, а в группе с обычными стентами – 19% ($p < 0,001$). Частота повторных реваскуляризаций в группе СЭС была равна 4%, а в группе с обычными стентами – 10%, но эта разница была статистически недостоверной ($p = 0,149$). Через 9 мес. после инфаркта миокарда частота неблагоприятных событий в группе СЭС составила 6% против 17% в группе с обычными стентами ($p = 0,038$) (Gochi T. et al., 2006). В 2006 г были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного исследования, выполнявшегося во Франции (Spaulding C. et al., 2006). В исследование были включены 712 пациентов с острым инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST. После первичной коронарной ангиопластики с использованием СЭС и непокрытых стентов наблюдение велось за пациентами в течение года. За это время неблагоприятные события произошли у 7,3% больных в группе СЭС и у 14,3% пациентов в группе с непокрытыми стентами ($p = 0,004$). Снижение числа неблагоприятных событий произошло благодаря уменьшению числа повторных реваскуляризаций с 13,4% в группе с обычными стентами до 5,6% в группе СЭС ($p = 0,001$). По частоте летальных исходов, инфарктов миокарда и тромбозов стента достоверной разницы между группами не обнаружено (Spaulding C. et al., 2006). В 2006 г были опубликованы данные итальянского многоцентрового исследования, включавшего 205 пациентов с ОИМ, которым установили СЭС, и 1177 больных с ОИМ, которым во время первичной коронарной ангиопластики имплантировали непокрытые стенты (Percoco G. et al., 2006). Через год после ОИМ частота неблагоприятных событий (смерть, инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация) была достоверно ниже в группе СЭС ($p = 0,03$), у пациентов с сиролimus-элютинирующими стентами реже проводилась повторная реваскуляризация ($p = 0,01$). В том же 2006 г. были опу-

бликованы результаты американского исследования, включавшего 306 пациентов с острым инфарктом миокарда, у 156 из них установили СЭС, у 150 провели первичную коронарную ангиопластику с применением непокрытых стентов (Newell M.C. et al., 2006). Внутри-госпитальная летальность в группе СЭС была равна 0,6%, а в группе с обычными стентами – 5,3% ($p=0,015$). Частота летальных исходов за 6 мес. наблюдения в группе СЭС составила 1,9% против 10,1% в группе с непокрытыми стентами ($p=0,003$). В течение 6 мес. повторная реваскуляризация была проведена у 1,3% больных с сиролимус-элютинирующими стентами и у 8,1% пациентов с непокрытыми стентами ($p=0,005$). Частота неблагоприятных событий (смерть, инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация) за 6 мес. в группе СЭС составила 3,2% против 16,1% в группе с обычными стентами ($p=0,0001$). Следовательно, сиролимус-элютинирующие стенты у больных, перенесших инфаркт миокарда, способны не только снизить частоту повторных реваскуляризаций, но и уменьшить риск летального исхода. Итальянские кардиологи провели анализ отдаленных результатов (8-12 мес. после стентирования) первичной ангиопластики инфаркт-связанной артерии (Pasceri V. et al. 2007). В исследование было включено 2357 больных с ОИМ, 1177 из них установили стенты с антипролиферативным покрытием, а 1180 имплантировали обычные стенты. Частота летальных событий или инфарктов миокарда была сходной в обеих группах: 5,8% для пациентов с препарат-элютинирующими стентами и 6,9% для обычных стентов. Частота повторных реваскуляризаций в группе с обычными стентами была в 2,5 раза выше (12%) по сравнению со стентами с антипролиферативным покрытием. По частоте тромбозов стента группы больных не различались (Pasceri V. et al. 2007). В исследование, выполненное в Шанхае, были включены 225 пациентов с ОИМ, 123 из них установили обычные стенты, а 102 имплантировали СЭС (Zhang F. et al. 2007). Через 300 дней после стентирования частота неблагоприятных событий в группе СЭС была равна 7,8%, а в группе с обычными стентами – 22,8% ($p=0,005$) (Zhang F. et al. 2007). Более высокая частота неблагоприятных событий в группе с обычными стентами была связана с более высокой частотой повторных реваскуляризаций (17,1%) по сравнению с группой СЭС (1%) ($<0,001$). Сходные результаты были получены в другом китайском независимом исследовании (Gao H. et al., 2007), включавшем 101 пациента с ОИМ, которым установили СЭС под названием «Firebird stent», и 55 больных с ОИМ, которым имплантировали обычные стенты. Через 6 мес. частота летальных исходов, повторных реваскуляризаций, неблагоприятных событий в группе СЭС составила соответственно 2,0%, 6,9% и 9,9%, а в группе обычных стентов – 3,6%, 30,9% and 36,4%

($P<0,05$) (Gao H. et al., 2007). В 2007 г были опубликованы результаты итальянского рандомизированного исследования (Menichelli M. et al., 2007). В это исследование было включено 320 пациентов с крупноочаговым инфарктом миокарда (подъем сегмента ST), одной половине больных установили СЭС, а другой половине – обычные стенты. Через год произвели повторную ангиографию. Через год частота РВС в группе с сиролимус-элютинирующими стентами составила 9,3% против 21,3% в группе с обычными стентами ($p=0,032$). Через год после стентирования частота повторных реваскуляризаций в группе СЭС была равна 5%, а в группе с обычными стентами – 13,1% ($p=0,015$), частота неблагоприятных сердечных событий в группе СЭС составила 6,8% против 16,8% в группе с обычными стентами ($p=0,005$). Неэффективная реваскуляризация (target vessel failure) была зафиксирована у 8,7% больных СЭС и у 18,7% пациентов с обычными стентами ($p=0,007$) (Menichelli M. et al., 2007). Таким образом, согласно данным М. Menichelli и соавт. первичная коронарная ангиопластика с применением СЭС обеспечивает снижение частоты рестенозов на 56%, уменьшение повторных реваскуляризаций на 62%, снижение частоты неблагоприятных сердечных событий на 59% и увеличивает эффективность восстановления коронарной перфузии на 53%. Следовательно, есть веские основания полагать, что стенты с антипролиферативным покрытием в лечении ОИМ отличаются в лучшую сторону от обычных стентов по частоте РВС, по потребности в повторных реваскуляризациях и по частоте неблагоприятных исходов.

Выше речь шла об острых окклюзиях коронарных артерий, которые на практике обычно завершаются формированием инфаркта миокарда и представляют реальную угрозу жизни пациента. Не меньшую угрозу для жизни больного представляют хронические окклюзии коронарных артерий. Летальность среди пациентов с хроническими окклюзиями при консервативном лечении составляет 19% за год (Stone G.W. et al., 2005b).

В 2004 г. на международном съезде кардиологов, занимающихся эндоваскулярными вмешательствами, решено было хронической называть окклюзию, продолжающуюся более трёх месяцев (Stone G.W. et al., 2005b). Хроническая окклюзия – широко распространенное нарушение коронарной перфузии. Наиболее часто выявляется хроническая окклюзия правой коронарной артерии – 45% всех окклюзий, на долю ПНА (ПМЖВ) приходится 28% всех окклюзий, а для огибающей ветви левой коронарной артерии – 27% (Stone G.W. et al., 2005a). Низкая эффективность баллонной дилатации при лечении хронических окклюзий коронарных артерий общеизвестна. Так, по данным M.R. Bell и соавт. (Bell M.R. et al., 1992), при ангиопластике коронар-

ных артерий непосредственного успеха удается добиться только у 66% пациентов с хронической тотальной окклюзией венечных артерий. Для сравнения: баллонная дилатация стенозированных артерий позволяет восстановить коронарную перфузию у 84% пациентов (Meier B., 1989). Кроме того, низкая эффективность баллонной дилатации окклюзированных артерий во многом определяется высокой частотой возникновения повторных окклюзий дилатированных артерий (Violaris A.G. et al., 1995). Через 6 мес. после эндоваскулярной дилатации ангиографический рестеноз выявляется у 45% пациентов с окклюзией и 34% больных со стенозом коронарных артерий (Violaris A.G. et al., 1995). В настоящее время принято считать, что наибольшего успеха при ангиопластике окклюзий удаётся добиться, если длительность существования окклюзии не превышает 3 мес., если окклюзия имеет небольшую протяжённость, если рядом с участком окклюзии отсутствует боковая ветвь, если «бляшка» не кальцифицирована (Stone G.W. et al., 2005a). Наиболее важную роль в успехе реканализации окклюзированной артерии играет «возраст» окклюзии. Так, G.W. Stone и соавт. приводят данные исследования, включавшего 116 пациентов, средняя продолжительность существования окклюзии у них составляла 22 мес. (Stone G.W. et al., 2005a). Успешной реканализации окклюзированной артерии удалось добиться только у 54% этих больных (Stone G.W. et al., 2005a). В среднем же цифра непосредственного успеха коронарной ангиопластики при хронических окклюзиях в разных медицинских центрах колеблется от 74% до 77% (Stone G.W. et al., 2005b).

Внедрение в клиническую практику стентов позволило существенно улучшить результаты реканализации окклюзированных артерий. Частота рестенозирования (за год наблюдения) снизилась с 62% при баллонной дилатации до 38% при стентировании ($p < 0,0001$), частота реокклюзий уменьшилась с 20% при баллонной дилатации до 8% при стентировании ($p < 0,0001$), а количество повторных реваскуляризаций снизилось с 31% до 15% ($p < 0,0001$) (Stone G.W. et al., 2005a). Несмотря на столь явное улучшение исходов эндоваскулярного вмешательства, частота рестеноза и реокклюзий после имплантации непокрытых стентов остаётся всё же очень высокой. Для хронических окклюзий остаётся высокой частота неблагоприятных исходов на госпитальном этапе – 3,8%, включая летальность у 1,3% больных (Stone G.W. et al., 2005a). По данным J. Schofer и соавт. (Schofer J. et al., 1999), через 6 мес. после имплантации стентов рестеноз ангиографически выявлялся у 33% пациентов с окклюзией и у 28% больных со стенозом венечных артерий. Особенно высока была частота возникновения рестеноза (44% больных за 6 мес.), если окклюзированный участок артерии превышал 18 мм (Schofer J. et al., 1999). Внедрение

в клиническую практику лазерной и механической атерэктомии с последующей имплантацией стентов позволило добиться непосредственного успеха у 91% пациентов с тотальной окклюзией коронарных артерий (Serruys P.W. et al., 2000b). К сожалению, атерэктомия не повлияла на развитие PBC, который через 6 мес. возник у 40% больных (Serruys P.W. et al., 2000b). Последующее наблюдение за этими пациентами в течение 12 месяцев показало, что у 70% из них отмечается рецидив стенокардии (Serruys P.W. et al., 2000b). Надежда на улучшение показателей ангиопластики появилась после внедрения в практику стентов с антипролиферативным покрытием. Первая публикация об использовании покрытых стентов при окклюзии коронарных артерий появилась в 2004 г (Hoye A. et al., 2004). В исследование были включены 84 пациента с хроническими окклюзиями коронарных артерий, 56 из них установили сиролimus-элютинирующие стенты, а остальным 28 имплантировали непокрытые стенты. Через год после стентирования в группе СЭС у 3,6% больных произошли неблагоприятные события, а в группе с обычными стентами – у 27,3% ($p < 0,05$). Разница между группами огромная, но уровень достоверности невелик, очевидно, потому что сами группы были небольшими. Через 6 мес. после стентирования реокклюзия в группе СЭС произошла только у одного пациента, бинарный рестеноз (сужение просвета сосуда более чем на 50%) был зафиксирован у 9% больных с сиролimus-элютинирующими стентами (Hoye A. et al., 2004). Эти показатели были существенно лучше, чем при установке непокрытых стентов (Stone G.W. et al., 2005a), но заметно хуже, чем при использовании СЭС для реваскуляризации фокальных стенозов, когда за полгода наблюдения PBC отмечался только у 1% пациентов (Serruys P.W. et al., 2002a). Справедливости ради следует отметить, что некоторые авторы приводят более низкую цифру рестенозов СЭС при хронических окклюзиях – 3,4% за 6 мес (Stone G.W. et al., 2005a), но и она в 3,4 раза выше, чем при фокальных стенозах. Возможно, что низкая эффективность стентирования окклюзированных артерий связана с несовершенством аппаратуры и техники стентирования, которая применяется для подобных процедур. Достаточно часто при окклюзиях присутствует организовавшийся тромб (Stone G.W. et al., 2005a). Учитывая этот факт, F.J. Zidar и соавт. (Zidar F.J. et al., 1996) повели исследование, включавшее 60 пациентов, у которых не удалось добиться реканализации окклюзированной артерии. Этим пациентам в течение 8 ч. интракоронарно инфузировали урокиназу. После подобной инфузии успешную реканализацию артерии удалось выполнить у половины пациентов. К сожалению, из-за своей сложности этот подход к восстановлению коронарной перфузии не получил широкого распространения. В 2006 г

G. Melzi и соавт. (Melzi G. et al., 2006) сообщили об успешном применении у пациентов с хроническими окклюзиями (в среднем 9 мес.) нового прибора «CROSSER CTO Recanalization System», который за счёт вибрации катетера позволяет добиться восстановления кровотока в окклюзированной артерии. Подобное эндоваскулярное вмешательство принято называть вибрационной ангиопластикой (Stone G.W. et al., 2005a). К сожалению, выборка была невелика ($n=28$), а наблюдение велось только в течение 30 дней, поэтому пока неясно, сможет ли названный аппарат решить проблему хронических окклюзий. В 2007 г. E. Meliga и соавт. (Meliga E. et al., 2007) сообщили об успешном применении СЭС при хронических окклюзиях аортокоронарных шунтов.

Дает ли реканализация окклюзированной артерии положительный эффект? В пользу целесообразности восстановления коронарной перфузии у всех пациентов с хроническими окклюзиями говорят показатели летальности (Stone G.W. et al., 2005b). Через год после успешной реканализации окклюзированных артерий летальность составляет 10%, а если восстановить коронарный кровоток на участке окклюзии не удалось – 19% ($p<0,001$). Через 10 лет после успешной реканализации умирает 26% пациентов, а в случае безуспешного вмешательства — 35% ($p=0,001$) (Stone G.W. et al., 2005b). Эти данные говорят о том, что коронарная ангиопластика окклюзированных артерий способна существенно снизить летальность среди пациентов с хроническими окклюзиями коронарных артерий (Stone G.W. et al., 2005b). Эти сведения касаются только баллонной дилатации и установки непокрытых стентов. К сожалению, мы пока не можем привести подобной статистики по стентам с антипролиферативным покрытием, потому что публикации о подобных исследованиях пока отсутствуют.

Таким образом, при лечении острых окклюзий коронарных артерий (инфаркт миокарда) предпочтение следует отдавать коронарной ангиопластике с применением стентов с антипролиферативным покрытием, поскольку после имплантации этих стентов по сравнению с непокрытыми стентами реже возникает рестеноз и, соответственно, больным реже требуется повторная реваскуляризация. По данным некоторых авторов (Newell M.C. et al., 2006; Gao H. et al., 2007), применение покрытых стентов по сравнению с обычными стентами обеспечивают снижение летальности у больных с острым инфарктом миокарда. При коронарной ангиопластике хронических окклюзий предпочтение следует отдавать стентированию, потому что стентирование по сравнению с баллонной дилатацией обеспечивает снижение частоты рестенозов, реокклюзий, повторных реваскуляризаций. Вопрос о преимуществе покрытых стентов над обычными стентами при лечении хронических окклюзий коронарных артерий нуждается в дальнейшем изучении.

Список литературы

1. Grines C.L., Browne K.F., Marco J. et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. N. Engl. J. Med., 1993, 328(10), 673-679.
2. Zijlstra F., de Boer M.J., Hoorntje J.C. et al. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. N. Engl. J. Med., 1993, 328(10), 680-684.
3. de Boer M.J., Hoorntje J.C., Ottervanger J.P. et al. Immediate coronary angioplasty versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction: left ventricular ejection fraction, hospital mortality and reinfarction. J. Am. Coll. Cardiol., 1994b, 23(5), 1004-1008.
4. Berger P.B., Ellis S.G., Holmes D.R. et al. Relationship between delay in performing direct coronary angioplasty and early clinical outcome in patients with acute myocardial infarction: results from the global use of strategies to open occluded arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO-IIb) trial. Circulation, 1999a, 100(1), 14-20.
5. Berger P.B., Tuttle R.H., Holmes D.R. et al. One-year survival among patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock, and its relation to early revascularization: results from the GUSTO-I trial. Circulation, 1999b, 99(7), 873-878.
6. Suryapranata H., De Luca G., van 't Hof A.W. et al. Is routine stenting for acute myocardial infarction superior to balloon angioplasty? A randomised comparison in a large cohort of unselected patients. Heart, 2005, 91(5), 641-645.
7. Stone G.W., Grines C.L., Cox D.A. et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. N. Engl. J. Med., 2002, 346(13), 957-966.
8. Cox D.A., Stone G.W., Grines C.L. et al. Outcomes of optimal or "stent-like" balloon angioplasty in acute myocardial infarction: the CADILLAC trial. J. Am. Coll. Cardiol., 2003, 42(6), 971-977.
9. Saia F., Lemos P.A., Lee C.H. et al. Sirolimus-eluting stent implantation in ST-elevation acute myocardial infarction: a clinical and angiographic study. Circulation, 2003, 108(16), 1927-1929.
10. Daemen J., Tanimoto S., García-García H.M. et al. Comparison of three-year clinical outcome of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents versus bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (from the RESEARCH and T-SEARCH Registries). Am. J. Cardiol., 2007c, 99(8), 1027-1032.
11. Díaz de la Llera L.S., Ballesteros S. et al. Sirolimus-eluting stents compared with standard stents in the treatment of patients with primary angioplasty. Am. Heart J., 2007, 154(1), 164.e1-164.e6.
12. Gochi T., Umeda H., Yoshida N. et al. Promising efficacy of the sirolimus-eluting stent in patients with acute myocardial infarction J. Cardiol., 2006, 48(5), 253-261.
13. Spaulding C., Henry P., Teiger E. et al. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. N. Engl. J. Med., 2006, 355(11), 1093-1104.
14. Percoco G., Manari A., Guastaroba P. et al. Safety and long-term efficacy of sirolimus eluting stent in ST-elevation acute myocardial infarction: the REAL (Registro REgionale AngiopLastiche Emilia-Romagna) registry. Cardiovasc. Drugs Ther., 2006, 20(1), 63-68.

15. Newell M.C., Henry C.R., Sigakis C.J. et al. Comparison of safety and efficacy of sirolimus-eluting stents versus bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 2006, 97(9), 1299-1302.
16. Pasceri V., Patti G., Speciale G. et al. Meta-analysis of clinical trials on use of drug-eluting stents for treatment of acute myocardial infarction. *Am. Heart J.*, 2007, 153(5), 749-754.
17. Zhang F., Ge J., Qian J. et al. Sirolimus-eluting stents in real-world patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Int. Heart J.*, 2007, 48(3), 303-311.
18. Gao H., Yan H.B., Zhu X.L. et al. Firebird sirolimus eluting stent versus bare metal stent in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Chin. Med. J.*, 2007, 120(10), 863-867.
19. Menichelli M., Parma A., Pucci E. et al. Randomized trial of sirolimus-eluting stent versus bare-metal stent in acute myocardial infarction (SESAMI). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007, 49(19), 1924-1930.
20. Stone G.W., Kandzari D.E., Mehran R. et al. Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries: a consensus document: part I. *Circulation*, 2005b, 112(15), 2364-2372.
21. Stone G.W., Colombo A., Teirstein P.S. et al. Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries: Procedural techniques, devices, and results. *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, 2005a, 66(2), 217-236.
22. Bell M.R., Berger P.B., Bresnahan J.F. et al. Initial and long-term outcome of 354 patients after coronary balloon angioplasty of total coronary artery occlusions. *Circulation*, 1992, 85(3), 1003-1011.
23. Meier B. *Coronary Angioplasty*. Grune & Stratton Inc., Orlando, USA, 1989, 279 p.
24. Violaris A.G., Melkert R., Serruys P.W. Long-term luminal renarrowing after successful elective coronary angioplasty of total occlusions. A quantitative angiographic analysis. *Circulation*, 1995, 91(8), 2140-2150.
25. Schofer J., Rau T., Schluter M., Mathey D.G. Restenosis after stenting of matched occluded and non-occluded coronary arteries. Should there be a difference? *Eur. Heart J.*, 1999, 20(16), 1175-1181.
26. Serruys P.W., Hamburger J.N., Koolen J.J. et al. Total occlusion trial with angioplasty by using laser guidewire. The TOTAL trial. *Eur. Heart J.*, 2000b, 21(21), 1797-1805.
27. Hoye A., Tanabe K., Lemos P.A. et al. Significant reduction in restenosis after the use of sirolimus-eluting stents in the treatment of chronic total occlusions. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 43(11), 1954-1958.
28. Serruys P.W., Degertekin M., Tanabe K. et al. Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomized, double-blind RAVEL (RAndomized study with the sirolimus-eluting VELOCITY balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery Lesions) trial. *Circulation*, 2002a, 106(7), 798-803.
29. Zidar F.J., Kaplan B.M., O'Neill W.W. et al. Prospective randomized trial of prolonged intracoronary urokinase infusion for chronic total occlusion in native coronary arteries. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1996, 27, 1406-1412.
30. Melzi G., Cosgrave J., Biondi-Zoccai G.L. et al. A novel approach to chronic total occlusions: the crosser system. *Catheter Cardiovasc. Interv.*, 2006, 68(1), 29-35.
31. Meliga E., García-García H.M., Kukreja N. et al. Chronic total occlusion treatment in post-CABG patients: Saphenous vein graft versus native vessel recanalization-Long-term follow-up in the drug-eluting stent era. *Catheter Cardiovasc. Interv.*, 2007, 70(1), 21-25.

Влияние факторов риска на течение воспалительных реакций и развитие атеросклероза.

И.И. Чукаева¹, Н.В. Орлова, В.А. Алешкин, Д.Г. Громов, А.Л. Пухальский, Е.Г. Алексеева.
Кафедра Поликлинической терапии Московского факультета ГОУ ВПО
«РГМУ Росздрава»; МНИИЭМ им. Н.Г.Габричевского; Центр интервенционной кардиоангиологии;
Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Ключевые слова: атеросклероз, ожирение, сахарный диабет, воспалительные реакции, цитокины, инсулинорезистентность.

В последние годы значительно расширилось представление о патогенезе атеросклероза. Большое значение в поражении коронарных артерий придается не только воздействию холестерина, липидов, нарушениям в свертывающей системе крови, но и участию в развитии атеросклеротической бляшки механизмов воспаления с вовлечением клеток воспаления – макрофагов и Т-клеток (14, 29). Первым звеном в цепи процессов, приводящих к развитию патологических изменений и воспалению стенки сосуда, является оседание комплекса антиген-антитело на поверхности сосудов (13). В результате быстро протекающих рецидивов воспаления происходит утолщение внутреннего слоя артерии (8). Эпизоды воспаления сопровождаются некрозом срединного слоя, сегментарной клеточной пролиферацией внутреннего и среднего слоев, отложением липидов и кальция, образованием тромбов на патологически измененном участке артерии. Свойства антигена могут приобретать продукты обмена (парапротеины, параглобулины), а в ряде случаев и белковая молекула инсулина (1). Изучение стадий развития атеросклеротических бляшек выявило большое значение нестабильности бляшки для прогрессирования атеросклероза и осложнений ИБС. Воспалительная теория атерогенеза подтверждается обнаружением в крови больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, прежде всего – ишемической болезнью сердца, повышением концентрации маркеров воспалительного ответа (8).

Большое значение в развитии атеросклероза имеют факторы риска, такие как ожирение и сахарный диабет 2 типа. Ожирение часто является предшественником многих заболеваний. Отмечается тесная связь ожирения с сахарным диабетом 2 типа, развитием артериальной гипертензии, ишемической болезнью сердца, ишемическим инсультом. Учитывая, что главной функцией жировой ткани является обмен триглицеридов, дислипидемии расценивались в качестве основного патогенетического воздействия

на коронарные сосуды (5). Последние исследования доказывают, что жировая ткань не просто представляет собой депо для хранения жира, а выступает активным участником энергетического гомеостаза. Чтобы описать биоактивные факторы, выделяемые из жировой ткани и влияющие на функцию других тканей организма, был введен термин «адипоцитокины». Последнее время появляется все больше данных, позволяющих рассматривать генерализованное и абдоминальное ожирение, как состояния, сопровождающиеся слабо выраженным воспалением. (19).

Сахарный диабет является одним из основных факторов риска ИБС. В последнее время поражение сосудов при сахарном диабете рассматривается не как осложнение, а как одно из проявлений основного заболевания. Изменения в сосудах могут наблюдаться как при явном диабете, так и при нарушении толерантности к глюкозе. Основные патологические процессы в сосудах выявляются на уровне базальной мембраны. В патогенезе ангиопатий рассматриваются различные факторы: нарушения белкового, липидного и углеводного обмена, тканевая гипоксия, нарушения в свертывающей системе и повышение гемостатической активности крови, роль генетического фактора, факторов иммунной системы (3, 9). Научные исследования последних лет доказывают влияние метаболического синдрома, включающего дислипидемию, ожирение, инсулинорезистентность, артериальную гипертензию, на процессы воспаления (25, 26). Однако до последнего времени нет однозначного мнения о механизмах степени воздействия каждого из факторов метаболического синдрома на поражение коронарных сосудов.

Целью нашего исследования явилось изучение зависимости поражения коронарных сосудов от наличия сопутствующих факторов риска и выраженности воспалительных реакций у больных ИБС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу работы положены результаты наблюдения за больными ишемической болезнью сердца (ИБС), проходивших стационарное лечение в научно-практическом Центре интервенционной кардиоангиологии (директор – профессор Д.Г. Иоселиани) г. Москвы. Нами были обследованы 160 больных с верифицированным диагнозом «ИБС, стабильная стенокардия напряжения»,

¹Чукаева И.И.

e-mail: vrach315@yandex.ru

Статья получена 25 июня 2007 г.

Принята к публикации 17 сентября 2007 г.

которые были разделены на 4 группы. Первую группу составили 42 больных с верифицированным диагнозом ИБС без наличия сопутствующих заболеваний. У 35 пациентов – ИБС на фоне ожирения (2 группа), у 38 больных диагностирована ИБС с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (3 группа) и у 38 пациентов – ИБС с сопутствующими ожирением и сахарным диабетом 2 типа (4 группа).

Средний возраст больных составил $60,8 \pm 3,4$ года. Исследуемые 4 группы пациентов были сопоставимы по полу и возрасту. Диагноз ИБС устанавливали на основании типичных болевых приступов, анамнеза заболевания, данных электрокардиографии, велоэргометрии, коронарографии. Диагноз сахарного диабета 2 (СД) устанавливался на основании анамнеза, клиники, данных двукратного измерения уровня глюкозы крови натощак выше 7 ммоль/л., путем проведения глюкозотолерантного теста. Ожирение (ОЖ) диагностировали при определении индекса массы тела (ИМТ) более 30 кг/м².

В исследование не включались пациенты с острым инфарктом миокарда, нестабильной стенокардией. В исследование не включались пациенты при наличии сопутствующих заболеваний, которые могли повлиять на изучаемые показатели: злокачественные новообразования, системные заболевания, заболевания желудочно-кишечного тракта, легких и почек в стадии обострения.

При поступлении в клинику больные получали традиционную терапию ИБС: бета-блокаторы, антиагреганты, ингибиторы АПФ, при болевом синдроме – нитраты.

Всем больным проводился динамический контроль электрокардиограммы (ЭКГ), артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), биохимических показателей крови (КФК, МВ-КФК, АЛТ, АСТ, ЛДГ, глюкоза, мочевины, креатинин, билирубин), электролитных показателей крови, общего анализа крови и мочи.

Всем пациентам проводилась коронарография в условиях рентген-операционной на ангиографической установке фирмы «Siemens» (Германия) по методике Judkins. Под местной анестезией раствором новокаина производили пункцию общей бедренной артерии, затем через установленный интродюсер диаметром 7-8Fr поочередно катетеризировали левый желудочек и устья коронарных артерий. В качестве контрастного вещества использовали омнипак-300, омнипак-350, ультравист. Ангиографию левой коронарной артерии выполняли минимум в двух правых и левых косых проекциях с каудальной и краниальной ангиуляциями, правой коронарной артерии – в одной прямой, правой и левой косых проекциях с краниальной ангиуляцией. В ЛКА вводили 6-10 мл контрастного вещества, в ПКА – 5-6 мл со скоростью 2-4 мл/сек. Частота съемки составляла 12,5 кадров в секунду. Запись

изображения производилась на жесткие диски установки «Hicor» фирмы «Siemens» (Германия). Анализ коронарограмм проводили в программе того же компьютера.

Определение цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α , ИФН- γ) проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа. Забор крови для исследования проводился до коронарографии. Использовались наборы реактивов для иммуноферментного анализа цитокинов человека (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α , ИФН- γ) фирмы «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург).

Принцип работы набора: в наборах использовались «сэндвич»-варианты твердофазного иммуноферментного анализа. Для реализации этого варианта использованы два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью к исследуемому интерлейкину. Одно из них иммобилизовано на твердой фазе (внутренняя поверхность лунок), второе конъюгировано с биотином. На первой стадии анализа интерлейкин, содержащийся в калибровочных и исследуемых пробах связывается с антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок. На второй стадии анализа иммобилизованный интерлейкин взаимодействует с конъюгатом вторых антител – биотин. Количество связавшегося конъюгата прямо пропорционально количеству интерлейкина в исследуемом образце. На последней стадии анализа в лунки вносят авидин-пероксидазу. Во время инкубации с субстратной смесью происходит окрашивание раствора в лунках. Степень окраски прямо пропорциональна количеству связавшихся меченых антител. После измерения оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочной кривой рассчитывается концентрация ИЛ в определяемых образцах.

Полученные данные обработаны на персональном компьютере на базе Intel Celeron в программной среде Microsoft Excel с использованием встроенного «Пакета анализа», который специально предназначен для решения статистических задач. Сравнение средних показателей производили с помощью стандартных методов вариационной статистики медико-биологического профиля.

Исследования выполнены в соответствии с Хельсинской декларацией.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.

При анализе полученных результатов были выделены 4 группы по выраженности поражения коронарных артерий. Сосудистый индекс (СИ), предложенный Gensini и соавт. и Sullivan и соавт. (1990), определялся по количеству коронарных артерий с гемодинамически значимыми стенозами (более 50%). СИ приобретал значения от 0 до 3. В первую группу вошли больные с незначительными гемодинамическими изменениями

коронарных артерий, во вторую – со стенозом более 50% одной артерии, в третью – двух, в четвертую – трех и более сосудов. При анализе сопоставлялись группы с СИ, равным 1-3. Нами был проведен анализ взаимосвязи степени поражения коронарных артерий с наличием сопутствующих ожирения и сахарного диабета 2 типа. Были получены следующие результаты. Среди больных с выявленным на коронарографии стенозом 1 артерии преобладали пациенты (51%) без сопутствующих факторов риска – ожирения и сахарного диабета 2 типа. В то же время наличие у больных нарушений углеводного и жирового обменов сопровождалось атеросклеротическим поражением преимущественно более 2-х коронарных артерий. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1. Зависимость поражения коронарных сосудов от наличия у больного сопутствующих ожирения и сахарного диабета 2 типа.

Данные коронарографии	поражение 1 сосуда, (%)	поражение 2 сосудов, (%)	поражение 3 и более сосудов, (%)
Факторы риска			
Без сопутствующих заболеваний	52 % (n=13)	28 % (n=7)	20 % (n=5)
Ожирение	24 % (n=5)	43 % (n=9)	33 % (n=7)
Сахарный диабет 2 типа	19 % (n=5)	33 % (n=9)	48 % (n=13)
Ожирение и сахарный диабет 2 типа	26 % (n=7)	33 % (n=9)	41 % (n=11)

Полученные нами данные совпадают с исследованиями, подтверждающими влияние сопутствующих факторов риска на развитие атеросклероза. К числу факторов риска развития ИБС относятся сахарный диабет, ожирение, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, курение и др. У пациентов с сопутствующими факторами риска ухудшается прогноз заболевания – быстрое прогрессирование ИБС, развитие осложнений, в т.ч. инфаркта миокарда в более молодом возрасте (6, 11). Патогенетическая роль факторов риска ИБС до последнего времени рассматривалась, как обуславливающая нарушения липидного баланса, нарушения функции эндотелия и окислительную инактивацию оксида азота (4, 9, 17, 18). Однако оставались до конца невыясненными причины ускоренного развития атеросклеротического поражения сосудов у данной категории больных и степень влияния факторов риска на воспалительные механизмы патологических процессов.

При оценке цитокиновой активности сыворотки крови больных с различной степенью выраженности атеросклероза были получены следующие результаты. Уровень ФНО- α в сыворотке обследуемых пациентов был ниже определяемого уровня активности.

Значения уровней провоспалительных цитокинов (ИФН- γ , ИЛ-6, ИЛ-8) были взаимосвязаны с количеством стенозированных коронарных

артерий. Наиболее низкие значения активности цитокинов определялись у пациентов без выраженного поражения сосудов. Соответственно, с увеличением числа стенозированных коронарных артерий возрастали уровни провоспалительных цитокинов. Наибольшие показатели ИФН- γ , ИЛ-6, ИЛ-8 соответствовали поражению трех и более артерий.

Значения противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) имели обратную зависимость. По мере возрастания количества стенозированных коронарных артерий у пациента значения активности ИЛ-4 и ИЛ-10 уменьшались. Наименьшие показатели цитокинов определялись соответственно у пациентов с поражением трех и более венечных артерий.

Таблица 2. Показатели цитокинов в зависимости от степени поражения коронарных артерий и признаков разрушения атеросклеротической бляшки.

Данные коронарографии	без выраженного поражения сосудов	поражение 1 сосуда	поражение 2 сосудов	поражение 3 и более сосудов
Цитокины				
ИФН- γ (пкг/мл)	13,43 $\pm$ 2,13	34,22 $\pm$ 3,15	32,61 $\pm$ 3,64	55,77 $\pm$ 5,64*
ИЛ-4 (пкг/мл)	1,8 $\pm$ 0,32	1,32 $\pm$ 0,24	1,44 $\pm$ 0,32	1,37 $\pm$ 0,25
ИЛ-6 (пкг/мл)	2,84 $\pm$ 0,46	7,17 $\pm$ 0,64	6,02 $\pm$ 0,46	12,97 $\pm$ 2,43*
ИЛ-8 (пкг/мл)	51,04 $\pm$ 4,63	45,96 $\pm$ 3,37	75,7 $\pm$ 6,44*	147,83 $\pm$ 8,54*
ИЛ-10 (пкг/мл)	1,61 $\pm$ 0,37	1,77 $\pm$ 0,54	1,18 $\pm$ 0,32	0,97 $\pm$ 0,17*

* $p < 0,05$ в сравнении с контролем

Полученные нами данные подтверждают значение факторов воспаления в развитии атеросклеротического поражения коронарных артерий. Повышение уровней провоспалительных цитокинов, как инициирующих воспалительные реакции, говорит об их активном участии в повреждении эндотелия сосудов и формировании атеросклеротических бляшек (27, 28). ИЛ-6 может рассматриваться, как играющий ключевую роль в развитии коронарных заболеваний через метаболические, прокоагулянтные и эндотелиальные механизмы (29). Повреждение стенки сосуда приводит к разрыву эндотелиальных клеток и воздействию на сосудистые гладкомышечные клетки. Эндотелиальные и гладкомышечные клетки продуцируют ИЛ-6, который обнаруживается в атеросклеротических поражениях человека. Многими исследователями подтверждается прогностическая значимость ИЛ-6, С-реактивного белка и других белков острой фазы воспаления в развитии будущего инфаркта миокарда и сосудистой смертности (21). В развитии хронического воспаления центральную роль играют интерфероны (ИФН и интерлейкины), которые секретируются Т-хелперными клетками и макрофагами соответственно. Интерферон воздействует на макрофаги, усиливая экспрессию ими молекул МНС класса II, продукцию цитокинов. ИЛ-1, в свою

очередь, активизирует Т-хелперы и секрецию ими интерферона γ , а интерферон индуцирует экспрессию молекул межклеточной адгезии, способствующих аккумуляции большого количества Т-клеток в разных участках тела. При этом активированные макрофаги вызывают многочисленные повреждения близлежащих тканей, особенно сосудов (22, 28). Сопоставление полученных данных о преобладании в группе больных с множественным стенозом коронарных артерий пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа и ожирением, а также более выраженные показатели цитокиновой активности в данной группе, позволяют говорить об активном влиянии факторов риска на процессы воспалительных реакций при атеросклерозе.

При сопоставлении уровней провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8, ИФН γ у больных ожирением с аналогичными показателями у больных без сопутствующих факторов риска были выявлены более высокие уровни исследуемых цитокинов. Уровни противовоспалительных цитокинов имели противоположную тенденцию – отмечалось снижение IL-4 в сравнении с 1 группой больных. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3. Уровни цитокинов у пациентов ИБС в зависимости от наличия СД и ОЖ.

Показатель	1 группа (ИБС без факторов риска)	2 группа (ИБС + ОЖ)	3 группа (ИБС + СД)	4 группа (ИБС + ОЖ + СД)
ИФН γ пкг/мл	13,43 $\pm$ 2,11	18,74 $\pm$ 3,42	47,06 $\pm$ 2,43*	65,91 $\pm$ 6,73*
IL-4 пкг/мл	1,8 $\pm$ 0,5	1,55 $\pm$ 0,21	1,43 $\pm$ 0,32	1,05 $\pm$ 0,2*
IL-6 пкг/мл	2,84 $\pm$ 0,32	4,03 $\pm$ 0,41	7,83 $\pm$ 0,34	18,14 $\pm$ 0,61*
IL-8 пкг/мл	51,04 $\pm$ 3,21	64,63 $\pm$ 4,8*	92,82 $\pm$ 5,3*	145,49 $\pm$ 11,2*
IL-10 пкг/мл	1,61 $\pm$ 0,34	1,6 $\pm$ 0,23	1,34 $\pm$ 0,23	0,71 $\pm$ 0,24*
С-РБ мг /мл	5,56 $\pm$ 0,45	8,31 $\pm$ 0,75*	8,62 $\pm$ 0,64*	11,48 $\pm$ 2,4*

* $p < 0,05$ в сравнении с контролем

Изучение отдельных показателей цитокиновой активности у больных с ожирением другими исследователями выявляет активность жировой ткани в их продуцировании. Отмечается секретирование жировой тканью ИЛ-6 во время невоспалительных состояний у человека. При этом жировая ткань сальника продуцирует в 3 раза больше ИЛ-6, чем подкожная жировая ткань (21). Динамические исследования концентрации ИЛ-6 у человека показали, что ИЛ-6 увеличивается после приема пищи параллельно с уровнями глюкозы и инсулина в интерстициальной жидкости подкожной жировой ткани (29). ИЛ-6 подавляет активность адипоцитов и вызывает увеличение секреции триглицеридов у крыс (20,27). У человека ИЛ-6 приводит к увеличению концентрации свободных жирных кислот (26) и триглицеридов натовшак. Жирные кислоты в пище модулируют освобождение цитокинов. Продуцирование

IL-1, ФНО- α , IL-6, гранулоцитов и фактора стимулирующего колонии макрофагов периферическими мононуклеарными клетками снижается после добавления полиненасыщенных жирных кислот в пищу у женщин. В противоположность этому, потребление пищи с высоким содержанием гидрогенизированных жиров увеличивает продуцирование ФНО- α и IL-6. Следовательно, профиль жирных кислот в пище значительно влияет на продуцирование цитокинов.

Важным фактором патофизиологии абдоминального ожирения является продуцирование лептина, которое напрямую зависит от распределения жира в теле. Более того, хотя в первых описаниях лептина речь шла, главным образом, о его роли в модуляции приема пищи и затрат энергии, сейчас существуют данные, что лептин также участвует в иммунных процессах организма. Это подтверждается способностью лептина усиливать продуцирование цитокинов и фагоцитоза макрофагами (16). Действительно, повышенная концентрация лептина коррелирует с повышенными концентрациями воспалительных маркеров у индивидуумов с патологическим ожирением (27).

При анализе уровней провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8, ИФН γ у больных ИБС с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа, было выявлено значительное повышение показателей в сравнении с группой контроля и превышение аналогичных показателей в группе больных с ожирением, уровни противовоспалительных цитокинов IL-4, IL-10 были ниже в группе больных с сахарным диабетом 2 типа. В группе больных с наличием двух сопутствующих факторов риска (ожирение и сахарный диабет 2 типа) наблюдалось синергичное изменение показателей – увеличение провоспалительных цитокинов и снижение уровней противовоспалительных цитокинов в сравнении с группами 2 и 3 (таблица 3).

Учитывая, что абдоминальное ожирение и нарушения углеводного обмена являются основными критериями метаболического синдрома, в основе развития которого обсуждается значительная роль инсулинорезистентности, то полученные изменения исследуемых цитокинов можно напрямую связать с этим фактором.

Предполагают, что в основе ускоренного атерогенеза у больных сахарным диабетом 2 типа может лежать инсулинорезистентность и сопутствующая ей гиперинсулинемия. Существует немало клинических доказательств того, что гиперинсулинемия является самостоятельным фактором риска развития ИБС у лиц, не страдающих диабетом (1, 25). Исследования последних лет свидетельствуют, что инсулин оказывает прямое атерогенное действие на стенки сосудов, вызывая пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, синтез липидов в гладкомышечных клетках, пролиферацию фибробластов (10, 14).

Инсулинорезистентность и изменения в липидном обмене могут иметь определенный параллелизм действия. В период острофазового воспаления цитокины вызывают реакцию в плазме и тканях, которые приводят к изменениям в липопротеидах. Индуцированная гиперлипидемия может представлять собой неспецифическую иммунную реакцию, которая разными путями направлена на снижение вредных биологических и химических агентов и служит для перераспределения поступления питательных веществ к клеткам (15).

После перенесенных острых инфекций инсулинорезистентность определяют даже после клинического выздоровления, когда продолжается некоторое ухудшение углеводного метаболизма. И действие ИЛ-6, и острые инфекции характеризуются дефектом в использовании инсулинстимулирующей глюкозы, несмотря на нормальное окисление углеводов. Нельзя исключить, что хронические или субклинические инфекции могут способствовать одновременно увеличению уровня ИЛ-6 и инсулинорезистентности (7, 10). Следует отметить, что более высокое число периферических лейкоцитов было связано с инсулинорезистентностью. В последующих исследованиях было продемонстрировано, что число нейтрофилов и лимфоцитов положительно коррелировали несколькими компонентами синдрома инсулинорезистентности, и что концентрация инсулина в плазме была специфически связана с числом лимфоцитов моноцитов (23).

Уровень С-реактивного белка (С-РБ) так же определялся в более высоких концентрациях у больных ИБС с двумя факторами риска. С-РБ является представителем сразу нескольких функциональных групп острофазовых белков: медиаторов, транспортных белков, иммунорегуляторов. Обнаружено участие этого белка в регуляции функции иммунокомпетентных клеток. СРБ активирует моноциты, регулирует функцию нейтрофилов, осуществляя контроль потенциальной цитотоксичности нейтрофилов, повышает фагоцитоз нейтрофильных частиц. На ранних этапах воспаления СРБ является элементом механизма активации макрофагов, индуцируя хематаксис и выработку супероксида. СРБ выполняет защитную функцию в организме, блокируя продукцию медиаторов воспаления, связывая фосфолипиды мембран. Выявленные более высокие уровни СРБ у больных с сопутствующим ожирением и сахарным диабетом 2 типа подтверждают гиперактивность воспалительных процессов у больных коронарной патологией при наличии факторов риска. В то же время, повышение уровня СРБ у больных кардиоваскулярной патологией часто сопровождается развитием осложнений: инфарктом миокарда, дестабилизацией ИБС, летальным исходом, по-видимому, течение воспалительных процессов во многом обуславливает прогноз заболевания.

Выводы:

1. У больных ИБС выявлена прямая зависимость уровней провоспалительных цитокинов ИФН γ , ИЛ-6, ИЛ-8 от числа стенозированных коронарных артерий, что говорит об активной роли факторов воспаления в развитии атеросклероза.
2. У больных ИБС выявлена обратная зависимость уровней противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10 от числа стенозированных коронарных артерий.
3. У больных ИБС с сопутствующим ожирением и сахарным диабетом 2 типа отмечается атеросклеротическое поражение большего числа коронарных артерий, чем у пациентов без факторов риска.
4. У больных ИБС с сопутствующим ожирением определяются более высокие показатели провоспалительных и более низкие показатели противовоспалительных цитокинов, что может свидетельствовать о патогенетическом влиянии ожирения в развитии атеросклероза через воспалительные механизмы.
5. Наиболее выраженные изменения цитокиновой активности выявляются у больных с наличием двух факторов риска, являющихся критериями метаболического синдрома. Полученные данные могут быть обусловлены инсулинорезистентностью и отражать ее влияние на воспаление и развитие атеросклероза.

Список литературы

1. Аметов А.С. Инсулиносекретия и инсулинорезистентность: две стороны одной медали. Проблемы эндокринологии, 2002, 48, 33
2. Аметов А.С., Смирнова О.М., Шестакова М.В. В-клетка: секретия инсулина в норме и патологии. М., 2005.
3. Балоболкин М.И. Диабетология. М., 2000.
4. Голиков П.П., Голиков А.П.. Роль оксида азота в патологии. Конгресс «ТОП-медицина», 1999. 5, 24-27
5. «ИБС: воспаление и липиды», Конгресс «ТОП-Медицина», 2000, 9, 3
6. Иргашев Ш.Б. Особенности синтеза белка в сердце и печени при экспериментальном инфаркте миокарда. В кн. Актуальные вопросы кардиологии. Ташкент, 1980, 34-35
7. Липсон В.В. Фармакологические средства воздействия на инсулинорезистентность. Химический фармакологический журнал, 1999, 33, 7.
8. Маянский А.Н. Современная эволюция идеи И.И. Мечникова о внутрисосудистом воспалении. Иммунология, 1995, 4, 8-14
9. Мазовецкий А.Г., Беликов В.К. Сахарный диабет. М, 1987.
10. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. СПб, Наука, 2001
11. Орлова Н.В. Значение острофазовых белков и иммунологических показателей для диагностики и прогноза

инфаркта миокарда. Диссертация на соискание степени кандидата медицинских наук, 1989.

12. Потапнев М.П. Значение иммунорегуляторных цитокинов в формировании реакции воспаления. *Здравоохранение*, 1996, 11, 50-54
13. Терехова-Уварова Н.А. Аутоаллергические реакции миокарда. 1982.
14. Чазов И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром и артериальная гипертония. *Артериальная гипертензия*, 20002, 8, 1, 2002.
15. Чопяк В.В. Цитокины и их роль в воспалительных процессах. *Медицинские новости*, 1997, 9.
16. Chan J.C., Cheung J.C., Stehouwer C.O. et al. The central roles of obesity-associated dyslipidemia, endothelial activation and cytokines in the metabolic syndrome – an analysis by structural equation modeling. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2002, 26, 994-1008.
17. Facchini F., Hollenbeck C.B., Chen Y.N. et al. Demonstration of a relationship between white blood cell count, insulin resistance, and several risk factors for coronary heart disease in women. *J. Intern. Med.*, 1992, 232, 267-272.
18. Fernandez-Real J.M., Lainez B., Vendrell J. et al. Shedding of tumor necrosis factor- α receptors, blood pressure and insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2002, 282, 952-959.
19. Greenberg A.S., Nordan R.P., McIntosh J. et al. Interleukin-6 reduces lipoprotein lipase activity in adipose tissues of mice in vivo and in 3T3-L1 adipocytes: a possible role for interleukin-6 in cancer cachexia. *Cancer. Res.* 1992, 52, 4113-4116.
20. Grunfeld C., Feingold K.R. Regulation of lipid metabolism by cytokines during host defense. *Nutrition*, 1996, 12 (Suppl. I), 524-526.
21. Harris T.B., Ferrucci L., Tracy R.P. et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am. J. Med.*, 1999, 106, 506-512.
22. Jaffe E. A. Inflammation. Basic. Principles and Clinical Correlates. J. I. Gallian, I. M. Goldstein, R. Snyderman eds. New York, 1988, 9, 559-576.
23. Kirchgessner T.G., Uysal K.T., Wiesbrock S.M. et al. Tumor necrosis factor- α contributes to obesity-related hyperleptinemia by regulating leptin release from adipocytes. *J. Clin. Invest.*, 1997, 100, 2777-2782.
24. Leinonen E., Hurt-Camejo E., Wiklund O. et al. Insulin resistance and adiposity correlate with acute-phase reaction and soluble cell adhesion molecules in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*, 2003, 166, 387-394.
25. Lopes-Virella M., Virella G. Cytokines, modified lipoproteins, and arteriosclerosis in diabetes. *Diabetes*, 1996, 45 (suppl. 3), 540-544.
26. Nophar Y., Kemper O., Brakebusch C. et al. Soluble forms of tumor necrosis factors (TNF-R5). The cDNA for the type 1 TNF-R, cloned using amino acid sequence data of its soluble form, encodes both the cell surface and a soluble form of the receptor. *EMBO J.*, 1990, 9, 3269-3278.
27. Sarraf P., Frederich R.C., Tumer E.M. et al. Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia. *J. Exp. Med.*, 1997, 185, 171-175.

28. Wilson A.G., Symons J.A., McDowell T.L. et al. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor promoter on transcriptional activation. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 1997, 94, 3195-3199.
29. Woods A., Brull D.J., Humphries S.E., Montgomery H.E. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin 6. *Eur. Heart. J.* 2000, 21, 1574-1583.
30. Zissel G., Schlaak J., Schlaak M., Mueller-Quernheim J. Regulation of cytokine release by alveolar macrophages treated with interleukin-4, interleukin-10, or transforming growth factor beta. *Eur. Cytokine Netw.*, 1996, 7, 1, 59-66.

Ангиографическая диагностика и эндоваскулярное лечение желудочно-кишечных кровотечений

А. Кражина¹, М. Ложик, Я. Раупах, В. Хованек, С. Рейхрт, П. Вырубал.

Отделение лучевой диагностики и лечения, Больница Градек Кралове, Карлов Университет в Праге.

Острое желудочно-кишечное (ЖК) кровотечение проявляется разнообразными симптомами – от скрытой крови в стуле, когда обследование может проводиться амбулаторно, до массивного кровотечения, приводящего к шоку. Существует три категории пациентов, которым показана ангиография висцеральных артерий (исключая пациентов с незначительным кровотечением).

Первая категория включает пациентов с хроническими рецидивирующими желудочно-кишечными кровотечениями, приводящими к железодефицитной анемии. В этом случае задачей ангиографии является выявление сосудистой патологии, а не самого кровотечения. В этой группе максимально эффективным будет эндоскопическое обследование.

Ко второй категории относятся пациенты с массивным, угрожающим жизни, но остановившимся кровотечением, у которых после стабилизации гемодинамики кровотечение возобновилось. Интенсивность кровотечения в этом случае может меняться ежеминутно. Таким пациентам показана сцинтиграфия или повторная ангиография с интервалом в несколько минут. В крайних случаях прибегают к провокации кровотечения с внутриартериальным введением вазодилататоров, гепарина или тромболитиков для выявления источника кровотечения и снижения количества ложноотрицательных ангиограмм.

Третья категория включает пациентов с продолжающимся массивным кровотечением. В этом случае шок развивается очень быстро, а оптимальным методом лечения является транскатетерный гемостаз.

Клинически необходимо дифференцировать кровотечение из верхних и из нижних отделов ЖКТ. До 90% всех случаев тяжелых кровотечений обусловлены наличием источника, расположенного проксимальнее связки Трейтца, которая является границей между верхними и нижними отделами ЖКТ. Эндоскопическая диагностика играет ключевую роль при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода, а также при транспапиллярном кровотечении (в результате гемобилии или геморрагического панкреатита).

Причинами кровотечения из верхних отделов ЖКТ у пациентов, направленных в отделение

эндоваскулярной терапии, были: язва двенадцатиперстной кишки (51%), язва желудка (12%), предшествующая хирургическая операция (11%), опухоль (11%), воспалительные заболевания (8%), гастрит (3%), предшествующая эндоскопическая папиллосфинктеротомия (3%) и травма ЖКТ (3%). В этой группе пациентов при адекватной терапии летальность достигала 25-30 %. Частота выявления источника кровотечения при ангиографии составляет 60-86 %.

При кровотечении из нижних отделов ЖКТ средний возраст пациентов выше, чем при кровотечении из желудка или двенадцатиперстной кишки. Частота выявления источника кровотечения при ангиографии составляет лишь 40-48%. Выявление источника кровотечения в этом случае играет ключевую роль, поскольку ограничение объема резекции кишки (при неэффективности эмболизации) способствует снижению летальности в послеоперационном периоде. Дивертикулез обнаруживают у 2/3 пациентов старше 80 лет. Дивертикулы формируются в местах, где прямые сосуды проходят через мышечную оболочку ободочной кишки. Кровотечение возникает при разрыве прямых сосудов в области шейки дивертикула, а также при повреждении верхушки дивертикула каловым камнем. Несмотря на то, что дивертикулы чаще располагаются в левой половине ободочной кишки, дивертикулы в правой половине ободочной кишки чаще приводят к кровотечениям.

Так называемая ангиодисплазия характеризуется наличием множественных артериовенозных шунтов (преимущественно в правой половине ободочной кишки и в слепой кишке). При этом заболевании высока частота повторных кровотечений. Источником угрожающего жизни кровотечения может быть как доброкачественный аденоматозный полип, так и аденокарцинома. Колоноскопия должна выполняться даже после успешного транскатетерного гемостаза. Ятрогенные кровотечения после эндоскопической полипэктомии также имеют место и могут возникать в течение 14 дней после вмешательства.

История

Источник экстравазации можно обнаружить с помощью ангиографии, если скорость кровотечения превышает 0,5 мл/мин. Селективная ангиография, появившаяся в 1963 году, как чисто диагностический метод, с тех пор стала использоваться и как метод остановки кровотечения.

¹Prof. Antonin Krajina M.D.
Dept. Radiology, University Hospital
500 05, Hradec Kralove, Czech Republic
Email: krajina@fnhk.cz
Статья получена 9 февраля 2007 г.
Принята для публикации: 27 августа 2007 г.

Вначале с целью остановки кровотечения из верхних отделов ЖКТ применялось интраартериальное введение вазоконстрикторов через катетер, который использовался для выявления источника кровотечения, позднее для этого стали использовать транскатетерную эмболизацию. Эмболизация артерий проксимальнее брыжеечного края ободочной кишки через катетер диаметром 4-5F приводила к развитию инфарктов кишки с частотой до 33%.

Появление микрокатетеров в 1990 г возродило интерес к эмболизации нижних отделов ЖКТ.

Методика суперселективной катетеризации расширила возможности направленной эмболизации артерий. Помимо того, что этот метод повышает надежность селективной окклюзии за счет уменьшения расстояния между источником кровотечения и концом катетера, он позволяет использовать более агрессивные эмболические препараты (нерастворимые частицы, акриловый клей) без существенной ишемизации коллатералей за счет более избирательного введения.

В настоящее время многие эндоваскулярные хирурги рассматривают эмболотерапию как основной метод остановки кровотечения из верхних и нижних отделов ЖКТ. Эмболотерапия обладает рядом преимуществ по сравнению с местным введением вазоконстрикторов, включая более кратковременное воздействие и снижение вероятности системных осложнений. Суперселективная эмболотерапия является более сложным с технической точки зрения и, вероятно, более дорогим методом в связи с использованием микрокатетеров, микропроводников и специальных препаратов для эмболизации.

Ангиографическая диагностика

Для выявления экстравазации при ангиографическом обследовании по поводу желудочно-кишечного кровотечения необходимы хорошие технические навыки. Контрастирование чревного ствола и верхней брыжеечной артерии с последующей селективной ангиографией левой желудочной, гастродуоденальной и селезеночной артерий выполняются в процессе обследования по поводу кровотечения из верхних отделов ЖКТ. У пациентов с кровотечением из нижних отделов ЖКТ в первую очередь необходимо контрастировать нижнюю брыжеечную артерию, чтобы визуализировать ректосигмоидный отдел, пока мочевого пузыря не содержит контраста. Этот этап исследования выполняется в правой передней кривой проекции с целью раздельной визуализации петель сигмовидной кишки. Оператор должен быть уверен в том, что вся изучаемая область адекватно контрастирована. При выполнении цифровой субтракционной ангиографии с усилителем изображения 40 см требуется две инъекции контраста с централизацией изображения на верхней и нижней брыжеечных артериях. Для повышения вероятности выявления зоны

экстравазации следует использовать больший объем контрастного вещества и большее время получения изображений.

Если после эндоскопического исследования активная перистальтика кишечника препятствует адекватной ангиографии, необходимо ввести 20 мг бутилскополамина в/в или 0,2-0,5 мг глюкагона в/в. У пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, во время цифровой субтракционной ангиографии может потребоваться временное прекращение вентиляции для устранения артефактов изображения, связанных с дыханием. При выявлении экстравазации контрастного вещества во время ангиографии выполняется максимально селективная эмболизация с помощью микрокатетера, который проводится через обычный катетер 5F.

Использование углекислого газа для выявления экстравазации

Углекислый газ расширяет кровеносные сосуды, а низкая вязкость позволяет ему проходить через тонкие артерии и мелкие дефекты в их стенке. При попадании углекислого газа в просвет кишки он быстро расширяется, что проявляется при ангиографии как увеличивающийся в размерах пузырь. Даже неселективное введение углекислого газа позволяет обнаружить экстравазацию, невидимую при обычной ангиографии.

Качество изображений, полученных при введении углекислого газа, ограничено его низкой контрастностью, в связи с чем при отсутствии кровотечения сосудистые дефекты остаются незамеченными. Таким образом, ангиография с углекислым газом должна использоваться как дополнение к обычной ангиографии.

Ручное введение углекислого газа – очень простая манипуляция. При использовании шприца объемом 60 мл возможно контрастирование крупных сосудов. Запрещается вводить углекислый газ напрямую через цилиндр высокого давления ввиду опасности введения слишком большого объема газа. Шприц необходимо заполнять газом из баллона через редуктор, не прибегая к активной аспирации, во избежание контаминации воздуха. Заполненный шприц отключают от цилиндра и соединяют с диагностическим катетером. Перед введением газа катетер промывают физиологическим раствором. Это необходимо для плавного и быстрого введения (слишком резкое введение приводит к дроблению газового болюса).

Радиолог должен быть информирован о возможных опасностях ангиографии с углекислым газом (например, о нейротоксичности углекислого газа и возможности кратковременной ишемии). Ишемия обусловлена тем, что пузырьки углекислого газа препятствуют прохождению крови через сосуд. Этот феномен (т.н. «воздушный замок») наблюдался в брыжеечной артерии. Его клиническим проявлением является диарея с примесью крови.

Возможные недостатки ангиографической диагностики кровотечений и пути их преодоления

При перемежающемся характере кровотечения результаты ангиографии могут быть отрицательными, если во время введения контраста кровотечение остановилось или существенно уменьшилось. Обычно мы повторяем введение контраста через 10 минут или прибегаем к интраартериальному введению вазодилататоров (если мы уверены в том, что правильно выбрали сосуд для контрастирования).

При использовании микрокатетеров эффективной может оказаться методика эмболизации под контролем эндоскопии («слепая» эмболизация). Проведенное исследование не обнаружило различий между пациентами с кровотечением из верхних отделов ЖКТ, которым выполнялась т.н. «слепая» эмболизация, и пациентами, у которых эмболизация выполнялась под контролем ангиографии. Ангиографическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки должно выполняться при отрицательных результатах ангиографии верхней и нижней брыжеечной артерий у пациента с кровотечением из нижних отделов ЖКТ. Язва препилорического отдела желудка, являющаяся источником продолжающегося кровотечения, может клинически проявляться как кровотечение из двенадцатиперстной кишки, поскольку дуоденальные кровотечения из бассейна нижней панкреатикодуоденальной артерии могут выглядеть как кровотечения из поперечной ободочной кишки. Эта проблема может быть решена с помощью повторного введения контраста с получением изображения в правой передней косой проекции.

Нормальный паренхиматозный рисунок иногда выглядит как экстравазация. Причина подобных артефактов – наложение левого надпочечника на дно желудка или кавернозных тел на проекцию прямой кишки. Гиперемированный рисунок стенки желудка может быть результатом гастрита, который часто присутствует у пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки или синдромом Мелори-Вейса). При выявлении ангиодисплазии всегда необходимо исключить кровотечение из дивертикула ободочной кишки.

Сегмент тонкой кишки, являющийся источником кровотечения, можно прокрасить метиленовым синим через микрокатетер, установленный в соответствующую ветвь верхней брыжеечной артерии. После этого измененный сегмент тонкой кишки можно легко обнаружить при лапаротомии.

Эмболизация

Возможные механизмы эмболизации кровоточащего сосуда включают в себя снижение притока артериальной крови в зону кровотечения, локальный вазоспазм, формирование сгустка крови и действие эмболического препарата. Локальный

вазоспазм, вызванный введением микрокатетера и микропроводника, а также местное введение тромбоцитов, также могут быть эффективными средствами остановки кровотечения из ЖКТ у некоторых пациентов без использования эмболизации. Во всех случаях залогом успеха является коррекция существующей у пациента коагулопатии.

Ангиограмма, подтверждающая наличие экстравазации, используется в качестве карты при установке микрокатетера 3F через диагностический катетер 5F. Для этого иногда требуется выполнение снимков в косой проекции, более селективное и стабильное положение проводника, а также использования функции увеличения при ангиографии.

Выбор эмболических препаратов зависит от локализации источника кровотечения (верхние или нижние отделы ЖКТ), селективности положения катетера по отношению к источнику кровотечения, а также от индивидуальных навыков рентгенохирурга. Препарат n-бутил-2-цианоакрилата (Гистоакрил Синий, Braun, Германия) является наиболее эффективным эмболическим средством, используемым для остановки кровотечений из верхних отделов ЖКТ. Введение этого препарата требует специальных навыков, поскольку его разведение контрастным веществом (Липиодол Ультрафлюид, Guerbet, Франция) существенно влияет на время его отвердения в крови. В идеальном случае клей должен поступать в источник кровотечения и выходить из просвета артерии, заполняя проксимальную часть сосуда. Микрокатетер удаляют сразу после введения клея. Если экстравазация не исчезла, следует использовать новый микрокатетер.

Эмболизация с помощью микроспиралей выполняется поэтапно, а для селективного введения препарата в зону кровотечения может использоваться микрокатетер. Эта методика используется для остановки кровотечений из нижних отделов ЖКТ, поскольку в этой части кишечника полная деваскуляризация является нежелательной. Микрокатетер должен быть установлен в просвет прямого сосуда или на границе ободочной кишки (в маргинальную артерию) с целью остановки кровотечения и снижения риска ишемии. Микрочастицы поливинилового спирта, используемые для эмболизации, должны превышать 250 мкм в диаметре. Размер микроспиралей составляет от 2 до 20 мм. Эмболизация должна продолжаться до исчезновения экстравазации. Контрольная ангиография, выполняемая через катетер-проводник, позволяет исключить заполнение зоны кровотечения через коллатерали.

Экстравазация углекислого газа может сохраняться после успешной эмболизации, в связи с этим более предпочтительным является использование иод-содержащего контраста. Повторная ангиография выполняется через 10-15 минут после эмболизации с целью подтверждения стабильной окклюзии и исключения экстравазации.

Результаты

Эмболотерапия с помощью микрокатетера у пациентов с пептическими язвами показана при неэффективности эндоскопического лечения. Риск повторного кровотечения после эмболизации составляет 29%, частота открытых вмешательств – 16%, летальность – 25,8% при среднем возрасте пациентов 75 лет: в этой группе высока частота ишемической болезни сердца (67%) и предшествующей антикоагулянтной терапии (25%). Приведенные показатели сопоставимы с результатами хирургического лечения, несмотря на то, что хирургические пациенты существенно моложе (в среднем на 12 лет), у них ниже частота ишемической болезни сердца и предшествующей антикоагулянтной терапии. Сопутствующая коагулопатия и использование микроспиралей в качестве единственного эмболического материала связаны с повышенным риском повторных кровотечений.

У пациентов со стойкой экстравазацией в бассейне верхней брыжеечной артерии после эмболизации гастродуоденальной артерии эффективной может оказаться одновременная эмболизация нижней панкреатикодуоденальной артерии. Эта процедура сопряжена с риском развития панкреатита и некроза двенадцатиперстной кишки.

Эмболотерапия при кровотечениях из нижних отделов ЖКТ используется не так часто, как при кровотечениях из верхних отделов ЖКТ. Это обусловлено тем, что частота повторных кровотечений в первом случае в 10 раз ниже, чем во втором. Другая причина заключается в том, что установка микрокатетера в бассейне обеих брыжеечных артерий является более трудной и требует особых навыков. Наконец, еще одной причиной является риск ишемии кишечника. Согласно литературным данным, метод эмболизации был применен более, чем у 170 пациентов. Проведенный нами мета-анализ показал, что клиническая эффективность метода составляет от 76% до 91%, а риск серьезных ишемических осложнений – от 0% до 6% при использовании микроспиралей и микрочастиц. Единственным исключением является частота выраженной ишемии кишечника при использовании жидких эмболических материалов, которая составляет 22%. Эмболизация наиболее эффективна при кровотечениях из дивертикулов. Частота повторных кровотечений, обусловленных ангиодисплазией, а также кровотечений из слепой кишки достигает 75%. Высокая частота повторных кровотечений после эмболизации артерий слепой кишки объясняется более высокой частотой ангиодисплазии и богатой сетью коллатералей.

Выводы

Коаксиальная микрокатетерная эмболизация занимает прочное место в алгоритме лечения

желудочно-кишечных кровотечений. В этой ситуации эмболизация является одним из основных методов гемостаза. Введение вазоконстрикторов (например, вазопрессина) по-прежнему остается предпочтительным при диффузном кровотечении и при невозможности выполнения суперселективной катетеризации. Основным ее недостатком по сравнению с эндоскопией и открытым вмешательством является ограниченная доступность за пределами крупных медицинских центров. Эмболотерапия и эндоскопическое лечение артериальных желудочно-кишечных кровотечений являются взаимодополняющими методами. Таким образом, пациентам с массивными артериальными кровотечениями в первую очередь необходимо выполнить ангиографию с целью последующей эмболизации, а пациентам с перемежающимся кровотечением необходимо в первую очередь выполнить эндоскопическое исследование с предварительной подготовкой толстой кишки (если источник кровотечения расположен в нижних отделах ЖКТ).

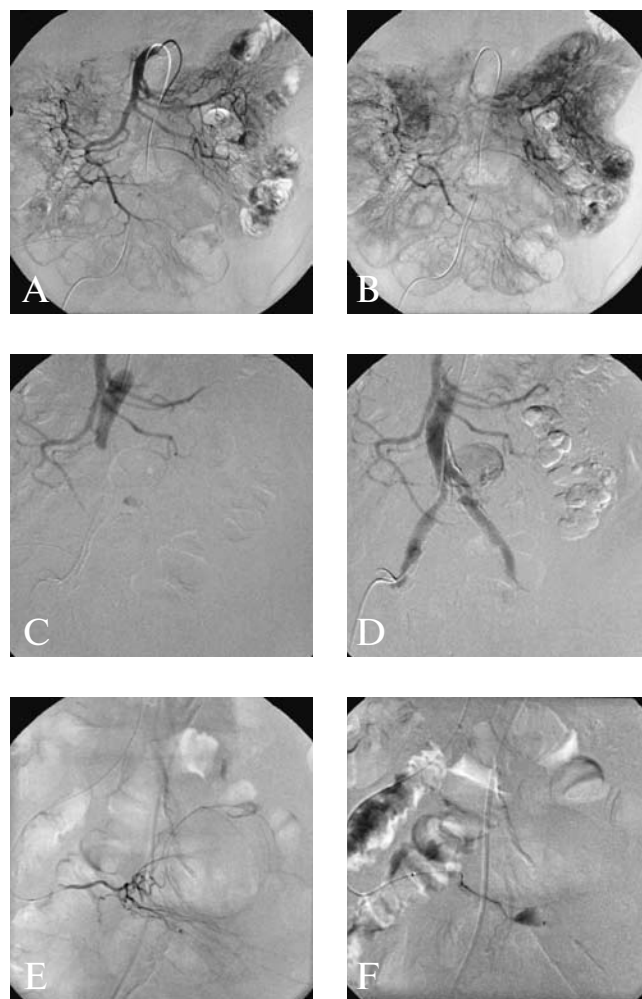


Рис. 1. 75-летний больной с кровотечением из нижнего отдела ЖКТ. **А, В.** Ангиограмма верхней брыжеечной артерии выявляет экстравазацию. **С, D.** Экстравазация подтверждается ангиографией с углекислым газом. **Е.** Катетеризация кровоточащей артерии микрокатетером. **Ф.** Введение контраста через микрокатетер подтверждает прекращение экстравазации и кровотечения после эмболизации микрочастицами поливинилового спирта (300 μ m).

Список литературы

1. Aina R., Oliva V.L., Therasse E., et al. Arterial embolotherapy for upper gastrointestinal hemorrhage: outcome assessment. J. Vasc. Interv. Radiol., 2001, 12, 195-200.
2. Bell S.D., Lau K.Y., Sniderman K.W. Synchronous embolization of the gastroduodenal artery and the inferior pancreaticoduodenal artery in patients with massive duodenal hemorrhage. J. Vasc. Interv. Radiol., 1995, 6, 531-536.
3. Bloomfield R.S., Rockey D.C. Diagnosis and management of lower gastrointestinal bleeding. Current Opinion in Gastroenterology 2000, 16, 89-97.
4. Bui J.T., West D.L., Pai R., Owens C.H.A. Use of a hydrogel-coated self-expandable coil to salvage a failed transcatheter embolization of a mesenteric hemorrhage. Cardiovasc. Intervent. Radiol., 2006, 29, 1121-1124.
5. Darcy M. Treatment of lower gastrointestinal bleeding: vasopressin infusion versus embolization. J. Vasc. Interv. Radiol., 2003, 14, 535-543.
6. Defreyne L., Vanlangenhove P., De Vos M. et al. Embolization as a first approach with endoscopically unmanageable acute nonvariceal gastrointestinal hemorrhage. Radiology 2001, 218, 739-748.
7. d'Othée B.J., Surapaneni P., Rabkin D., et al. Microcoil embolization for acute lower gastrointestinal bleeding. Cardiovasc. Intervent. Radiol., 2006, 29, 49-58.
8. Funaki B. Microcatheter embolization of lower gastrointestinal hemorrhage: an old idea whose time has come. Cardiovasc. Intervent. Radiol., 2004, 27, 591-599.
9. Karkos C.H.D., Vlachou P.A., Hayes P.D. et al. Temporary endovascular control of a bleeding aortoenteric fistula by transcatheter coil embolization. J. Vasc. Interv. Radiol., 2005, 16, 867-871.
10. Kobak J., Gandras E.J., Fleury L. et al. Embolization for treatment of gastrointestinal hemorrhage secondary to recurrent renal cell carcinoma. Cardiovasc. Intervent. Radiol., 2006, 29, 1117-1120.
11. Kuo W.T., Lee D.E., Saad W.E.A., et al. Superselective microcoil embolization for the treatment of lower gastrointestinal hemorrhage. J. Vasc. Interv. Radiol., 2003, 14, 1503-1509.
12. Lang E.V., Picus D., Marx M.V., Hicks M.E. Massive arterial hemorrhage from the stomach and lower esophagus: impact of embolotherapy on survival. Radiology, 1990, 177, 249-252.
13. Lang E.V., Picus D., Marx M.V. et al. Massive upper gastrointestinal hemorrhage with normal findings on arteriography: value of prophylactic embolization of the left gastric artery. Am. J. Roentgenol., 1992, 158, 547-549.
14. Ripoll C., Banares R., Beceiro I. et al. Comparison of transcatheter arterial embolization and surgery for treatment of bleeding peptic ulcer after endoscopic treatment failure. J. Vasc. Interv. Radiol., 2004, 15, 447-450.
15. Rösch J., Dotter C.H.T., Brown M.J. Selective arterial embolization. A new method for control of acute gastrointestinal bleeding. Radiology, 1972, 102, 303-306.
16. Ryan J.M., Key S.M., Dumbleton S.A., Smith T.P. Nonlocalized lower gastrointestinal bleeding: provocative bleeding studies with intraarterial tPA, Heparin, and Tolazoline. J. Vasc. Interv. Radiol., 2001, 12, 1273-1277.
17. Schenker M.P., Duszak R., Jr., Soulen M.C. et al. Upper gastrointestinal hemorrhage and transcatheter embolotherapy: clinical and technical factors impacting success and survival. J. Vasc. Interv. Radiol., 2001, 12, 1263-1271.
18. Sos T.A., Lee J.G., Wixson D., Sniderman K.W. Intermittent bleeding from minute to minute in acute massive gastrointestinal hemorrhage: arteriographic demonstration. Am. J. Roentgenol., 1978, 131, 1015-1017.
19. Spinosa D.J., Matsumoto A.H., Angle J.F., et al. Transient mesenteric ischemia: a complication of carbon dioxide angiography. J. Vasc. Interv. Radiol., 1998, 9, 561-564.
20. Yoon W., Jeong Y.Y., Shin S.S. et al. Acute massive gastrointestinal bleeding: detection and localization with arterial phase multi-detector row helical CT. Radiology, 2006, 239, 160-167.

Роль наследственных факторов в формировании гипертрофии миокарда левого желудочка у высококвалифицированных спортсменов.

Е.В. Линде¹, И.И. Ахметов², И.В. Астратенкова², А.Г. Федотова³

¹Российский государственный университет физической культуры, спорта и туризма

²Санкт-Петербургский НИИ физической культуры

³Факультет фундаментальной медицины МГУ

Вопросы генетической детерминированности физиологических пределов гипертрофии миокарда левого желудочка у высококвалифицированных спортсменов являются наиболее актуальными для современной спортивной медицины. Интенсификация тренировочного и соревновательного процесса, с одной стороны, и наследственно обусловленные пределы функциональных резервов кислородтранспортной системы, с другой, приводят к декомпенсации функций, в которых гипертрофия миокарда левого желудочка отводится роль своеобразного маркера риска сердечно-сосудистых осложнений, раннего атерогенеза, повышенной летальности (2-4, 13, 36, 41, 44).

В настоящее время для обозначения структурно-функциональных особенностей «спортивного сердца» используется термин «ремоделирование», означающий процесс изменения структуры и функции сердца в ответ на перегрузку давлением или объемом (17, 33-35).

В спортивной медицине под физиологическим ремоделированием подразумевают адаптационные изменения сердечно-сосудистой системы, приводящие к эффективному и энергетически экономичному обеспечению систематических тренировочных и соревновательных нагрузок (33).

Термин «патологическое ремоделирование» используется для обозначения морфофункциональных изменений, обусловленных чрезмерными физическими и психологическими спортивными нагрузками (34-35). Подходы в дифференцировании патологической трансформации спортивного сердца неоднозначны (8-12). Один из ведущих специалистов по проблеме поражений сердца в спорте, В. Maron, указывает, что это сложное состояние характеризуется клиническим и функциональным полиморфизмом, нарушением диастолической функции и, в ряде случаев, имеет семейный характер (34). Одним из проявлений патологического ремоделирования является

неэффективная гипертрофия миокарда, сопровождающаяся снижением физической работоспособности спортсменов (20, 25, 31-32).

Установлено, что экономизация работы спортивного сердца связана с повышением активности симпатoadреналовой и аденилатциклазной систем, а также с увеличением количества адренергических волокон на единицу массы миокарда (8). В результате адренореактивности миокарда и возможность его срочной адаптации увеличиваются. Одновременно в головках миозина увеличивается количество Н-цепей, являющихся носителями АТФ-азной активности, приводящее к увеличению скорости и амплитуды сердечных сокращений (41). Далее увеличивается активность кальциевых каналов и, как следствие, скорость и глубина диастолического расслабления сердца (42). Параллельно с этими сдвигами в миокарде отмечается увеличение количества коронарных капилляров, повышается концентрация миоглобина и активность ферментов митохондриального комплекса, ответственных за окисление жирных кислот (9-10). Эти изменения приводят к повышению резистентности сердца к утомлению и гипоксемии (21). В результате увеличения количества митохондрий рост аэробной мощности организма сочетается с возрастанием способности мышц утилизировать пируват, в повышенных количествах образующийся при нагрузках. Это предупреждает повышение лактата в крови адаптированных людей (1, 10, 12, 21). Таким образом, оптимальный вариант адаптации миокарда развивается при наиболее высокой мощности системы окислительного ресинтеза АТФ и характеризуются тем, что большие функциональные результаты адаптации сочетаются с умеренной гипертрофией клетки, т.е. достигаются минимальной структурной ценой.

В генезе патологического ремоделирования миокарда у спортсменов важную роль играет перестройка гормональной регуляции по типу стресс-реакции с повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (18,19). Существует мнение, что гемодинамический стресс, вызванный гиперактивацией РААС, способствует пролиферации соединительнотканых элементов миокарда (коллагена I типа) с последующим снижением его эластичности (46). Возможно, нарушение релаксации миокарда,

¹Линде Е.В.

105122, Москва, Сиреневый бульвар, 4
Российский государственный университет
физической культуры, спорта и туризма.

Тел. (495) 166 76 81

Моб. 8 916 319 27 96

e-mail: elena.linde@gmail.ru

Статья получена 25 февраля 2007 г.

Принята в печать 26 августа 2007 г.

сопровожающееся гипертензией левого желудочка, лежит в основе неэффективной гипертрофии и патологической дилатации «спортивного сердца» со снижением его функциональной активности. С другой стороны, основой неэффективной гипертрофии миокарда у спортсменов может быть изменение его энергетического метаболизма, сопровождающееся увеличением утилизации глюкозы и уменьшением окисления жирных кислот за счет снижения уровня мРНК, кодирующей ферменты их окисления. Экспериментальным доказательством данного факта послужило формирование гипертрофии миокарда у модельных животных с генетически обусловленным дефектом в строении митохондриальных ферментов и подавлением утилизации жирных кислот (21).

Среди генетических детерминант, оказывающих непосредственное влияние на морфо-функциональные характеристики сердечно-сосудистой системы и, возможно играющих роль в развитии неэффективной гипертрофии спортивного сердца наибольший интерес представляют гены ренин-ангиотензиновой системы (РААС) и гены семейства ядерных рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR) (6, 9-10, 14-16, 22-24, 39-40).

Под действием одного из ключевых компонентов РААС – ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) происходит образование ангиотензина II – основного сосудосуживающего пептида и деградация брадикинина – важного сосудорасширяющего фактора. АПФ кодируется геном ACE, который расположен в локусе 17q23. Изучение структурного полиморфизма гена ACE показало, что наличие или отсутствие в 16 интроне вставки, состоящей из 287 пар нуклеотидов, существенно изменяет активность фермента. При наличии такой вставки в гене ACE (I-аллель) его активность снижается, а при ее отсутствии (D-аллель) активность фермента повышена (26, 28, 39). Повышение активности ангиотензина II приводит к неадекватному росту периферического сопротивления сосудов в ответ на физическую нагрузку, следствием чего является увеличение массы миокарда левого желудочка. На основании распределения I и D аллелей выделяют три генетических варианта полиморфизма: II, ID и DD. Связь I/D полиморфизма ACE с развитием гипертрофии левого желудочка убедительно показана в исследовании группы Монтгомери. После 10 недель силовой тренировки у испытуемых масса левого желудочка сердца увеличилась у носителей генотипа II на 20,0 г, у носителей генотипа ID на 38,5 г и у носителей генотипа DD на 42,3 г, что было установлено методом эхокардиографии (37).

Ген PPAR α , кодирующий рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом α (PPAR α) локализован у человека в 22 хромосоме. Он является геном-регулятором, координирующим работу нескольких десятков генов, вовлеченных в обмен жирных кислот и глюкозы, и экспрессируется в тех

тканях, где происходит усиленный катаболизм жиров – в медленных мышечных волокнах, печени, сердце и бурой жировой ткани, причем в мышечных тканях PPAR α экспрессируется в 7 раз больше, чем в жировой ткани (12). При низкой экспрессии этого гена, способность тканей к эффективному β -окислению жирных кислот падает, и метаболизм тканей переключается на гликолитический способ получения энергии. Известно, что G/C полиморфизм 7 интрона PPAR α связан с преобладанием метаболизма жирных кислот или глюкозы (16). У носителей G аллеля окисление жирных кислот происходит намного интенсивнее, чем у носителей C аллеля. Недостаток окисления жирных кислот у последних компенсируется повышением утилизации глюкозы. В исследовании Jamshidi Y. et al. (2002 г.) показано влияние полиморфизма G/C 7 интрона PPAR α на динамику индекса массы миокарда левого желудочка при выполнении физических упражнений и в ответ на артериальную гипертензию. Установлено увеличение массы миокарда левого желудочка у добровольцев через 10 недель интенсивной тренировочной программы на $8,6 \pm 1,2$ г ($P < 0,0001$). С этим увеличением достоверно ассоциировались генотипы 7 интрона ($P = 0,009$); для генотипа GG – на $6,7 \pm 1,5$ г, значительно больше для GC гетерозигот ($11,8 \pm 1,9$ г) и в 3 раза больше у CC гомозигот ($19,4 \pm 4,2$ г). Испытуемые с комбинацией генотипов II-GG показали наименьший рост массы миокарда ЛЖ, в то время как носители комбинации DD-CC – наибольший (16).

Исследование выше названных молекулярно-генетических маркеров гипертрофии миокарда является актуальным и для спорта высших достижений. Многоцентровые эпидемиологические исследования убедительно продемонстрировали, что гипертрофия миокарда левого желудочка является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Чаще всего (в 26-72% случаев) выраженные степени гипертрофии миокарда формируются у спортсменов циклических видов спорта с преимущественным развитием выносливости (3, 25, 27, 33-34).

Целью нашего исследования явилось изучение морфо-функциональных характеристик миокарда у спортсменов циклических видов спорта с преимущественным развитием выносливости, находящихся на различных этапах спортивной карьеры и сопоставлению их с полиморфизмами генов ACE и PPAR α , а также с основными показателями энергетического обеспечения организма.

В исследовании генетического полиморфизма приняло участие 79 спортсменов: 51 гребца-академист (23 девушки и 28 юношей) и 28 конькобежцев – многоборцев (12 девушек и 16 юношей). Из них у 74 спортсменов (49 гребцов-академистов и 25 конькобежцев-многоборцев) проведено сопоставление данных генетического полиморфизма с морфо-функциональными характеристиками миокарда. Все спортсмены являлись членами сборных команд России или

ближайшим резервом по академической гребле и конькобежному спорту, неоднократными победителями и призерами Российских и международных соревнований и имели высокие разряды: мастер спорта (МС), мастер спорта международного класса (МСМК и заслуженный мастер спорта (ЗМС). Для сравнения выборок использовали данные полиморфизмов генов контрольной группы, состоящей из 842 человек (не занимающиеся спортом, 290 мужчин и 552 женщины, возраст $16 \pm 2,3$ года). Для сравнения результатов функционального обследования использовали данные 16 студентов РГУФК (возраст $20 \pm 2,1$ год), постоянно спортом не занимающихся.

На момент исследования все спортсмены были практически здоровы (таблица 1).

Методика исследования: Эхокардиографическая оценка морфо-функционального ремоделирования миокарда проводилась на ультразвуковом сканере Aloka-3500 фазированным датчиком с частотой импульсации 3,5 МГц. Изучение миокарда, клапанов и подклапанных структур про-

Таблица 1. Характеристика обследуемого контингента спортсменов.

Разряд	Конькобежный спорт (М – 57%; Ж – 43%)			Академическая гребля (М – 58%; Ж – 42%)		
	Возраст (М±SD)	Общий стаж (М±SD)	Стаж в разряде (М±SD)	Возраст (М±SD)	Общий стаж (М±SD)	Стаж в разряде (М±SD)
КМС	16±4,1	2,0±0,5	2,0±0	18,3±0,5	3,9±0,5	2,5±0,5
МС	18±5,8	5,7±1,0	2,2±1,2	21,0±1,1	7,0±1,1	3,1±1,0
МСМК	23,4±4,5	13,8±2,1	5,1±1,3	23,0±3,6	9,0±2,1	1,2±1,1
ЗМС	30±2,6	19,5±2,0	6,5±1,0	29,2±2,0	15,3±2,1	4,3±0,5

водилось в М- и В- режимах. Основные измерения проводились в М-режиме на изображении длинной оси левого желудочка, полученном при стандартном парастернальном положении датчика. Электрокардиографическая оценка функциональной активности миокарда проводилась на цифровом электрокардиографе Альтон-03 в 12 отведениях с автоматическим измерением основных величин кардиоцикла. Исследование максимальных возможностей кардио-респираторной системы ($V_{\max}$, МПК, ПАНО) спортсменов проводили в лаборатории физиологии мышечной деятельности ГНЦ РФ ИМБП РАН под руководством д.б.н. Виноградовой О.Л. Для тестирования спортсменов-конькобежцев использовали тест со ступенчато нарастающей нагрузкой «до отказа» на велоэргометре Ergoline 900 (USA). Величина первой ступени составила 180 Вт для юношей и 120 Вт для девушек, мощность повышали каждые две минуты на 30 Вт, частота педалирования составляла 60-70 об/мин. Показатели аэробной выносливости у гребцов-академистов получены при выполнении теста со ступенчато-нарастающей нагрузкой на гребном эргометре Concept II в диапазоне мощностей от 150 Вт до 400 Вт, высота ступени – 50 Вт, в режиме 3 мин работы, 20 сек отдыха. Лактат крови определялся электрохими-

ческим методом (Super GL easy, Germany), взятие капиллярной крови (20 мкл) из пальца производились в конце каждой ступени. Во время работы постоянно регистрировали показатели газообмена и ЧСС (газоанализатор MetaMax 3B, Germany). Взятие биологического материала для генетического скрининга проводили с помощью смыва букальных клеток из ротовой полости физиологическим раствором либо соскобом клеток с использованием одноразовых зондов. ДНК выделяли методом щелочной экстракции либо сорбентным способом. Полиморфизм генов определяли с применением полимеразной цепной реакции (ПЦР) по методам, предложенным ранее (16, 39).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов общей статистики. Оценка достоверности различий между выборками проводилась по критерию хи-квадрат и Т-критерию Стьюдента. Использовали следующие сокращения:

IVSD (см) – толщина МЖП в диастолу; LVIDd (см) – внутренний диаметр ЛЖ в диастолу; LVPWd (см) – толщина задней стенки ЛЖ; LVIDs (см) – внутренний диаметр ЛЖ в систолу; EDV (мл) – объем ЛЖ на конечно-диастолическом изображении; ESV (мл) – объем ЛЖ на конечно-систолическом изображении; SV (мл) – ударный объем кровообращения; CO (л/м) – минутный объем кровообращения; LVM/m^2 (г/м²) – индекс массы миокарда левого желудочка; Р – длительность зубца р; PQ – длительность интервала рQ; QRS – длительность интервала QRS; QT – длительность интервала QT; $W_{\max}$ – максимальная мощность, достигнутая в тесте; МПК/кг – отношение максимального потребления кислорода к весу спортсмена.

1. Результаты исследования морфо-функциональных характеристик миокарда и максимальных аэробных возможностей у спортсменов разных квалификаций.

Средние значения основных интервалов кардиоцикла у квалифицированных (КМС, МС) и высококвалифицированных (МСМК, ЗМС) спортсменов-конькобежцев и академистов не превышали средне-популяционные. Несколько более высокие значения были получены в подгруппах высококвалифицированных спортсменов (табл.2).

Таблица 2. Основные электрокардиографические показатели у спортсменов-конькобежцев и гребцов-академистов (М±SD).

Виды спорта	Конькобежный спорт (n=25)		Академическая гребля (n=49)		Контрольная группа (n=16)
	КМС МС	МСМК ЗМС	КМС МС	МСМК ЗМС	
P (см/с)	0,09	0,10	0,09	0,10	0,06±0,0
PQ (см/с)	0,17	0,17	0,17	0,17	0,18±0,03
QRS (см/с)	0,08	0,09	0,09	0,10	0,07±0,01
QT (см/с)	0,39	0,42	0,39	0,40	0,40±0,02

* – различия статистически значимы для $p < 0,05$ (Т-Стьюдента)

Индекс массы миокарда левого желудочка (LVM/m^2), толщина межжелудочковой перегородки (IVSD) и задней стенки левого желудочка (LVPWd) во всех подгруппах достоверно превышали показатели контрольной группы. Полученные результаты согласуются с мнением ведущих спортивных кардиологов о развитии рабочей гипертрофии в процессе физиологического ремоделирования миокарда у спортсменов (3, 30, 33-34). Сопоставление эхокардиографических данных с результатами максимальных аэробных тестов (W_{max} и МПК/кг) подтвердило более высокие значения физической работоспособности у высококвалифицированных спортсменов, имеющих более высокий индекс массы миокарда левого желудочка. Значения внутренних систоло-диастолических диаметров и объемов левого желудочка во всех подгруппах не выходили за границы средне-популяционных значений, причем значения внутреннего диастолического диаметра приближались к верхней границе средне-популяционных значений, тогда как размер внутреннего систолического диаметра находился на ее нижней границе. Данная ситуация создает благоприятные условия для формирования адекватного сердечного выброса и эффективного обеспечения максимальных нагрузок. Более высокие значения МПК/кг и W_{max} были получены у высококвалифицированных спортсменов, имеющих достоверно более высокие значения индекса массы миокарда левого желудочка (таблица 3). Статистически значимых корреляций между основными величинами кардиоцикла, в том числе индексом Соколова ($R5+S2>4,5$ см), и показателями гипертрофии миокарда левого желудочка (толщиной задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки) получено не было, что подтверждает низкую информативность электрокардиографического метода в диагностике гипертрофии миокарда у спортсменов (таблицы 2-3).

Таблица 3. Результаты сравнения данных эхокардиографии с максимальной мощностью в ступенчатом тесте у конькобежцев-многоборцев и гребцов-академистов.

Виды спорта	Конькобежный спорт (n=25)		Академическая гребля (n=49)		Контрольная группа (n=16)
разряд	КМС МС n=17	МСМК ЗМС n=8	КМС МС n=42	МСМК ЗМС n=7	
IVSD(см)	1,23±0,18	1,31±0,18	1,27±0,21	1,41±0,23	0,8±0,31*
LVIDd(см)	4,69±0,34	5,00±0,40	4,83±0,41	5,11±0,32	4,6±0,20
LVPWd(см)	1,21±0,19	1,33±0,21	1,31±0,23	1,31±0,14	1,1±0,21*
LVIDs(см)	3,05±0,34	3,20±0,40	3,23±0,50	3,41±0,34	3,1±0,13
EDV(мл)	105,5±21,89	127,33±27,77	114,64±29,31	135,0±24,12	73±0,22
ESV(мл)	29,30±9,13	33,78±11,97	36,11±17,52	40,43±10,94	45±0,23
SV(мл)	76,06±17,16	93,44±12,84	78,33±19,24	94,43±18,07	60±20,0
$LVM/m^2(g/m^2)$	132,9±12,31	161,2±13,02	144,0±13,24	153,7±13,61	89±11,0*
МПК/кг	54,06±7,00	59,75±7,25	54,21±6,13	58,43±4,21	52,0±4,20
W_{max}	344,59±26,42	419,76±27,98	390,76±38,21	546,11±36,23	250,8±32,1

* — различия статистически значимы для $p<0,05$ (Т-Стьюдента)

2. Анализ распределения генотипов по ACE и PPARA у конькобежцев-многоборцев и гребцов-академистов.

По результатам генотипирования по ACE и PPARA, наиболее частыми генотипами, как у конькобежцев-многоборцев, так и у гребцов-академистов, являлись ID по ACE (53,6 и 57,1%) и GG по PPARA (53,6 и 79,6%). При сравнении распределения генотипов двух групп спортсменов были обнаружены статистически значимые различия по гену PPARA ($P=0,0273$), главным образом за счет повышенной частоты генотипа GC у конькобежцев-многоборцев. Такая особенность в группе конькобежцев-многоборцев, возможно, благоприятствует их спортивной деятельности, поскольку ранее нами была выявлена ассоциация генотипа GC с проявлением скоростно-силовых качеств у спортсменов (9). При этом частоты встречаемости генотипов по двум генам в обеих группах спортсменов не отличались от таковых контрольной группы (табл. 4).

Таблица 4. Распределение генотипов по ACE и PPARA у конькобежцев-многоборцев (n=28), гребцов-академистов (n=49) и в контрольной группе (n=842).

Генотипы	Конькобежный спорт (n=%)	Академическая гребля (n=%)	Контрольная группа (n=%)
ACE II	7 (25,0)	12 (24,5)	199 (23,6)
ACE ID	15 (53,6)	28 (57,1)	420 (49,9)
ACE DD	6 (21,4)	9 (18,4)	223 (26,5)
PPARα GG	15 (53,6)	39 (79,6)	592 (70,3)
PPARα GC	13 (46,4)*	9 (18,4)*	224 (26,6)
PPARα CC	0	1 (2)	26 (3,1)

* — различия статистически значимы для $p<0,05$ (Т-Стьюдента)

При анализе распределения генотипов в подгруппах конькобежцев-многоборцев с учетом их квалификации (таблица 5) было выявлено двукратное снижение доли генотипа ID по ACE с 64,7 до 36,4% ($P>0,05$) и генотипа GG (PPARα) с 70,6 до 27,3% ($P=0,0248$) в подгруппе высококвалифицированных спортсменов. Можно предположить, что более высокие доли генотипов с анаэробным потенциалом (ID и GC) в подгруппе высококвалифицированных конькобежцев-многоборцев по сравнению с менее квалифицированными спортсменами связано с естественным спортивным отбором. Кроме того, статистически значимые различия по частоте генотипа GC были обнаружены и при сравнении данных высококвалифицированных конькобежцев-многоборцев с контрольной группой ($P=0,003$). У высококвалифицированных гребцов-академистов получено увеличение, по сравнению с подгруппой «КМС, МС», доли генотипов ID (ACE) с 54,8 до 71,4% ($P>0,05$) и генотипа GC (PPARα) с 14,3 до 43 %, а также снижение доли генотипа GG (PPARα) с 83 до 57 % ($P>0,05$).

Таблица 5. Распределение генотипов по ACE и PPARα у конькобежцев-многоборцев (n=28), гребцов-академистов (n=49) с учетом их квалификации и в контрольной группе (n=842).

Генотипы	Конькобежный спорт		Академическая гребля		Контрольная группа
	KMC MC n=17	MCMK ЗМС n=8	KMC MC n=42	MCMK ЗМС n=7	
ACE II	4 (23,5)	3 (27,3)	11 (26,2)	1 (14,3)	199 (23,6)
ACE ID	11 (64,7)	4 (36,4)	23 (54,8)	5 (71,4)	420 (49,9)
ACE DD	2 (11,8)	4 (36,4)	8 (19,0)	1 (14,3)	223 (26,5)
PPARα GG	12 (70,6)	3 (27,3)	35 (83,3)	4 (57,0)	592 (70,3)
PPARα GC	5 (29,4)	8 (72,7)*	6 (14,3)	3 (43,0)	224 (26,6)
PPARα CC	0	0	1 (2,4)	0	26 (3,1)

*P<0,05 по критерию хи-квадрат (по сравнению с контрольной группой).

Для комплексного анализа ассоциаций нескольких генов с физической деятельностью человека был использован комбинационный подход, показавший наиболее частое сочетание полиморфизмов ID-GG как у конькобежцев-многоборцев, так и у гребцов-академистов (50 и 48 % соответственно) (рис.1). В контрольной группе эта комбинация встречалась также чаще остальных (35,4%).

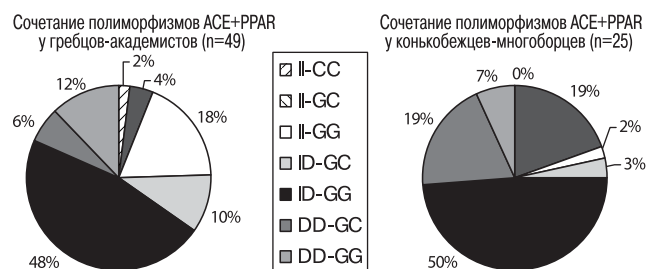


Рис. 1. Сочетание полиморфизмов ACE и PPARα у конькобежцев-многоборцев и гребцов-академистов.

Все высококвалифицированные спортсмены -мужчины имели гипертрофию миокарда задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП) от 1,3 до 1,8 см. Сочетание полиморфизмов ACE и PPARα в подгруппах с гипертрофией миокарда распределились следующим образом: DD-ID/GC (24-19%); ID-II/GG (45-12%) – у конькобежцев-многоборцев и ID-DD/GG; II-GC (55%; 24%; 21%) – у гребцов-академистов (рис.2)

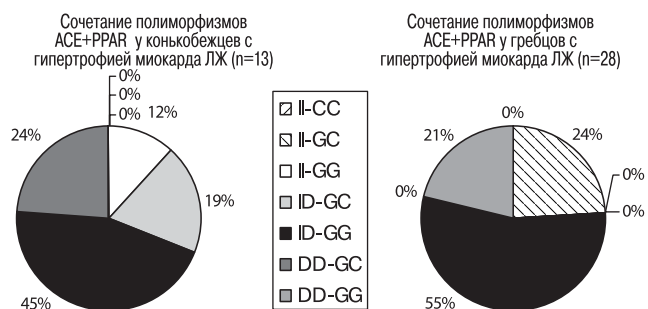


Рис. 2. Сочетание полиморфизмов ACE и PPARα у конькобежцев-многоборцев и гребцов-академистов с гипертрофией миокарда.

Таблица 6. Основные эхокардиографические и эргоспирометрические показатели у мужчин с различными комбинациями генотипов по ACE и PPARα.

Показатели	Конькобежный спорт (n=13)		Академическая гребля (n=25)		
	DD-GC (24%)	ID-GG (12%)	ID-GG (55%)	II-GC (24%)	DD-GG (21%)
Средний стаж занятий спортом (годы)	11,3	11,1	8,5	9,0	8,0
IVSD (см)	1,5*	1,3	1,5*	1,3	1,4
LVIDd (см)	5,0	4,8	4,9	5,1	5,0
LVPWd (см)	1,3	1,3	1,6	1,5	1,3
LVIDs (см)	3,1	3,4	3,3	3,4	3,3
EDV (мл)	125,0	122,8	125,0	122,9	126,0
ESV(мл)	41,0	35,8	47,3	36,17	37,0
SV(мл)	74,0	76,6	77,6	86,5	89,0
МПК/кг	61,1	61,3	59,1	61,3	60,0
W/кг max	5,6*	5,4	–		
W max			428,0*	420,1	419,0

*P<0,05 по критерию хи-квадрат (между подгруппами по видам спорта).

В результате сопоставления преобладающих комбинаций генотипов с основными морфофункциональными характеристиками миокарда у высококвалифицированных мужчин-конькобежцев со стажем занятий спортом от 7 до 12 лет, более высокие значения толщины ЗСЛЖ и максимальных аэробных возможностей (МПК/кг и W/кг max) были выявлены у носителей комбинации DD-GC. У гребцов-академистов более высокие значения толщины ЗСЛЖ, МЖП и максимальных аэробных возможностей были получены у спортсменов с комбинацией ID-GG. (таблица 6).

Таким образом, наиболее эффективным сочетанием для конькобежцев-многоборцев стала комбинация DD-GC (24%), что достоверно отличается от частоты той же самой комбинации в контрольной группе (8,3%, P=0,001); а у гребцов-академистов – ID-GG (55%); в контрольной группе частота комбинации составила 35,4%

Закключение

Адаптационные изменения сердечно-сосудистой системы у спортсменов определяются сложной цепью взаимодействия генетических факторов с экстремальными внешнесредовыми воздействиями. К сожалению, методы молекулярной генетики еще недостаточно используются в практике спорта высших достижений. Проведенное в исследовании выявление взаимосвязи комбинаций генотипов ACE и PPARα с физической деятельностью и их сопоставление с результатами общеклинических исследований (эхокардиографии и эргоспирометрии) позволило оценить вклад выше названных генетических маркеров в развитие физиологической гипертрофии спортивного сердца. Результаты полученного в исследовании распределения генотипов выявили наиболее эффективные сочетания для I/D и

G/C полиморфизмов генов ACE и PPARA среди высококвалифицированных спортсменов: DD-GC – для представителей конькобежного многоборья и ID-GG – для гребцов-академистов. Учитывая обнаруженную во многих исследованиях ассоциацию полиморфизмов генов ACE и PPAR α с типом сердечно-сосудистой деятельности, можно предположить, что комбинации генотипов DD-GC имеет преимущественное значение в видах спорта со смешанным анаэробно-аэробным типом энергообеспечения нагрузок (например – в конькобежном многоборье). Напротив, комбинация ID-GG возможно более благоприятна в видах спорта с преобладанием аэробного энергообеспечения (например, в академической гребле).

Продолжение работ по изучению генетических полиморфизмов и морфо-функциональных характеристик сердечно-сосудистой системы в видах спорта с различными типами энергообеспечения нагрузок позволит выявить информативные генетические маркеры физиологического и патологического ремоделирования «спортивного сердца», выявить группы риска сердечно-сосудистой и, особенно, коронарогенной патологии у спортсменов.

Список литературы

1. Волков Н.И. Биоэнергетика напряженной мышечной деятельности человека и способы повышения работоспособности спортсменов. Автореферат. дисс. докт. биол. наук, М., 1990, 100 с.
2. Гаврилова Е.А. Стрессорная кардиомиопатия у спортсменов (дистрофия миокарда физического перенапряжения). Дисс. доктора мед. наук, С-Пб, 2001, 125 - 200 .
3. Граевская Н.Д., Гончарова Г.А., Калугина Г.Е. Еще раз к проблеме «спортивного сердца». Теория и практика физической культуры, 1997, 4, 2-5.
4. Дегтярёва Е. А. , Линде Е.В., Иде Хасан и др. Подходы к прогнозированию стрессорной кардиомиопатии у юных спортсменов олимпийского резерва и обоснование методов протекции. Международный медицинский журнал, (IMJ) 2002, 6, 521-526.
5. Линде Е.В. Типы адаптации кардио-респираторной системы юных спортсменов циклических видов спорта в максимальных тредмил-тестах. Материалы VII Международного научного конгресса «Современный Олимпийский спорт и спорт для всех». М., Май 2003, 89-90
6. Линде Е.В., Виноградова О.Л., Ахметов И.И. и др. «Спортивное сердце» и генетический полиморфизм. Физкультура в профилактике, лечении и реабилитации, 2006, 4(19), 18-25.
7. Кечкер М.И. Руководство по клинической электрокардиографии. М., Медпром, 2000, 395 с.
8. Меерсон Ф.З. Адаптация, деадаптация и недостаточность сердца. М., 1978, 320-339.
9. Ahmetov I., Astratenkova I., Komkova A., Rogozkin V. PPAR- α intron 7 polymorphism and response to power training. 10th Ann. Congress ECSS, Belgrade, Serbia, Abstract Book, 2005, 213-214.
10. Ahmetov I.I., Linde E.V., Mozhayskaya I.A. et al.. Effects of gene variants on cardiovascular system of athletes. 11th Ann. Congress ECSS, July 5-8, 2006, Lausanne, Switzerland, Book of Abstracts, 2006, 416.
11. Alvarez R, Terrados N, Ortolano R. et al. Genetic variation in the renin- angiotensin system and athletic performance. Eur. J. Appl. Physiol., 2000, 82, 117–20.
12. Braissant O., Fougelle F., Scotto C., et al. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR- α , - β , and - γ in the adult rat. Endocrinology, 1996, 137, 354–366.
13. Costa O., Fraitas J., Puig J. Current perspectives in screening for cardiac diseases which most frequently cause sudden death during the practice of a sports activity. Rev. Port. Cardiol., 1998, 17(3), 273-83.
14. Danser A.H.J., Schalekamp M.A.D.H., Bax V.A, et al. Angiotensin converting enzyme in the human heart: Effect of the deletion/insertion polymorphism. Circulation, 1995, 92, 1387-1388.
15. Devereux RB, Lutas EM, Casale PN. et al. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements. J. Am. Coll. Cardiol., 1984, 4, 1222–30.
16. Flavell D.M., Jamshidi Y., Hawe E., et al. Peroxisome proliferator-activated receptor α gene variants influence progression of coronary atherosclerosis and risk of coronary artery disease. Circulation, 2002, 105, 1440 –1445.
17. Futterman L.G., Myerburg R. Sudden death in athletes: an update. Sports Med., 1998, 26(5), 335.
18. Heine H. Grundheit – Krankheit. Stress. Biol. Med., 1997, 26(5), 503-511
19. Heine H. Grundlagen der Regulationsmedizin. Arztezeitschrift fur Naturheilverfahren, 2000, 41, 82-93
20. Iokl E. Exercise and cardiac death . Sport cardiology. Eds. Zulicht., Venesando A., Bologna, Auto Gaddi., 1980, 233.
21. Jamshidi Y., Montgomery H.E., Hense H-W., et al. Peroxisome proliferator-activated receptor α gene regulates left ventricular growth in response to exercise and hypertension. Circulation, 2002, 105, 950-955.
22. Karjalainen J, Kujala UM, Stolt A. Angiotensinogen gene M235T polymorphism predicts left ventricular hypertrophy in endurance athletes. J. Am. Coll. Cardiol., 1999, 34 (Suppl. 2), 494–9.
23. Kagaya Y., Kanno Y., Takeyama D., et al. Effects of long-term pressure overload on regional myocardial glucose and free fatty acid uptake in rats. A quantitative autoradiographic study. Circulation, 1990, 81, 1353-1361.
24. Longhurst J. et al. Echocardiographic left ventricular masses in distance runners and weight lifters. J. Appl. Physiol., 1980, 48(1), 154-162
25. Mccann G.P., Muir D.F., Hillis Athletic left ventricular hypertrophy: long-term studies are required. Eur. Heart J., 2000, 21, 351-353.
26. Montgomery H., Clarkson P., Dollery C.M., et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training. Circulation, 1997, 96, 741-747.
27. Nadaut S., Soubrier F., Seances C.R. Molecular biology and genetics of ON synthases. Soc. Biol. Fil., 1995, 189, 6, 1025-1038.
28. Nagashima J, Musha H, Takada H. et al. Influence of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on development of athlete's heart. Clin. Cardiol., 2000, 23, 621–4.

29. Northcote R., Ballantine D. Sudden death and sport. Lancet, 1984, 1, 113
30. Noakes T., Rose A., Benjamin J. Sudden death of a champion athlete. Autopsy findings. S. Afr. Med. J., 1984, 66(12), 458-9
31. Noakes T.D. Implication of exercise testing for prediction of athletic performance: a contemporary perspective. Med. Sci. Sport Exerc., 1988, 20, 319-330.
32. Osborne G, Wolfe LA, Buggraf GW. et al. Relationships between cardiac dimensions, anthropometric characteristics and maximal aerobic power (VO₂-max) in young men. Int. J. Sports Med., 1992, 13, 219.
33. Pelliccia A., Maron B. et al. Remodeling of left ventricular hypertrophy in elite athletes after long-term deconditioning. Circulation, 2005, 105, 944-949.
34. Pelliccia A., Maron B. Athletes heart electrocardiogram mimicking hypertrophic cardiomyopathy. Curr. Cardiol. Rep., 2001, 3 (2), 147-51
35. Pfeffer M.A., Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. Circulation, 1990, 81, 116-172
36. Raschka C., Parzeller M., Kind M. Organ pathology causing sudden death in athletes. Interna studi of autopsies (Germany, Austria, Switzerland). Med. Klin., 1999, 94(9), 473-7
37. Rankinen T, Wolfarth B, Simoneau JA. et al. No association between the angiotensin-converting enzyme ID polymorphism and elite endurance athlete status. J. Appl. Physiol., 2000, 88, 1571-5.
38. Rost R. The athlete's heart. Cardiol. Clin., 1997, (Suppl. 3), 493-512.
39. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F., et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-1-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. J. Clin. Invest., 1990, 86, 1343-1346.
40. Rigat B., Hubert C., Corvol P, Soubrier F. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). Nucleic Acids Res., 1992, 20, 433.
41. Spataro A., Pelliccia A. et al. Extreme cardiac hypertrophy in athletes. Morphological and functional echographic study. G. Ital. Cardiol., 1988, 18(3), . 171-80.
42. Serra-Grima R., Estorch M. et al. Marked ventricular repolarization abnormalities in highly trained athletes electrocardiograms: clinical and prognostic implication. J. Am. Coll. Cardiol., 2000, 36(4), 1310-6
43. Sharp NC., Koutedakis Y. Sport and the overtraining syndrome: Immunological aspect. Br. Med. Bull., 1992, 48(3), 518-33.
44. Tabib A., Miras A., Taniere P, Loire R. Undetected cardiac lesions cause unexpected sudden cardiac death during occasional sport activity. A report of cases. Eur. Heart J., 1999, 20(12), 900-3
45. Urhausen A., Kindermann W. Sudden cardiac death in sports. Ther. Umsch., 1998, 55(4), 229-34.
46. Wei S., Chow L.T., Shum I.O. et al. Left and right ventricular collagen type I/III ratios and remodeling postmyocardial infarction. J. Card. Fail., 1999, 5, 117-26.

Протоколы заседания Московского Научного Общества Кардиоангиологии

Протокол №1

Заседания Московского Научного Общества Кардиоангиологии от 2.11.05г.

Вступительное слово Председателя Общества, главного кардиолога ДЗ, профессора Д.Г. Иоселиани, определил цели и задачи нового общества. Ознакомил присутствующих с составом правления Общества:

Председатели: Д.Г. Иоселиани, Г.П. Арутюнов, Т. Зили-Торок

Тема заседания: «Современные принципы диагностики и лечения некоторых нарушений ритма сердца»

Были заслушаны доклады:

1. И.Г. Фомина «Новое в диагностике и медикаментозном лечении мерцательной аритмии».
2. А. Ш. Ревивили «Современный подход к немедикаментозному лечению фибрилляции предсердий».
3. Тамаш Зили-Торок (Венгрия). «Вживляемые кардиовертеры- дефибрилляторы и их роль в предупреждении «внезапной» смерти».
4. Вопросы к докладчикам и обсуждение

Присутствовало 241 человек.

Секретарь МНОК

Н.А. Лонская

Протокол №2

Заседания Московского Научного Общества Кардиоангиологии от 17.03.06г.

Председатели: Д.Г. Иоселиани, М.Я. Руда, Й. Людвиг

Тема заседания: «Современные принципы диагностики и лечения острого инфаркта миокарда».

Были заслушаны доклады:

1. Д.Г. Иоселиани. «Возможные пути совершенствования лечения острого инфаркта миокарда».
2. М.Я. Руда. «Медикаментозная терапия острого инфаркта миокарда».
3. Й. Людвиг (Германия). «Эндоваскулярные методы лечения острого инфаркта миокарда».
4. Вопросы к докладчикам и обсуждение

Присутствовало 257 человек.

Секретарь МНОК

Н.А. Лонская

Протокол №3

Заседания Московского Научного Общества Кардиоангиологии от 09.06.06г.

Председатели: Д.Г. Иоселиани, Э. Де Мария, Г.П. Арутюнов

Тема заседания: «Диагностические возможности в кардиологии».

Были заслушаны доклады:

1. Энтони Де Мария (США). «Возможности оценки состояния коронарных артерий левого желудочка по данным контрастной миокардиальной ЭХОКГ».
2. Информационные сообщения по вопросам современной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний.
3. Вопросы к докладчикам и обсуждение

Присутствовало 228 человек.

Секретарь МНОК

Н.А. Лонская

Протокол №4

Заседания Московского Научного Общества Кардиоангиологии, посвященного 10-летию Московского научно-практического Центра интервенционной кардиоангиологии от 27.10.06г.

1 часть. Председатели: Д.Г. Иоселиани, В.В. Кухарчук, З.А. Кавтеладзе

Были заслушаны доклады:

1. Д.Г. Иоселиани. «Результаты деятельности Центра кардиоангиологии за 10 лет».
2. С.А. Абугов. «Покрытые стенты: настоящее и будущее».
3. В.В. Кухарчук. «Коррекция нарушений липидного обмена как важный фактор вторичной профилактики атеросклероза».
4. А.Г. Колединский. «Ограничивает ли реперфузионное повреждение кардиомиоцитов внутрикоронарное введение метаболических цитопротекторов в остром периоде инфаркта миокарда?»
5. Б.И. Долгушин. «Диагностическая и лечебная интервенционная радиология в онкологии».
6. З.А. Кавтеладзе. «Эндоваскулярное лечение аневризм брюшной и грудной аорты».

2 часть. Председатели: Г.П. Арутюнов, А.В. Араблинский

Были заслушаны доклады:

7. Г.П. Арутюнов. «Воспаление в остром периоде инфаркта миокарда и при остром коронарном синдроме».
8. В.И. Маколкин. «Возможности профилактики рестенозов у пациентов с АГ после ангиопластики».
9. И.В. Исаева. «Современные подходы к лечению сочетанного поражения коронарного и каротидного бассейнов».
10. В.А. Иванов. «Эндоваскулярное лечение поражений ствола левой коронарной артерии».
11. С.Н. Терещенко. «Современные рекомендации по диагностике и лечению острой сердечной недостаточности».
12. Вопросы к докладчикам и обсуждение

Присутствовало 275 человек.

Секретарь МНОК

Н.А. Лонская

1. Йозеф Машура (Словакия) Эндоваскулярная коррекция врожденных патологических сообщений между камерами сердца окклюдерами системы Amplatzer.
2. Т.А. Мельникова (фармацевтическая компания «Фармстандарт») Информационное сообщение по вопросам современной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний.
3. Вопросы к докладчикам и обсуждение

Присутствовали: 284 человека.

Секретарь МНОК

Н.А. Лонская

Протокол №5

Заседания Московского Научного Общества
Кардиоангиологии
от 6.04.07г.

Председатели: Д.Г. Иоселиани, К. Нинабер, И.В. Исаева

Тема заседания: «Диагностика, клиника, методы лечения расслаивающей аневризмы грудного отдела аорты».

Были заслушаны доклады:

1. К. Нинабер (Германия). Принципы эндоваскулярного лечения заболеваний грудной аорты: диагностика, анализ данных, технические приемы.
2. И.В.Исаева. Клиника и диагностика расслаивающей аневризмы грудного отдела аорты.
3. Информационные сообщения по вопросам современной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний.
4. Вопросы к докладчикам и обсуждение

Присутствовал 121 человек.

Секретарь МНОК

Н.А. Лонская

Протокол №6

Заседания Московского Научного Общества
Кардиоангиологии
от 27.06.07г.

Председатели: Д.Г. Иоселиани, Й. Машура, С.П. Семитко

Тема заседания: «Новые методы эндоваскулярного лечения патологических межпредсердных сообщений в сердце».

Были заслушаны доклады: