

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е. Н. Мешалкина»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

---

*На правах рукописи*

Обединский Антон Андреевич

**Клиническая значимость фармакологического  
стресс-теста в условиях магнитно-резонансной  
томографии при эндоваскулярной реканализации  
хронической окклюзии правой коронарной артерии у  
больных ИБС**

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук  
по специальности

14.01.05-кардиология

Научный руководитель:  
д.м.н., профессор Покушалов Е.А.

Новосибирск 2016 г.

<b>СОДЕРЖАНИЕ</b>	
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	5
<b>ГЛАВА 1. ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ПРИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ДЛЯ ОБОСНОВАНИЯ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ОККЛЮЗИЯМИ ПРАВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ.....</b>	10
1.1 ХРОНИЧЕСКИЕ ОККЛЮЗИИ (ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА) .....	10
1.2 ХРОНИЧЕСКИЕ ОККЛЮЗИИ ПРАВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ (АНАТОМИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ) .....	13
1.3 СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ВЕРИФИКАЦИИ ИШЕМИИ МИОКАРДА.....	15
1.4 ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ПЕРФУЗИИ МИОКАРДА ПОСРЕДСТВОМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ С КОНТРАСТИРОВАНИЕМ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ СТРЕСС-НАГРУЗКОЙ.....	18
1.5 ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ РЕКАНАЛИЗАЦИИ ХОКА (ДАННЫЕ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ).....	21
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	25
2.1 ОБЩАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ.....	25
2.1.1 <i>Последовательность событий и методология исследования.....</i>	25
2.1.2 <i>Критерии включения и исключения.....</i>	26
2.1.3 <i>Рандомизация.....</i>	26

2.1.4. Дизайн исследования .....	27
2.1.5 Общая клиническая характеристика больных .....	29
2.1.6 Ангиографическая характеристика больных .....	31
2.1.7 Консервативная терапия .....	32
2.2 МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	33
2.2.1 Клинические методы .....	33
2.2.2 Лабораторные методы .....	36
2.2.3 Инструментальные методы .....	36
2.3 МЕТОДИКИ СТЕНТИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ОККЛЮЗИЙ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ .....	38
2.4 МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ СЕРДЦА С КОНТРАСТИРОВАНИЕМ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ СТРЕСС- НАГРУЗКОЙ .....	39
2.5 МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА .....	43
<b>ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОККЛЮЗИИ ПРАВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ НА ПЕРФУЗИЮ МИОКАРДА ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ С ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМ СТРЕСС- ТЕСТОМ .....</b>	45
3.1 ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ПЕРФУЗИИ МИОКАРДА ПО СЕГМЕНТАМ НА ЭТАПАХ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППАХ .....	45
3.2 ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ПЕРФУЗИИ МИОКАРДА В РУБЦОВОЙ ТКАНИ ПО СЕГМЕНТАМ НА ЭТАПАХ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППАХ .....	56

<b>ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ ПРОЦЕДУРЫ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОККЛЮЗИИ ПРАВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ В БЛИЖАЙШЕМ И ОТДАЛЕННОМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ.....</b>	64
4.1 МЕЖГРУППОВОЙ СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НА ЭТАПАХ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	64
4.1.1 <i>Динамика функциональных показателей ЛЖ.</i> .....	64
4.1.2 <i>Влияние ЧКВ при ХО ПКА на клинические характеристики и результаты стресс-МРТ на этапах исследования.....</i>	65
4.1.3 <i>Предикторная зависимость результатов стресс-МРТ с результатами теста 6-минутной ходьбы.....</i>	74
4.2 АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ И ЧАСТОТА ОСЛОЖНЕНИЙ.....	77
<b>ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ</b>	
.....	80
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	91
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	92
<b>Публикации, содержащие основные научные результаты диссертации.....</b>	93
<b>Список терминологических сокращений и условных обозначений.....</b>	94
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	95

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

В современной клинической практике эндоваскулярные методы являются одними из приоритетных в лечении больных ИБС. Из них особое место занимает проблема реканализации ХОКА. По итогам различных исследований, успех от данного вмешательства достигает от 47 до 80 % (в среднем 67%) [Stone G.W., 2005]. Однако до сих пор остается открытым вопрос о целесообразности выполнения ЧКВ при данной патологии. С одной стороны, по результатам множества клинических исследований, ангиопластика и стентирование ХОКА в поздние сроки может улучшить исходы заболевания и повысить КЖ пациентов (TOSCA, FACTOR, TOAST-GISE и др.). С другой стороны есть мнение, что ангиопластика при ХОКА не снижает частоту повторных инфарктов, летальность, и не влияет на регресс сердечной недостаточности в сравнении с ОМТ (исследования TOAT, ОАТ и др.). Также доказано, что в большинстве случаев ХОКА ассоциируется с наличием ПИКС в заинтересованном бассейне кровоснабжения [DeWood M.A., 1980], что ставит под сомнение эффективность реперфузии "не живой" ткани миокарда (Olivari Z, 2003). В то же время не стоит забывать о возможности развития интраоперационных осложнений при проведении данной, довольно трудоемкой и длительной по времени процедуры, которая способна ухудшить состояние пациента [Suero G.A., 2001].

Особое место в проблематике ХОКА занимает вопрос реканализации ХО ПКА и всегда является предметом дискуссии. Поскольку проведение КШ при изолированном поражении ПКА не считается методом выбора, учитывая большой объем вмешательства, высокий риск осложнений при открытой стернотомии и техническую сложность манипуляции через минидоступ, ввиду анатомического расположения ПКА, эта патология в большинстве случаев является приоритетом консервативной терапии или интервенционного вмешательства. В доступной научной литературе данные относительно целесообразности выбора той или иной стратегии в лечении пациентов с изолированным поражением ПКА носят крайне ограниченный характер.

Согласно современным рекомендациям, помимо технических, клинических и ангиографических аспектов, перед попыткой эндоваскулярного лечения ХОКА, целесообразно учитывать результаты неинвазивных нагрузочных тестов для определения жизнеспособности и перфузии миокарда в заинтересованном бассейне кровоснабжения [He Z.X., 2001]. Для этой цели в настоящее время на вооружении у клиницистов имеются следующие основные методики: стресс-ЭХО КГ, ОФЭКТ, ПЭТ и МРТ. Каждый из указанных методов имеет свои достоинства и недостатки. Крупное исследование CE-MARC доказало, что стресс-МРТ обладает высокой чувствительностью и специфичностью в верификации ишемии миокарда [Greenwood J.P., 2013]. Представляет интерес изучить информативность МРТ-метода с аденоzinовым стресс-тестом по общепринятым протоколу его введения (Verani M.S., 1990) для оценки эффективности эндоваскулярного лечения больных с ХО ПКА.

### **Цель исследования**

Изучить динамику перфузии миокарда методом МРТ с аденоzinовым стресс-тестом в бассейне кровоснабжения окклюзированной правой коронарной артерии для обоснования эффективности эндоваскулярного лечения.

### **Задачи исследования**

**1.** Изучить перфузию миокарда по данным стресс-МРТ у пациентов с хронической окклюзией правой коронарной артерии в группе чрескожного коронарного вмешательства и оптимальной медикаментозной терапии (**первичная конечная точка**).

**2.** Исследовать влияние коронарного стентирования хронической окклюзии правой коронарной артерии на перфузию рубцовой ткани в заинтересованном бассейне кровоснабжения по данным стресс-МРТ (**вторичная конечная точка**).

**3.** Оценить эффективность влияния процедуры чрескожного коронарного вмешательства при хронической окклюзии правой коронарной

артерии на клинический статус пациентов в послеоперационном периоде (вторичная конечная точка).

**4.** Дать оценку безопасности методике коронарного стентирования в сравнении с оптимальной медикаментозной терапией у пациентов с наличием хронической окклюзии правой коронарной артерии (*ИМ в бассейне ПКА, повторная реваскуляризация бассейна ПКА, смерть от сердечно-сосудистой причины, количество осложнений при проведении ЧКВ на ПКА*) (вторичная конечная точка).

### **Научная новизна**

Впервые выполнено рандомизированное клиническое исследование по применению метода МРТ сердца с фармакологической стресс-нагрузкой для оценки эффективности эндоваскулярной реканализации хронических окклюзий коронарных артерий.

Показано, что коронарное стентирование хронической окклюзии правой коронарной артерии в раннем послеоперационном периоде достоверно снижает риск ишемии миокарда по данным МРТ с фармакологическим стресс-тестом в сравнении с оптимальной медикаментозной терапией.

Впервые проведено рандомизированное клиническое исследование относительно применения МРТ сердца с аденоzinовым стресс-тестом для определения нарушения перфузии в зоне постинфарктного рубца до и после реканализации хронической окклюзии коронарной артерии.

Доказано, что коронарное стентирование хронической окклюзии правой коронарной артерии достоверно улучшает перфузию миокарда в сегментах с рубцовыми изменениями по данным МРТ с фармакологическим стресс-тестом в раннем послеоперационном периоде, в сравнении с оптимальной медикаментозной терапией.

Впервые проведен анализ предикторных свойств методики стресс-МРТ в определении изменения показателей клинического статуса пациентов, подвергаемых эндоваскулярной реканализации хронической окклюзии коронарной артерии.

Установлено, что снижение количества сегментов миокарда с наличием дефекта перфузии, по данным стресс-МРТ, является предиктором улучшения показателей клинического статуса пациентов подвергаемых коронарному стентированию хронической окклюзии правой коронарной артерии.

### **Практическая значимость работы и внедрение результатов в практику**

Данное исследование доказывает, что метод МРТ с фармакологическим стресс-тестом играет значимую практическую роль. Для определения показаний и оценке эффективности реканализации ХО ПКА целесообразно учитывать данные метода МРТ с аденоzinовым стресс-тестом, позволяющим наиболее достоверно оценить состояние перфузии миокарда заинтересованного сосудистого бассейна.

### **Достоверность выводов и рекомендаций**

Достаточная мощность исследования (80%) и высокий методический уровень выполненной работы свидетельствуют о достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

### **Личный вклад автора в получении новых научных результатов данного исследования**

При выполнении работы автор лично: принимал участие в отборе, обследовании и проведении фармакологического стресс-теста в условиях МРТ у всех пациентов. Кроме того, автор лично проводил наблюдение и обследование пациентов в послеоперационном периоде, вел необходимую электронную документацию, провел анализ и интерпретацию полученных результатов, опубликовал основные положения, выводы диссертации и практические рекомендации.

### **Объем и структура диссертации**

Работа состоит из введения, литературного обзора, описания материала, методов, 2-х глав собственного материала и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Диссертация изложена на 106 страницах машинописного текста и содержит 11 таблиц и 29 рисунков.

Указатель использованной литературы содержит перечень из 8 отечественных и 90 зарубежных авторов.

### **На защиту выносятся следующие положения**

**1.** Коронарное стентирование при хронической окклюзии правой коронарной артерии достоверно снижает количество сегментов с наличием стресс-дефекта перфузии по данным МРТ с фармакологическим стресс-тестом в сравнении с оптимальной медикаментозной терапией.

**2.** Коронарное стентирование при хронической окклюзии правой коронарной артерии достоверно улучшает перфузию миокарда в сегментах с рубцовыми изменениями по данным МРТ с фармакологическим стресс-тестом.

**3.** Коронарное стентирование при хронической окклюзии правой коронарной артерии, в раннем и отдаленном послеоперационном периодах, достоверно улучшает качество жизни и клинический статус пациентов в сравнении с оптимальной медикаментозной терапией.

**4.** Результаты МРТ с фармакологическим стресс-тестом являются предиктором улучшения показателей клинического статуса пациентов (тест 6-минутной ходьбы), подвергаемых коронарному стентированию хронической окклюзии правой коронарной артерии.

**ГЛАВА 1. ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО  
ТЕСТИРОВАНИЯ ПРИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ  
ДЛЯ ОБОСНОВАНИЯ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО  
ВМЕШАТЕЛЬСТВА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ  
ОККЛЮЗИЯМИ ПРАВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ**  
**(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

**1.1 ХРОНИЧЕСКИЕ ОККЛЮЗИИ (ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА)**

К ХОКА относят окклюзии, существующие более 3 месяцев и отсутствующим антеградным кровотоком (TIMI 0) [1]. Давность ХОКА устанавливается по дате перенесенного ИМ в зоне кровоснабжения соответствующего сосудистого бассейна, либо по дате впервые проведенной КГ при которой была диагностирована ХОКА [2].

Статистические данные свидетельствуют, что в 20-30% случаев у больных ИБС при проведении селективной КГ определяется как минимум одна окклюзированная артерия [3]. Согласно данным Кристоферсона и соавт. у 25% пациентов, подверженных ЧКВ, встречаются ХОКА, а у пациентов с выраженной клинической симптоматикой ИБС в 52% случаев. Истинная распространенность ХОКА неизвестна, так как определенный процент пациентов не имеют клинической симптоматики ИБС, либо симптомы их незначительны, в связи с чем КГ у этой категории больных не проводилась [4,5].

Согласно данным DeWood M.A. и соавт. пациенты, которые не получали реперфузионную терапию окклюзия инфаркт-связанной артерии определялась в 87% случаев в течение 4 часов, в 65% случаев в течение 12 – 24 часов, в 53% случаев в течение 15 дней и в 45% случаев в течение 1 месяца после ИМ [6]. Результаты G. Veen и соавт. свидетельствуют, что у пациентов после проведенной тромболитической терапии, не подверженных ЧКВ, окклюзии инфаркт-связанной артерии определялись в 30% случаев в течение 3-6 месяцев после ИМ [7].

Существует два основных патофизиологических механизма приводящих к окклюзии КА. Во первых- это острый тромбоз КА на месте

нестабильной атеросклеротической бляшки, моментально приводящий к развитию ОИМ и необратимым повреждениям миокарда в зоне кровоснабжения ХОКА. В другом случае - это постепенно прогрессирующее сужение в месте длительно существующего значимого стеноза, не всегда приводящего к развитию ИМ [8]. В результате формируется коллатеральная сеть, и обструкция коронарной артерии может не сопровождаться очаговым поражением сердца [9].

ХОКА в большинстве случаев ассоциируются с наличием ПИКС в заинтересованном бассейне кровоснабжения [6], что ставит под сомнение эффективность реперфузии "не живой" ткани миокарда [4]. Однако, используя технологии молекулярной и клеточной биологии, доказано, что постинфарктный рубец состоит из фенотипически трансформированных фибробластоподобных клеток, называемых миофибробластами [10]. Эти клетки питаются посредством неососудов и находятся в месте зоны инфаркта миокарда. Постинфарктный рубец представляет собой динамически активную ткань: вакуляризованную и метаболически способную сокращаться [11]. Развитие обратимой миокардиальной дисфункции, после успешной реканализации, принято называть "гибернирующим миокардом" [12]. Гибернация миокарда - это защитный механизм, с помощью которого оказывается возможным частично восстановить сократительную функцию в области повреждения [13]. Опыты на крысах показали, что при микроскопическом исследовании сердца, в определенном проценте случаев, имеют место небольшие островки живого миокарда в зоне ПИКС. Эти участки способствуют сохранению формы и объема ЛЖ [14].

Гистологически ХОКА представляет собой остатки атеросклеротической бляшки и фиброзно-кальцинированной ткани в сочетании с тромботическими массами, имеет слоистую структуру. Фиброзная ткань, как правило, локализируется по обеим границам окклюзии. Окклюзия давностью до 3 месяцев богата липидами и имеет "мягкую" структуру. При существовании окклюзии более трех месяцев патоморфология пораженного участка изменяется, происходит прорастание фиброзной ткани в середину окклюзированного участка, при этом в структуре окклюзии преобладают выраженный кальциноз и плотные фиброзные

включения. Обычно этот процесс происходит у 85% больных в течении первого года после окклюзии артерии. [15]. Гистологическое исследование ХОКА необходимо для разработки технических подходов реканализации. В исследовании проведенном T. Suzuki и соавт., было показано, что окклюзии давностью 3 – 12 месяцев не отличаются по вероятности успешной реканализации от существующих много лет [16].

Эндоваскулярная реканализация ХОКА является одной из технически самых сложных процедур в интервенционной кардиологии в связи с высокой вероятностью безуспешного вмешательства [17,18]. Процент успешных реканализаций ХОКА в крупных специализированных центрах возрос до 90%, учитывая развитие новых технологий, накопленного опыта и активной научной деятельности в этой сфере [19]. На сегодняшний день активно внедряются в практику различные оригинальные методики по реканализации ХОКА, наиболее остро перед клиницистами стоят задачи связанные с обоснованием ретроградного метода при реканализации ХОКА у пациентов после неэффективной попытки реканализации антеградным путем [20].

ХОКА- это одна из тех ситуаций, когда необходимо соблюсти баланс между манипуляционными и клиническими сторонами проблемы. Причинами безуспешности ЧКВ при ХОКА могут являться: протяженность окклюзии более 15 мм; длительность существования окклюзии более 3 месяцев; наличие выраженной кальцификации; устьевое поражение; отхождение боковых ветвей от зоны окклюзии; плохая визуализация дистальных отделов артерии и наличие bridge- коллатералей [21]. Доказано, что вероятность возникновения таких осложнений как дисекция и перфорация при ЧКВ на ХОКА значительно выше у пациентов в случае безуспешности процедуры [22]. Однако, по данным P. Monteiro и других авторов, в последнее время значительно увеличилась доля успешных вмешательств при ХОКА, вероятность успеха ангиопластики возросла с 51,4% в 2001 году до 77,1% в 2007 [23]. Интересные данные были получены J. A. Suero и соавт. (2001). Ретроспективный анализ 2007 пациентов, которым была выполнена ангиопластика при ХОКА продемонстрировал, что осложнения процедуры были следующими: ИМ с зубцом Q – 0,5%; ИМ без зубца Q – 1,9%; необходимость в экстренном коронарном шунтировании –

0,7%; диссекция коронарной артерии – 17,8%; смерть – 1,3% [22]. В работе R. Mehran и соавт. (2011), отмечено, что осложнения чаще встречаются у пациентов с безуспешными попытками ангиопластики. По этим данным перфорации коронарных артерий возникали у 1,7% больных с успешной ЧКВ и у 7,4% пациентов с безуспешной ангиопластикой [24]. Исследование G.W. Stone и соавт. подтвердило тот факт, что имплантация стента в зону окклюзированной артерии сопровождается высокой вероятностью возникновения рестенозов, которые возникали в 12% случаев после ЧКВ. А трехлетняя частота возникновения ИМ в связи с тромбозом стента оказалась выше частоты спонтанных инфарктов [25].

## 1.2 ХРОНИЧЕСКИЕ ОККЛЮЗИИ ПРАВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ (АНАТОМИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ)

Статистически доказано, что наиболее часто выявляются окклюзии ПКА, из них проксимальная окклюзия в 30,4 %, дистальная в 16 % от всех ХОКА [26]. С возрастом частота встречаемости ХО ПКА увеличивается: в возрасте до 65 лет частота встречаемости ХО ПКА составляет-18,2%, от 65-79 лет - 21,3 %, в возрасте более 80 лет- в 22,8% случаев [27]. Анатомически ПКА кровоснабжает правый желудочек, заднюю часть межжелудочковой перегородки, нижнедиафрагмальную стенку левого желудочка, частично-заднедиафрагмальные отделы [28]. ПКА кровоснабжает около 30 % объема миокарда, в свою очередь ПНА перфузирует большую часть объема миокарда-40-50%, а ОА наименьшую часть- примерно 20%, соответственно [29].

Анатомические особенности, а также объем миокарда, перфузируемый ПКА, определяют особенности клинической картины и тактику ведения больных с ХО ПКА.

Большая часть пациентов с наличием ХО ПКА имеют перенесенный нижний ИМ в анамнезе. [30]. При нарушении кровообращения в бассейне ПКА, может развиться заднедиафрагмальный (при поражении проксимальных отделов ПКА) или заднебазальный инфаркт миокарда (при окклюзии дистальных отделов ПКА), инфаркт правого желудочка встречается очень редко [31]. Однако, в 14% случаев ПИКС у данной

категории больных отсутствует, это было доказано группой исследователей под руководством Jin-Ho Choi (2013) [8].

ПИКС при ХО ПКА распространяется преимущественно по нижней стенке ЛЖ и в меньшей степени оказывается на сократительной способности ЛЖ, в отличии от ХО ПНА, где в патологический процесс вовлекается передняя стенка ЛЖ, что определяется значительным снижением глобальной систолической функции левого желудочка (ЛЖ), более высоким риском летальности, развитием терминальной сердечной недостаточности, частым формированием аневризмы ЛЖ и высокой вероятностью возникновения жизнеугрожающих нарушений ритма [32].

В доступной научной литературе данные относительно целесообразности выбора стратегии в пользу оперативного лечения либо ОМТ, в лечении пациентов с ХОКА, носят крайне ограниченный характер. Особое место в проблематике ХОКА занимает вопрос реканализации ХО ПКА и всегда является предметом дискуссии.

КШ с применением срединной стернотомии при изолированном поражении ПКА предпринимается крайне редко, учитывая большой объем, при сомнительной пользе, вмешательства и высокий риск интра- и периоперационных осложнений. КШ с применением мини-доступа, учитывая анатомическое расположение ПКА, представляет собой высокую техническую сложность, поэтому эта патология в большинстве случаев становится приоритетом интервенционных технологий либо ОМТ.

Существует зависимость между состоянием миокарда в зоне окклюзированной артерии и показаниями к выполнению реканализации при ХОКА. Согласно рекомендациям АНА [33], помимо технических, клинических и ангиографических аспектов, перед попыткой хирургического лечения ХОКА, целесообразно учитывать результаты неинвазивных нагрузочных стресс-тестов для определения жизнеспособности и перфузии миокарда в заинтересованном бассейне кровоснабжения [34]. Реканализация при однососудистом поражении (кроме проксимального отдела ПНА и СЛКА) считается оправданной при доказанной ишемии, в бассейне кровоснабжения пораженной артерии, 10% и более объема миокарда [35,36]. Для этой цели в современной клинической практике имеются следующие

основные методы неинвазивной верификации ишемии миокарда: стресс-ЭХО КГ, ОФЭКТ, ПЭТ и МРТ.

### 1.3 СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ВЕРИФИКАЦИИ ИШЕМИИ МИОКАРДА

#### **Стресс-эхокардиография**

Стресс-ЭХО КГ считается наиболее доступным методом исследования функциональной способности миокарда, широко используется в современной мировой практике. Преимуществами метода является высокая чувствительность и специфичность, низкая стоимость, отсутствие ионизирующего излучения, простота выполнения [37]. Диагностическим критерием ишемии является возникновение транзиторных нарушений регионарной сократительной функции на фоне нагрузки, также возможно активировать гибернирующий миокард сохранивший жизнеспособность. Нагрузочная проба при стресс-ЭХО может проводиться посредством физической нагрузки, чреспищеводной стимуляции, а также с помощью фармакологического воздействия (катехоламины, вазодилататоры). Последние технические усовершенствования связаны с использование контрастных веществ, которые облегчают регистрацию региональных нарушений движения стенок и перфузии миокарда [38]. Чувствительность и специфичность метода достаточно высокая и составляет 84 – 86% [39]. Однако, недостатками метода считается субъективная визуальная оценка, невозможность визуализации на фоне эмфиземы легких, ожирения, а также полукаличественная оценка кинетики миокарда [40]. Существуют исследования подтверждающие сопоставимость методов стресс-ЭХО и ОФЭКТ. Так в работе проведенной Perrone-Filardi P. и соавт. отмечается восстановление функции ЛЖ после реваскуляризации миокарда составило 88% по данным стресс-ЭХО и 51% по ОФЭКТ, но отрицательная предсказательная ценность при восстановлении регионарной функции акинетических сегментов ЛЖ выше у ОФЭКТ-100% и 76% соответственно. Из 155 акинетических сегментов ЛЖ 119 (76,7%) оказались жизнеспособными при исследовании с помощью ОФЭКТ и только 22% из них показали резерв сократимости при стресс-ЭХО. В оценке

жизнесспособности 67 (43%) акинетических сегментов отмечалось совпадение результатов двух исследований [41].

### **Однофотонная эмиссионная томография миокарда**

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) на сегодняшний день позиционируется как "золотой стандарт" в оценке ишемии миокарда [42] в определении перфузии и жизнеспособности миокарда. Метод основан на принципе введения в организм пациента радиофармпрепараторов (изотопов таллия 201 или технеция 99), тропных к неповрежденным кардиомиоцитам. Введение РФП проводится в два этапа: в состоянии покоя и на фоне нагрузки. В качестве нагрузочной пробы может использоваться велоэргометрия либо введение вазодилататоров (аденозин, дипиридомол). В дальнейшем, через 30-45 минут после введения РФП, проводится ОФЭКТ миокарда. В результате исследования, посредством качественного и количественного анализа срезов, полярных карт и трехмерных реконструкций (в том числе 3D в реальном масштабе времени) происходит оценка перфузии и сократительной способности миокарда. В дальнейшем проводится диагностика преходящей ишемии, обусловленной поражением КА, наличия гибернированного и жизнеспособного миокарда [43]. Чувствительность и специфичность ОФЭКТ с физической нагрузкой составляет 87% и 73%, а с использованием аденоцина 89% и 77% [44]. Недостатками метода являются: низкое пространственное разрешение, длительное время исследования (два дня), значительная лучевая нагрузка [45], низкая чувствительность при субэндокардиальных изменениях [46]. Специфичность метода также снижается вследствие накопления радиофармпрепарата тканями молочных желез у женщин и диафрагмой у мужчин [47;48]. Существуют исследования, подтверждающие, что чувствительность и специфичность ОФЭКТ сопоставимы с показателями инвазивной КГ и составляют 85-90% и 70-75%, соответственно [49].

В исследовании Z. X. He и соавт. (2001) проводилась оценка перфузии миокарда у пациентов при наличии ХОКА с помощью ОФЭКТ. В результате у 83% пациентов были выявлены признаки преходящей ишемии. [34]. В работе D. M. Safley и соавт. (2011) оценивалась динамика изменения

перфузии по данным ОФЭКТ и ХОКА. В итоге у 53,5% пациентов было продемонстрировано уменьшение зоны преходящей ишемии более чем на 12,5 %. [50].

### **Позитронно-эмиссионная томография миокарда**

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) в современной практике считается одним из самых популярных методов количественной характеристики коронарной перфузии и метаболизма миокарда в изучаемом сегменте ЛЖ. Превосходство ПЭТ над другими методами объясняется уникальной способностью радионуклидов, эмитирующих позитронное излучение, включаться в молекулы, участвующие в биохимических обменных процессах миокарда [51]. При этом ПЭТ-камера регистрирует распределение радионуклидов в тканях и количественные характеристики их метаболической активности. В результате можно оценить перфузию миокарда, потребление глюкозы и кислорода миоцитами, оксигенацию и метаболизм жирных кислот, а также глобальную и сегментарную сократительную способность. Таким образом, с помощью ПЭТ возможно оценить процессы в миокарде, которые не поддаются исследованию с помощью других не инвазивных методов. Преимущества перед ОФЭКТ заключаются с возможностями оценки миокардиального кровотока и коронарного резерва, а также более высоким разрешением изображений и меньшей радиационной нагрузкой [52]. Для оценки перфузии обычно используют  $^{15}\text{O}$ -воду,  $^{13}\text{N}$ -аммиак и рубидий-82 ( $^{82}\text{Rb}$ ). Чувствительность метода составляет - 91%; специфичность- 89% [53]. Недостатком метода является тот факт, что РФП для ПЭТ должны производиться на циклотроне и имеют короткий период полураспада, также стоимость камеры для ПЭТ очень высока, что ограничивает возможности рутинного использования данного метода. В современной медицинской мировой практике установку и обслуживание ПЭТ могут позволить себе только крупные специализированные центры.

### **Гибридные методики**

Гибридные методы - это комбинированное использование КТ-коронарографии и ОФЭКТ (либо ПЭТ). В результате представляется возможным оценить нарушение перфузии миокарда и значимость стеноза КА в заинтересованном бассейне кровоснабжения, что позволяет определить показания к реваскуляризации симптом-связанной артерии [54]. Метод обладает самой высокой чувствительностью и специфичностью из всех существующих, и соответствует 90% и 98% соответственно [55].

### **Оценка фракционного резерва кровотока**

Оценка ФРК выполняется при проведении инвазивной КГ. В основе методики лежит измерение артериального давления в КА до и после стеноза, тем самым представляется возможность оценить его гемодинамическую значимость. Доказано, что значение ФРК коррелирует с данными ОФЭКТ и стресс-ЭХО КГ [56].

В исследовании FAME (2009) проведено сравнение двух подходов к обоснованию ЧКВ у пациентов с многососудистым поражением КА. В первом случае реваскуляризация выполнялась на основе визуальной оценки КГ, во втором учитывались данные ФРК. В итоге, в группе, где проводилось ФРК, количество эндоваскулярных вмешательств было значительно меньше ( $1,9 \pm 1,3$  против  $2,7 \pm 1,2$ ). [57]. Безопасность отказа от реваскуляризации незначимых по данным ФРК стенозов была доказана в исследовании DEFER (2007). Риск ИМ при 5-летнем наблюдении у данной категории больных составил менее 1% в год [58].

## **1.4 ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ПЕРФУЗИИ МИОКАРДА ПОСРЕДСТВОМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ С КОНТРАСТИРОВАНИЕМ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ СТРЕСС-НАГРУЗКОЙ**

МРТ сердца играет большую роль в диагностике ИБС. Интерес к этому типу исследования непрерывно растет, что подтверждается большим количеством научных работ и новых публикаций в этой области. С помощью МР-диагностики сердца, возможно, абсолютно точно оценить глобальную и региональную сократительную функцию левого желудочка, верифицировать

ишемию миокарда и рубцовую ткань. Это не инвазивный метод, имеющий высокую разрешающую способность, в котором все эти параметры, возможно, определить за один сеанс визуализации. Преимуществом метода является использование относительно безопасного контрастного вещества (гадолиния) и отсутствие ионизирующего излучения [59]. Относительным недостатком стресс-МРТ является его высокая стоимость и продолжительность исследования. Чувствительность и специфичность стресс-МРТ по данным мета-анализа K.R. Nandalur et al., (2007) составляет 83 и 86% соответственно [60]. МРТ сердца является достаточно перспективной методикой для выявления дефектов перфузии миокарда. С этой целью используется фармакологическая проба с аденоzinом (АТФ). Впервые для этих целей аденоzin (АТФ) был применен в радионуклидной диагностике в 1990 г. [61].

Механизм действия аденоцина (АТФ) заключается в расширении нестенозированных КА и увеличении перфузии снабжаемых ими сегментов, что приводит к неоднородности кровоснабжения миокарда и провоцирует его ишемию в бассейне кровоснабжения стенозированных (окклюзированных) артерий. Основными преимуществами этого препарата является его быстрый метаболизм в плазме крови и малая вероятность развития осложнений, а также его высокая чувствительность и специфичность достигающая 90% [62]. Для оценки миокардиальной перфузии ЛЖ используется 17 сегментная схема. [63].

МРТ в качестве метода визуализации ишемии миокарда при проведении нагрузочных тестов используется относительно недавно, поэтому доказательная база в сравнении с другими методами не достаточно велика [64].

В крупном клиническом исследовании СЕ-MARC, проведенном на основе сравнительного анализа МРТ и ОФЭКТ у 752 пациентов с клиникой стенокардии и минимум одним фактором риска ИБС, сравнивались показатели стресс-перфузии. Чувствительность при МРТ оказалась выше в сравнении с ОФЭКТ ( $p<0.001$ ), специфичность достоверно не отличалась [65]. Группа исследователей под руководством Chung SY провели ретроспективный анализ 78 пациентов с ангиографически доказанным

трехсосудистым поражением КА. Всем пациентам была проведена стресс-перфузия МРТ и ОФЭКТ с разницей во времени не более 4 недель. В итоге было доказано, что стресс-перфузия по данным МРТ имеет большее прогностическое значение в отличии от ОФЭКТ в верификации ишемии миокарда у пациентов с ИБС и трехсосудистым поражением коронарного русла. Чувствительность метода МРТ сердца составила 86,5%, чувствительность по данным ОФЭКТ 66,5% ( $P <0,0001$ ) [66]. На сегодняшний день существует несколько небольших нерандомизированных исследований, изучающих МР перфузию при ХОКА.

В исследовании проведенном А. Zaman продемонстрирована положительная динамика МР-перфузии при проведении аденоzinового стресс-теста у пациентов с ХОКА после успешного ЧКВ. Согласно результатам его исследования, в 16 из 20 случаев реваскуляризация была успешной. Было выявлено значительное улучшение перфузии миокарда на стрессе в сегментах заинтересованного сосудистого бассейна после успешного ЧКВ ( $p <0,001$ ), в то же время у 4 пациентов с безуспешной реканализацией никаких изменений перфузии выявлено не было ( $p <0,176$ ) [67]. В работу Chiara Bucciarelli-Ducci (2008г) было включено 12 пациентов с ХОКА. Всем пациентам была проведена МРТ с аденоzinовым стресс-тестом до и через  $56 \pm 39$  дней после успешной ЧКВ. Из них у 11 пациентов (92%) была выявлена прогностически значимая ишемия миокарда. Общий балл перфузии одного пациента после реканализации ХОКА значительно снизился ( $p <0,001$ ). [68]. Аналогичные выводы сделаны в исследовании под руководством Heyne JP и соавт., проведенном на 20 пациентах. У пациентов с наличием стресс-индуцированных дефектов по данным МРТ до процедуры ЧКВ после успешной реканализации ХОКА происходит значительный регресс степени ишемии миокарда после ЧКВ [69].

Исследование под руководством S. Pujados на 43 пациентах также характеризует положительное влияние ЧКВ при ХОКА. В работу было включено 43 пациента, которым выполнялось стресс-МРТ до ЧКВ и через 6 месяцев после ЧКВ. Успешная ЧКВ при ХОКА была выполнена 33 пациентам (73%). Из них у 26 человек исходно был выявлен клинически значимый дефект перфузии, а в послеоперационном периоде у 10 человек

(30%). Это свидетельствует об улучшении перфузионной картины миокарда по данным МРТ со стрессом. [70].

### 1.5 ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ РЕКАНАЛИЗАЦИИ ХОКА (ДАННЫЕ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

Текущие согласительные рекомендации оценивают ЧКВ как допустимый метод при ХОКА (класс рекомендации IIa). [71]. Однако результаты исследований, свидетельствующие о том, что ангиопластика и стентирование ХОКА улучшают исходы течения ИБС, достаточно противоречивы.

Существуют исследования, свидетельствующие о том, что реканализация ХОКА не приводит к положительным результатам. В исследовании TO AT ( $n = 223$  пациента) представлены результаты сравнения двух групп пациентов: одним выполнялась успешная ангиопластика ХОКА, другим ОМТ при ХОКА. В расчет принималось изменение функционального состояния левого желудочка. В результате не было выявлено изменений функции ЛЖ в группах ангиопластики и ОМТ, что свидетельствует об отсутствии преимуществ ЧКВ в сравнении с ОМТ [72]. Многоцентровое рандомизированное проспективное исследование “Occluded Artery Trial” (OAT) также продемонстрировало отсутствие преимущества ЧТКА и ОМТ при наличии ХОКА. В исследовании оценивалась эффективность ЧКВ у пациентов с окклюзией инфаркт-связанной артерии. Участвовало 28 стран мира и включало 2166 пациентов с ИМ давностью 3 – 26 дней и критериями высокого риска (ФВ ЛЖ менее 50%, проксимальное поражение коронарной артерии). Пациенты были разделены на группы, первым проводилась ангиопластика со стентированием, другие находились на ОМТ. В динамике через 4 года частота сердечно-сосудистых событий статистически незначимо различалась в обеих группах, и составило 17,2% и 15,6% ( $p < 0,05$ ). В итоге было доказано, что ангиопластика не снижает частоту повторных инфарктов, летальность, не влияет на регресс сердечной недостаточности в сравнении с медикаментозной терапией. Основываясь на результатах проведенных исследованиях, авторами была выдвинута гипотеза, что при наличии ХОКА целесообразно вести пациентов консервативно [73].

Стоит отметить, что результаты вышеперечисленных исследований не соответствуют основному критерию определения ХОКА - длительность не менее 3 мес. Однако, эти данные необходимо учитывать, так как они акцентируют внимание на состоянии миокарда в зоне кровоснабжения окклюзированной артерии.

В работах проведенных R.J. Ivanhoe и соавт. определена позиция, заключающаяся в том, что при отсутствии признаков ишемии миокарда реканализация ХОКА не приводит к улучшению клинического состояния больного. При динамическом наблюдении пациентов не отмечалось влияния на отдаленный прогноз заболевания, летальность, а также влияния на снижение частоты повторных ИМ [74,75].

В исследовании FACTOR, включавшем 125 пациентов, изучалась эффективность успешной реваскуляризации ХОКА в сравнении с неудачными попытками ЧКВ, включая симптомы стенокардии напряжения, функциональные показатели ЛЖ и КЖ. Успех при ЧКВ был ассоциирован с купированием симптомов ИБС, повышением толерантности к физическим нагрузкам и улучшением КЖ (оценки по SeattleAnginaQuestionnaire) спустя 1 месяц после реканализации ХОКА. Следует отметить, что упомянутые ранние клинические эффекты наблюдались лишь у пациентов, исходно имевших симптомы ИБС. [76].

Существует большое количество клинических исследований свидетельствующих об улучшении насосной функции левого желудочка после реканализации ХОКА. В работе F. Piscione и соавт. были изучены отдаленные результаты реканализации ХОКА через 6 мес. после впервые перенесенного ОИМ. Все пациенты имели ФВ ЛЖ менее 45%. Через 3 года после ЧКВ отмечалось статистически достоверное улучшение сократительной способности миокарда и геометрии ЛЖ: ФВ увеличилась с 41,7% до 48,7%( $p < 0,001$ ) [77]. Улучшение глобальной и регионарной функции ЛЖ демонстрирует рандомизированное исследование TOSCA (Total Occlusion Study of Canada) в котором отмечается увеличение ФВ ЛЖ с  $59,4 \pm 11\%$  до  $61,0 \pm 11\%$  ( $p = 0,003$ ) после успешной реканализации ХОКА. Где установлено, что такой эффект преобладает у пациентов с исходно сниженной функцией ЛЖ ( $\Phi I < 0,5$ ) [78].

В основу исследования SAVE легло сравнение двух групп пациентов с "не леченой" и реканализованной ХОКА соответственно после перенесенного ОИМ. В результате, в группе пациентов после успешной ангиопластики ХОКА через 4,5 года улучшались такие показатели функции ЛЖ, как митральная регургитация (16,9% и 26,5% соответственно), КДО ( $196 \pm 67$  мл и  $201 \pm 78$  мл соответственно,  $p = 0,06$ ) и КСО ( $114 \pm 44$  мл и  $120 \pm 49$  мл соответственно,  $p = 0,375$ ). У пациентов не подверженных ЧКВ ФВ ЛЖ имела тенденцию к снижению [79].

Данными многих крупных рандомизированных исследований, засвидетельствована возможность увеличения выживаемости и свободы от АКШ в отдаленном периоде после реканализации ХОКА.

Рандомизированное исследование TOAST-GISE (308 человек) подтверждает уменьшение 6-летней летальности у пациентов с успешной реканализацией ХОКА (1,1%), по сравнению с группой пациентов с неудачной процедурой (3,6%),  $p = 0,013$  в отдаленном периоде. Частота больших кардиальных осложнений через 1 год была в два раза ниже (12,2%) у пациентов перенесших успешное ЧКВ, чем у пациентов с неудачной реканализацией - 25,3%. При этом в группе успешного ЧКВ была выявлена значимо меньшая частота симптомов стенокардии (11,3% против 53,3% в группе неудачного ЧКВ) и большее количество пациентов с отрицательными результатами нагрузочного теста (73,0% против 46,7%,  $p = 0,0001$ ). Также авторами было засвидетельствовано статистически достоверное снижение частоты АКШ в отдаленном периоде [4].

Согласно British Columbia Cardiac Registry отдаленная семилетняя летальность после успешной реканализации ХОКА и поздняя хирургическая летальность снижалась на 56 % ( $p < 0,001$ ) [80]. Данные Milan-NewYork CTO registry свидетельствуют о том, что трехлетняя кардиальная летальность после успешной реканализации ХОКА составила 3,6%, по сравнению с 8,7% после неудачной процедуры ( $p = 0,012$ ), а частота АКШ через 3 года снижалась в 5 раз в сравнении с пациентами после неудачной ЧКВ на ХОКА ( $p < 0,001$ ) [81]. Результатами Columbia-Milan CTO registry включающего 1362 пациента с многососудистым поражением коронарных артерий, стали выводы, что 3-летняя летальность при неудачной реканализации ПНА составила 15,0%, а

при успешной ЧКВ 4,7% ( $p = 0,018$ ). В случае вмешательства при ХОКА на ОА и ПКА показатели достоверно не различались - 6,0% и 3,6% соответственно ( $p = 0,14$ ). [82]. По данным А. Ноуе и соавт. 5-летняя выживаемость без АКШ после успешной реканализации ХОКА составила 87,4%, а после неудачной процедуры - 61,5% ( $p < 0,0001$ ). [83]. В исследовании Safley D.M. и соавт. проанализированы отдаленные результаты реканализации ХОКА при однососудистом поражении. Выяснилось, что 5-летняя выживаемость достоверно лучше только при успешной реканализации ХОКА ПНА - 88,9% в сравнении с неудачной процедурой - 80,2% ( $p < 0,001$ ). В случаях успешной реканализации ХОКА ОА (86,1% и 82,1%,  $p = 0,21$ ) и ПКА (87,7% и 84,9%,  $p = 0,23$ ) результаты достоверно не отличались. [84].

### **Резюме**

Таким образом, в настоящее время не существует единого мнения относительно целесообразности реканализации ХОКА. Особое место в проблеме ХОКА занимает вопрос реканализации ХО ПКА и всегда является объектом дискуссии. Одной из актуальной задач в кардиологии и кардиохирургии является оценка перфузии и стресс-перфузии миокарда, так как это в значительной степени определяет тактику лечения, эффективность реваскуляризирующих операций и отдаленный прогноз. На сегодняшний день, в современной научной литературе, отсутствуют рандомизированные клинические исследования относительно применения МР-методов диагностики для оценки перфузии у пациентов с ХО ПКА. Представляет интерес изучить перфузию миокарда у данной категории больных посредством МРТ с фармакологическим стресс-тестом при различной стратегии их лечения (ЧКВ и ОМТ) в сравнительном аспекте.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 ОБЩАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа представляет результаты одноцентрового проспективного рандомизированного исследования по применению фармакологического стресс-теста в условиях МРТ для оценки эффективности реканализации ХО ПКА. Гипотезой настоящего исследования явилось предположение о том, что КС хронической окклюзии правой коронарной артерии улучшает перфузию миокарда по данным МРТ с фармакологическим стресс-тестом. В период с октября 2010 по апрель 2014 гг. на базе центра эндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «ННИИ патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» министерства здравоохранения Российской Федерации были обследованы пациенты с наличием ХО ПКА (при изолированном поражении), которым выполнялось МРТ сердца с контрастированием и фармакологической стресс-нагрузкой, а также ЧТКА со стентированием. Ниже представлена последовательность событий и краткая методология исследования.

#### *2.1.1 Последовательность событий и методология исследования*

1. Идентификация пациента из популяции больных с наличием ХО ПКА по данным селективной КГ.
2. Оценка пациента на предмет соответствия критериям включения и исключения из исследования.
3. Предложение пациенту участие в исследовании.
4. Проведение МРТ сердца с контрастированием и фармакологической стресс-нагрузкой.
5. Отбор пациентов с наличием высокого риска ишемии миокарда по данным стресс-МРТ (дефект перфузии в 2 и более сегментах миокарда заинтересованного сосудистого бассейна). [93]
6. Рандомизация
7. Применение ЧКВ на ПКА- первая группа; применение ОМТ-2 группа.

8. Проведение МРТ сердца с контрастированием и фармакологической стресс-нагрузкой через 2 месяца в обеих группах.

9. Оценка клинического статуса пациентов на всех этапах (исходно, через 2 и 12 месяцев) исследования.

10. Анализ выживаемости и неблагоприятных событий через 12 месяцев в обеих группах.

### *2.1.2 Критерии включения и исключения*

Все пациенты, у которых диагностировалась ХО ПКА, по данным селективной коронарографии, рассматривались для включения в исследование. Критериями включения являлись:

1. Стабильная стенокардия напряжения II-IV ФК.
2. Правый тип кровоснабжения по данным селективной КГ.
3. Отсутствие хирургически значимого атеросклеротического поражения других КА (стенозы менее 65%), допускалось наличие ранее стентированных артерий без признаков значимого рестеноза.
4. наличие высокого риска ишемии миокарда по данным стресс-МРТ (дефект перфузии в 2 и более сегментах миокарда заинтересованного сосудистого бассейна). [93]

Критериями исключения являлись:

1. острый коронарный синдром.
2. наличие противопоказаний к проведению фармакологических проб с аденоzinом согласно существующим рекомендациям. [61]
3. Низкий и средний риск ишемии миокарда по данным МРТ со стрессом (дефект перфузии менее чем в 2 сегментах миокарда заинтересованного сосудистого бассейна). [93].
4. Отсутствие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

### *2.1.3 Рандомизация*

Рандомизация пациентов осуществлялась методом запечатанных непрозрачных конвертов. Конверты были подготовлены до начала набора пациентов в исследование, их количество соответствовало расчетному размеру выборки. Каждый конверт содержал одно кодовое слово, «ЧКВ»

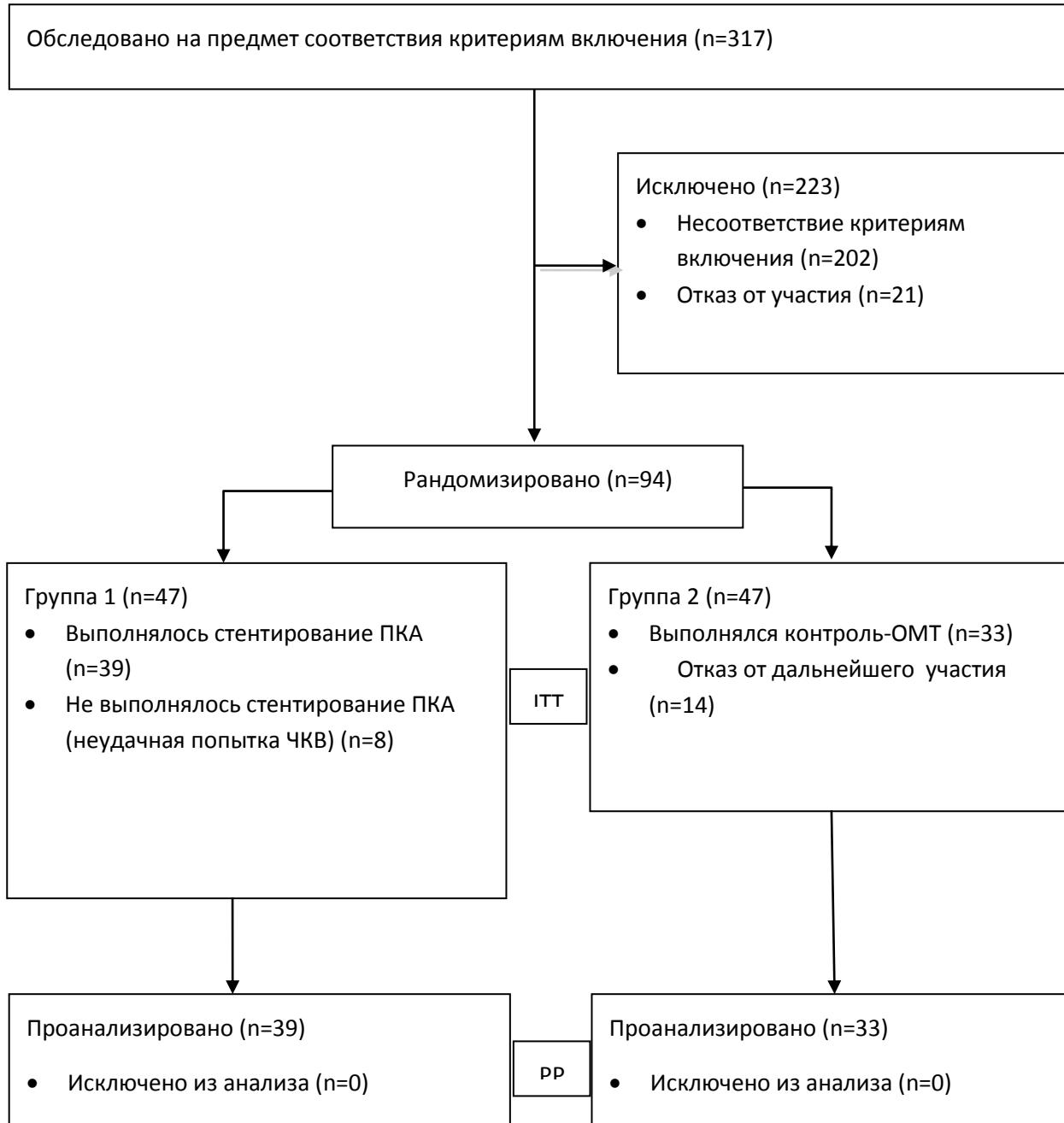
либо «контроль». Таким образом, пациенты включались в группу с применением ЧКВ либо в контрольную группу в соотношении 1:1.

В результате, среди обследованных больных были выделены 2 группы пациентов. В первую вошли 39 пациентов которым была выполнена успешная ЧКВ ХО ПКА. В группу 2 (контрольную) были включены 33 пациента не подверженных оперативному лечению, находящихся исключительно на ОМТ. Пациенты в обеих группах были сопоставимы по демографическим показателям и исходной тяжести состояния. Исходные клинические характеристики пациентов по группам представлены в таблице 1.

#### *2.1.4. Дизайн исследования*

Дизайн исследования был разработан в соответствии с международными рекомендациями для рандомизированных контролируемых исследований (Moher D, et al., 2001). Данные всех пациентов, прошедших процедуру рандомизации, были подвергнуты анализу и представлены в работе («intention to treat principle»). Конверсия пациентов, которым не было выполнено стентирование ПКА по техническим причинам, в контрольную группу не производилась. Такие пациенты наблюдались в течение 12 месяцев после рандомизации. Анализ первичной и вторичной конечных точек был выполнен у пациентов, у которых было успешно применено запланированное вмешательство («per protocol analysis»).

Из 317 потенциальных участников не соответствовали критериям включения 219 пациентов. Отказались от участия в исследовании 21 пациент. 94 пациента были включены в исследование в соответствии с критериями включения и рандомизированы в соотношении 1:1. 8 пациентов в группе ЧКВ выбыли из исследования в связи с безуспешной реканализацией ХОКА. В контрольной группе выбыли из исследования 14 пациентов, в связи с отказом от дальнейшего участия. Проанализированы и представлены в работе данные 39 и 33 пациентов в группах 1 и 2, соответственно (Рисунок 1).



**Рисунок 1.** Дизайн исследования.

ITT=принцип "intention to treat"; PP=принцип "per protocol".

Первичная конечная точка настоящего исследования: наличие высокого риска ишемии миокарда по данным стресс-МРТ (дефект перфузии миокарда  $\geq 2$  сегментов).

Вторичные конечные точки: динамика перфузии в рубцовой ткани; динамика клинического статуса пациентов; с целью изучения свободы от неблагоприятного события была принята одна композитная конечная точка, включающая: ИМ в бассейне ПКА, повторная реваскуляризация бассейна ПКА, смерть от сердечно-сосудистой причины, количество осложнений при проведении ЧКВ на ПКА.

#### *2.1.5 Общая клиническая характеристика больных*

Достоверных межгрупповых различий большинства демографических и исходных клинических показателей обнаружено не было. Демографические и исходные клинические характеристики пациентов по группам представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** Демографические и клинические характеристики в двух группах.

		Группа 1 (n=39)	Группа 2 (n=33)	p
Возраст, лет (среднее [стандартное отклонение])		58,4 (8,4)	55,5 (8,7)	0,17
Мужчины		30 (76,9%)	30 (90,9%)	0,20
		9 (23,1%)	3 (9,1%)	
Артериальная гипертензия	нет	3 (7,7%)	1 (3,0%)	0,62
	1 степень	2 (5,1%)	3 (9,1%)	0,65
	2 степень	7 (17,9%)	11 (33,3%)	0,17
	3 степень	27 (69,2%)	18 (54,5%)	0,22
Сахарный диабет		9 (23,1%)	4 (12,1%)	0,35
Курение		21 (53,8%)	18 (54,5%)	0,63
Дислипидемия		23 (59,0%)	16 (48,5%)	0,12
ПИКС		26 (66,7%)	23 (69,7%)	0,64
ФВ ЛЖ		55 (47; 64)	60 (56; 67)	0,07
ФК сердечной недостаточности по (NYHA)	I	3 (7,7%)	7 (21,2%)	0,17
	II	13 (33,3%)	12 (36,4%)	0,81
	III	21 (53,8%)	14 (42,4%)	0,35
	IV	2 (5,1%)	0 (0,0%)	0,49
ФК стенокардии напряжения (CCS)	I	3 (7,7%)	8 (24,2%)	0,06
	II	14 (35,9%)	12 (36,4%)	1,00
	III	22 (56,4%)	12 (36,4%)	0,49
	IV	0 (0,0%)	1 (3,0%)	1,00

ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка, ПИКС - постинфарктный кардиосклероз, АГ - артериальная гипертензия, ФК - функциональный класс.

Обе группы были сопоставимы по возрасту и полу. Преобладание лиц мужского пола является характерным для этой патологии [85].

Диагноз гипертонической болезни устанавливался согласно классификации ВОЗ 1962 г.

ФК сердечной недостаточности оценивался по классификации Ассоциации Сердца Нью-Йорка (NYHA).

ФК стенокардии напряжения определялся в соответствии с классификацией Канадской ассоциации кардиологов (Canadian Cardiovascular Society – CCS).

Диагноз ПИКС был верифицирован при документированном подтверждении данных анамнеза, ЭКГ признаков рубцовых изменений миокарда, выявлении участков асинергии при ЭХО КГ. В результате трансмуральным считали инфаркт миокарда с патологическим зубцом QS, крупноочаговым – с патологическим зубцом Q, мелкоочаговым – инфаркт миокарда без зубца Q. ПИКС отсутствовал у 13 (33,3%) и 10 (30,3%) пациентов в основной и контрольной группах, соответственно. Большинство пациентов имели крупноочаговые изменения миокарда с нижней локализацией в 14 (35,9%) и 15 (45,5%) случаях. Постинфарктные изменения других локализаций присутствовали у 12 (30,8%) и 8 (24,2%) пациентов, соответственно.

#### *2.1.6 Ангиографическая характеристика больных*

Все пациенты имели на ангиограммах ХО ПКА различной давности. Давность ХОКА устанавливалась по дате предшествующего инфаркта миокарда, территориально связанного с пораженным сосудом или по дате первой ангиографии, на которой была выявлена ХОКА (Reimers B., et al., 1997). Из таблицы 2 видно, что в обеих группах преобладали окклюзии давностью более 3 лет.

**Таблица 2.** Распределение по сроку окклюзии.

Срок окклюзии	Группа 1 (n=39)	Группа 2 (n=33)	p
3 месяца-1год	10 (25,7%)	8 (24,3%)	1,00
1 год-3 года	14 (35,8%)	12 (36,4%)	1,00
Более 3 лет	15 (38,5%)	13 (39,3%)	1,00

По данным селективной КГ у 30 (77%) пациентов 1 группы и 21 (63,6%) пациента группы 2 наблюдалось изолированное поражение ПКА, то есть другие КА были интактны. У 9 (23%) и 12 (36,4%) пациентов имело место быть хирургически незначимое поражение других бассейнов КА (стеноз менее 65 %) в основной и контрольной группе соответственно (таблица 3).

**Таблица 3.** Характер поражения коронарного русла.

Характер поражения	Группа 1 (n=39)	Группа 2 (n=33)	p
Изолированное поражение ПКА	30 (77%)	21 (63,6%)	0,29
Поражение других артерий	9 (23%)	12 (36,4%)	0,30

Ранее 27 (37,5%) пациентам первым этапом выполнялась ЧТКА со стентированием в бассейне кровоснабжения других КА. В зависимости от ранее перенесенного ЧКВ на других КА пациенты распределялись следующим образом: ранее стентированных было 12 (30,7%) пациентов в первой группе и 15 (45,5%) пациентов в группе 2 (таблица 4). По данным селективной КГ у всех пациентов исходно стентированные сегменты были без рестеноза.

**Таблица 4.** Распределение в зависимости от ранее перенесенного ЧКВ.

Характер поражения	Группа 1 (n=39)	Группа 2 (n=33)	p
Ранее стентированные	12 (30,7%)	15 (45,5%)	0,23
Ранее не подверженные ЧКВ	27 (69,3%)	18 (54,5%)	0,23

#### 2.1.7 Консервативная терапия

Все пациенты получали антиангинальную терапию: нитраты, беттаблокаторы или антагонисты кальция в индивидуальных дозировках. При наличии показаний (АГ, сердечная недостаточность, гиперхолестеринемия) назначались также диуретики, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и статины. Кроме того, все пациенты длительно принимали препараты ацетилсалициловой кислоты (аспирин, тромбо-асс, кардиомагнил) в индивидуальных дозировках. В основной группе антиагрегант-Плавикс (клопидогрел), назначался за 5 дней до КС и в течение 12 месяцев после, в дозировке 75 мг. в сутки. С целью предотвращения тромботических осложнений после КС использовалась антикоагулянтная терапия в виде назначения низкомолекулярного гепарина (клексан) в дозе 0,4-0,8 мл 2 раза в сутки в течение 24-72 после стентирования.

## 2.2 МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.2.1 Клинические методы

#### Тест 6-минутной ходьбы

Для оценки толерантности пациента к физической нагрузке и верификации ФК сердечной недостаточности (NYHA) проводился тест 6-минутной ходьбы (6MWT) в соответствии со стандартным протоколом [86]. Пациенты были проинструктированы о целях теста, им предлагалось ходить по измеренному коридору в собственном темпе, стараясь пройти максимальное расстояние в течение 6 минут. Пациентам разрешалось останавливаться и отдыхать во время теста, однако они возобновляли ходьбу, когда они считали это возможным. Пациенты прекращали ходьбу при возникновении следующих симптомов: очень тяжелая одышка, боль в грудной клетке, головокружение, боль в ногах. После чего измерялась дистанция в метрах, пройденная в течение 6 минут. У больных с ХСН результаты пробы с 6-минутной ходьбой коррелируют с ФК сердечной недостаточности (табл. 5).

**Таблица 5.** Параметры физической активности у больных с ХСН.

ФК сердечной недостаточности (NYHA)	Дистанция, пройденная в течение 6 минут (в метрах)
<b>0</b>	<b>&gt;551</b>
<b>I</b>	<b>426-550</b>
<b>II</b>	<b>301-425</b>
<b>III</b>	<b>151-300</b>
<b>IV</b>	<b>&lt;150</b>

### Неспецифический опросник качества жизни (КЖ) SF-36

Для оценки показателей КЖ использовался неспецифический опросник SF-36 [87]. Данный опросник Medical Outcomes Study Short Form (SF-36), является одним из широко используемых общих опросников. Тридцать шесть пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье.

Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ. Количественно оцениваются следующие показатели:

1. Физическое функционирование (Physical Functioning – PF), отражающее степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физическая активность пациента значительно ограничивается состоянием его здоровья.

2. Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role Physical Functioning – RP) – влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что

повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием пациента.

3. Интенсивность боли (Bodily pain – BP) и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента.

4. Общее состояние здоровья (General Health – GH) –оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения. Чем ниже бала по этой шкале, тем ниже оценка состояния здоровья.

5. Жизненная активность (Vitality – VT) – подразумевает ощущения себя полным сил и энергии или, напротив обессиленным. Низкие баллы свидетельствуют об утомлении пациента, снижение жизненной активности.

6. Социальное функционирование (Social Functioning – SF) – определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение). Низкие баллы свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния.

7. Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional – RE) –предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т.п.). Низкие показатели по этой шкале интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния.

8. Психическое здоровье (Mental Health – MH)–характеризует настроение наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Низкие показатели свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии.

Шкалы группируются в два показателя «физический компонент» и «психологический компонент здоровья»:

1. Физический компонент здоровья (Physical health – PH)

Составляющие шкалы:

- Физическое функционирование
- Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием

- Интенсивность боли
- Общее состояние здоровья

## 2. Психологический компонент здоровья (Mental Health – МН)

Составляющие шкалы:

- Психическое здоровье
- Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием
- Социальное функционирование
- Жизненная активность

Далее обработка анкет и расчет значений по каждой категории опросника проводилась в автоматическом режиме вычисления на сайте <http://www.weborto.net/sf-36/survery> [88].

### 2.2.2 Лабораторные методы

Общеклиническое лабораторное исследование включало следующие анализы: общий анализ крови (лейкоциты, эритроциты, тромбоциты, скорость оседания эритроцитов), биохимический анализ крови (глюкоза, креатинин, мочевина, КФК, КФК МВ, тропонин), липидный спектр (общий холестерин (ХС), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицериды (ТГ)), электролиты (натрий и калий), коагулограмма, группа крови и резус-фактор, реакция Вассермана, общий анализ мочи, маркеры гепатитов В, С и ВИЧ.

### 2.2.3 Инструментальные методы

#### Метод электрокардиографии

ЭКГ выполнялась всем обследованным. Регистрация ЭКГ проводили в 12 отведениях. По данным ЭКГ исследования определяли наличие ишемических и рубцовых изменений миокарда ЛЖ, нарушения метаболизма и ритма сердца, признаки перегрузки и гипертрофии камер сердца.

## Метод Эхокардиографии

Всем пациентам проводили ЭХО КГ. Оценивали следующие морфофункциональные параметры сердца: размеры левого и правого предсердий, правого желудочка; диаметр фиброзного кольца, корня и восходящего отдела аорты; конечный диастолический (КДР) и конечный систолический (КСР) размеры левого желудочка (см); конечный диастолический (КДО) и конечный систолический (КСО) объем левого желудочка (мл), участки гипо-, дис- и акинезии. Оценка глобальной сократимости левого желудочка (ЛЖ) проводилась по величине общей фракции выброса (ФВ ЛЖ), которая определялась по формуле:

$$\Phi B = \frac{KDO - KSO}{KDO} \times 100\%$$

Функция миокарда оценивалась с помощью двухмерной ЭхоКГ и допплер-ЭхоКГ на основе анализа скоростных, временных и объемных показателей внутрисердечной гемодинамики [89].

## Метод коронарографии

Для верификации наличия ХОКА, а также для определения коллатералей и морфологии окклюзированного сосуда всем больным проводилась диагностическая КГ по стандартной методике M. P. Judkins на моноплановой ангиографической установке «Адванткс LCV» или биплановой ангиографической установке «Адванткс LC/LP» (Дженерал электрик, США) регистрационный номер 95/264. Исследование проводилось путем пункции бедренной артерии по Сельдингеру (трансфеморальный доступ). [90]. В качестве рентгеноконтрастного вещества применяли «Ультравист» или «Визипак». Препарат вводили в левую КА по 8–10 мл со скоростью 3–4 мл/сек, в ПКА по 6–8 мл со скоростью 2 мл/сек.

Для катетеризации ЛКА использовали левые диагностические катетеры Judkins или Amplatz диаметром 6 Fr. Для ЛКА записывали шесть стандартных проекций:

- 1) прямая (переднезадняя) проекция без ангуляции;
- 2) правая косая проекция с каудальной ангуляцией;
- 3) правая косая проекция с краиальной ангуляцией;

- 4) левая косая проекция с краиальной ангуляцией;
- 5) левая косая с каудальной ангуляцией («паук»);
- 6) левая боковая проекция.

Для катетеризации ПКА использовали правые диагностические катетеры Judkins или Amplatz диаметром 6 Fr. Для ПКА, как правило, записывали три проекции:

- 1) левая косая проекция;
- 2) переднезадняя проекция с краиальной ангуляцией;
- 3) правая боковая проекция.

При коллегиальном анализе коронаrogramм специалистами отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения НИИ ПК им. акад. Е.Н. Мешалкина определяли тип коронарного кровоснабжения (правый, левый или сбалансированный), отмечали количество пораженных КА, степень, локализацию и тип стенозирующего поражения. Тип кровоснабжения определяли по методике M.J. Shlesinger.

### 2.3 МЕТОДИКИ СТЕНТИРОВАИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ОККЛЮЗИЙ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Всем исследуемым больным в группе 1 выполнялось стентирование ХО ПКА в условиях рентген-операционной. В случае прямого стентирования в асептических условиях под местной анестезией, пунктировали лучевую (бедренную) артерию, в которую устанавливали интрадюссер диаметром 6 или 8 Fr с гемостатическим клапаном. Далее в устье КА устанавливали проводниковый катетер Judkins или Amplatz диаметром 6 или 7 Fr. При наличии спазмирования стентируемой артерии предварительно выполнялось интракоронарное введение 100-200 мкг раствора нитроглицерина. После чего больному внутривенно вводили раствор гепарина из расчета 100 Ед на кг массы тела для достижения уровня АСТ 350-400 сек, при необходимости дополнительно вводили 2500-5000 Ед гепарина. Для прохождения ХОКА использовались жесткие коронарные проводники Cross-IT 100-400 (Guidant) или Shinobi (Cordis), в этих случаях применялась поддержка баллонным катетером CROSSAIL (Guidant) малого диаметра (1,5-2,0 мм). В случае ретроградной реканализации ХОКА использовались, в каждой конкретной ситуации, следующие методики: прямое прохождение коронарного

проводника, техника «целующихся» проводников, техника загнутого проводника, контролируемое антеградное и ретроградное субинтимальное похождение (CART). После проведения ретроградного проводника проводился антеградный проводник или использовались методики перевода ретроградного проводника в антеградный [91]. Баллонный катетер для ангиопластики удаляли и по проводнику проводили стент расчетного диаметра. Под контролем рентгеноскопии производили позиционирование стента и осуществляли его имплантацию путем раздувания баллона давлением 12-20 атм. Для полного армирования пораженного участка сосуда на всем протяжении имплантировали необходимо количество стентов. В случае остаточного стеноза выполнялась дополнительная дилатация стентов баллоном большего диаметра и большим давлением. После извлечения баллонного катетера и коронарного проводника проводили контрольную КГ в первоначальных ортогональных проекциях.

#### 2.4. МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ МРТ СЕРДЦА С КОНТРАСТИРОВАНИЕМ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ СТРЕСС-НАГРУЗКОЙ

Все пациенты исходно и через 2 месяца были обследованы на магнитно-резонансном томографе Initial Achieva 1,5 Т, Philips (Голландия) и вакуумной ангиографической системе GE INNOVA 2100, GE (Франция).

Стандартный протокол исследования предусматривал сканирование в области сердца в аксиальной плоскости в режимах с черной (TSE\_BBsense) и белой (M2D\_B\_TFE) кровью толщиной среза 8 мм, интервалом 0,8 мм. При этом позиционирование срезов проводилось в стандартной последовательности. Морфология ЛЖ, в частности его форма, толщина стенок и показатели сократимости оценивались в кинорежиме B\_TFE в двух-, трех- и четырехкамерных плоскостях, а так же по короткой оси сердца, при необходимости выполнялся дополнительный срез через выходной тракт ЛЖ.

Наличие отека миокарда ЛЖ оценивалось в плоскости по короткой оси на T2\_BB\_SPIR.

Для выявления и оценки распространенности рубцовых изменений миокарда левого ЛЖ проводилось сканирование в плоскости по короткой оси, в двух- и четырехкамерной плоскостях в режиме T1\_TFE\_SPIR и

3DT1\_TFE PSIR для изучения отсроченного накопления контрастного вещества. Время задержки сатурационного импульса TFE Prepulse для подавления сигнала от миокарда выбиралось на серии предварительного просмотра в режиме Look Locker или IR\_TFE\_LL. (общая схема прокола исследования приведена на рисунке 2).

Для детальной оценки сократимости и массы миокарда ЛЖ серия срезов в коронарной плоскости обрабатывалась с использованием программ Philips MR Cardiac Explorer или Philips MR Cardiac Analysis.

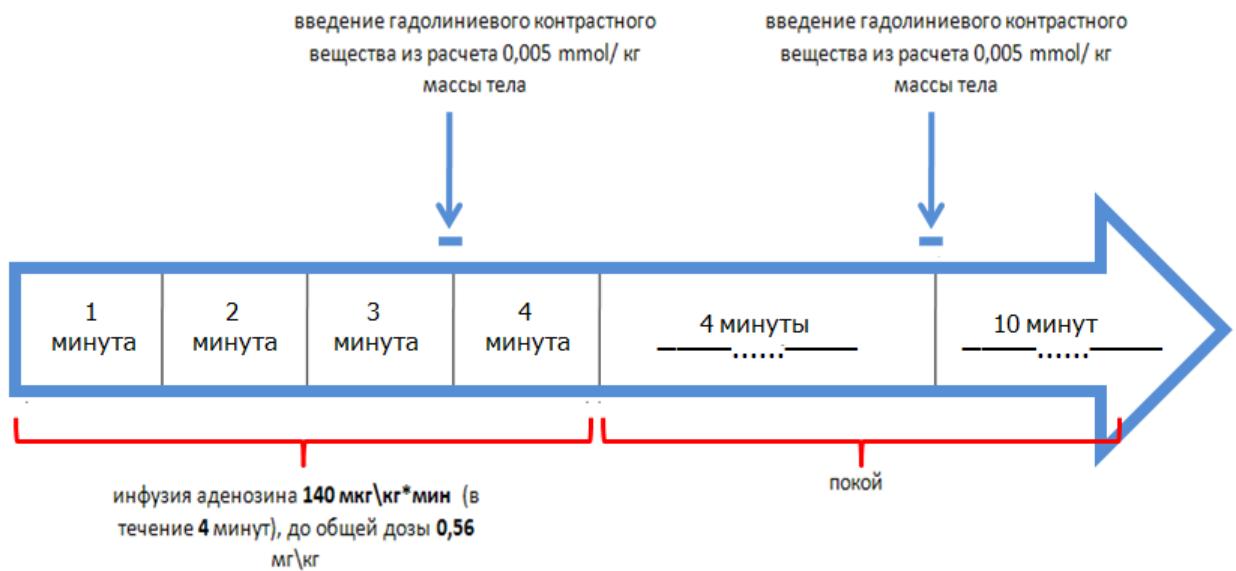


**Рисунок 2.** Протокол МРТ сердца со стрессом.

Перфузия миокарда оценивалась на трех уровнях в плоскости по короткой оси сердца, проходящей через середину расстояния между кольцом митрального клапана и серединой ЛЖ, через середину ЛЖ, а так же на середине расстояния между верхушкой и серединой ЛЖ.

Для проведения стресс-перфузии миокарда использовался следующий протокол: через 3 минуты после в\в инфузии аденоцина (АТФ) 140 мкг\кг\*мин (в течение 4 минут), до общей дозы 0,56 мг\кг производилось введение гадолиниевого контрастного вещества из расчета 0,005 mmol/ кг

массы тела с одновременным началом сканирования. Через 4-5 минут выполнялось повторное сканирование в покое с предварительным введением гадолиниевого контрастного вещества из расчета 0,005 mmol/ кг массы тела [92] (Рисунок 2,3).



**Рисунок 3.** Схема проведения фармакологического теста и МРТ стресс/покой перфузии.

Подготовка пациента к исследованию осуществлялась следующим образом: исследование проводилось натощак. За сутки до исследования исключалось употребление следующих продуктов: напитки, содержащие Cola (кока-кола, пепси-кола и др.), шоколад, бананы, чай, кофе, какао. Вес пациента должен был составлять не более 110 кг, в связи с ограниченным диаметром трубы томографа. Пациент должен был быть эмоционально стабилен, не страдать клаустрофобией, способный задерживать дыхание на 10-12 секунд.

#### **Абсолютные противопоказания к исследованию (общие для МРТ):**

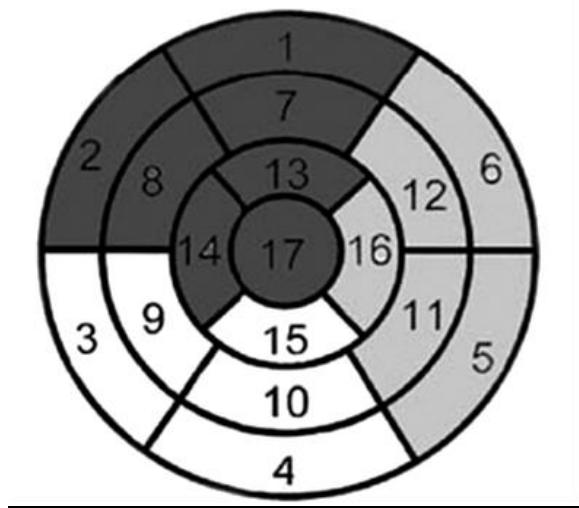
1. Установленный кардиостимулятор.
2. Ферромагнитные или электронные имплантаты среднего уха.
3. Большие металлические имплантаты, ферромагнитные осколки.

#### **Противопоказания к проведению теста с аденоцином (АТФ):**

1. Бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких.

2. Выраженная артериальная гипертония либо гипотония.
3. Нестабильная стенокардия, острая и подострая стадии инфаркта миокарда.
4. Застойная сердечная недостаточность IV ФК по NYHA.
5. Атриовентрикулярная блокада II-III степени.

Для оценки миокардиальной перфузии ЛЖ использовалась 17 сегментная схема. Сегменты 1,2,7,8,13,14 и 17 соответствуют кровоснабжению левой ПНА. Сегменты 3, 4, 9, 10 и 15 снабжаются ПКА, когда это является доминирующим. Сегменты 5, 6, 11, 12 и 16 снабжаются ОА (рисунок 4) [63].



**Рисунок 4.** Сегментарное строение левого желудочка.

Согласно европейским рекомендациям по стабильной стенокардии напряжения высоким риском ишемии миокарда, для стресс-МРТ, являлся стресс-дефект перфузии в 2 и более сегментах [93], что соответствует 10% и более объема миокарда [94]. Стресс-дефект перфузии - это разница между количеством сегментов с дефектом перфузии при фармакологическом стрессе и в покое (в настоящей работе анализировался исключительно истинный стресс-дефект, заведомо за вычетом дефекта перфузии покоя). Сумма стресс-индуцированных сегментов учитывалась исключительно в соответствии с кровоснабжением бассейна ПКА, согласно рисунку 4. Оценка дефектов перфузии осуществлялась тремя врачами отделения томографии независимо друг от друга.

## 2.5 МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Расчет размера выборки для исследования был основан на предположении о том, что стентирование ПКА при ее хронической окклюзии способно снизить количество пациентов с высоким риском ишемии миокарда (т.е. пациентов с дефектом перфузии в двух и более сегментах миокарда). Клинически значимым эффектом было признано снижение этого количества на 10%. Учитывая критерии включения в исследование, было рассчитано, что 80 пациентов (40 в каждой группе) будет достаточно для обнаружения клинически значимого эффекта с вероятностью ошибки первого типа равной 0,05 и ошибки второго типа равной 0,20. С целью компенсации незавершенных наблюдений расчетный размер выборки был увеличен на 10%, итоговый размер выборки составил 94 пациента (47 в каждой группе).

Для статистической обработки данных были использованы методы описательной статистики, параметрических и непараметрических статистических методов. Для анализа серийных измерений применялся регрессионный анализ повторных измерений. Для межгруппового анализа качественных признаков применялись Хи-квадрат критерий Пирсон либо точный тест Фишера. Для внутригруппового анализа качественных признаков на этапах исследования применялся тест Мак-Немара. Количественные характеристики представлены как медиана (25; 75 процентиль) если не указано иное. Количественные признаки представлены как число (%). Функция выживаемости рассчитывалась с использованием метода Каплана-Майера. Период риска возникновения события был определен в днях для каждого пациента. Каждый период между моментом рандомизации и наступлением события либо прекращением исследования представлял отдельное наблюдение. Для сравнения функции свободы от неблагоприятного события в двух группах использовался лог-ранк тест. Нулевая гипотеза отвергалась при вероятности ошибки первого типа менее 5%. С целью сравнительного анализа влияния процедуры ЧТКА ХОПКА на клинические показатели в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде был выполнен многофакторный регрессионный анализ с построением графика «форест-плот». Для выявления зависимости результатов теста 6-минутной ходьбы от количества сегментов со стресс-дефектом перфузии была построена множественная линейная регрессионная

модель с результатом теста (в метрах) в качестве зависимой переменной и количеством сегментов в качестве независимой переменной (предиктора). Статистический анализ был выполнен с применением программного обеспечения R Core Team (2013). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL [95].

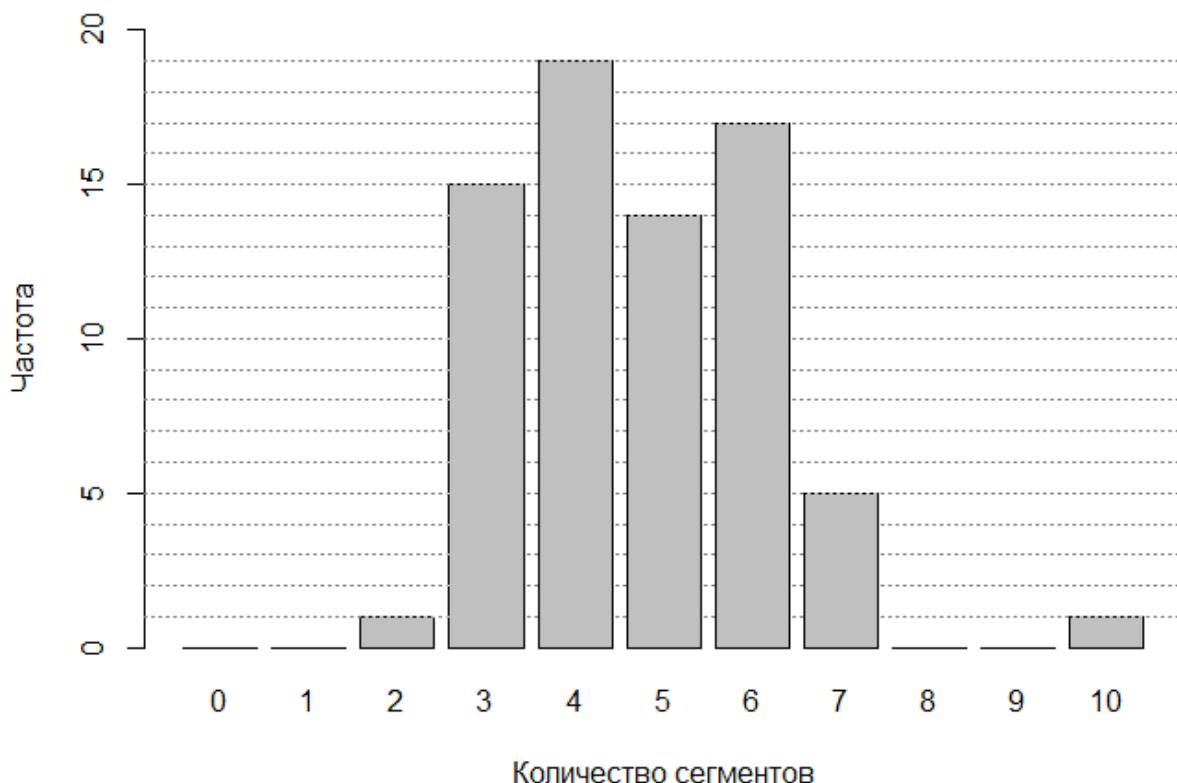
### **ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОККЛЮЗИИ ПРАВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ НА ПЕРФУЗИЮ МИОКАРДА ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ С ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМ СТРЕСС-ТЕСТОМ**

#### **3.1 ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ПЕРФУЗИИ МИОКАРДА ПО СЕГМЕНТАМ НА ЭТАПАХ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППАХ**

Стресс-дефект перфузии - это разница между количеством сегментов с дефектом перфузии при фармакологическом стрессе и в покое (в настоящей работе анализировался исключительно истинный стресс-дефект, заведомо за вычетом дефекта перфузии покоя). Сумма стресс-индуцированных сегментов учитывалась исключительно в соответствии с кровоснабжением бассейна ПКА, согласно рисунку 4.

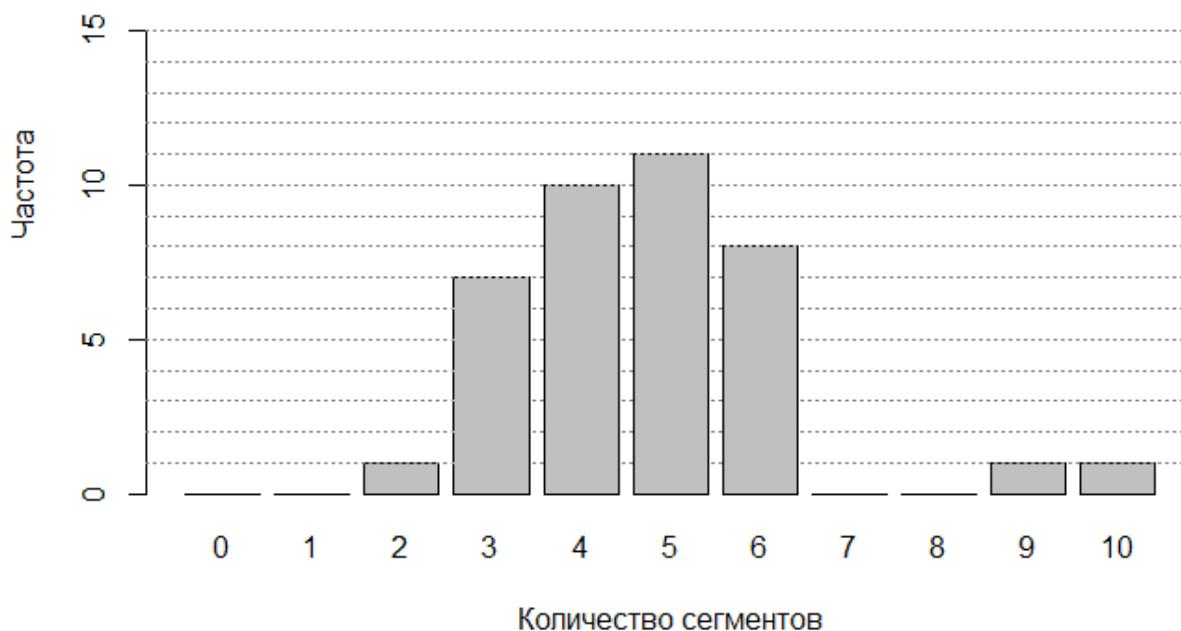
#### **Исходные данные по количеству сегментов с наличием стресс-дефектов перфузии в двух группах.**

Исходно, у 72 пациентов было зафиксировано 340 сегментов миокарда с наличием стресс-дефекта перфузии. Среднее (стандартное отклонение) общего количества сегментов со стресс-дефектом перфузии составило 4,72 (1,42). Количество сегментов, демонстрирующих стресс-дефект перфузии, составило от трех до шести у 65 (90,3%) пациентов в двух группах (Рисунок 5). Все пациенты были классифицированы как имеющие высокий риск ишемии миокарда (дефект перфузии  $\geq 2$  сегмента) [93].



**Рисунок 5.** Исходное количество сегментов со стресс-дефектом перфузии в двух группах.

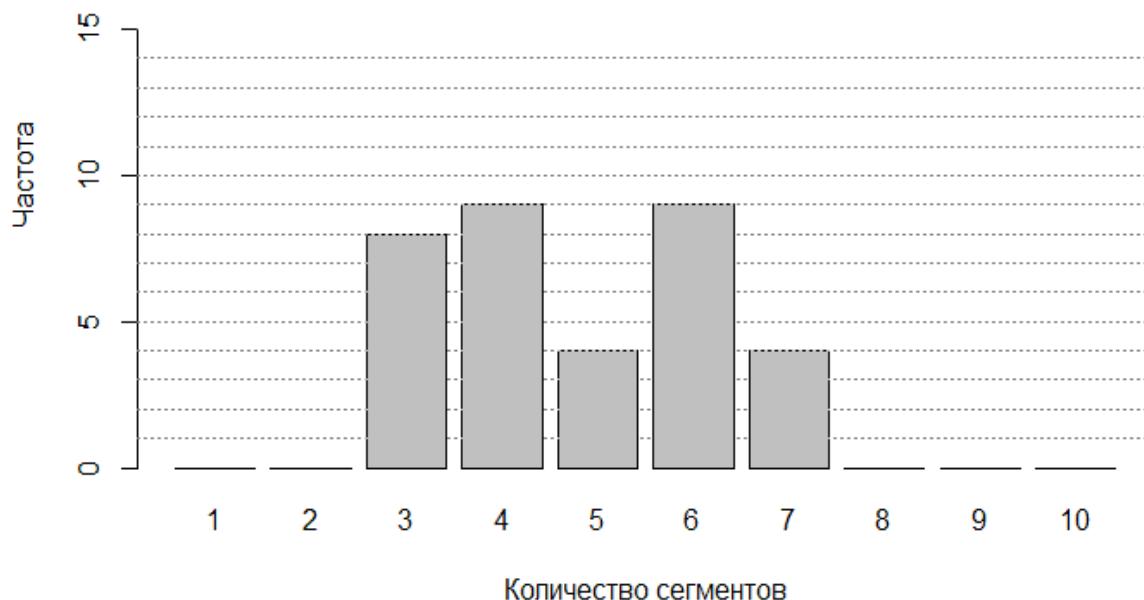
В группе 1 было зарегистрировано 183 сегмента миокарда со стресс-дефектом перфузии. Среднее (стандартное отклонение) количества сегментов исходно составило 4,69 (1,45). Количество сегментов от трех до шести было отмечено у 36 (92,3%) пациентов (Рисунок 6).



**Рисунок 6.** Исходное количество сегментов со стресс-дефектом перфузии в группе 1.

В группе 2 было выявлено 157 сегментов, демонстрирующих стресс-дефект перфузии миокарда. Среднее (стандартное отклонение) количества сегментов исходно составило 4,75 (1,41). От трех до шести сегментов с дефектом перфузии имели 30 (90,9%) пациентов (Рисунок 7).

Статистически достоверных межгрупповых различий в исходном количестве сегментов обнаружено не было, средняя разница (группа 1 – группа 2) составила -0,06, 95% ДИ для разницы -0,611 – 0,74,  $p=0,758$ .



**Рисунок 7.** Исходное количество сегментов со стресс-дефектом перфузии в группе 2.

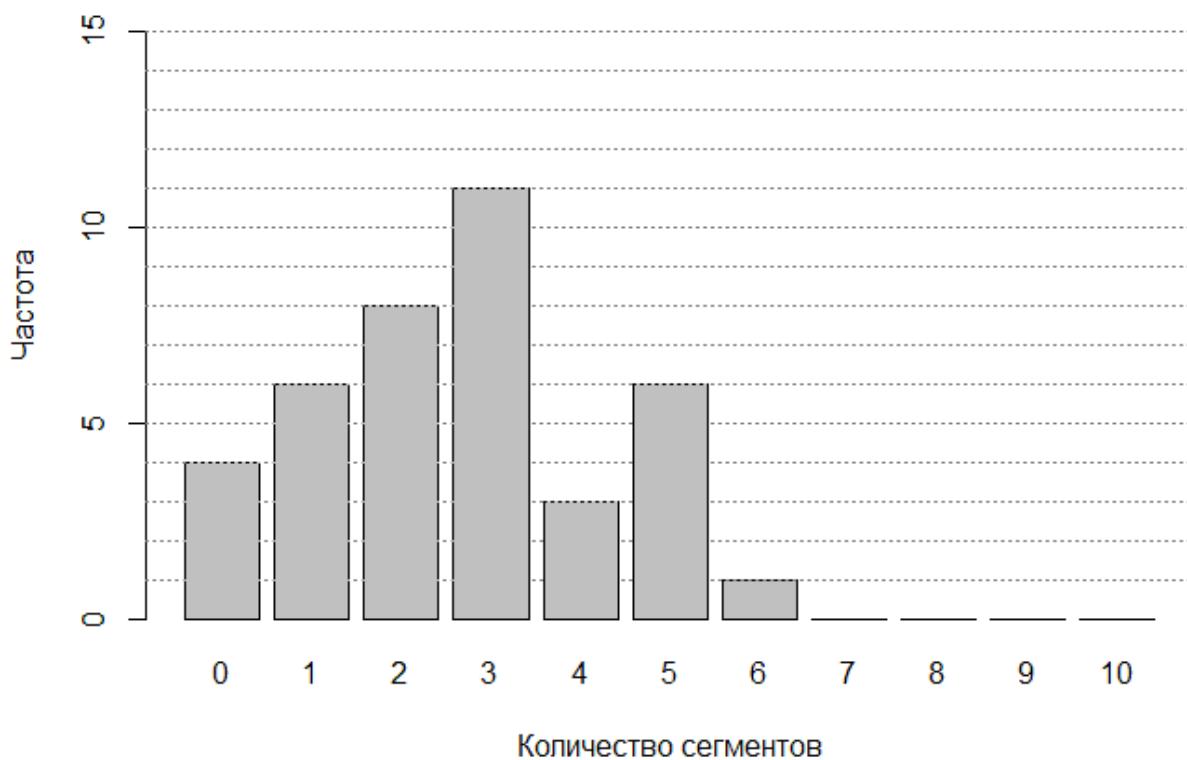
#### **Динамика изменения количества сегментов с наличием стресс-дефекта перфузии через 2 месяца после рандомизации в двух группах**

В группе 1 через 2 месяца после рандомизации было зарегистрировано 103 сегмента со стресс-дефектом перфузии, что составило 56,3% от исходного значения. Среднее (стандартное отклонение) количества сегментов составило 2,64 (1,61), в динамике было отмечено достоверное

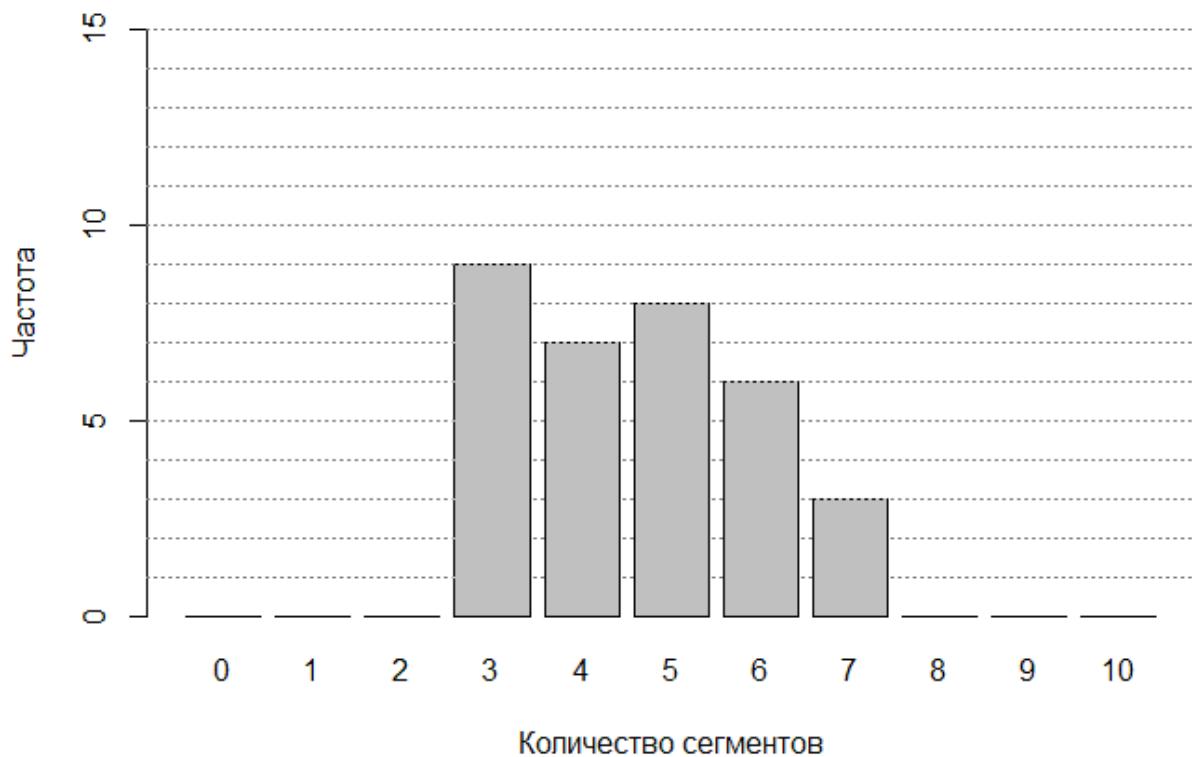
снижение показателя, средняя разница составила -2,05 сегментов, 95% ДИ для разницы -2,58 - -1,52,  $p<0,001$ . Кроме того, было отмечено достоверное снижение количества пациентов с высоким риском ишемии ( $\geq 2$  сегментов) с 39 (100,0%) до 29 (74,4%),  $p<0,001$  (Рисунок 8,10).

В группе 2 через 2 месяца после рандомизации было зарегистрировано 152 сегмента со стресс-дефектом перфузии, что составило 96,8% от исходного значения. Среднее (стандартное отклонение) количества сегментов через 2 месяца после рандомизации составило 4,61 (1,32), достоверного снижения в динамике отмечено не было, средняя разница составила -0,15, 95% ДИ для разницы -0,21 - 0,51,  $p=0,41$ . Количество пациентов с высоким риском ишемии миокарда осталось неизменным по сравнению с исходным значением и составило 33 (100,0%) (Рисунок 9,10).

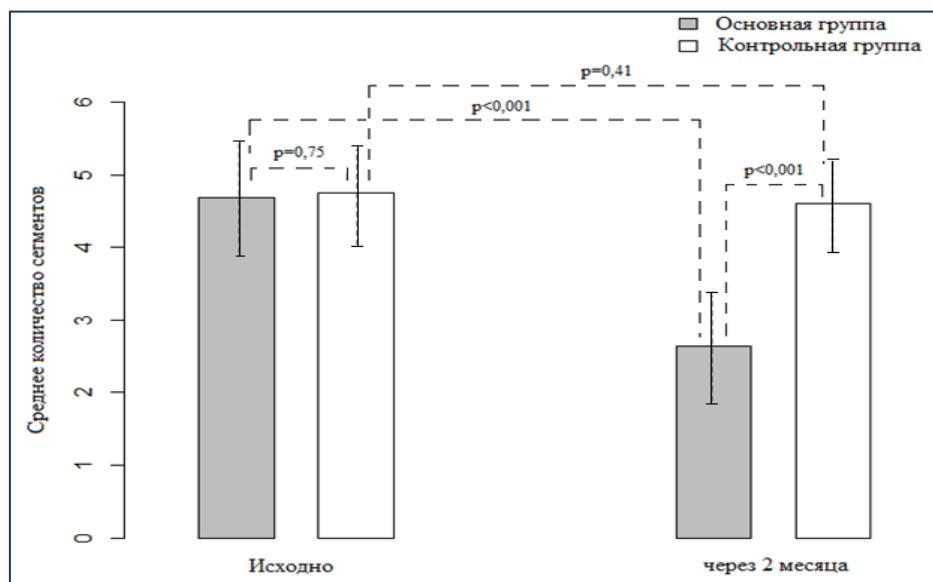
При межгрупповом сравнении средняя разница (группа 1 – группа 2) среднего количества сегментов со стресс- дефектом перфузии составила - 1,97, 95% ДИ для разницы -2,65 – -1,27,  $p<0,01$ .



**Рисунок 8.** Количество сегментов со стресс-дефектом перфузии в группе 1 через 2 месяца после рандомизации.



**Рисунок 9.** Количество сегментов со стресс- дефектом перфузии в группе 2 через 2 месяца после рандомизации.

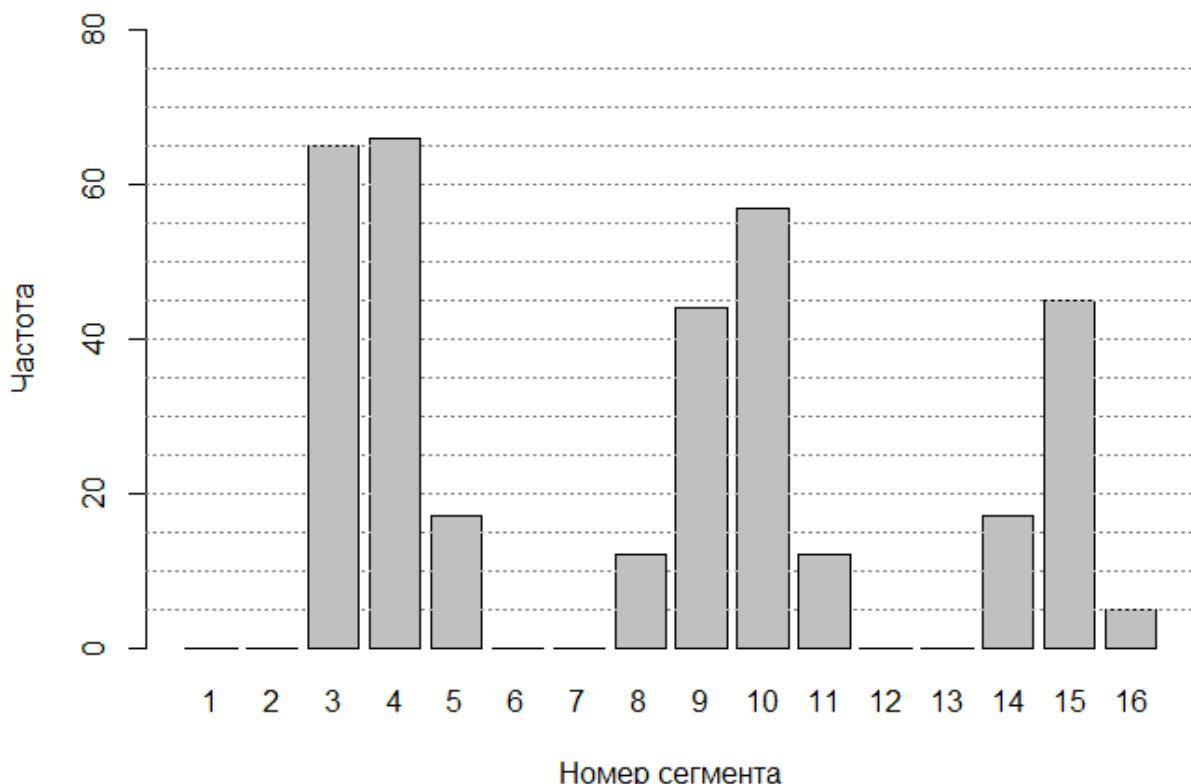


**Рисунок 10.** Среднее количество сегментов миокарда, демонстрирующих стресс-дефект перфузии, исходно и через 2 месяца после рандомизации в двух группах.

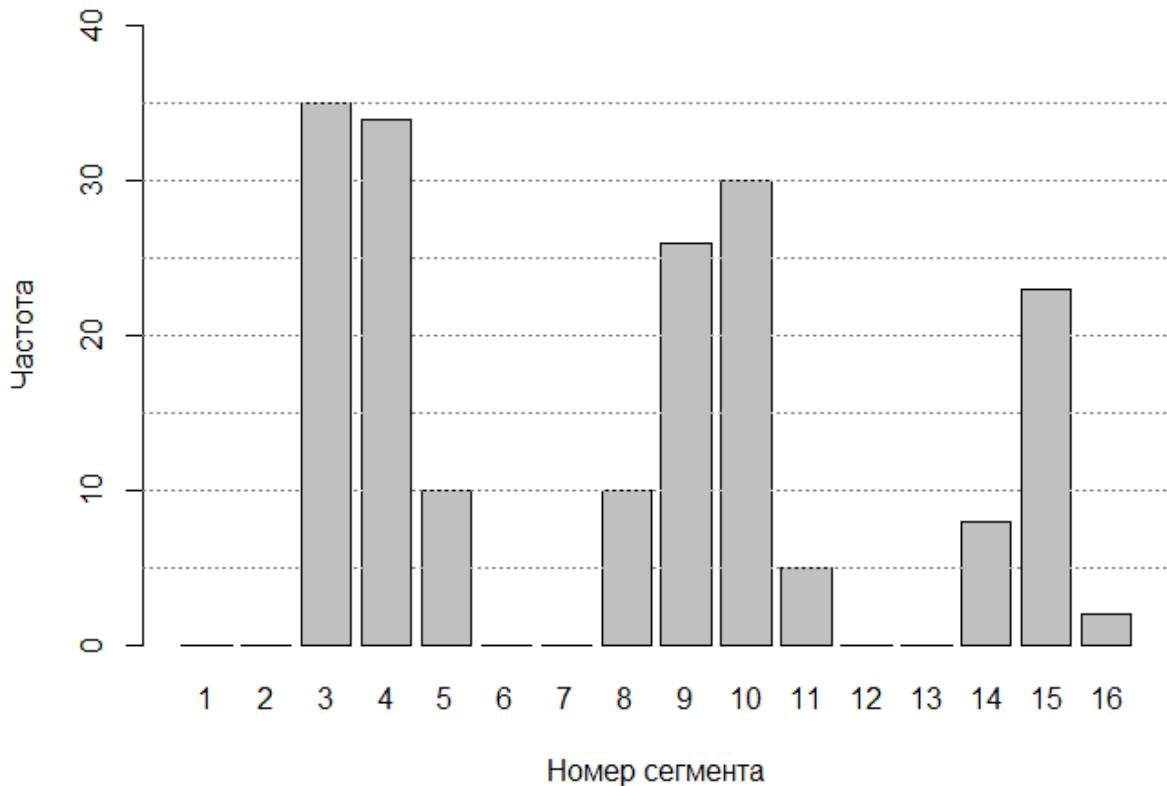
### Характер распределения сегментов со стресс- дефектом перфузии в двух группах (исходные данные)

В двух группах исходно стресс-дефект перфузии наиболее часто располагался в области четвертого (66 [19,4%] случаев), третьего (65 [19,1%] случаев) и десятого (57 [16,8%] случаев) сегментов (Рисунок 11). Данная тенденция сохранялась в группах 1 и 2. Стресс-дефект перфузии миокарда в области третьего, четвертого и десятого сегментов отмечался в 99 (54,1%) и 89 (56,7%) случаях в группах 1 и 2, соответственно (Рисунки 12 и 13).

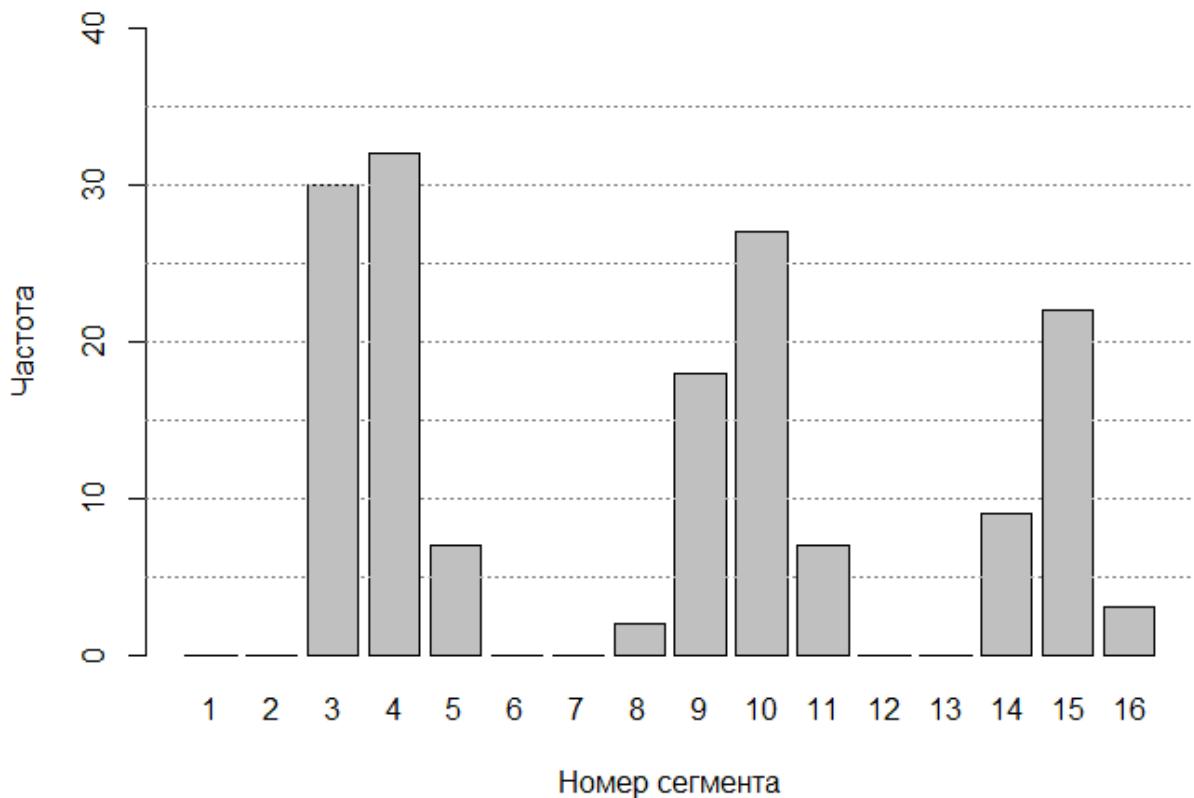
Статистически достоверных межгрупповых различий в исходном характере распределения стресс-дефекта перфузии по сегментам миокарда обнаружено не было ( $p=0,745$ ).



**Рисунок 11.** Распределение сегментов со стресс-дефектом перфузии миокарда в двух группах.



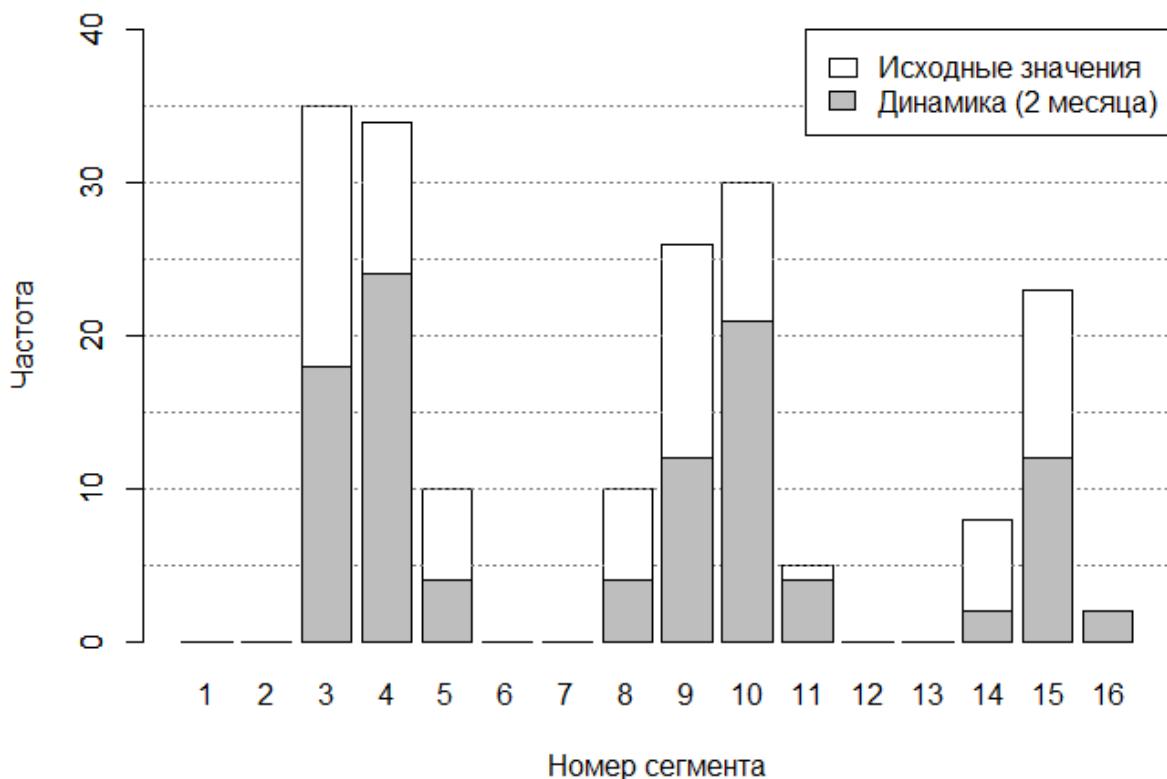
**Рисунок 12.** Исходное распределение сегментов со стресс-дефектом перфузии в группе 1.



**Рисунок 13.** Исходное распределение сегментов со стресс-дефектом перфузии в группе 2.

## Характер распределения сегментов со стресс-дефектом перфузии в двух группах через 2 месяца после рандомизации.

Динамика распределения стресс-дефекта перфузии по сегментам миокарда через 2 месяца после рандомизации в группе 1 представлена на рисунке 14.

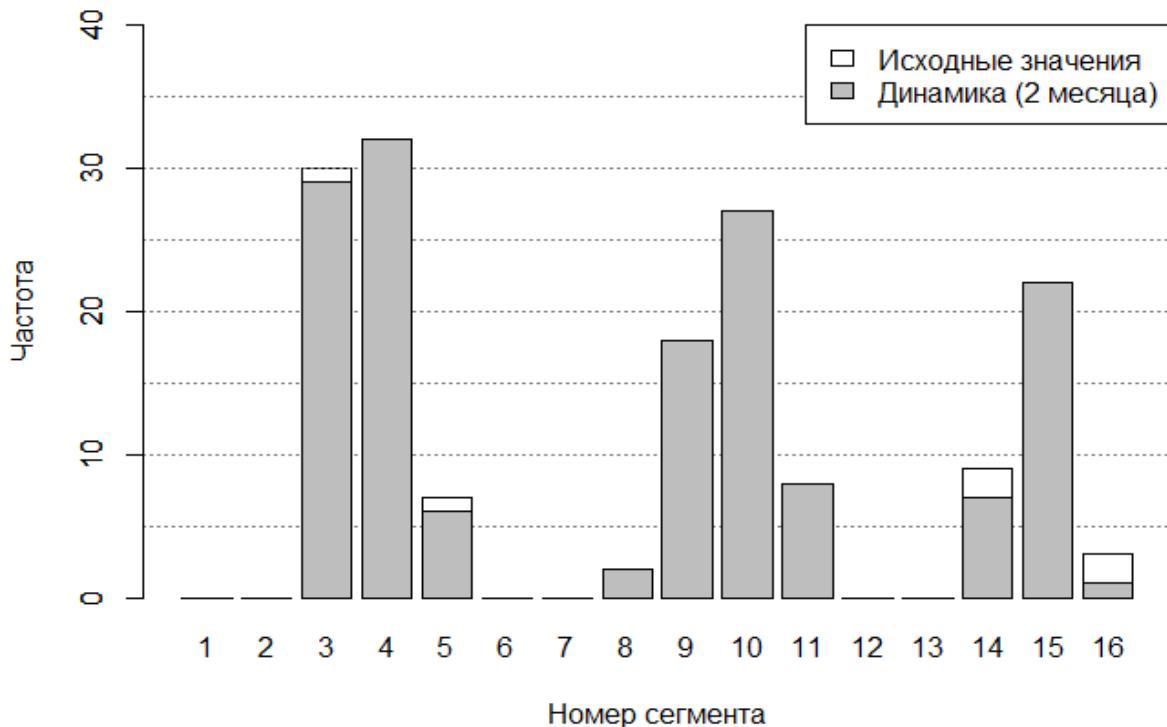


**Рисунок 14.** Распределение сегментов со стресс-дефектом перфузии в группе 1 через 2 месяца после рандомизации.

Наиболее часто прекращение регистрации стресс-дефекта перфузии после стентирования ПКА отмечено в области третьего сегмента (в 17 [9,3%] случаях). Аналогичный эффект регистрировался в области девятого (в 14 [7,6%] случаях) и пятнадцатого (в 11 [6,0%] случаях) сегментов.

В группе 2 картина распределения стресс-дефекта перфузии по сегментам миокарда через 2 месяца после рандомизации в целом соответствовала исходной (Рисунок 15).

При межгрупповом сравнении было обнаружено достоверное различие характера распределения сегментов со стресс-дефектом перфузии ( $p=0,002$ ).



**Рисунок 15.** Распределение сегментов со стресс- дефектом перфузии в группе 2 через 2 месяца после рандомизации.

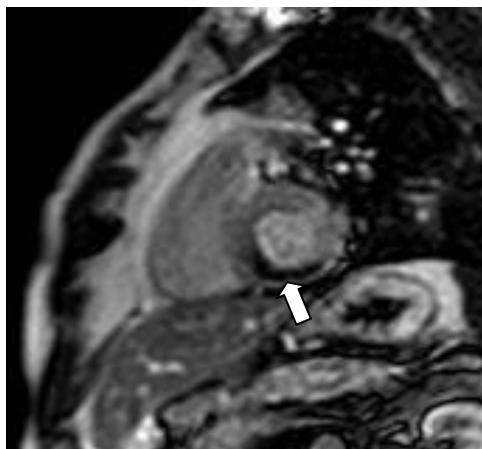
### Клинический пример 1.

На рисунках 16 и 17 представлена МР-картина перфузии миокарда пациента с наличием ХО ПКА до и после коронарной реваскуляризации. Исходно отмечается наличие стресс-дефекта перфузии в 3, 4, 9, 10 сегментах (рисунок 16). Коронаrogramма до ЧКВ представлена на рисунке 18 А. После ЧКВ в 10 сегменте сохраняется минимальный стресс-дефект перфузии (рисунок 17), что свидетельствует о хорошем клиническом результате оперативного лечения. Коронаrogramма после успешного ЧКВ при ХО ПКА представлена на рисунке 18 Б.

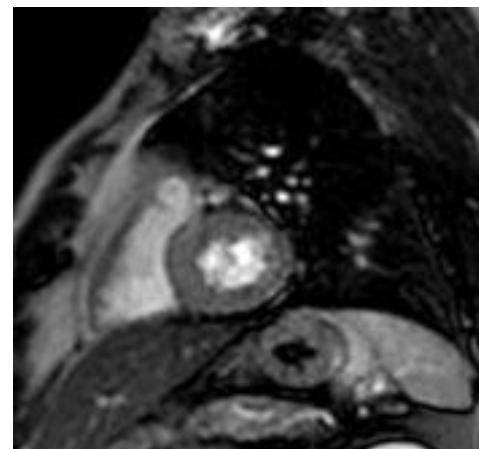
## До ЧКВ

## Стресс

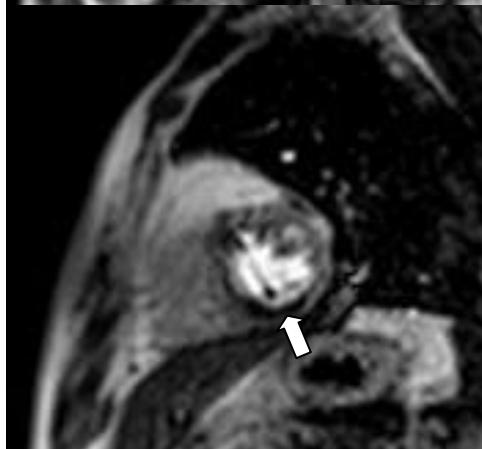
Базальный  
сегмент



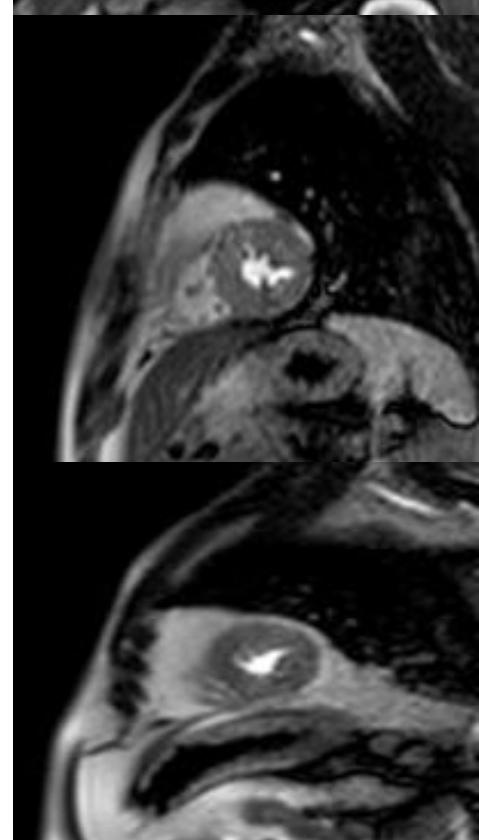
## Покой



Средний  
сегмент



Апикальный  
сегмент



**Рисунок 16.** Изображения МРТ до ЧКВ у пациента с наличием ХО ПКА во время фармакологического стресс-теста и в покое. Стресс-дефекты перфузии визуализируются в 3, 4, 9, 10, 15 сегментах (показаны стрелкой).

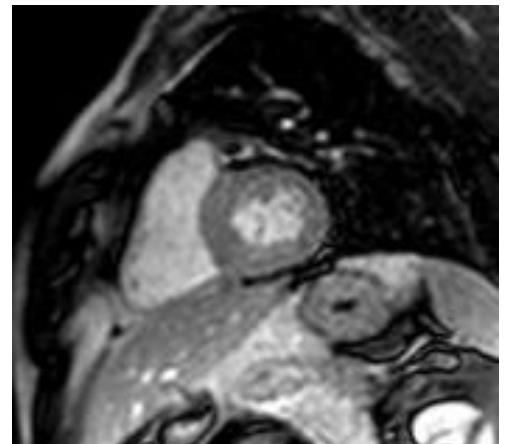
## После ЧКВ

## Стресс

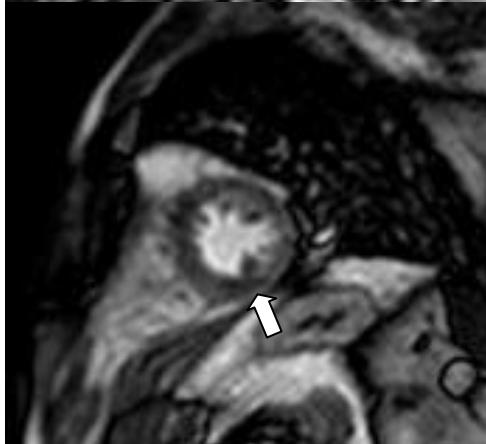
Базальный  
сегмент



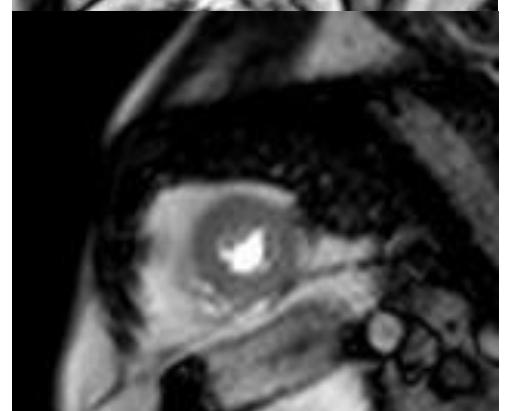
## Покой



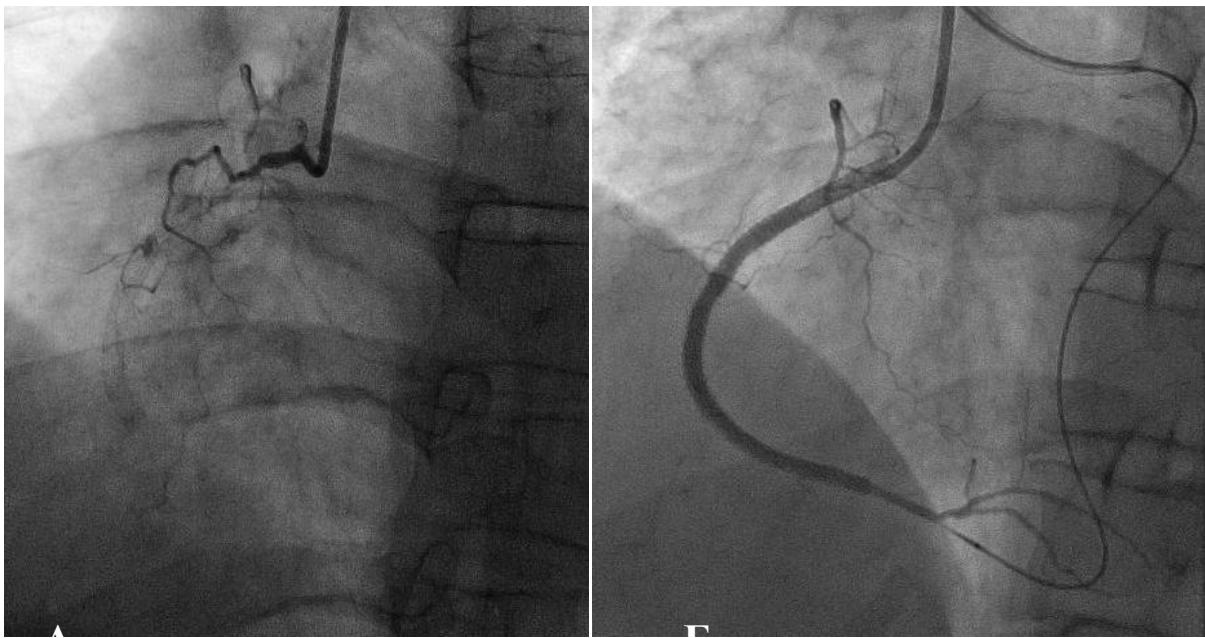
Средний  
сегмент



Апикальный  
сегмент



**Рисунок 17.** Изображения МРТ через 2 месяца после успешного ЧКВ у пациента с наличием ХО ПКА во время фармакологического стресс-теста и в покое. Стress-дефект перфузии визуализируется в 10 сегменте.



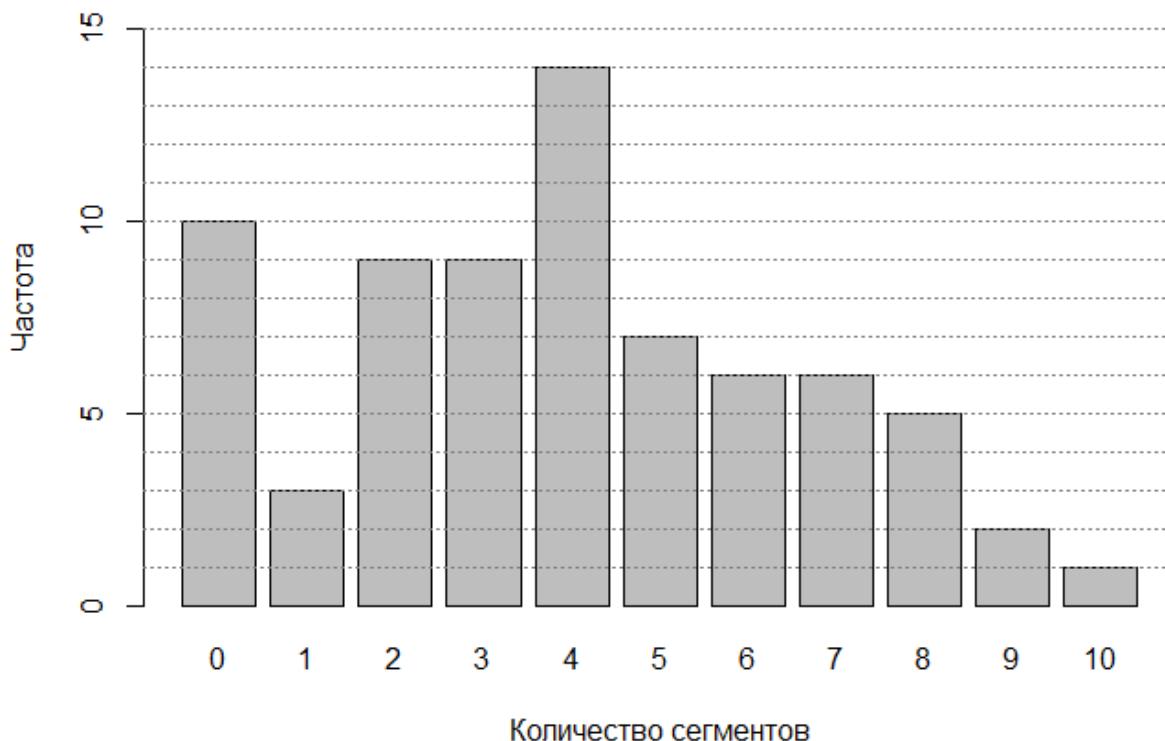
**Рисунок 18. А-** коронаrogramma XO ПКА до ЧКВ. **Б-** коронаrogramma после успешного ЧКВ на XO ПКА.

**Резюме:** ЧКВ при XO ПКА достоверно улучшает перфузию миокарда, а также снижает риск ишемии миокарда по данным МРТ с фармакологическим стресс-тестом в послеоперационном периоде. Исходно среднее количество сегментов со стресс-дефектом достоверно не различалось и составило 4,7 и 4,8 сегментов в основной и контрольной группах соответственно. Через 2 месяца после randomизации в основной группе было отмечено достоверное снижение количества сегментов до 2,6, в то время как в контрольной группе это количество осталось неизменным. Также, отмечалось достоверное снижение количества пациентов с высоким риском ишемии ( $\geq 2$  сегментов) с 39 (100,0%) до 29 (74,4%),  $p < 0,001$  в группе 1. В группе 2 количество пациентов с высоким риском ишемии миокарда осталось неизменным по сравнению с исходным значением и составило 33 (100,0%).

### 3.2 ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ПЕРФУЗИИ МИОКАРДА В РУБЦОВОЙ ТКАНИ ПО СЕГМЕНТАМ НА ЭТАПАХ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППАХ

**Исходное распределение сегментов с наличием рубцовой ткани и стресс-дефектов перфузии миокарда в двух группах**

Согласно данным стандартного обследования (анамнез, ЭКГ, ЭХО КГ), ПИКС был зафиксирован у 26 (66,7%) и 23 (69,7%) пациентов в группах 1 и 2, соответственно (Таблица 1). В то же время, по данным МРТ наличие рубцовой ткани хотя бы в одном сегменте миокарда было зафиксировано у 35 (89,7%) и 27 (81,8%) пациентов в группах 1 и 2, соответственно. Исходно, 14 (19,4%) пациентов в двух группах имели рубцовую ткань в области 4 сегментов. Локализация рубца в пределах 3-2 сегментов отмечалась в 9 (12,5%) случаях. Всего у 72 пациентов было зафиксировано 285 сегментов рубцовой ткани миокарда, из них 200 (70,2%) сегментов имели дефект перфузии (Рисунок 19).



**Рисунок 19.** Распределение количества сегментов рубцовой ткани миокарда в двух группах.

В группе 1 рубцовая ткань охватывала область четырех сегментов в 6 (15,4%) случаях, у пяти пациентов в каждом случае рубец занимал 6, 7, и 8 (12,6%) сегментов. В группе 2 также наиболее часто (в 8 [21,1%] случаях) встречалась локализация рубцовой ткани в области четырех сегментов. Распространение рубца на область 3-2 сегментов миокарда было отмечено в 7 (21,9%) и 5 (15,6%) случаях, соответственно.

В двух группах, наиболее часто рубцовая ткань располагалась в области четвертого (в 54 [75,0%] случаях), десятого (в 42 [58,3%] случаях), третьего (в 35 [48,6%] случаях) и пятнадцатого (в 23 [31,9%] случаях) сегментов. Стress-дефект перфузии в этих сегментах был зарегистрирован в 51 (70,8%), 38 (52,8%), 35 (100,0%) и 18 (25,0%) случаях, соответственно.

В группах 1 и 2 преобладающей локализацией рубцовой ткани являлись четвертый (29 [74,4%] и 25 [73,5%] случаев), десятый (23 [58,9%] и 19 [55,9%] случаев), третий (22 [56,4%] и 14 [41,2%] случаев) и пятнадцатый (17 [43,6%] и 6 [17,4%] случаев) сегменты, соответственно. Стress-дефект перфузии отмечался в 21 (53,8%), 19 (48,7%), 21 (53,8%) и 12 (30,8%) случаях в группе 1 и в 24 (70,6%), 19 (100,0%), 13 (100,0%) и 6 (100,0%) случаях в группе 2.

Статистически достоверных межгрупповых различий в исходном характере распределения рубцовой ткани и стress-дефекта перфузии в ней обнаружено не было.

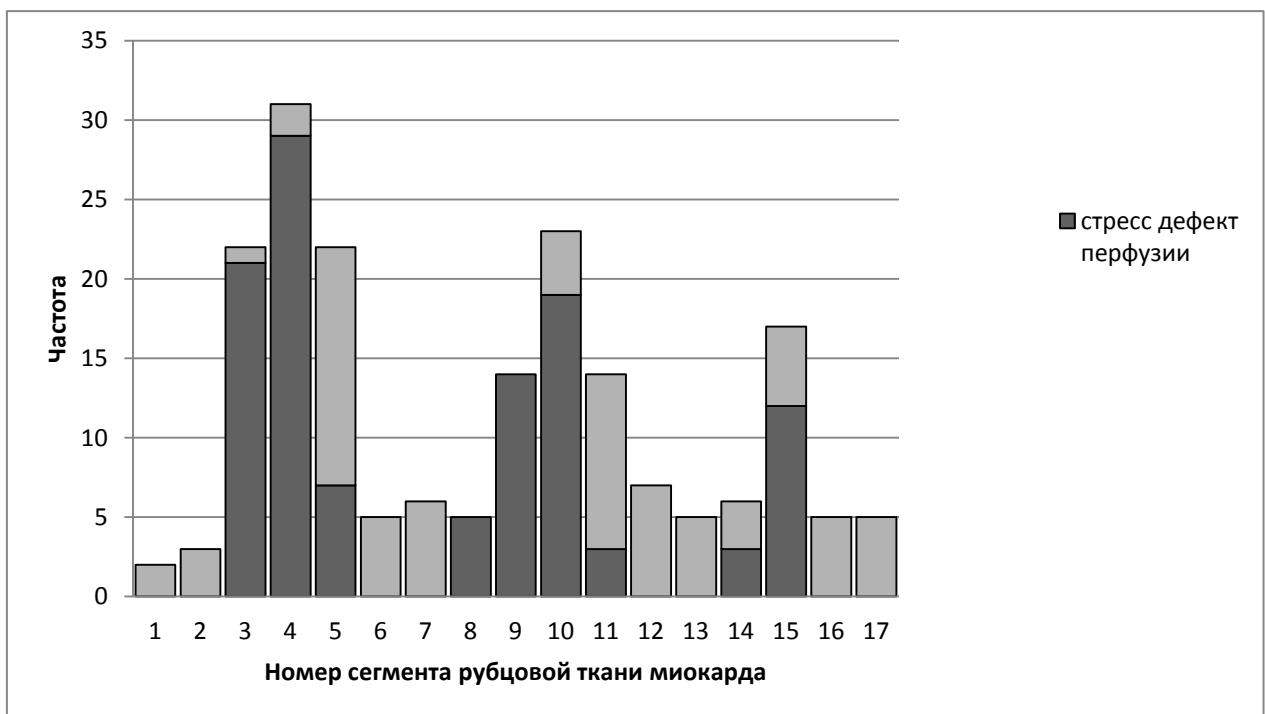
### **Динамика изменения количества сегментов с наличием стress-дефектов перфузии миокарда в рубцовой ткани через 2 месяца после рандомизации в двух группах**

При контрольном МРТ через 2 месяца в группе 1 было отмечено достоверное снижение среднего количества сегментов рубцовой ткани, демонстрирующих стress-дефект перфузии, с 2,84 (1,64) до 2,00 (1,61), средняя разница составила -0,84 сегмента, 95% ДИ для разницы -1,23 - -0,46,  $p<0,01$ . Динамика количества сегментов со стress-дефектом перфузии в группе 1 представлена на рисунках 20, 21 и 22.

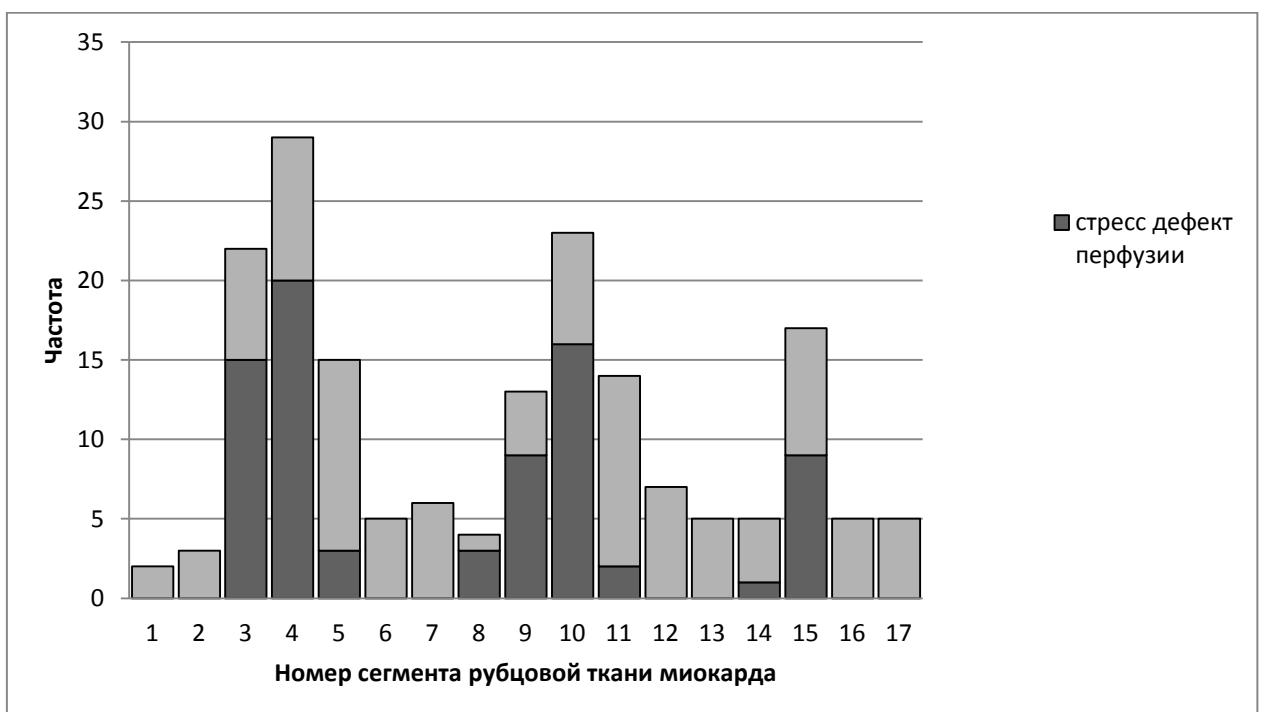
В группе 2, при контрольном МРТ через 2 месяца после рандомизации, среднее (стандартное отклонение) количество сегментов с дефектом перфузии осталось неизменным и составило 2,36 (1,61) ( $p=0,91$ ).

При межгрупповом сравнении количества сегментов, демонстрирующих стress-дефект перфузии при контрольном МРТ через 2 месяца после рандомизации, статистически достоверных различий обнаружено не было. Среднее (стандартное отклонение) составили 2,00 (1,57) и 2,33 (1,63) в группах 1 и 2, соответственно. Средняя разница (группа 1 – группа 2) составила -0,33 сегмента, 95% ДИ для разницы -0,41 - 1,08,  $p=0,37$ .

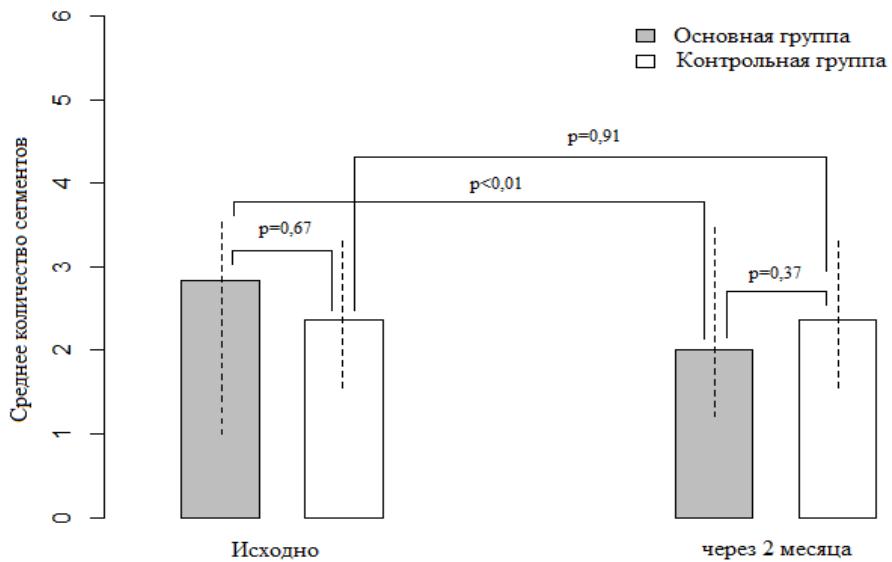
Этот факт объясняется тем, что среднее количество сегментов рубцовой ткани с дефектом перфузии исходно было выше в группе 1 (2,84, [1,64]), чем в группе 2 (2,36 [1,61]), хотя достоверных различий не было ( $p=0,51$ ).



**Рисунок 20.** Исходное распределение рубцовой ткани и стресс-дефектов перфузии миокарда по сегментам в группе 1.



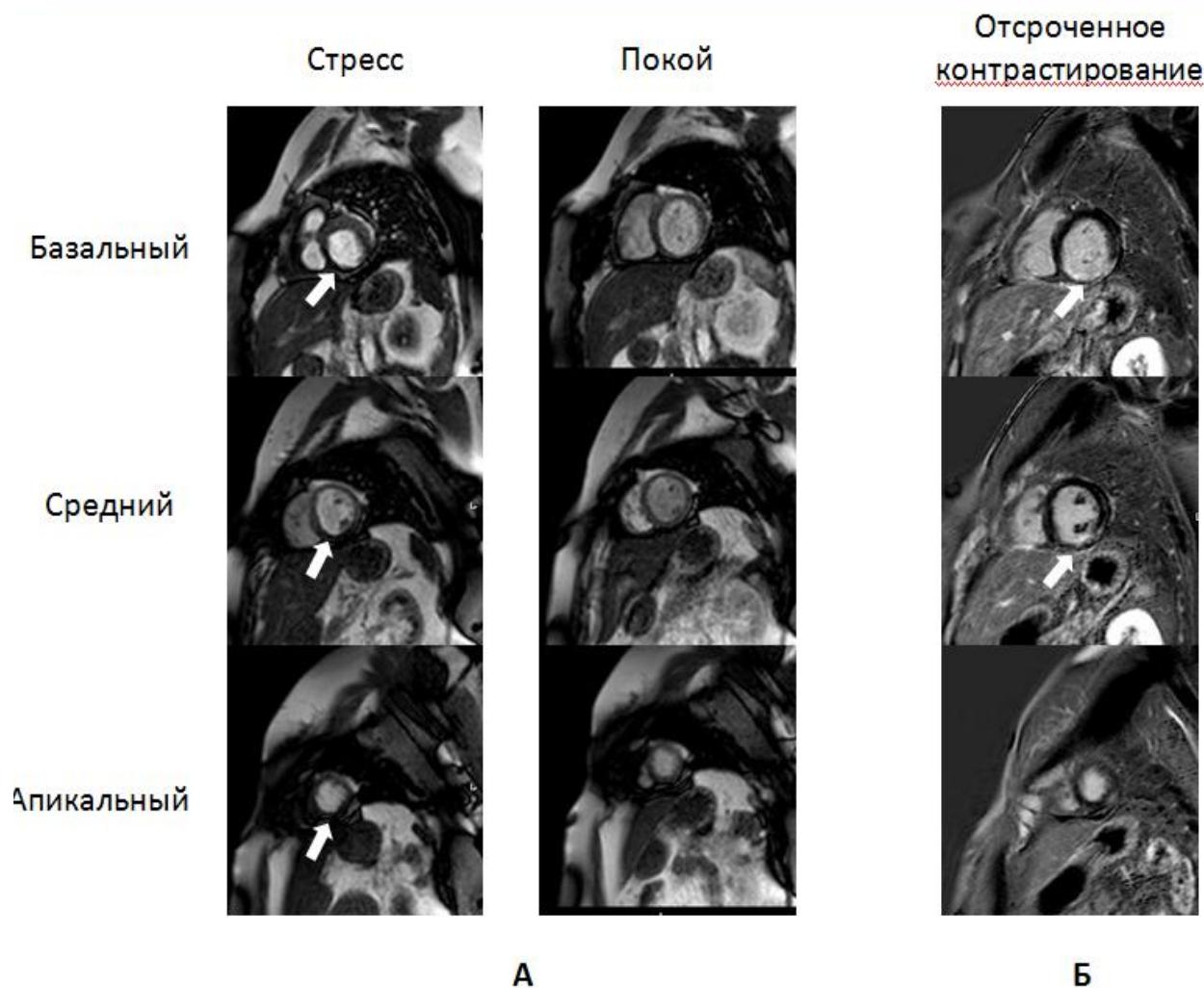
**Рисунок 21.** Распределение рубцовой ткани миокарда и стресс-дефектов перфузии по сегментам в группе 1 через 2 месяца после ЧКВ.



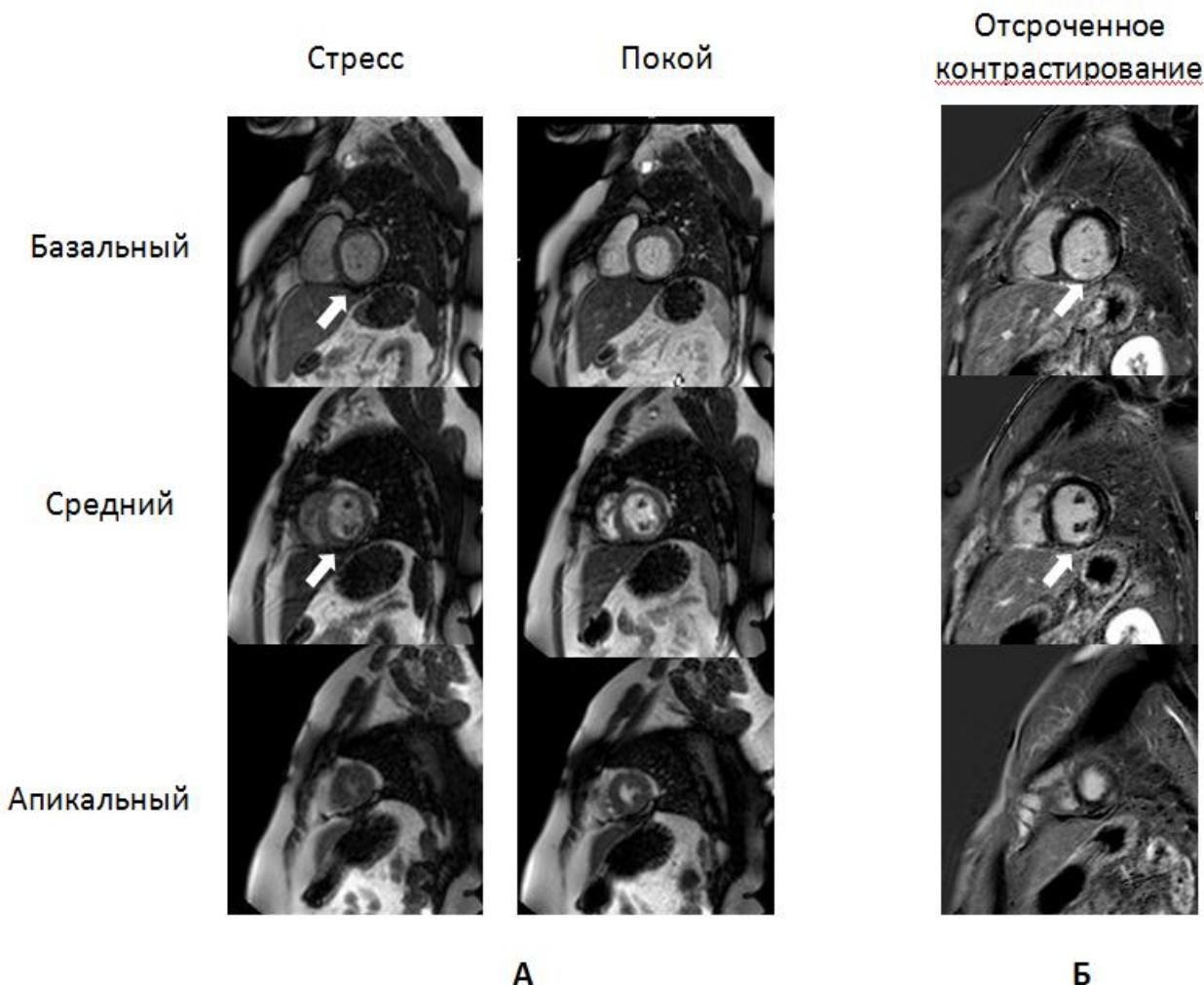
**Рисунок 22.** Среднее количество сегментов рубцовой ткани миокарда, демонстрирующих стресс-дефект перфузии, исходно и через 2 месяца после рандомизации в двух группах.

### Клинический пример 2.

На рисунках 23 и 24 представлена МР-картина пациента с наличием ПИКС до и после ЧКВ. Исходно отмечается наличие стресс-дефекта перфузии в 3, 4, 9, 10 сегментах (рисунок 23 А), при этом ПИКС выявлен в 4, 5, 10 сегментах (рисунок 23 Б) и остается неизменным через 2 месяца после ЧКВ (рисунок 24 Б). После ЧКВ в 10 сегменте сохраняется минимальный стресс-дефект перфузии (рисунок 24 А), что свидетельствует о хорошем клиническом результате оперативного лечения.



**Рисунок 23.** Изображения МРТ до ЧКВ во время фармакологического стресс-теста и в покое (А). Отсроченное контрастирование для определения зоны постинфарктного кардиосклероза (Б).



**Рисунок 24.** Изображения МРТ через 2 месяца после успешного ЧКВ во время фармакологического стресс-теста и в покое (А). Отсроченное контрастирование для определения зоны постинфарктного кардиосклероза (Б).

**Резюме:** Исходно, среднее количество сегментов рубцовой ткани со стресс-дефектом достоверно не различалось, хотя и было несколько выше в основной группе. Через 2 месяца после randomизации в группе 1 было отмечено достоверное снижение среднего количества сегментов с 2,84 (1,64) до 2,00 (1,61), средняя разница составила -0,84 сегмента, 95% ДИ для разницы -1,23 - -0,46,  $p<0,01$ . В то время как в контрольной группе этот показатель остался неизменным и составил 2,36 (1,61). Несмотря на видимое снижение количества сегментов рубцовой ткани с дефектом перфузии в основной группе, межгрупповая разница количества сегментов не достигла статистической значимости, по-видимому, вследствие исходно относительно

более высокого количества сегментов в основной группе. Основываясь на выше изложенных результатах, правомочно заключить, что эндоваскулярная реканализация ХО ПКА у больных постинфарктным кардиосклерозом улучшает перфузию в зоне ПИКС.

## ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ ПРОЦЕДУРЫ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОККЛЮЗИИ ПРАВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ В БЛИЖАЙШЕМ И ОТДАЛЕННОМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

### 4.1 МЕЖГРУППОВОЙ СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НА ЭТАПАХ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 4.1.1 *Динамика функциональных показателей ЛЖ.*

Для оценки влияния каждого вида лечения (ЧТКА и ОМТ) на функцию ЛЖ, всем пациентам исходно, через 2 и 12 месяцев проводилось определение функциональных показателей ЛЖ (ФВ, КДО, КСО) по данным ЭХО КГ. Результаты динамики функциональных показателей ЛЖ на этапах исследования в двух группах в соответствии с принципом “per protocol” представлены в таблице 6.

**Таблица 6.** Функциональные показатели левого желудочка (ЛЖ) на этапах исследования. Данные представлены как медиана (25-й; 75-й процентиль)

		Per protocol		
		Группа 1 (n=39)	Группа 2 (n=33)	p
ФВ ЛЖ	исходно	55 (47; 64)	60 (56; 67)	0,07
	через 2 месяца	55 (49; 63)	60 (55; 66)	0,07
	через 12 месяцев	57 (52; 66)	59 (53; 64)	0,10
КДО ЛЖ	исходно	146 (125; 173)	141 (117; 170)	0,54
	через 2 месяца	144 (115; 175)	139 (114; 165)	0,62
	через 12 месяцев	140 (112; 170)	144 (121; 175)	0,28
КСО ЛЖ	исходно	67 (52; 101)	59 (46; 82)	0,30
	через 2 месяца	65 (53; 100)	57 (46; 79)	0,25
	через 12 месяцев	63 (51; 98)	55 (45; 76)	0,21

ФВ= фракция выброса; ЛЖ= левый желудочек; КДО= конечно-диастолический объем; КСО= конечно-sistолический объем.

При исследовании функциональных показателей ЛЖ, достоверных меж- и внутригрупповых различий на этапах исследования в двух группах обнаружено не было.

Исходные функциональные показатели в двух группах, анализированные в соответствии с принципом “intention to treat”, также достоверно не различались и составили: ФВ ЛЖ 55 (48; 65) и 59 (55; 67), p=0,09, КДО ЛЖ 140 (121; 172) и 147 (115; 176), p=0,45 в группах 1 и 2, соответственно.

#### 4.1.2 Влияние ЧКВ при ХО ПКА на клинические характеристики и результаты стресс-МРТ на этапах исследования.

На всех этапах исследования (исходно, через 2 и 12 месяцев) в обеих группах проводилась оценка клинического статуса пациентов включающие:

ФК стенокардии напряжения, ФК сердечной недостаточности, тест 6-минутной ходьбы, КЖ по результатам заполнения неспецифического опросника SF-36. Результаты данных показателей представлены в таблицах 7, 8 и 9.

**Таблица 7.** Клинические характеристики на этапах исследования в двух группах. Данные представлены как доля (%) либо как медиана (25; 75 процентиль).

		Группа 1 (n=39)	Группа 2 (n=33)	p#
ФК сердечной недостаточности по NYHA (исходно)	I	3 (7,7%)	7 (21,2%)	0,17
	II	13 (33,3%)	12 (36,4%)	0,81
	III	21 (53,8%)	14 (42,4%)	0,35
	IV	2 (5,1%)	0 (0,0%)	0,49
ФК сердечной недостаточности по NYHA (через 2 месяца)	I	24 (61,5%)†	7 (21,2%)	<0,01
	II	8 (20,5%)	12 (36,4%)	0,18
	III	6 (15,4%)†	14 (42,4%)	0,01
	IV	1 (2,6%)	0 (0,0%)	1,00
ФК сердечной недостаточности по NYHA (через 12 месяцев)	I	21 (53,8%)	7 (21,2%)	0,11
	II	12 (30,8%)	13 (39,4%)	0,40
	III	6 (15,4%)	13 (39,4%)	0,01
	IV	0 (0,0%)	0 (0,0%)	--
ФК стенокардии напряжения (исходно)	1	3 (7,7%)	8 (24,2%)	0,06
	2	14 (35,9%)	12 (36,4%)	1,00
	3	22 (56,4%)	12 (36,4%)	0,49
	4	0 (0,0%)	1 (3,0%)	1,00
ФК стенокардии напряжения через 2 месяца после рандомизации	1	29 (74,4)*	8 (24,2)	<0,001
	2	9 (23,1)	12 (36,4)	0,298
	3	1 (2,6)*	13 (39,4)	<0,001
	4	0 (0,0)	0 (0,0)	--
ФК стенокардии напряжения через 1 год после рандомизации	1	20 (51,3)*	8 (24,2)	<0,001
	2	12 (30,8)	16 (48,5)	0,150
	3	6 (15,4)*	8 (24,2)	0,383
	4	1 (2,6)	1 (3,0)	0,868
Тест 6-минутной ходьбы (исходно)		295 (261; 363)	356 (286; 425)	0,07
Тест 6-минутной ходьбы (через 2 месяца)		430 (365; 469) †	338 (290; 403)	<0,01
Тест 6-минутной ходьбы (через 12 месяцев)		430 (360; 452)†*	378 (290; 420)	0,05

#для межгруппового сравнения, †p<0,05 по сравнению с исходным значением, \*p<0,05 по сравнению со значением через 2 месяца. NYHA=New York Heart Association.

Исходные клинические характеристики пациентов в соответствии с анализом “intention to treat” представлены в таблице 8 и согласуются с результатами анализа, включающего только пациентов, успешно завершивших исследование (“per protocol analysis”).

**Таблица 8.** Исходные клинические характеристики на этапах исследования в двух группах. Данные представлены как доля (%) либо как медиана (25-й; 75-й процентиль).

		Группа 1 (n=47)	Группа 2 (n=47)	p
ФК сердечной недостаточности по NYHA	I	4 (8,5%)	8 (17,0%)	0,35
	II	18 (38,3%)	19 (40,4%)	>0,99
	III	23 (48,9%)	19 (40,4%)	0,53
	IV	2 (4,3%)	1 (2,1%)	>0,99
ФК стенокардии напряжения	1	3 (7,7%)	8 (24,2%)	0,06
	2	20 (35,9%)	18 (36,4%)	0,83
	3	24 (56,4%)	20 (36,4%)	0,54
	4	0 (0,0%)	1 (3,0%)	>0,99
Тест 6-минутной ходьбы		295 (261; 363)	356 (286; 425)	0,07

\* NYHA=New York Heart Association, ФК=функциональный класс

Результаты оценки качества жизни по данным опросника SF-36 представлены в таблице 9.

**Таблица 9.** Результаты заполнения неспецифического опросника SF-36 в двух группах (“per protocol principle”). Данные представлены как медиана (25-й; 75-й процентиль).

	Исходно			Через 2 месяца			Через 12 месяцев		
	Группа 1 (n=39)	Группа 2 (n=33)	p#	Группа 1 (n=39)	Группа 2 (n=33)	p#	Группа 1 (n=39)	Группа 2 (n=33)	p#
Физическое функционирование	40 (23; 45)	40 (30; 45)	0,42	45 (45; 75)†	41 (31; 45)	<0,01	45 (45; 70)†	40 (30; 45)	<0,01
Ролевое функционирование (физическое)	25 (0; 50)	25 (0; 75)	0,17	75 (50; 75)†	25 (25; 75)	<0,01	75 (50; 75)†	25 (25; 50)	<0,01
Интенсивность боли	41 (22; 41)	41 (22; 51)	0,15	62 (41; 62)†	40 (40; 51)	<0,01	51 (41; 62)†	41 (32; 51)	<0,01
Общее состояние здоровья	25 (20; 45)	40 (25; 50)	0,07	50 (35; 57)	45 (20; 50)	0,02	50 (45; 55)†	40 (20; 50)	<0,01
Жизненная активность	30 (20; 38)	33 (25; 45)	0,22	45 (35; 50)†	35 (25; 45)	<0,01	45 (40; 50)†	33 (25; 40)	<0,01
Социальное функционирование	50 (25; 54)	50 (25; 63)	0,43	75 (50; 75)†	50 (38; 75)	<0,01	63 (50; 75)†	50 (37; 63)	<0,01
Ролевое функционирование (эмоциональное)	36 (33; 67)	38 (36; 69)	0,57	100 (67; 100)†	40 (34; 68)	<0,01	100 (66; 100)†	67 (33; 67)	<0,01
Психическое здоровье	40 (30; 46)	40 (32; 52)	0,22	52 (44; 62)	40 (32; 52)	<0,02	52 (48; 60)†	40 (32; 48)	<0,01

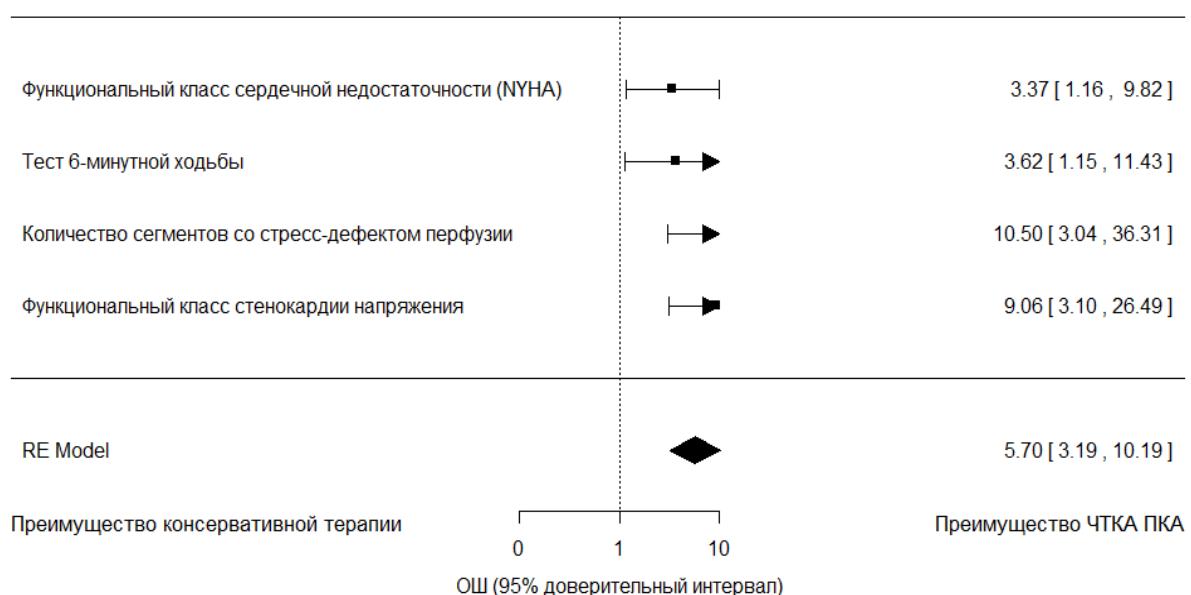
#для межгруппового сравнения, †p<0,05 по сравнению с исходным значением, \*p<0,05 по сравнению со значением через 2 месяц

Согласно полученным результатам, исходно показатели качества жизни между группами достоверно не различались как при анализе в соответствии с принципом “intention to treat”, так и при анализе по принципу “per protocol”.

С целью сравнительного анализа влияния процедуры ЧТКА ХО ПКА на клинические характеристики и показатели стресс-МРТ в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде был выполнен многофакторный регрессионный анализ с построением графика «форест-плот». Для построения графика «форест-плот» клинические данные (ФК сердечной недостаточности, ФК стенокардии напряжения, результаты теста 6-минутной ходьбы, результаты заполнения неспецифического опросника SF-36, данные стресс-МРТ) были дихотомизированы (разделены на две категории) с точкой отсечки, соответствующей 75-му процентилю распределения показателя в выборке. Например, 75-й процентиль распределения ФК сердечной недостаточности по NYHA соответствовал 3. После дихотомизации, пациенты с ФК сердечной недостаточности, превышающим 2, были отнесены к более тяжелой категории, в то время как остальные – к более легкой.

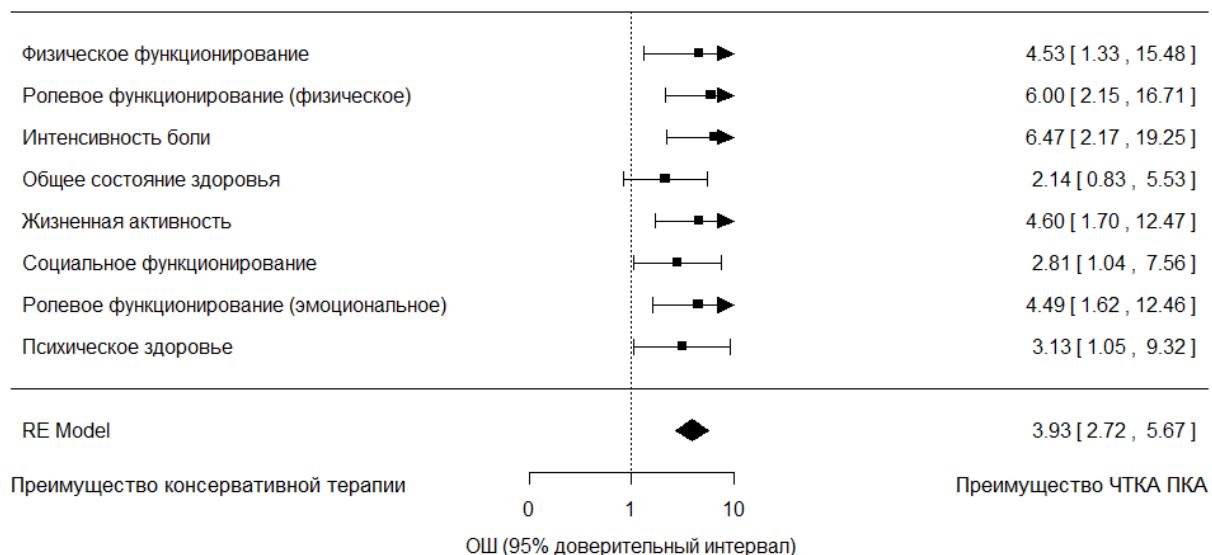
### Результаты через 2 месяца после операции

Результаты анализа клинических показателей через 2 месяца после операции представлены на рисунке 25.



**Рисунок 25.** Сравнительный анализ влияния стентирования правой коронарной артерии на клинические показатели через 2 месяца после операции. NYHA= New York Heart Association, ОШ= отношение шансов, ЧТКА= чрезкожная транслюминальная коронарная ангиопластика, ПКА= правая коронарная артерия.

Как показано на рисунке 25, ЧТКА ХО ПКА достоверно связано с более низким (1-м или 2-м) ФК сердечной недостаточности по NYHA через 2 месяца после операции по сравнению с ОМТ ( $p<0,001$ ). Была обнаружена достоверная связь между ЧТКА ХО ПКА и результатом теста 6-минутной ходьбы (с точкой отсечки, соответствующей 450 метрам),  $p=0,01$ . В то же время, ЧТКА ХОПКА было достоверно связано с количеством баллов дефекта перфузии менее 5,  $p<0,001$ . Низкий (1-й или 2-й) ФК стенокардии напряжения через два месяца был достоверно связан с ЧТКА ХО ПКА,  $p<0,001$ . Результаты исследования влияния ЧТКА ХО ПКА на КЖ в послеоперационном периоде через 2 месяца представлены на рисунке 26.



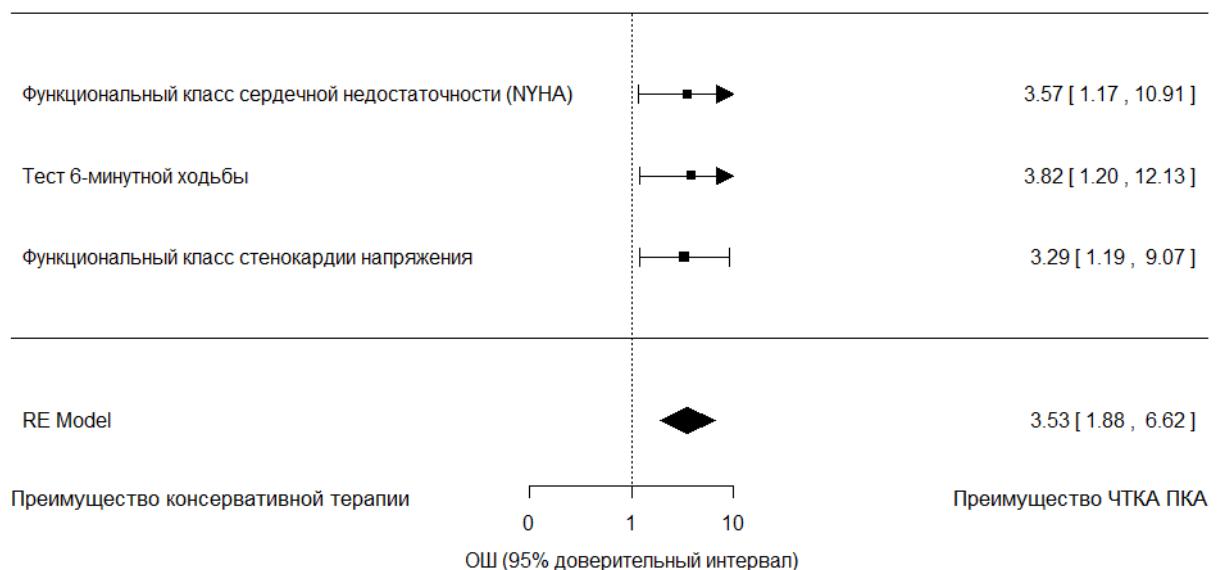
**Рисунок 26.** Сравнительный анализ влияния стентирования правой коронарной артерии на показатели КЖ, исследованные с применением неспецифического опросника SF-36 через 2 месяца после операции. ОШ= отношение шансов, ЧТКА= чрезкожная транслюминальная коронарная ангиопластика, ПКА= правая коронарная артерия.

У пациентов, которым выполнялось ЧТКА ХО ПКА, результаты оценки пациентами параметров КЖ статистически достоверно чаще превышали 75-й процентиль распределения по сравнению с контрольной группой. Статистическая достоверность не была достигнута только для параметра, характеризующего общее состояние здоровья ( $p=0,21$ ).

Таким образом, согласно полученным результатам, ЧТКА ХО ПКА достоверно связано с более высоким КЖ по сравнению с ОМТ.

## Результаты через 12 месяцев после операции

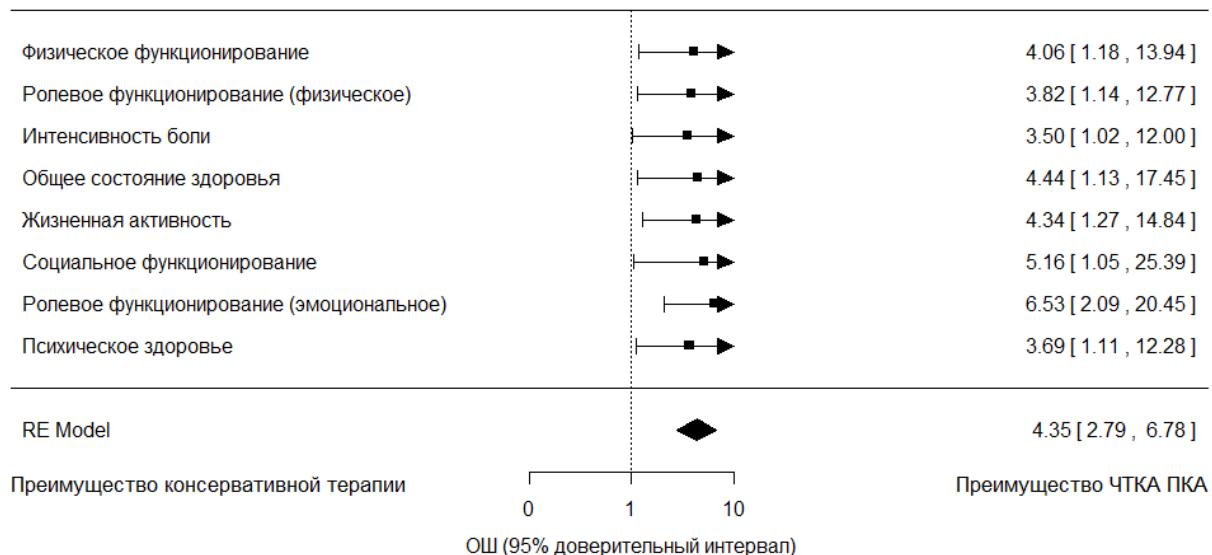
Результаты анализа клинических показателей через 12 месяцев после операции представлены на рисунке 27.



**Рисунок 27.** Сравнительный анализ влияния стентирования правой коронарной артерии на клинические показатели через 12 месяцев после операции. NYHA=New York Heart Association, ОШ= отношение шансов, ЧТКА= чрезкожная транслюминальная коронарная ангиопластика, ПКА= правая коронарная артерия.

Через 12 месяцев после рандомизации, пациенты, которым выполнялось стентирование ПКА, имели достоверно более высокие шансы более низкого ФК сердечной недостаточности, лучших показателей теста 6-минутной ходьбы и низкого (ниже 3-го) класса стенокардии напряжения по сравнению с контрольной группой ( $p<0,001$  во всех случаях).

Кроме того, показатели КЖ у пациентов в основной группе стабильно превышали таковые в контрольной группе через 12 месяцев после операции (Рисунок 28).



**Рисунок 28.** Сравнительный анализ влияния стентирования правой коронарной артерии на показатели КЖ, исследованные с применением неспецифического опросника SF-36 через 12 месяцев после операции. ОШ= отношение шансов, ЧТКА= чрезкожная транслюминальная коронарная ангиопластика, ПКА= правая коронарная артерия.

**Резюме:** На этапах исследования пациенты, которым выполнялось стентирование ПКА, имели достоверно более высокие шансы снижения ФК сердечной недостаточности, лучших показателей теста 6-минутной ходьбы и низкого (ниже 3-го) класса стенокардии напряжения, а так же снижения количества сегментов с наличием дефекта перфузии менее 5 по данным стресс-МРТ, по сравнению с контрольной группой ( $p<0,001$ ). Кроме того, показатели КЖ у пациентов в основной группе стабильно превышали таковые в контрольной группе.

#### 4.1.2 Предикторная зависимость результатов стресс-МРТ с результатами теста 6-минутной ходьбы

Для выявления зависимости между результатом теста 6-минутной ходьбы от исходного количества сегментов со степенью стресс-дефекта перфузии, исходно и через 2 месяца после рандомизации, были построены множественные линейные регрессионные модели с результатом теста 6-минутной ходьбы (в метрах), в качестве зависимой переменной, и количеством сегментов, в качестве независимой переменной (предиктора). Кроме того, для получения корректных результатов в модель были включены пол и возраст пациентов, а также исходная фракция выброса левого желудочка (в процентах). Результаты регрессионного анализа представлены в таблицах 10 и 11.

В результате выполненного анализа в обеих группах была выявлена статистически достоверная линейная обратная зависимость между исходным количеством сегментов, демонстрирующих стресс-дефект перфузии, и исходным результатом теста 6-минутной ходьбы (таблица 10). Данная закономерность была независима от возраста и пола, а также исходной ФВ ЛЖ пациентов. Через 2 месяца после рандомизации отрицательная зависимость между степенью дефекта перфузии и тестом 6-минутной ходьбы отсутствовала в основной, однако сохранялась в контрольной группе (таблица 11). Кроме того, в контрольной группе количество пройденных метров было прямо пропорционально исходной ФВ ЛЖ – зависимость, исходно не обнаруженная.

**Таблица 10.** Результаты регрессионного анализа зависимости исходных результатов теста 6-минутной ходьбы от исходного стресс-дефекта перфузии и некоторых демографических и клинических характеристик.

	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	Коэф, регрессии (95% ДИ)	p	Коэф, регрессии (95% ДИ)	p
<b>Группа 1</b>				
Дефект перфузии (увеличение на 1 сегмент)	-17,2 (от -35,3 до -6,8)	0,031	-15,2 (от -38,7 до -5,4)	0,040
Исходная ФВ ЛЖ (увеличение на 1 %)	127,4 (от -45,0 до 299,9)	0,143	111,3 (от -65,9 до 288,7)	0,210
Возраст (увеличение на 1 год)	0,36 (от -3,14 до 3,88)	0,833	-0,85 (от -4,56 до 2,85)	0,641
Мужской пол	-56,2 (от -122,42 до 10,04)	0,094	-54,4 (от -128,1 до 19,2)	0,142
<b>Группа 2</b>				
Дефект перфузии (увеличение на 1 сегмент)	-34,0 (от -57,7 до -10,3)	0,006	-24,3 (-48,3 до -1,2)	0,047
Исходная ФВ ЛЖ (увеличение на 1 %)	221,0 (от -5,0 до 325,9)	0,262	137,3 (от -16,0 до 322,4)	0,118
Возраст (увеличение на 1 год)	-1,50 (от -5,56 до 2,55)	0,454	-1,55 (от -5,43 до 2,31)	0,417
Мужской пол	-47,1 (-181,8 до 87,6)	0,481	-77,5 (от -201,4 до 46,3)	0,210

ФВ ЛЖ= фракция выброса левого желудочка; ДИ= доверительный интервал.

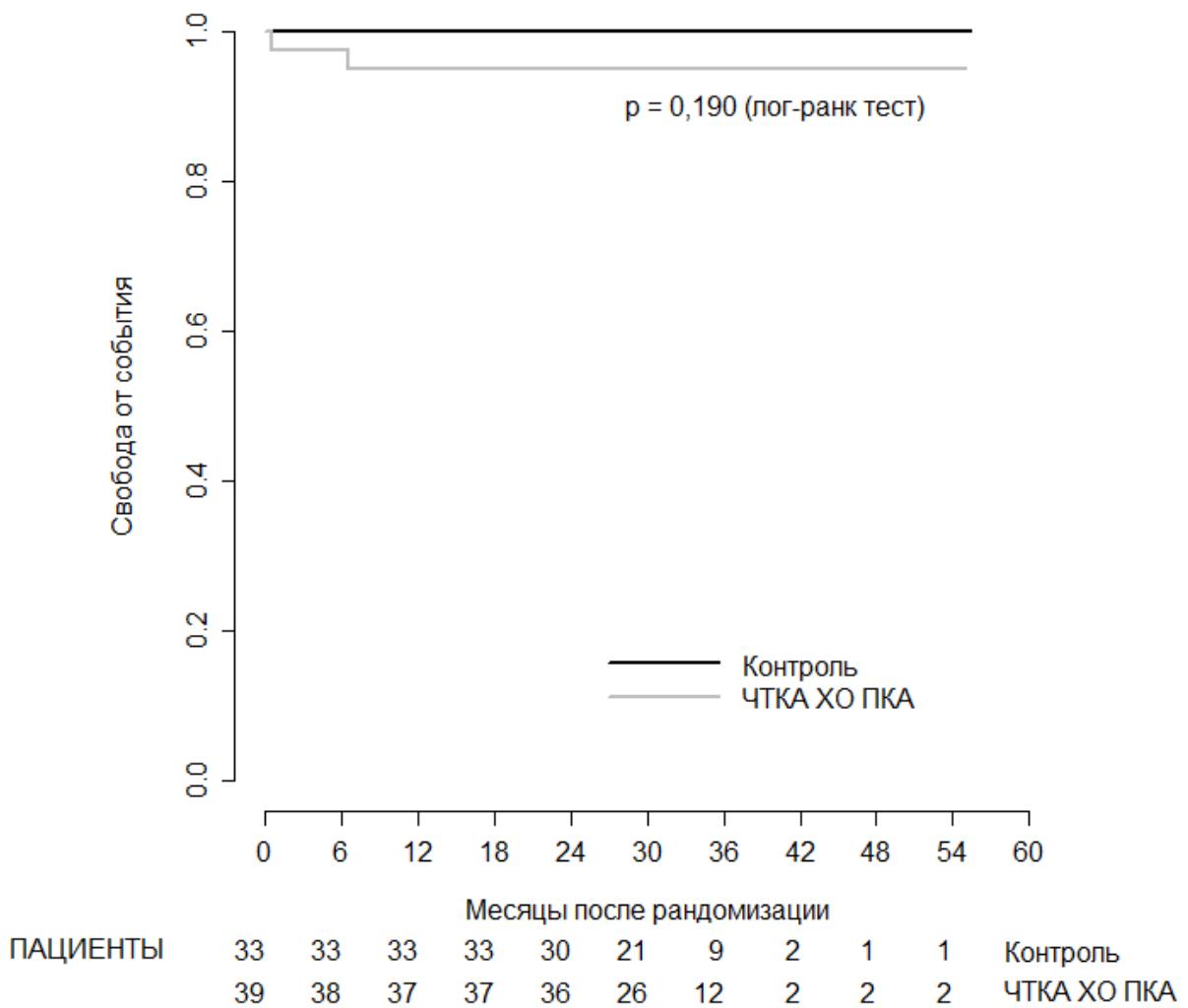
**Таблица 11.** Результаты регрессионного анализа зависимости результатов теста 6-минутной ходьбы от стресс-дефекта перфузии и некоторых демографических и клинических характеристик через 2 месяца после рандомизации.

	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	Коэф, регрессии (95% ДИ)	p	Коэф, регрессии (95% ДИ)	p
<b>Группа 1</b>				
Дефект перфузии (увеличение на 1 сегмент)	-10,1 (от -31,7 до 11,5)	0,349	-12,0 (от -33,7 до 9,6)	0,265
Исходная ФВ ЛЖ (увеличение на 1 %)	187,2 (от -12,5 до 387,0)	0,065	189,1 (от -17,8 до 396,2)	0,072
Возраст (увеличение на 1 год)	2,31 (от -1,75 до 6,38)	0,256	0,93 (от -3,37 до 5,25)	0,660
Мужской пол	-58,8 (от -137,5 до 19,8)	0,138	-36,0 (от -120,5 до 48,4)	0,391
<b>Группа 2</b>				
Дефект перфузии (увеличение на 1 сегмент)	-45,81 (от -21,3 до -70,2)	<0,001	-36,7 (от -61,3 до -12,1)	0,004
Исходная ФВ ЛЖ (увеличение на 1 %)	481,5 (от 176,9 до 786,0)	0,002	359,5 (от -80,0 до 639,1)	0,013
Возраст (увеличение на 1 год)	-1,50 (от -5,49 до 2,47)	0,446	-1,02 (от -4,58 до 2,54)	0,561
Мужской пол	-44,9 (от -177,4 до 87,5)	0,494	-68,4 (от -181,7 до 44,8)	0,225
ФВ	ЛЖ=	фракция выброса	левого желудочка;	ДИ=
				доверительный интервал.

**Резюме:** Результаты выполненного многофакторного регрессионного анализа демонстрируют, что выявленная обратная зависимость между количеством сегментов миокарда, демонстрирующих стресс-дефект перфузии и результатом теста 6-минутной ходьбы теряет свою значимость после выполнения стентирования ХО ПКА. При выполнении анализа отдельно в каждой группе через 2 месяца после рандомизации было обнаружено, что в группе 1 количество сегментов миокарда достоверно не связано с результатом теста 6 минутной ходьбы, в то время как в группе 2 была выявлена достоверная обратная зависимость между количеством сегментов миокарда и результатом теста при выполненной поправке на исходную ФВ ЛЖ, возраст и пол (таблица 11).

#### 4.2 АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ И ЧАСТОТА ОСЛОЖНЕНИЙ

С целью изучения свободы от неблагоприятного события (композитная конечная точка, включающая ИМ в бассейне ПКА и реваскуляризацию бассейна ПКА, смерть от сердечнососудистых событий) был выполнен анализ выживаемости. В течение периода наблюдения в группе 1 было отмечено 2 неблагоприятных события (повторная ЧКВ ПКА). В группе 2 неблагоприятных событий зафиксировано не было. Таким образом, 1-годичная свобода от комбинированной конечной точки составила 94,9% (95% ДИ 88,2%-99,9%) в группе 1 и 100% в группе 2. Учитывая малое количество событий в обеих группах, межгрупповой анализ свободы от события не проводился. Кривые Каплана-Майера для двух групп представлены на рисунке 29.



**Рисунок 29.** Кривые Каплана-Майера в отношении свободы от комбинированной конечной точки. Вертикальная ось сокращена.

Частота осложнений при выполнении стентирования ПКА в группе 1 составила 6 (15,4%). Все шесть случаев были обусловлены перфорацией (2 [5,1%]) либо диссекцией (4 [10,2%]) целевого сосуда, в двух случаях осложнившихся гемоперикардом, потребовавшим пункции перикарда.

**Резюме:** Одногодичная «свобода» от неблагоприятных клинических событий составила в 1-й группе 94,9% (95% доверительный интервал 88,2–99,9%), во 2-й – 100%. Неблагоприятные клинические события, выявленные в группе ЧТКА ХО ПКА, не являются значимыми с

клинической точки зрения по причине малой частоты. Для получения оптимальных и достоверных результатов целесообразно иметь большее количество пациентов в выборке и более длительный срок наблюдения. Принимая во внимание риск развития осложнений, в отсутствие клинической картины и доказанной ишемии миокарда, по данным стресс-тестов, в заинтересованном бассейне кровоснабжения, процедура реканализации ХОКА не может быть рекомендована.

## ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Основываясь на результатах различных клинических исследований, мы имеем две точки зрения относительно целесообразности реканализации ХОКА. Результаты одних клинических исследований свидетельствуют о том, что попытку реканализации ХОКА, при технической возможности, необходимо предпринимать рутинно во всех случаях, учитывая такие аспекты как реальное улучшение насосной функции ЛЖ, улучшение КЖ, выживаемость и свободу от АКШ (FACTOR, TOSCA, TOAST-GISE). Аргументы других авторов сводятся к тому, что не существует преимущества ангиопластики перед ОМТ при наличии ХОКА (TOAT, OAT), и не существует необходимости подвергать пациентов интервенционному вмешательству, принимая во внимание негарантированный технический успех, большой риск интра- и периоперационных осложнений и неоправданные финансовые затраты. Особое место занимает вопрос реканализации ХО ПКА и всегда является объектом дискуссии. ХО ПКА является самой распространенной из всех ХОКА, что указывает на значимую роль в структуре поражений КА [96]. В 86% случаев ХОКА ассоциируется с наличием ПИКС в заинтересованном бассейне кровоснабжения [8], что ставит под сомнение эффективность реперфузии "не живой" ткани миокарда [4]. ПКА кровоснабжает относительно небольшой процент объема миокарда (30 %) [29], в отличие от ПНА (40-50%), поэтому ЧКВ при поражении ПКА менее оправданна, учитывая меньший объем поврежденного миокарда в зоне ХОКА, что приводит к менее значительному нарушению функции стенки ЛЖ и соответственно имеет более благоприятный прогноз [32]. КШ при изолированном поражении ПКА, предпринимается крайне редко, учитывая большой объем вмешательства, высокий риск осложнений при открытой стернотомии и техническую сложность манипуляции через минидоступ, ввиду анатомического расположения ПКА. Поэтому эта патология в большинстве случаев становится приоритетом интервенционных технологий, либо ОМТ. Согласно рекомендациям АНА [33], помимо технических, клинических и ангиографических аспектов,

перед попыткой реваскуляризации ХОКА, целесообразно учитывать результаты неинвазивных нагрузочных тестов для определения жизнеспособности и перфузии миокарда в заинтересованном бассейне кровоснабжения. [34]. ЧКВ при однососудистом поражении (кроме проксимального отдела ПНА и СЛКА) считается оправданной при доказанной ишемии, в бассейне кровоснабжения пораженной артерии, 10% и более объема миокарда [35,36]. Исследование СЕ-MARC [65] доказало, что стресс-МРТ в сравнении с ОФЭКТ обладает большей чувствительностью и специфичностью в верификации ишемии миокарда. В настоящее время отсутствуют законченные рандомизированные исследования относительно применения МР-методов диагностики для определения эффективности реканализации ХОКА, что определяет необходимость в проведении настоящего исследования.

В настоящей работе представлены результаты одноцентрового, проспективного, рандомизированного исследования «Практическая значимость фармакологического стресс-теста в условиях магнитно-резонансной томографии при эндоваскулярной реканализации хронической окклюзии правой коронарной артерии у больных ИБС». Гипотезой исследования служило предположение о том, что ЧКВ при ХО ПКА у больных ИБС снижает риск ишемии миокарда в заинтересованном бассейне кровоснабжения по результатам применения методики МРТ с аденоzinовым стресс-тестом.

Среди обследованных больных были выделены 2 группы пациентов. В первую вошли 39 пациентов, которым была выполнена успешная ЧКВ ХО ПКА. В группу 2 (контрольную) были включены 33 пациента не подверженных оперативному лечению, находящихся исключительно на консервативной терапии. Пациенты в обеих группах были сопоставимы по демографическим показателям и исходной тяжести состояния. Все пациенты исходно были классифицированы как имеющие высокий риск ишемии миокарда ( $\geq 2$  сегментов) по данным стресс-МРТ [94]. Период наблюдения составил 2 и 12 месяцев.

При проведении оценки данных стресс-МРТ в двух группах, исходно и через 2 месяца после рандомизации, нами были получены следующие результаты. Статистически достоверных межгрупповых различий в исходном количестве сегментов обнаружено не было, средняя разница (группа 1 – группа 2) составила -0,06, 95% ДИ для разницы -0,611 – 0,74,  $p=0,758$ . В группе 1 через 2 месяца после рандомизации было зарегистрировано 103 сегмента с дефектом перфузии, что составило 56,3% от исходного значения. Среднее (стандартное отклонение) количества сегментов составило 2,64 (1,61), в динамике было отмечено достоверное снижение показателя, средняя разница составила -2,05 сегментов, 95% ДИ для разницы -2,58 – -1,52,  $p<0,001$ . Кроме того, было отмечено достоверное снижение количества пациентов с высоким риском ишемии ( $\geq 2$  сегментов) с 39 (100,0%) до 29 (74,4%),  $p<0,001$ . В группе 2 через 2 месяца после рандомизации было зарегистрировано 152 сегмента с дефектом перфузии, что составило 96,8% от исходного значения. Среднее (стандартное отклонение) количества сегментов через 2 месяца после рандомизации составило 4,61 (1,32), достоверного снижения в динамике отмечено не было, средняя разница составила -0,15, 95% ДИ для разницы -0,21 – 0,51,  $p=0,41$ . Количество пациентов с высоким риском ишемии миокарда осталось неизменным по сравнению с исходным значением и составило 33 (100,0%). При межгрупповом сравнении средняя разница (группа 1 – группа 2) среднего количества сегментов с дефектом перфузии составила -1,97, 95% ДИ для разницы -2,65 – -1,27,  $p<0,01$ .

В итоге правомочно заключить, что ЧКВ при ХО ПКА достоверно снижает риск ишемии миокарда по данным МРТ с фармакологическим стресс-тестом в отдаленном послеоперационном периоде. Перфузия миокарда ЛЖ, по данным МРТ с фармакологическим стресс-тестом у пациентов с наличием ХО ПКА не подверженных ЧКВ, достоверно не меняется в периоде наблюдения 2 месяца. Данное исследование доказывает, что метод МРТ с фармакологическим стресс-тестом играет значимую практическую роль. При оценке эффективности реканализации ХО ПКА целесообразно учитывать данные метода МРТ с аденоzinовым

стресс-тестом, позволяющим наиболее достоверно оценить состояние перфузии миокарда заинтересованного сосудистого бассейна. В настоящее время имеют место несколько небольших исследований (Bucciarelli-Ducci et al., 2008г; Heyne JP et al., 2007г; S. Pujados et al. 2013г ), где также продемонстрирована положительная динамика МР-перфузии при проведении аденоzinового стресс-теста у пациентов с ХОКА после ЧКВ. Однако стоит отметить, что данные исследования не были рандомизированными.

ХОКА в большинстве случаев ассоциируются с наличием ПИКС в заинтересованном бассейне кровоснабжения [6], что ставит под сомнение эффективность реперфузии "не живой" ткани миокарда [4]. Доказано, что МРТ сердца с отсроченным контрастированием является наиболее точным методом для верификации и определения объема ПИКС [97]. На сегодняшний день в доступной научной литературе отсутствуют рандомизированные клинические исследования относительно применения МРТ с аденоzinовым стресс-тестом для определения нарушений перфузии в зоне ПИКС до и после реканализации ХОКА. Для решения этой задачи нами, исходно и через 2 месяца, была проведена оценка динамики перфузии миокарда в рубцовой ткани, в обеих группах, по данным стресс-МРТ. Согласно результатам стандартного обследования (анамнез, ЭКГ, ЭХО КГ), ПИКС был зафиксирован у 26 (66,7%) и 23 (69,7%) пациентов в группах 1 и 2, соответственно. В то же время, по данным МРТ наличие рубцовой ткани хотя бы в одном сегменте миокарда было зафиксировано у 35 (89,7%) и 27 (81,8%) пациентов в группах 1 и 2, соответственно. Статистически достоверных межгрупповых различий в исходном характере распределения рубцовой ткани и стресс-дефекта перфузии в ней обнаружено не было. При контрольном МРТ через 2 месяца в группе 1 было отмечено достоверное снижение среднего количества сегментов рубцовой ткани, демонстрирующих стресс-дефект перфузии, с 2,84 (1,64) до 2,00 (1,61), средняя разница составила -0,84 сегмента, 95% ДИ для разницы -1,23 - -0,46,  $p < 0,01$ . В группе 2 при контрольном МРТ через 2 месяца после рандомизации среднее (стандартное отклонение) количество

сегментов с дефектом перфузии осталось неизменным и составило 2,36 (1,61) ( $p=0,91$ ). При межгрупповом сравнении количества сегментов, демонстрирующих стресс-дефект перфузии при контрольном МРТ через 2 месяца после рандомизации, статистически достоверных различий обнаружено не было. Среднее (стандартное отклонение) составили 2,00 (1,57) и 2,33 (1,63) в группах 1 и 2, соответственно. Средняя разница (группа 1 – группа 2) составила -0,33 сегмента, 95% ДИ для разницы -0,41 - 1,08,  $p=0,37$ . Этот факт объясняется тем, что среднее количество сегментов рубцовой ткани с дефектом перфузии исходно было выше в группе 1 (2,84, [1,64]), чем в группе 2 (2,36 [1,61]), хотя достоверных различий не было ( $p=0,51$ ).

Таким образом, ЧКВ при ХО ПКА улучшает перфузию миокарда в сегментах с рубцовыми изменениями по данным МРТ с фармакологическим стресс-тестом. Это заключение коррелирует с результатами исследований в молекулярной и клеточной биологии. Доказано, что постинфарктный рубец состоит из фенотипически трансформированных фибробластоподобных клеток, называемых миофибробластами [10]. Эти клетки питаются посредством неососудов и находятся в постинфарктной зоне. Постинфарктный рубец представляет собой динамически активную ткань: васкуляризованную и метаболически активную, способную сокращаться [98]. Развитие обратимой миокардиальной дисфункции принято называть "гибернирующим миокардом" [12]. Гибернация миокарда- это защитный механизм, с помощью которого оказывается возможным частично восстановить сократительную функцию в области повреждения [13]. Опыты на крысах показали, что при микроскопическом исследовании сердца, в определенном проценте случаев, имеют место небольшие островки живого миокарда в зоне ПИКС. Эти участки способствуют сохранению формы и объема левого желудочка [14]. Таким образом возможно предположить, что ЧКВ при ХО ПКА способно уменьшить постинфарктное ремоделирование сердца и прогрессирование сердечной недостаточности.

Для оценки влияния каждого вида лечения (ЧТКА и консервативная терапия) на функцию ЛЖ, в рамках нашей работы, всем пациентам исходно, через 2 и 12 месяцев проводилось определение функциональных показателей ЛЖ (ФВ, КДО, КСО) по данным ЭХО КГ. При исследовании функциональных показателей ЛЖ, достоверных меж- и внутригрупповых различий на этапах исследования в двух группах обнаружено не было. Аналогичные данные получены в исследовании ТО АТ ( $n = 223$  пациента), где представлены результаты сравнения двух групп пациентов: одним выполнялась успешная ангиопластика ХОКА, другим адекватная консервативная терапия при ХОКА. В расчет принималось изменение функционального состояния ЛЖ. В результате не было выявлено изменений функции ЛЖ в группах ангиопластики и медикаментозной терапии, что свидетельствует об отсутствии преимуществ ЧКВ в сравнении с медикаментозной терапией [72]. Напротив, улучшение глобальной и регионарной функции ЛЖ демонстрирует рандомизированное исследование TOSCA (Total Occlusion Study of Canada) в котором отмечается увеличение фракции выброса ЛЖ после успешной реканализации ХОКА, однако данный эффект преобладал у пациентов с исходно сниженной функцией ЛЖ ( $ФИ < 0,5$ ) [78]. В нашем же исследовании исходные показатели сократительной функции ЛЖ у пациентов в обеих группах преимущественно имели нормальные характеристики.

На всех этапах исследования (исходно, через 2 и 12 месяцев) в обеих группах проводилась оценка клинического статуса пациентов: оценивались ФК стенокардии напряжения, ФК сердечной недостаточности, тест 6-минутной ходьбы, КЖ по результатам заполнения неспецифического опросника SF-36. С целью сравнительного анализа влияния процедуры ЧТКА ХОПКА на клинические характеристики и показатели стресс-МРТ в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде был выполнен многофакторный регрессионный анализ с построением графика «форест-плот». Для построения графика «форест-плот» клинические данные (ФК сердечной недостаточности, ФК стенокардии напряжения, результаты

теста 6-минутной ходьбы, результаты заполнения неспецифического опросника SF-36, данные стресс-МРТ) были дихотомизированы (разделены на две категории) с точкой отсечки, соответствующей 75-му процентилю распределения показателя в выборке. Например, 75-й процентиль распределения ФК сердечной недостаточности по NYHA соответствовал 3. После дихотомизации, пациенты с ФК сердечной недостаточности, превышающим 2, были отнесены к более тяжелой категории, в то время как остальные – к более легкой. В результате выявлено, ЧТКА ХОПКА достоверно связано с более низким (1-м или 2-м) ФК сердечной недостаточности по NYHA через 2 месяца после операции по сравнению с консервативной терапией ( $p<0,001$ ). Была обнаружена достоверная связь между ЧТКА ХОПКА и результатом теста 6-минутной ходьбы (с точкой отсечки, соответствующей 450 метрам),  $p=0,01$ . В то же время, ЧТКА ХОПКА было достоверно связано с количеством баллов дефекта перфузии менее 5,  $p<0,001$ . Низкий (1-й или 2-й) ФК стенокардии напряжения через два месяца был достоверно связан с ЧТКА ХОПКА,  $p<0,001$ . У пациентов, которым выполнялось ЧТКА ХОПКА, результаты оценки пациентами параметров КЖ статистически достоверно чаще превышали 75-й процентиль распределения по сравнению с контрольной группой. Статистическая достоверность не была достигнута только для параметра, характеризующего общее состояние здоровья ( $p=0,21$ ). Таким образом, согласно полученным результатам, ЧТКА ХОПКА через 2 месяца после операции достоверно связано с более высоким КЖ по сравнению с ОМТ. Через 12 месяцев после рандомизации, пациенты, которым выполнялось стентирование ПКА, имели достоверно более высокие шансы более низкого ФК сердечной недостаточности, лучших показателей теста 6-минутной ходьбы и низкого (ниже 3-го) класса стенокардии напряжения по сравнению с контрольной группой ( $p<0,001$  во всех случаях). Кроме того, показатели КЖ у пациентов в основной группе стабильно превышали таковые в контрольной группе через 12 месяцев после операции.

Для выявления зависимости между результатом теста 6-минутной ходьбы от исходного количества сегментов со степенью стресс-дефекта

перфузии, исходно и через 2 месяца после рандомизации, были построены множественные линейные регрессионные модели с результатом теста 6-минутной ходьбы (в метрах), в качестве зависимой переменной, и количеством сегментов, в качестве независимой переменной (предиктора). Кроме того, для получения корректных результатов в модель были включены пол и возраст пациентов, а также исходная фракция выброса левого желудочка (в процентах). Результаты регрессионного анализа представлены в таблицах. В результате выполненного анализа в обеих группах была выявлена статистически достоверная линейная обратная зависимость между исходным количеством сегментов, демонстрирующих стресс-дефект перфузии, и исходным результатом теста 6-минутной ходьбы. Данная закономерность была независима от возраста и пола, а также исходной ФВ ЛЖ пациентов. Через 2 месяца после рандомизации отрицательная зависимость между степенью дефекта перфузии и тестом 6-минутной ходьбы отсутствовала в основной, однако сохранялась в контрольной группе. Кроме того, в контрольной группе количество пройденных метров было прямо пропорционально исходной ФВ ЛЖ – зависимость, исходно не обнаруженная. В итоге, результаты выполненного многофакторного регрессионного анализа демонстрируют, что выявленная обратная зависимость между количеством сегментов миокарда, демонстрирующих стресс-дефект перфузии и результатом теста 6-минутной ходьбы, теряет свою значимость после выполнения стентирования ХОПКА. При выполнении анализа отдельно в каждой группе через 2 месяца после рандомизации было обнаружено, что в группе 1 количество сегментов миокарда достоверно не связано с результатом теста 6 минутной ходьбы, в то время как в группе 2 была выявлена достоверная обратная зависимость между количеством сегментов миокарда и результатом теста при выполненной поправке на исходную ФВ ЛЖ, возраст и пол.

Таким образом, при ХО ПКА проведение ЧКВ в сравнении с ОМТ, значимо улучшает клиническое течение ишемической болезни сердца, а также улучшает перфузию миокарда по данным стресс-МРТ. Несмотря на

проводимую консервативную терапию, у пациентов с наличием ХО ПКА, которым реваскуляризация не проводилась, клиническая картина и перфузия миокарда по данным стресс-МРТ статистически значимо не меняется. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что при наличии клинической картины ИБС, подтвержденной данными стресс-МРТ, ЧКВ при ХО ПКА полностью оправдано. Это утверждение основывается на показателях более значимого снижения ФК сердечной недостаточности (NYHA) и ФК стенокардии напряжения, улучшения КЖ по сравнению с таковым в группе ОМТ. Кроме того, результаты выполненного многофакторного регрессионного анализа демонстрируют, что выявленная обратная зависимость между количеством сегментов миокарда, демонстрирующих стресс-дефект перфузии и результатом теста 6-минутной ходьбы теряет свою значимость после выполнения стентирования ХОПКА. То есть снижение количества сегментов миокарда с наличием дефекта перфузии, по данным стресс-МРТ, является предиктором улучшения показателей клинического статуса пациентов при ЧТКА ХО ПКА.

Полученные результаты коррелируют с результатами рандомизированного исследования TOAST-GISE (308 человек), где в группе успешного ЧКВ была выявлена значимо меньшая частота симптомов стенокардии (11,3% против 53,3% в группе неудачного ЧКВ) и большее количество пациентов с отрицательными результатами нагрузочного теста (73,0% против 46,7%,  $p= 0,0001$ ).[4] В исследовании FACTOR, включавшем 125 пациентов, продемонстрирована аналогичная тенденция. В этой работе изучалась эффективность успешной реваскуляризации ХОКА в сравнении с неудачными попытками ЧКВ, включая симптомы стенокардии напряжения, функциональные показатели ЛЖ и КЖ. Успех при ЧКВ был ассоциирован с купированием симптомов ИБС, повышением толерантности к физическим нагрузкам и улучшением КЖ (оценки по SeattleAnginaQuestionnaire) спустя 1 месяц после реканализации ХОКА. [76].

Данными многих крупных рандомизированных исследований, засвидетельствована возможность увеличения выживаемости и свободы от АКШ в отдаленном периоде после реканализации ХОКА.

С целью изучения свободы от неблагоприятного события (композитная конечная точка, включающая ИМ в бассейне ПКА и реваскуляризацию бассейна ПКА, смерть от сердечнососудистых событий) нами был выполнен анализ выживаемости. В течение периода наблюдения в группе 1 было отмечено 2 неблагоприятных события (повторная ЧКВ ПКА в связи с развитием рестеноза). Эти данные сопоставимы с исследованием G.W. Stone и соавт., которое подтвердило тот факт, что имплантация стента в зону окклюзированной артерии сопровождается высокой вероятностью возникновения рестенозов, которые возникали в 12% случаев после ЧКВ. [25]. В группе 2 неблагоприятных событий нами зафиксировано не было. Таким образом, 1-годичная свобода от комбинированной конечной точки составила 94,9% (95% ДИ 88,2%-99,9%) в группе 1 и 100% в группе 2. Учитывая малое количество событий в обеих группах, межгрупповой анализ свободы от события не проводился. В итоге, неблагоприятные клинические события, выявленные в группе ЧКВ ХО ПКА, не являются значимыми с клинической точки зрения по причине малой частоты. Для получения оптимальных и достоверных результатов целесообразно иметь большее количество пациентов в выборке и более длительный срок наблюдения. На сегодняшний день наиболее достоверные результаты продемонстрированы в крупном Milan-NewYork СТО registry, 2008 г. Данные свидетельствует о том, что трехлетняя кардиальная летальность после успешной реканализации ХОКА составила 3,6%, по сравнению с 8,7% после неудачной процедуры ( $p = 0,012$ ), а частота АКШ через 3 года снижалась в 5 раз в сравнении с пациентами после неудачной ЧКВ на ХОКА ( $p < 0,001$ ) [81].

Согласно нашим результатам, частота осложнений при выполнении стентирования ПКА в группе 1 составила 6 (15,4%). Все шесть случаев были обусловлены перфорацией (2 [5,1%]) либо диссекцией (4 [10,2%]) целевого сосуда, в двух случаях осложнившихся гемоперикардом,

потребовавшим пункции перикарда. По результатам других исследований, также продемонстрирован высокий риск интра- и периоперационных осложнений при реканализации ХОКА. Ретроспективный анализ 2007 пациентов, под руководством J. A. Suero и соавт. (2001),, продемонстрировал, что осложнения процедуры ЧКВ при ХОКА были следующими: ИМ с зубцом Q – 0,5%; ИМ без зубца Q – 1,9%; необходимость в экстренном коронарном шунтировании – 0,7%; диссекция коронарной артерии – 17,8%; смерть – 1,3% [24].

Эндоваскулярная реканализация ХОКА является одной из технически самых сложных процедур в интервенционной кардиологии в связи с высокой вероятностью безуспешного вмешательства [17,18]. В нашей работе, на этапе отбора пациентов в исследование, было зафиксировано 8 случаев неудачной попытки реканализации ХО ПКА. В итоге, принимая во внимание высокий риск развития осложнений и вероятность безуспешности процедуры, в отсутствие клинической картины и доказанной ишемии миокарда, по данным стресс-тестов в заинтересованном бассейне кровоснабжения, процедура реканализации ХОКА не может быть рекомендована.

В заключение хотелось бы отметить, что для получения более полных и достоверных результатов, представляет интерес дальнейшее изучение проблематики ХОКА, в сопоставлении с результатами стресс-МРТ, в крупных многоцентровых рандомизированных исследованиях.

## ВЫВОДЫ

1. Коронарное стентирование хронической окклюзии правой коронарной артерии достоверно снижает риск ишемии миокарда по данным стресс-МРТ в периоде наблюдения 2 месяца. В контрольной группе, несмотря на проводимую оптимальную медикаментозную терапию, перфузия миокарда статистически значимо не менялась.

2. Коронарное стентирование хронической окклюзии правой коронарной артерии у больных с наличием постинфарктного кардиосклероза в заинтересованном сосудистом бассейне, достоверно улучшает перфузию в зоне постинфарктного рубца по данным стресс-МРТ в периоде наблюдения 2 месяца. У пациентов контрольной группы, которым реваскуляризация не проводилась, состояние перфузии миокарда осталось неизменным.

3. При наличии хронической окклюзии правой коронарной артерии, проведение коронарного стентирования статистически значимо улучшает клиническое течение ИБС в раннем и отдаленном послеоперационном периодах: достоверно снижается ФК стенокардии напряжения, снижается ФК сердечной недостаточности по результатам теста 6-минутной ходьбы, улучшается качество жизни по данным опросника SF-36. Несмотря на проводимую оптимальную медикаментозную терапию, у пациентов контрольной группы вышеуказанные клинические характеристики статистически значимо не менялись на протяжении всего периода наблюдения.

4. Снижение количества сегментов миокарда с наличием дефекта перфузии, по данным стресс-МРТ, является предиктором улучшения показателей клинического статуса пациентов, подвергаемых коронарному стентированию хронической окклюзии правой коронарной артерии .

5. Неблагоприятные клинические события, выявленные в результате исследования, не являются значимыми с клинической точки зрения по причине малой частоты. Учитывая малое количество событий в обеих группах, межгрупповой анализ свободы от события не проводился.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для определения показаний к реканализации ХОКА целесообразно учитывать данные метода МРТ с аденоzinовым стресс-тестом, позволяющим наиболее достоверно оценить состояние перфузии миокарда заинтересованного сосудистого бассейна.
2. При доказанном высоком риске ишемии миокарда, по данным метода МРТ с аденоzinовым стресс-тестом, абсолютно оправданно предпринимать попытку эндоваскулярной реканализации ХОКА, так как это позволит значительно улучшить перфузию миокарда и клинический исход заболевания.

## ПУБЛИКАЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных в действующем перечне ВАК

1. Обединский А.А., Осиев А.Г., Кретов Е.И., Курбатов В.П., Обединская Н.Р., Пономарев Д.Н., Капустинский М.Н. Оценка клинического статуса и анализ выживаемости больных ишемической болезнью сердца, подверженных эндоваскулярной реканализации хронической окклюзии правой коронарной артерии //Альманах клинической медицины. 2015 Апрель-май; 38: 43–49.

2. В.П. Курбатов, А.А. Обединский, Н.Р. Обединская, Е.И. Кретов, Д.Н. Пономарев, М.Н. Капустинский, Е.А. Покушалов. Практическая значимость метода МРТ с фармакологическим стресс-тестом для оценки перфузии миокарда у больных ИБС подверженных эндоваскулярной реканализации ХО ПКА //Сибирский медицинский журнал г. Томск. 2015 №3:42-47.

3. В.П. Курбатов, А.А. Обединский, Н.Р. Обединская, Д.Н. Пономарев, Е.А. Покушалов. Динамика перфузии миокарда в рубцовой ткани по данным МРТ со стрессом у больных ИБС подвергаемых эндоваскулярной реканализации ХО ПКА //Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015 Т. 19, № 3:68-72.

4. А.А. Обединский, В.П. Курбатов, Н.Р. Обединская, Д.Н. Пономарев. Клиническая характеристика и показатели стресс-МРТ пациентов, подвергаемых эндоваскулярной реканализации хронической окклюзии правой коронарной артерии. //Медицина и образование в Сибири. 2015 № 5: [cozo/mos/article/abauthors.php?id=1881](http://cozo/mos/article/abauthors.php?id=1881)

5. А.А. Обединский, В.П. Курбатов, Н.Р. Обединская, В.В. Верин, Е.И. Кретов, Д.Н. Пономарев, Е.А. Покушалов. Влияние процедуры чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики при хронической окклюзии правой коронарной артерии на клинические характеристики и показатели стресс-МРТ в послеоперационном периоде. //Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015 Т.19, № 4:48-53

## **Список терминологических сокращений и условных обозначений**

АКШ	аортокоронарное шунтирование
АТФ	аденозинтрифосфат
ДИ	доверительный интервал
ИБС	ишемическая болезнь сердца
КА	коронарная артерия
КГ	коронарография
КДО	конечный диастолический объем
КЖ	качество жизни
КШ	коронарное шунтирование
КС	коронраное стентирование
КСО	конечный систолический объем
ИМ	инфаркт миокарда
ЧСС	Частота сердечных сокращений
ЛЖ	левый желудочек
МРТ	магнитно-резонансная томография
ОА	огибающая артерия
ОМТ	оптимальная медикаментозная терапия
ОФЭКТ	однофотонная эмиссионная томография
ПКА	правая коронарная артерия
ПНА	передняя нисходящая артерия
ПЭТ	позитронная эмиссионная томография
РФП	радиофармпрепарат
СЛК	ствол левой коронарной артерии
ФВ	фракция выброса
ФРК	фракционный резервный кровоток
ХОКА	хроническая окклюзия коронарной артерии
ХОПКА	хроническая окклюзия правой коронарной артерии
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ	чреспокожные коронарные вмешательства
ЧТКА	чреспокожная транслюминальная коронарная ангиопластика
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭХО КГ	эхокардиография

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sianos G, Werner GS, Galassi AR. Recanalisation of chronic total coronary occlusions: 2012 consensus document the euro CTO club //Eurointervention. 2012; 8: 139-45.
2. Reimers B, Moussa I, Akiyama T, Camassa N. et al. Long-term clinical follow-up after successful repeat percutaneous intervention for stent restenosis //J. Amer. Coll. Cardiol. 1997; 30: 186-192.
3. Weisz G., Moses J.W. Contemporary principles of coronary chronic total occlusion recanalization //Catheter Cardiovasc Interv 2010; 75(Suppl 1): 21-27.
4. Olivari Z, Rubartelli P, Piscione F, Ettori F, Fontanelli A, Salemme L, Giachero C, Di Mario C, Gabrielli G, Spedicato L, Bedogni F, for the TOAST-GISE Investigators. Immediate results and one-year clinical outcome after percutaneous coronary interventions in chronic total occlusions: data from a multicenter, prospective, observational study (TOAST-GISE) //J. Am Coll Cardiol. 2003; 41: 1672-78.
5. Serruys PW, Hamburger JN, Koolen JJ, Fajadet J, Haude M, Klues H, Seabra-Gomes R, Corcos T, Hamm C, Pizzuli L, Meier B, Mathey D, Fleck E, Taeymans Y, Melkert R, Teunissen Y, Simon R. Total occlusion trial with angioplasty by using laser guidewire //Eur Heart J. 2000; 21: 1797-1805.
6. DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, Lang HT. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction //N. Engl. J. Med. 1980 ; 303: 897-902.
7. Veen G, Meyer A, Verheugt FW, Werter CJ et al. Lesion Morphology and Stenosis Severity in the Prediction of Reocclusion after Coronary Thrombolysis: Angiographic Results of the Apricot Study. Antithrombotics in the Prevention of Reocclusion in Coronary Thrombolysis //J. Am Coll Cardiol. 1993; 22: 1755-62.
8. Jin-Ho Choi, Sung-A Chang, Jin-Oh Choi, Young Bin Song, Joo-Yong Hahn, Seung Hyuk Choi, Sang-Chol Lee, Sang-Hoon Lee, Jae K. Oh,

YeonHyeon Choe, Hyeon-Cheol Gwon. Frequency of Myocardial Infarction and Its Relationship to Angiographic Collateral Flow in Territories Supplied by Chronically Occluded Coronary Arteries //Circulation. 2013; 127: 703-709.

9. Терещенко А.С., Миронов В.М., Меркулов Е.В. Атеросклероз и дислипидемии // 2013; 4 (12): 22.

10. Sun Y, Weber KT. Angiotensin converting enzyme and myofibroblasts during tissue repair in the rat heart // J Mol Cell Cardiol. 1996; 28:851–858.

11. Gabbiani G, Hirschel BJ, Ryan GB, Statkov PR, Majno G. Granulation tissue as a contractile organ. A study of structure and function // J Exp Med. 1972; 67:719–734.

12. Camici PG, Prasad SK, Rimoldi OE. Stunning, Hibernation, and Assessment of Myocardial Viability //Circulation. 2008; 117: 103–114.

13. Ross JJ. Myocardial perfusion-contraction matching. Implications for coronary heart disease and hibernation // Circulation. 1991; 83: 1076-83.

14. AlhaddadI A, Kloner RA, Hakim I et al. Benefits of latecoronaryartery reperfusion on infarctexpansionprogressively diminishovertime: relationtoviableislets of myocytes with inthesca //Am Heart J. 1996; 131(3):451-7.

15. Katsuragawa M, Fujiwara H, Miyamae M, Sasayame S. Histolojgic stadies in percutaneus transluminal coronary angioplasty for chronic total occlusions: comparison of tapering and abrupt types of occlusion and sbort and long occluded segments// J Am Coll Cardiol. 1993; 21:604-11.

16. Suzuki T, Hosokawa H, Yokoya K, Kojima A, Kinoshita Y, Miyata S, Suzumura H and Kawajiri K. Time-Dependent Morphologic Characteristics in Angiographic Chronic Total Coronary Occlusions// Am J Cardiol 2001; 88:167-9.

17. Nakamura S, Muthusamy TS, Bae JH, Cahyadi YH, Udayachalerm W, Tresukosol D. Impact of sirolimus-eluting stent on the outcome of patients with chronic total occlusions// Am J Cardiol 2005; 95: 161-166.

18. Werner GS, Krack A, Schwarz G, Prochnau D, Betge S, Figulla HR. Prevention of lesion recurrence in chronic total coronary occlusions by paclitaxel-eluting stents// *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2301-2306.
19. Valent RI, Migliorini A, Signorini U, Vergara R, Parodi G, Carrabba N, et al. Impact of complete revascularization with percutaneous coronary intervention on survival in patients with at least one chronic total occlusion// *Eur Heart J* 2008; 29: 2336-42.
20. Б. Верин, С.Н. Качалов, Е.А. Шубин, С.М. Селютин. Опыт применения ретроградной реканализации хронических окклюзий коронарных артерий// *Международный журнал интервенционной кардиологии* 2012; 29: 19-25.
21. Kinoshita I, Katoh O, Nariyama J, Otsuji S, Tateyama H, Kobayashi T, Shibata N, Ishihara T, and Ohsawa N. Coronary Angioplasty of Chronic Total Occlusions with Bridging Collateral Vessels: Immediate and Follow-up Outcome from a Large Single-Center Experience // *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26: 409-15.
22. Suero JA, Marso SP, Jones PG, Laster SB, Huber KC, Giorgi LV, Johnson W L, and Rutherford BD. Procedural Outcomes and Long-Term Survival among Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention of a Chronic Total Occlusion in Native Coronary Arteries: A 20-Year Experience, *J Am Coll Cardiol*, 2001; 38: 409-14.
23. Monteiro P, Antunes A, Goncalves LM, and Providencia LA. Long-Term Clinical Impact of Coronary-Collateral Vessels after Acute Myocardial Infarction// *Rev Port Cardiol*. 2003; 22:1051-61.
24. Mehran R, Claessen BE, Godino C, Dangas GD, Obunai K, Kanwal S, Carlino M, Henriques JP, et al. Long-Term Outcome of Percutaneous Coronary Intervention for Chronic Total Occlusions// *JACC Cardiovasc Interv*. 2011; 4: 952-61.
25. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis // *N Engl J Med*. 2011; 364:226-35.

26. Christofferson RD, Lehmann KG, Martin GV, et al. Effect of chronic total coronary occlusions on treatment strategy// *Am J Cardiol.* 2005; 95: 1088–91.
27. Cohen HA, Williams DO, Holmes DR Jr, Selzer F, Kip KE, Johnston JM, Holubkov R, Kelsey SF, Detre KM, for the NHLBI Dynamic Registry. Impact of age on procedural and 1-year outcome in percutaneous transluminal coronary angioplasty: the NHLBI Dynamic Registry// *Am Heart J.* 2003; 146: 513–519.
28. Привес М.Г., Лысенков Н.К., Бушкович В.И. *Анатомия человека*.-11-е изд., испр. и доп. 1998.- 704 с.
29. Акберов Р.Ф., Коробов В.В. Цифровая коронарная ангиография в прогнозировании течения ишемической болезни сердца// *Казанский медицинский журнал*. 2007; 1: 52.
30. Appleton DL, Abbate A, Biondi-Zocca GG. Late percutaneous coronary intervention for the totally occluded infarct-related artery: a meta-analysis of the effects on cardiac function and remodeling // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2008; 71: 772–81.
31. Fuchs R.M., Achuff S.C., Grunwald L. et al. Electrocardiographic localization of coronary artery narrowings: studies during myocardial ischemia and infarction in patients with one vessel disease // *Circulation.* 1982; 66: 1168-76.
32. Stone PH, Raabe DS, Jaffe AS, Gustafson N, Muller JE, Turi ZG, Rutherford JD, Poole WK, Passamani E, Willerson JT, et al. Prognostic significance of location and type of myocardial infarction: independent adverse outcome associated with anterior location// *J Am Coll Cardiol.* 1988; 11(3):453-63.
33. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention// *Circulation.* 2011; 124: 574-651.
34. He ZX, Mahmarian JJ, Verani MS. Miocardial perfusion in patients with total occlusion of a single coronary artery with and without collateral circulation// *J. Nucl. Cardiol.* 2001; 8:452-7.

35. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Guyatt GH. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials// *BMJ* 2000; 321:73–77
36. Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, Soares P, Machado LA, Jatene FB, Oliveira SA, Ramires JA. Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease// *Circulation*. 2007;115:1082–1089..
37. Седов В.П., Алексин М.Н., Корнеев Н.В. Стress-эхокардиография-М.:ЗАО "Информатик",-2000-152 с.
38. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kaspizak J, Lancellotti P, et. al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC)// *Eur J Echocardiography* 2008; 9:415-437.
39. Crouse L J, Harbrecht JJ, Vacek JL, Rosamond TL, and Kramer PH. Exercise Echocardiography as a Screening Test for Coronary Artery Disease and Correlation with Coronary Arteriography// *Am J Cardiol*. 1991; 67: 1213-18.
40. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, Voigt JU, Zamorano JL. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a Registered Branch of the Esc)// *Eur J Echocardiogr*.2008; 9:415-37.
41. Perrone-Filardi P, Pace L, Prastaro M, Squame F, Betocchi S, Soricelli A, Piscione F, Indolfi C, Crisci T, Salvatore M, Chiariello M. Assessment of Myocardial Viability in Patients With Chronic Coronary Artery Disease: Rest–4-Hour–24-Hour  $^{201}\text{Tl}$  Tomography Versus Dobutamine Echocardiography// *Circulation*. 1996;94:2712-2719.
42. Зуев А.В., Рунович А.А., Курильская Т.Е., Галеев Ю.М., Пивоваров Ю.И. Расширение возможностей сцинтиграфии миокарда для количественной оценки эффективности лечения ИБС// Медицинская визуализация. 2005; 1:103-110.

43. Lindner O, Rusche H, Schäfers M, Schober O, Burchert W. Myocardial Perfusion SPECT:Current Concepts// Dtsch Arztbl 2007; 104(14): 952–8.
44. Beller GA, Zaret BL. Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease// Circulation. 2001;101: 1465–78.
45. Шумаков В.И., Остроумов Е.Н. Радионуклидные методы диагностики в клинике ишемической болезни и трансплантации сердца. - М.: Дрофа, 2003. - 224 с.
46. Fricke H., Fricke E., Weise R. et al. A method to remove artifacts in attenuation-corrected myocardial perfusion SPECT introduced by misalignment between emission scan and CT-derived attenuation maps // J. Nucl. Med. 2004; 45: 1619-1625
47. Holly TA, Abbott BG, Al-Mallah M, Calnon DA, Cohen MC, DiFilippo FP, Ficaro EP, Freeman MR, Hendel RC, Jain D, Leonard SM, Nichols KJ, Polk DM, Soman P. Single Photon-Emission Computed Tomography// J. Nucl. Cardiol. 2010; 17: 941–73.
48. Nichols KJ, Bacharach SL, Bergmann SR, Chen J, Cullom SJ, Dorbala S, Ficaro EP, Galt JR, Conaway DL, Heller GV, Hyun MC, Links J, Machac J. Instrumentation Quality Assurance and Performance // J. Nucl. Cardiol. 2007: e61–e78.
49. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, De Backer G, Hjemdahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, DeanV, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology// Euro Heart J. 2006; 27:1341–1381.
50. Safley DM, Koshy S, Grantham JA, Bybee KA, House JA., Kennedy KF, Rutherford BD. Changes in Myocardial Ischemic Burden

Following Percutaneous Coronary Intervention of Chronic Total Occlusions// Catheter Cardiovasc Interv. 2011; 78: 337-43.

51. Bengel F.M., Higuchi T, Javadi M.S. et al. Cardiac positron emission tomography// J. Am. Coll. Cardiol. 2009; 54 (1):1-15.

52. Bateman TM, Heller GV, McGhie AI. Diagnostic accuracy of rest/stress ECG-gated Rb-82 myocardial perfusion PET: comparison with ECG-gated Tc-99m sestamibi SPECT// J Nucl Cardiol. 2006;13:24-33.

53. Dicarli MF, Dorbala S, Meserve J. Clinical myocardial perfusion PET/CT// J Nucl Med. 2007; 48(5): 783-793.

54. Gaemperli O, Schepis T, Valenta I, Husmann L, Scheffel H, Duerst V, Eberli FR, Luscher TF, Alkadhi H, Kaufmann PA. Cardiac image fusion from stand-alone spect and ct: clinical experience // J. Nucl. Med. 2007; 48: 696–703.

55. Rispler S, Keidar Z, Ghersin E, Roguin A, Soil A, Dragu R, Litmanovich D, Frenkel A, Aronson D, Engel A, Beyar R, and Israel O. Integrated Single-Photon Emission Computed Tomography and Computed Tomography Coronary Angiography for the Assessment of Hemodynamically Significant Coronary Artery Lesions// J Am Coll Cardiol. 2007;49: 1059-67.

56. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Koolen J, Bartunek J, Koolen JJ. Measurement of Fractional Flow Reserve to Assess the Functional Severity of Coronary-Artery Stenoses// N Engl J Med. 1996; 334: 1703-8.

57. Lauss G, Manohar N, H Pijls, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, et al. Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Multivessel Coronary Artery Disease: 2-Year Follow-up of the Fame (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) Study//J Am Coll Cardiol. 2010; 56:177-84.

58. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, Bar F, Hoornje J, Koolen J, Wijns W, de Bruyne B. Percutaneous Coronary Intervention of Functionally Nonsignificant Stenosis: 5-Year Follow-up of the Defer Study// J Am Coll Cardiol. 2007; 49: 2105-11.

59. Bluemke DA, Finn JP, Scott DF, Fogel MA, Friedrich MG, Vincent B, et al. Expert Consensus Document on Cardiovascular Magnetic Resonance// JACC, 2010 June 8, Vol. 55, No. 23:2614–62.
60. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur MR, Carlos RC. Diagnostic Performance of Stress Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Detection of Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis// J Am Coll Cardiol. 2007; 50: 1343-53.
61. Verani MS, Mahmalian JJ. et al. Diagnosis of coronary disease by controlled coronary vasodilation with adenosine and tellium-201 scintigraphy in patients unable to exercise// Circulation. 1990; 82:80-87.
62. Elhendy A, Geleijnse ML, Roelandt JRTC, et al. Dobutamine without transient wall motion abnormalities: Less severe ischemia or less severe stress// J Am Coll Cardiol. 1996; 27:323-9.
63. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS. Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart //Circulation. 2002; 105: 539-542.
64. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojevic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. Guidelines on Myocardial Revascularization// Eur Heart J. 2010;31: 2501-55.
65. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, Brown JM, Nixon J, Everett CC, Bijsterveld P, Ridgway JP, Radjenovic A, Dickinson CJ, Ball SG, Plein S. Cardiovascular Magnetic Resonance and Single-Photon Emission Computed Tomography for Diagnosis of Coronary Heart Disease (Ce-Marc): A Prospective Trial// Lancet. 2012; 379: 453-6.
66. Chung SY, Lee KY, Chun EJ, Lee WW, Park EK, Chang HJ, Choi SI. Comparison of Stress Perfusion MRI and SPECT for Detection of Myocardial Ischemia in Patients With Angiographically Proven Three-Vessel Coronary Artery Disease// Am J Roentgenol. 2010 Aug;195(2):356-62.
67. <http://www.bsccmr.org>.

68. Bucciarelli-Ducci C, Locca D, Ferrante G, O'Hanlon R, Alsafi A, Grasso A, Wage R, Gatehouse P, Prasad SK, Mario C, and Pennell DJ// *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2008; 10(Suppl 1): 284.
69. Heyne JP, Goernig M, Feger J, Kurrat C, Werner GS, Figulla HR, Kaiser WA. Impact on adenosine stress cardiac magnetic resonance for recanalisation and follow up of chronic total coronary occlusions// *Eur J Radiol*. 2007;63(3):384-90.
70. Pujadas S, Martin V, Rosselló, et al. Received Improvement of myocardial function and perfusion after successful percutaneous revascularization in patients with chronic total coronary occlusion// *Int J Cardiol*. October 30, 2013; 169, Issue 2: 147–152.
71. Scanlon P.S., et al. ACC/AHA Guidelines for Coronary Angiography: Executive Summary and Recommendations. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography) Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions// *Circulation*. 1999; 99: 2345-2357.
72. Yousef ZR, Redwood SR, Bucknall CA, Sulke AN, Marber MS. Late Intervention after Anterior Myocardial Infarction: Effects on Left Ventricular Size, Function, Quality of Life, and Exercise Tolerance: Results of the Open Artery Trial (Toat Study)// *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 869–76.
73. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, Forman S, Ruzyllo W, Maggioni AP, White H et al. Knatterud Coronary Intervention for Persistent Occlusion after Myocardial Infarction // *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2395–407.
74. Ivahoe RJ, Weintreub WS, Douglas JS. Percutaneous transluminal coronary angioplasty of chronic total occlusions: primary success, restenosis, and long-term clinical follow-up// *Circulation*. 1992; 85:106-115.
75. Bell MR, Berger PB, Bresnahan JF, Reeder GS, Bailey KR, Holmes DR. Initial and long-term outcome of 354 patients after coronary balloon angioplasty of total coronary artery occlusions// *Circulation*. 1992; 85: 1003–1011.

76. Grantham JA, Jones PG, Cannon L, Spertus JA. Quantifying the Early Health Status Benefits of Successful Chronic Total Occlusion Recanalization Results From the FlowCardia's Approach to Chronic Total Occlusion Recanalization (FACTOR) Trial// *Circulation*. 2010;3:284-290.
77. Piscione F, Galasso G, Maione AG, Pisani A, Golino P, Leosco D, Indolfi C, Chiariello M. Immediate and long-term outcome of recanalization of chronic total coronary occlusions// *J Interv Cardiol*. 2002;15(3):173-9.
78. Buller CE , Dzavik V, Carere RG, et al. The Total Occlusion Study of Canada (TOSCA)// *Circulation*. 1999; 100: 236-242.
79. Pfeffer MA. The Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) study: rationale and perspective// *Herz*. 1993 Dec;18 Suppl 1:430-5.
80. Ranmanathan K, Gao M, Nogareda G et al. Successfull percutaneous recanalization of a non-acutae colluded coronary artery predicts clinical outcome and survival// *Circulation* 2001; 104; II-415a.
81. Obunai K. Milan-NewYork CTO registry. Presented et: Transcatheter Therapeupics Annual Scintific Symposium; October 13, 2008. Washington, DC.
82. Mehran R. Analysis of the Columbia-Milan CTO registry. Presented at: the sixth Internetional Total Occlusion Summit, New York, 2009.
83. Hoye A, Tanabe K, Lemos PA Significant reduction in restenosis after the use of sirolimus-eluting stents in the treatment of chronic total occlusions// *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43:1954-1958.
84. Safley DM, House JA, Marso SP, Grantham JA, Rutherford BD. Improvement in Survival Following Successful Percutaneous Coronary Intervention of Coronary Chronic Total Occlusions: Variability by Target Vessel// *J Am Coll Cardiol Intv*. 2008; 1(3):295-302.
85. Hoffman R, Mintz GS, Dussaillant GR. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study// *Circulation*. 1996; 94: 1247-1254.
86. Goodlin S.J. End-of-life care in heart failure// *Curr. Cardiol. Rep* 2009; 11 (3):184-275.

87. Ware JE Jr. SF-36 health survey update// Spine 2000; 25(24): 3130–9.
88. <http://www.weborto.net/sf-36/survery>.
89. Lang R, Bierig M, Devereux R et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group// J Am SocEchocardiogr. 2005;18: 1440—1463.
90. Barbee K, Thibault L. Mechanically induced vascular smooth muscle cell contraction and cellular injury// Advances in Bio-Engineering. ASME. 1991; 28–31.
91. Sumerly JF, Tsuchikane E, Katoh O. New concept for CTO recanalization using controlled antegrade and retrograde subintimal tracking : The CART technique// The Journal of invasive cardiology. 2006; 18: 334-338.
92. Chih S, Macdonald PS, Feneley MP, Law M, Graham RM, McCrohon JA. Reproducibility of adenosine stress cardiovascular magnetic resonance in multi-vessel symptomatic coronary artery disease// Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. 2010; 12:42.
93. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology// 31 August 2013; First published online 2949-3003.
94. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N, Sopko G, Pratt C, Deanfield J, Conti CR. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization// Circulation 1997; 95:2037–2043.
95. <http://www.R-project.org/>.
96. Christofferson RD, Lehmann KG, Martin GV et al. Effect of chronic total coronary occlusions on treatment strategy// Am. J. Cardiol. 2005; 95: 1088–91.

97. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB et al. Relationship of MRI Delayed Contrast Enhancement to Irreversible Injury, Infarct Age, and Contractile Function// Circulation. 1999. V. 100. P. 1992-2002
98. De Mey J.G.R., Fazzi G.E. A smooth muscle-like component in rat myocardial infarcts. // Hypertension. 1996; 28: 696.