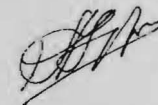


На правах рукописи



Крылов Александр Любомирович

**РЕНТГЕНОАНГИОГРАФИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СТЕНТОВ С АНТИПРОЛИФЕРАТИВНЫМ
ПОКРЫТИЕМ ПРИ АНГИОПЛАСТИКЕ СЛОЖНЫХ ПОРАЖЕНИЙ
КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ**

14.06.19 – лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Тираж 130. Заказ № 660.
Томский государственный университет
систем управления и радиоэлектроники
634050, г. Томск, пр. Ленина, 40

Томск – 2008

Научный консультант: **Ю.Б. Лишманов,**
д-р мед. наук, профессор, чл.-кор. РАМН

Официальные оппоненты: **Завадовская Вера Дмитриевна,**
д-р мед. наук, профессор, заведующая
кафедрой рентгенологии
Сибирского государственного
медицинского университета, г. Томск
Коков Леонид Сергеевич,
д-р мед. наук, профессор, чл.-кор. РАМН,
руководитель отделения
рентгенохирургических методов
диагностики и лечения, ФГУ Институт
хирургии им. Вишневого, г. Москва
Ганюков Владимир Иванович,
д-р мед. наук, заведующий отделением
рентгенохирургических методов
диагностики и лечения Обл. ГУЗ
Новосибирский областной
кардиологический диспансер

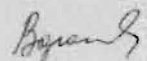
Ведущая организация: ФГУП Новосибирский научно-
исследовательский институт патологии
кровообращения Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « 21 » октября 2008 г. в « 9 » часов
на заседании диссертационного совета Д 001.036.01 при ГУ Научно-
исследовательском институте кардиологии Томского научного центра СО
РАМН по адресу: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке
ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН

Автореферат разослан « » _____ 2008 г.

Учёный секретарь диссертационного
совета д-р мед. наук, профессор



И.Н. Ворожцова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Клинические наблюдения, выполненные в 80-х годах прошлого столетия, показали, что по непосредственным и отдаленным результатам баллонная дилатация коронарных артерий уступает коронарному шунтированию по причине высокой частоты рестенозов. Рестеноз стал «ахиллесовой пятой ангиопластики» (Беленков Ю.Н. и др., 2002). В начале 90-х годов XX века после внедрения в клиническую практику технологии коронарного стентирования были снижены уровень острых окклюзий и необходимость в проведении срочного аортокоронарного шунтирования артерий после ангиопластики (Sigwart U. et al., 1987; George B.S. et al., 1993; Di Mario C. et al., 2000; Williams D.O. et al., 2000). Однако имплантация стентов не позволила кардинально решить проблему рестенозов. Частота рестенозов внутри стента (PBC) в среднем превышала 20% (Lansky A.J. et al., 2005).

Надежды на успешное решение проблемы PBC возлагались на применение стентов с полимерным покрытием, содержащих антипролиферативные препараты, или, как их называют в зарубежной литературе, drug-eluting stents (препарат-элюирующие стенты) (Aoki J. et al., 2005; Costa R.A. et al., 2005; Grube E. et al., 2005; Hofma S.H. et al., 2005; Sousa J.E. et al., 2005). Результаты первых клинических испытаний сиролимус-элюирующих стентов, опубликованные в январе 2001 г. (Sousa J.E. et al., 2001), были впечатляющими. В настоящее время в широкой клинической практике применяются не только стенты, элюирующие сиролимус, но и стенты, содержащие другие цитостатики: таксол (паклитаксель) (Aoki J. et al., 2005; Hofma S.H. et al., 2005; Sousa J.E. et al., 2005), эверолимус (Costa R.A. et al., 2005; Grube E. et al., 2005), зотаролимус (Fajadet J. et al., 2006).

На сегодняшний день принято считать, что имплантация стентов с лекарственным покрытием в неосложненные стенозы эффективно ограничивает гиперпролиферацию. Однако нет полной ясности в вопросе о том, насколько эффективны препарат-элюирующие стенты в коронарных поражениях с высоким риском рестенозов. Надо сказать, что все факторы риска развития рестенозов голометаллических стентов (ГМС) хорошо изучены, их делят:

- на клинические (сахарный диабет, инфаркт миокарда);
- анатомические (диаметр артерии менее 3 мм, бифуркационные поражения, длинные (более 20 мм) стенозы, рестенозы, хронические окклюзии и др.);
- процедуральные, обусловленные техническими деталями ангиопластики (прямое стентирование, соотношение диаметров стента и артерии, давление пре- и постдилатации и др.).

Анализируя литературу, посвященную использованию препарат-элюирующих стентов у больных с факторами риска РВС, можно убедиться в том, что количество публикаций о результатах использования подобных стентов у *больных с сахарным диабетом* невелико (Abizaid A. et al., 2004; Airolidi F. et al., 2006; Ong A.T. et al., 2005; Spaulding C. et al., 2007). Предметом обсуждения является вопрос, следует ли отдавать предпочтение стентам с антипролиферативным покрытием *при реканализации инфарктсвязанных коронарных артерий* (Daemen J. et al., 2007; Diaz de la Llera L.S. et al., 2007; Gao H. et al., 2007; Menichelli M. et al., 2007; Pasceri V. et al., 2007; Zhang F. et al., 2007). Актуальным является вопрос о технике стентирования *бифуркационных поражений* (Thuesen L. et al., 2006; Chen J.L. et al., 2006; Tsuchida K. et al., 2007), применении покрытых стентов для лечения *протяженных (> 20 мм) стенозов* (Aoki J. et al., 2005; Degertekin M. et al., 2004; Lee C.W. et al., 2006; Mauri L. et al., 2005), *окклюзий* (Aoki J. et al., 2005; Saia F. et al., 2004; Hoyer A. et al., 2004; Stone G.W. et al., 2005), *рестенозов внутри стента* (Degertekin M. et al., 2003; Saia F. et al., 2003; 2004; Sousa J.E. et al., 2003; Tanabe K. et al., 2003), *артерий малого диаметра* (Moses J.W. et al., 2006; Tanimoto S. et al., 2007). Недостаточно внимания в литературе уделено процедуральным (техническим) факторам риска возникновения рестенозов, особенно краевых рестенозов (Cook S. et al., 2007; Kimura M. et al., 2006; Lemos P.A. et al., 2003; Siqueira D.A. et al., 2007). Многие работы выполнены на сравнительно небольшом контингенте больных и результаты этих работ носят противоречивый характер.

Цель исследования

Разработать рентгеноангиографическое обоснование применения стентов с антипролиферативным покрытием при ангиопластике сложных поражений коронарных артерий.

Задачи исследования

1. Сравнить степень гиперплазии неинтимы, частоту рестенозов в позднем и очень позднем периодах после имплантации сиролимус-элюирующих и голометаллических стентов.
2. Определить значение перенесенного инфаркта миокарда как фактора риска острого тромбоза, рестеноза и гиперплазии неинтимы сиролимус-элюирующих стентов.
3. Оценить эффективность применения рапамицин-элюирующих стентов у больных с атеросклерозом коронарных артерий при наличии сахарного диабета.
4. Предложить дифференцированный подход к использованию сиролимус-элюирующих стентов при различных типах бифуркационных поражений коронарных артерий.
5. Провести анализ причин развития коронарной недостаточности и повторных вмешательств в отдаленные сроки после имплантации стентов Cypher, определить группы пациентов, которым необходимо повторное обследование в отдаленном периоде после ангиопластики.
6. Проанализировать результаты имплантации сиролимус-элюирующих стентов в коронарные поражения с анатомическими факторами риска и дать прогностическую оценку роли каждого фактора и их сочетаний в развитии гиперплазии неинтимы и рестенозов внутри стентов.
7. Определить процедуральные факторы риска краевых рестенозов и рестеноза внутри стента. Разработать методику стентирования, позволяющую уменьшить отрицательное влияние этих факторов на результаты ангиопластики.

Научная новизна

В работе впервые показано:

- элюирование рапамицина снижает частоту рестеноза внутри стента, но не снижает частоту поздних окклюзий по сравнению с голометаллическими стентами;
- остаточный стеноз в результате локального пролапса атеросклеротической бляшки является фактором риска развития гиперплазии неоинтимы, рестенозов внутри стента, а у больных, перенесших ОИМ, – острого интраоперационного тромбоза стента;
- при имплантации сиролимус-элюирующих стентов анатомические факторы риска, за исключением бифуркационных поражений типов 1,1,1 и 0,1,1, не имеют самостоятельного значения в развитии рестенозов, однако артерии диаметром < 3 мм, длинные стенозы, хронические окклюзии, бифуркационные поражения, а в большей мере их сочетание и увеличение количества факторов риска достоверно повышают риск гиперплазии неоинтимы;
- основной причиной развития коронарной недостаточности после стентирования с использованием сиролимус-элюирующих стентов у больных с распространенным поражением коронарного русла является прогрессирование атеросклероза с появлением гемодинамически значимых стенозов на нестентированных участках коронарных артерий; факторами риска возникновения краевых рестенозов являются:
 - а) позиционирование края стента в атеросклеротически пораженный участок артерии;
 - б) превышение диаметра края стента над просветом артерии более чем на 20%;
 - в) «выход баллона за край стента»;
 - г) применение стентов длиной более 23 мм;
 - д) прямое стентирование коронарных артерий;
 - е) малый диаметр артерии (< 3 мм);

- метод «раздельного позиционирования участков стента», стентирование по принципам от «нормы к норме» и «через стеноз», техника overlapping и исключение процедуральных факторов риска при выполнении ангиопластики коронарных артерий с диффузным поражением составляют основные принципы профилактики развития краевых рестенозов сиролимус-элюирующих стентов.

Научно-практическая значимость

Усовершенствована техника имплантации стентов Cypher в бифуркационные поражения коронарных артерий. Предложен новый, основанный на «раздельном позиционировании» частей стента, метод ангиопластики коронарных артерий, который позволяет в несколько раз снизить риск развития краевых рестенозов на участках с диффузным атеросклеротическим поражением.

Подготовленные на основании материалов диссертации показания и оригинальные технические подходы использования стентов Cypher при коронарных поражениях с высоким риском развития рестенозов применяются в повседневной клинической практике рентгенохирургического отделения ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН.

По результатам работы получены два патента Российской Федерации (№ 2199951 от 10 марта 2003 г. и № 226625 от 20 декабря 2005 г.).

Основные положения диссертации включены в коллективную монографию «Коронарная и сердечная недостаточность», Томск, STT, 2005.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Имплантация сиролимус-элюирующих стентов сопровождается снижением частоты рестенозов по сравнению с имплантацией голометаллических стентов и не оказывает достоверного влияния на частоту возникновения окклюзий.

2. Применение сиролимус-элюирующих стентов позволяет практически полностью устранить негативное влияние анатомических факторов риска развития рестенозов. Риск гиперплазии неоинтимы и возникновения рестеноза увеличивается при сочетании нескольких факторов риска.

3. При выполнении ангиопластики коронарных артерий с диффузным поражением исключение процедуральных факторов риска, применение метода «раздельного позиционирования участков стента», стентирование по принципам «от нормы к норме», «через стеноз» и техника overlapping позволяют значительно снизить риск возникновения краевых рестенозов.

Апробация работы

Основные положения работы доложены на региональной конференции «Достижения современной лучевой диагностики в клинической практике» (Томск, 2000); региональной конференции «Актуальные вопросы кардиологии» (Томск, 2000); региональной конференции «Острый коронарный синдром: проблемы патогенеза, диагностики, классификации, терапии» (Томск, 2001); региональной конференции «Современные методы лучевой и радиоизотопной диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы» (Томск, 2002); Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология и кардиохирургия сегодня» (Зеленогорск, 2002); Российском национальном конгрессе кардиологов (Томск, 2004); региональной конференции «Четвертые научные чтения, посвященные памяти академика Е.Н. Мешалкина» (Новосибирск, 2004); Первом съезде кардиологов Сибирского федерального округа (Томск, 2005); Невском радиологическом форуме «Наука – клинике» (Санкт-Петербург, 2005); 11-м Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2005); Втором Российском съезде интервенционных кардиоангиологов (Москва, 2006); региональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы сердечно-сосудистой патологии» (Кемерово, 2006); Втором Российском конгрессе и Восьмом Московском международном курсе по рентгеноэндоваскулярной хирургии врожденных и приобретенных пороков сердца, коронарной и сосудистой патологии (Москва, 2006); Первом съезде кардиохирургов Сибирского федерального округа (Новосибирск, 2006); региональной конференции «Пятые научные чтения, посвященные памяти академика Е.Н. Мешалкина» (Новосибирск, 2006); заседании Президиума ТНЦ СО РАМН (Томск, 27 марта 2008 г.); Третьем Российском съезде интервенционных кардиоангиологов (Москва, 2008);

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 42 работы, из них 8 статей в журналах, входящих в перечень ВАК.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 267 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав, включающих обзор литературы, материал и методы исследования, результаты и обсуждение, а также заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 75 рисунками, содержит 52 таблицы. Список литературы включает 21 работу отечественных и 345 – иностранных авторов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 224 пациента с диагнозом ИБС, проходивших обследование и лечение в клиниках НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН. Всем больным проведено клинико-инструментальное обследование по принятой в НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН методике, включавшей в себя: сбор анамнеза, клиническое и электрокардиографическое (ЭКГ) обследование, биохимические анализы, морфологическое исследование крови, велоэргометрические пробы, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОЭКТ) миокарда с ^{199}Tl -хлоридом, рентгеноконтрастную селективную коронарографию и вентрикулографию. Всем больным в клинически значимые стенозы (>70%) были имплантированы 310 сиролимус-элюирующих стентов (СЭС). У 97 больных кроме СЭС были имплантированы 112 голометаллических стентов (ГМС). С целью контроля за состоянием коронарного русла и динамикой просвета стентов 158 (70,5%) больным, которым были имплантированы 236 (76,1%) СЭС и 78 (69,6%) ГМС, через 11,7 мес. после ангиопластики была проведена коронарография. Повторная контрольная коронарография выполнена через 20,7 мес. после стентирования 42 (26,6%) больным, которым были имплантированы 58 (24,6%) СЭС и 26 (33,3%) ГМС.

Клиническая характеристика 158 больных с контрольной коронарографией представлена в табл. 1. Среди клинических форм ИБС (по классификации ВКПЦ АМН СССР, 1984 г.) преобладала стенокардия напряжения, которая наблюдалась у 109 (69%) пациентов, нестабильная стенокардия отмечена у 25 (16%) пациентов, перенесённый инфаркт миокарда – у 76 (48%) больных. У 126 (80%) пациентов ИБС ассоциировалась с гипертензией I–III степени. Сахарный диабет был диагностирован у 32 (20%) больных. Ожирение I–III степени выявлено у 51% больных, курение – у 70%. Повышенное содержание холестерина (более 5,2 мм/л) было выявлено у 72% больных.

Таблица 1
Клиническая характеристика обследованных пациентов
с контрольной коронарографией

Показатель	Количество пациентов	Процент в группе
Всего обследовано	158	100
Мужчины	140	89
Женщины	18	11
Стенокардия напряжения (по канадской классификации):		
ФК I	0	0
ФК II	45	28,5
ФК III	64	40,5
ФК IV	0	0
Нестабильная стенокардия	25	15,8
Перенесённый инфаркт миокарда	76	48,1
В том числе по времени после перенесенного ИМ:		
в течение 1 суток	12	7,6
от 1 суток до 20 суток (13,1±1,6 суток)	23	14,6
от 20 суток до 90 суток (47,7±6,2 суток)	41	25,9
Сахарный диабет 2-го типа	32	20,3
Гипертоническая болезнь I – III степени		
Гиперхолестеринемия (> 5,2 мм/л)	126	79,7
Курение	114	72,1
Ожирение	111	70,2
	81	51,2

Примечание. ФК – функциональный класс; ИМ – инфаркт миокарда.

Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) составляла в среднем 48,6%. По данным ОЭКТ миокарда с ¹⁹⁹Tl-хлоридом средняя величина стабильного дефекта перфузии составляла 9,2% от размера ЛЖ, а преходящего дефекта перфузии – 7,8% от размера ЛЖ.

Среди больных хронической ИБС преобладали пациенты с мультисосудистым поражением, поэтому на одного пациента в среднем приходилось 2 стента (1,987 стента). Характеристика стентов представлена в табл. 2. Рентгеноконтрастную селективную коронарографию и вентрикулографию ЛЖ проводили на ангиографическом комплексе Carosop (Siemens, Германия). Для пункции и катетеризации артерии по Сельдингеру использовали наборы для катетеризации артерий, включающие пункционную иглу, проводник, интрадьюсер 6-7Fr (Cordis, США). В 154 (97,5%) случаях был использован бедренный доступ, в 4 (2,5%) – через локтевую артерию. Для выполнения селективной коронарографии использовались диагностические проводники с тефлоновым покрытием и катетеры 5-6Fr (Cordis, США).

Таблица 2
Характеристики имплантированных стентов по длине, диаметру
и давлению имплантации ($\bar{X} \pm m$)

Параметры	СЭС, n = 236	ГМС, n = 78	Достоверность различий между группами
Диаметр стента (мм)	3,08 ± 0,01	3,23 ± 0,05	0,005
Длина стента (мм)	22,98 ± 0,40	14,45 ± 0,68	< 0,001
Р-имплантации (атм)	10,34 ± 0,24	11,27 ± 0,40	0,015

Примечание. n – количество стентов; Р-имплантации – среднее давление в баллоне при имплантации стента.

Ангиопластику выполняли, используя проводниковые катетеры Vista Brite Tip, 6-7Fr (Cordis, США), коронарные проводники Balance Middle Weight (Guidant, США), Stabilizer (Cordis, США), Pilot 50 (Guidant, США), Shinobi (Cordis, США), баллонные катетеры Sprinter (Medtronic, США), контрастные вещества – Омнипак 350 (Nycomed, Швеция), Ксенетикс 350 (Guerbe, Франция). Все стенты, элюирующие сиролimus, были произведены компанией Cordis (США) и имели торговую марку Cypher. Стент Cypher имеет дизайн «закрытая ячейка» с диа-

метром ячейки 3 мм. Доза препарата составляет 140 мкг/см². Полимерное покрытие обеспечивает длительное выделение препарата. В течение первого месяца после имплантации элиуруется более 80%, полностью препарат выделяется на протяжении 3 месяцев. Использовали следующие голометаллические стенты: Multy-Link Duet (Guident, США) – 17 штук, Multy-Link Penta (Guident, США) – 26, Multy-Link Tetra (Guident, США) – 16; Dreiver (Medtronik, США) – 19.

Результат позиционирования стента – локализацию, диаметр установленного стента, состояние краевых участков коронарной артерии – контролировали, как минимум, в двух взаимно перпендикулярных проекциях, обеспечивающих наилучшую визуализацию стентированного участка. Количественный анализ вентрикулографии, коронарограмм, динамики просвета имплантированных стентов выполняли с помощью прикладных программ ангиографического комплекса Caroscop (Siemens, Германия).

Оценка непосредственного результата

1. D стента – наибольший диаметр стента после имплантации, определяемый по контурам стента (мм).

2. D краевого стеноза (проксимальный, дистальный) – минимальный диаметр краевого участка артерии на протяжении 5 мм от краев (проксимального, дистального) стента (мм).

3. % краевого стеноза – степень стеноза краевого участка артерии относительно ангиографически не измененного диаметра артерии (D артерии) (%).

4. *Потеря Recoil* – уменьшение диаметра стента сразу после стентирования за счет неполного расправления стента. $D \text{ Потеря Recoil} = D \text{ стента} - D \text{ стента на участке неполного расправления стента (мм)}$.

5. % *Потеря Recoil* – степень уменьшения диаметра стента сразу после стентирования за счет неполного расправления стента относительно наибольшего диаметра стента после имплантации. $\% \text{ Потеря Recoil} = \text{Потеря Recoil} / D \text{ стента} \times 100\%$ (%).

6. *Потеря Пропалс* – сужение стента, определяемое сразу после стентирования, за счет пролабирования стенки артерии в просвет стента через ячейки.

$\text{Потеря Пропалс} = D \text{ стента} - D \text{ артерии внутри стента на участке пролабирования (мм)}$.

7. % *Потеря Пропалс* – степень сужения просвета стента сразу после стентирования за счет пролабирования относительно наибольшего диаметра стента после имплантации. $\% \text{ Потеря Пропалс} = \text{Потеря Пропалс} / D \text{ стента} \times 100\%$ (%).

8. *Остаточный стеноз* – сужение просвета стента сразу после стентирования (мм). $\text{Остаточный стеноз} = \text{Потеря Recoil} + \text{Потеря Пропалс (мм)}$.

9. % *Остаточный стеноз* – степень сужения стента сразу после стентирования относительно наибольшего диаметра стента после имплантации. $\% \text{ Остаточный стеноз} = \text{Остаточный стеноз} / D \text{ стента} \times 100\%$ (%).

Оценка отдаленного результата

Контрольная коронарография до 12 мес. после стентирования – поздний результат; контрольная коронарография более чем через 12 мес. после стентирования – очень поздний результат.

1. D стеноза Контроль – минимальный диаметр артерии на изучаемом участке после баллонной дилатации или внутри стента, определяемый по коронарографии на Контроле (мм).

2. % стеноза Контроль – степень стеноза артерии, выявленного на Контроле после баллонной дилатации или стентирования, относительно нормального участка артерии.

3. Рестеноз – стеноз артерии более 50%, выявленный на Контроле после баллонной дилатации или стентирования. РВС – рестеноз внутри стента в проекции длины стента. Краевой рестеноз – рестеноз краевого участка артерии.

4. *Стеноз стента (Общая Потеря)* – сужение просвета стента за счет остаточного стеноза и сформированной неоинтимы, определяемое на контрольной коронарографии. $\text{Стеноз стента} = D \text{ стента} - D \text{ стеноза Контроль (мм)}$.

5. % *Стеноз стента* – степень сужения просвета стента, выявленная на Контроле, относительно наибольшего диаметра стента. $\% \text{ Стеноз стента} = D \text{ Стеноз стента} / D \text{ стента} \times 100\%$ (%).

Показатели гиперплазии неоинтимы :

Поздняя потеря – сужение просвета стента, наступившее в течение контрольного периода в результате формирования неоинтимы. *Поздняя потеря* = D стента – D стеноза Контроль – *Остаточный стеноз* (мм).

% *Поздняя потеря* – степень сужения просвета стента в результате формирования неоинтимы относительно наибольшего диаметра стента.

% *Поздняя потеря* = *Поздняя потеря*/D стента x 100% (%).

Термины, использованные в работе

Бифуркационное поражение – это стеноз (одной или двух артерий) бифуркации. *Основная (магистральная) артерия бифуркации* – артерия бифуркации, большая по диаметру и бассейну кровоснабжения миокарда. *Боковая артерия бифуркации* – меньшая по диаметру и бассейну кровоснабжения миокарда артерия бифуркации. *Проксимальный стеноз* бифуркации – стеноз магистральной артерии перед устьем боковой артерии. *Дистальный стеноз* бифуркации – стеноз магистральной артерии за устьем боковой артерии. *«Пересеченная» артерия бифуркации* – артерия (устье артерии), «пересеченная» стентом, имплантированным в смежную артерию бифуркации из магистральной артерии. *Бифуркационное стентирование* – имплантация двух стентов в бифуркационное поражение. *Стентирование «от стеноза»* – стентирование устьевого стеноза, при этом стеноз покрывается краем стента и стент не пересекает смежное устье бифуркации. *Стентирование «через стеноз»* – стентирование устьевого стеноза, при этом стеноз покрыт некраевым участком стента и стент пересекает смежное устье бифуркации. *Overlap* – участок наложения стентов друг на друга при последовательной имплантации двух стентов методом overlapping.

Статистическая обработка результатов

Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи программы Statistica 6.0 for Windows. Количественные показатели представлены в виде $X \pm m$, где X – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего. Для

показателей, характеризующих качественные признаки, указывалась относительная величина в процентах (частота встречаемости). В случае когда закон распределения исследуемых показателей отличался от нормального, достоверность различий проверяли при помощи U-критерия Манна – Уитни. Достоверность различий качественных признаков в ходе анализа частот проверяли при помощи точного теста Фишера (при малом объеме выборок) и при помощи критерия χ^2 с поправкой Йейтса (в случае выборок большого объема). Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для определения существования корреляций между параметрами вычисляли коэффициент корреляции r Пирсона, который считали достоверным при $p < 0,05$.

Для определения вероятности развития краевого рестеноза в зависимости от отношения диаметров артерии и имплантированного стента использовали модель логит-регрессии. В основе модели лежит следующее уравнение регрессии: $y = \exp(b_0 + b_1 \cdot x_1 + \dots + b_n \cdot x_n) / \{1 + \exp(b_0 + b_1 \cdot x_1 + \dots + b_n \cdot x_n)\}$, где x_i – независимые переменные.

Для определения относительного риска развития гиперплазии и рестеноза использовали вычисление отношения шансов (Harris M., Taylor G., 2004).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. Сравнение стентов Cypher с голометаллическими стентами

В исследование было включено 224 больных, которым были имплантированы 310 стентов Cypher, 112 голометаллических стентов (ГМС). Через 11,7 мес. контрольную коронарографию выполнили у 158 (70,5%) больных с 236 (76,1%) стентами Cypher и 78 (69,6%) ГМС. В исследовании провели анализ формирования неоинтимы на покрытых стентом «участке стеноза», на месте «диффузного сужения» (до 50%) артерии и на ангиографически не измененном участке – «нормальном участке».

На «участке стеноза» остаточный стеноз после имплантации СЭС был больше и составлял $0,24 \pm 0,03$ мм, а после установки ГМС – $0,17 \pm 0,05$ мм ($p < 0,013$), что можно объяснить слабостью радиальной упругости и крупноячеистым дизайном

стента Cypher. Через год после стентирования D стеноза Контроль СЭС составлял 2,78 мм, а в ГМС – 1,97 мм ($p < 0,001$). Как показано на рис. 1, *Поздняя потеря* для стентов Cypher составляла 0,30 мм, для ГМС – 1,19 мм ($p < 0,001$). *Общая потеря* СЭС составляла $0,54 \pm 0,04$ мм, ГМС – $1,32 \pm 0,08$ мм ($p < 0,001$). Таким образом, «на участке стеноза» гиперплазия неоинтимы в ГМС была в 4 раза более выражена. На рис. 2 графически представлена структура *Поздней потери* в СЭС и ГМС на «участке стеноза». В 26% СЭС на «участке стеноза» *Поздняя потеря* была равна нулю, в 54% – колебалась в интервале от 0,1 до 0,4 мм. Следовательно, в 80% СЭС на «участке стеноза» неоинтима вообще не определялась или была минимальна. В ГМС на «участке стеноза» формирование неоинтимы толщиной 0–0,4 мм было отмечено только в 8,8%. В этих стентах наиболее часто встречалась *Поздняя потеря* в диапазоне от 0,5 до 1,5 мм.

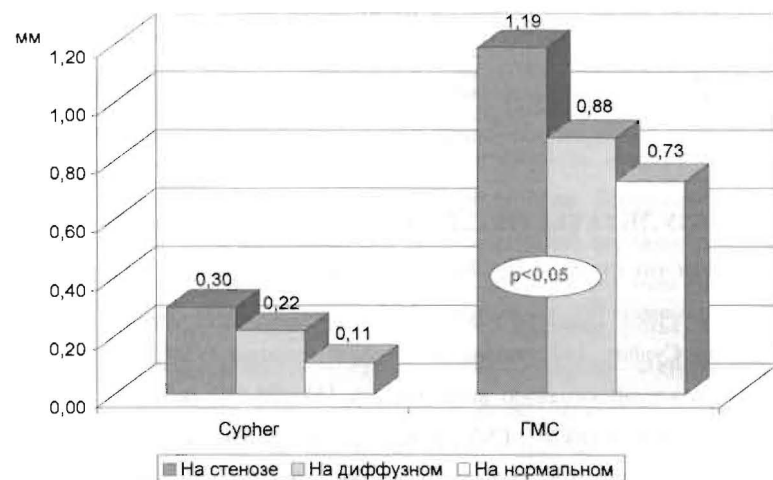


Рис. 1. *Поздняя потеря* на различных участках в голометаллических стентах и в стентах Cypher. На оси ординат представлена величина *Поздней потери* (мм)

Частота возникновения бинарных рестенозов в Cypher по сравнению с ГМС была в 5 раз ниже, частота клинически значимых стенозов – в 8 раз ниже (рис. 3). В то же время по частоте окклюзий ГМС и СЭС не отличались (см. рис. 3).

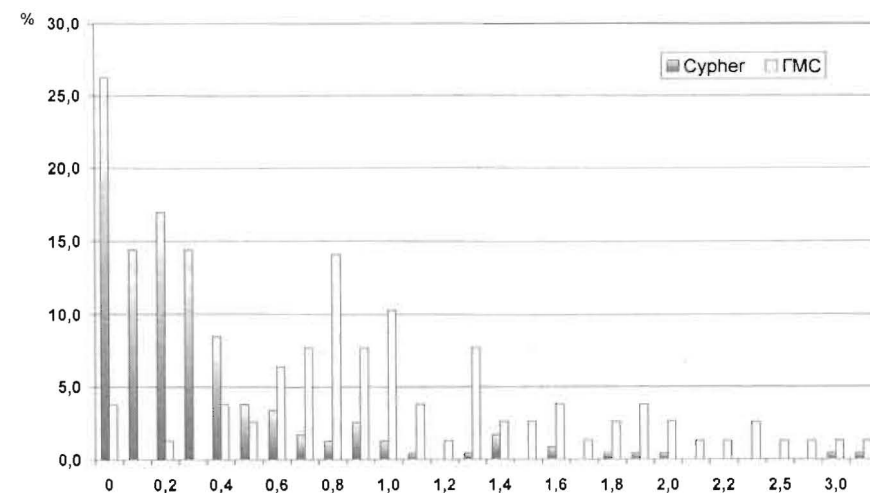


Рис. 2. *Поздняя потеря* в голометаллических стентах и в стентах Cypher на участке стеноза. На оси ординат – частота встречаемости *Поздней потери*. На оси абсцисс – *Поздняя потеря* (мм)

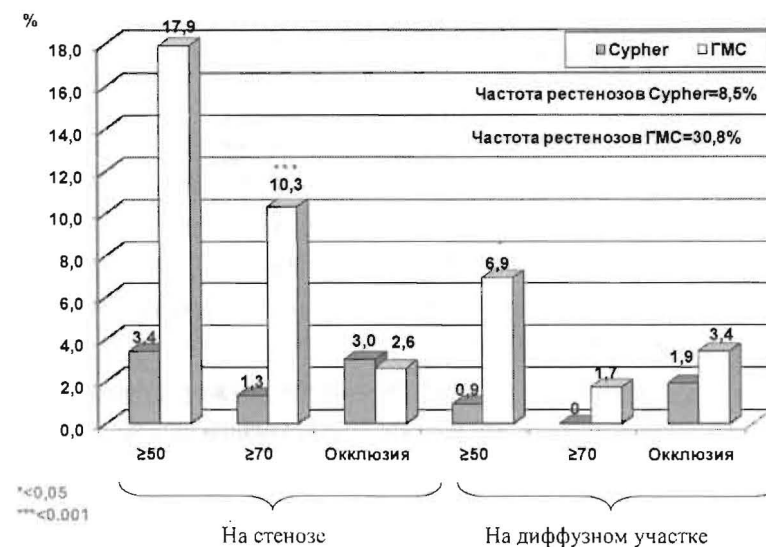


Рис. 3. Частота рестенозов в голометаллических стентах и в стентах Cypher на различных участках. На оси ординат – частота рестенозов стентов (%); * – $p < 0,05$, *** – $p < 0,01$ – достоверность различий между стентами

На «участке диффузного поражения» исходно не было различий между стентами Cypher и ГМС. Через год D стеноза Контроль СЭС был равен 2,84 мм, а ГМС – 2,28 мм ($p < 0,001$). Как показано на рис. 1, *Поздняя потеря* для стентов Cypher составила 0,22 мм, для ГМС – 0,88 мм ($p < 0,001$). При этом различия в *Поздней потере* «на стенозе» и на «диффузных участках» были достоверны только в ГМС. Выполненный корреляционный анализ также показал существование зависимости между степенью исходного стеноза артерии и стенозом стента только в ГМС. Следовательно, степень исходного стеноза артерии являлась фактором риска развития рестеноза только для ГМС. Как показано на рис. 3, частота возникновения бинарных рестенозов для стентов Cypher на «участке диффузного поражения» достоверно ниже по сравнению с ГМС. Кроме того, на «участке диффузного поражения» ни у одного больного со стентами Cypher не удалось выявить клинического ($> 70\%$) рестеноза.

На «нормальных участках» *Поздняя потеря* стентов Cypher составила 0,11 мм, а в ГМС – 0,73 мм ($p < 0,001$). На «нормальном участке» в СЭС рестенозов не было. Следовательно, формирование рестенозов СЭС было выявлено только на «участках стеноза», и при этом не происходило повышения частоты тромбозов по сравнению с ГМС.

Нами проведен анализ относительного риска развития гиперплазии неоинтимы СЭС в условиях следующих процедуральных факторов риска: остаточного стеноза, стентирования с преддилатацией, прямого стентирования, стентирования с постдилатацией, давления имплантации (постдилатации). Было выявлено, что только остаточный стеноз достоверно увеличивает относительный риск (ОШ) развития поздней потери стента (табл. 3).

Остаточный стеноз являлся следствием двух негативных процессов: 1) сдавления стента стенкой артерии, что принято в англоязычной литературе обозначать как Recoil; 2) пролабирования (пролапс) атероматозной бляшки через ячейки в просвет стента. В ходе исследования обнаружена достоверная корреляция ($p < 0,001$) между величинами *Поздней потери* и пролапса (рис. 4). Таким образом, локальный пролапс является фактором риска развития гиперплазии неоинтимы и РВС.

Значение процедуральных факторов как факторов риска развития гиперплазии неоинтимы стентов Cypher

Процедуральные факторы	ОШ	ДИ (–95% + 95%)	Достоверность
Остаточный стеноз	4,47	2,18–8,35	0,013
Стентирование с преддилатацией	0,99	0,96–1,01	0,29
Прямое стентирование	1,01	0,91–1,14	0,74
Стентирование с постдилатацией	0,85	0,62–1,15	0,27
Давление имплантации (постдилатации)	1,00	0,98–1,01	0,37

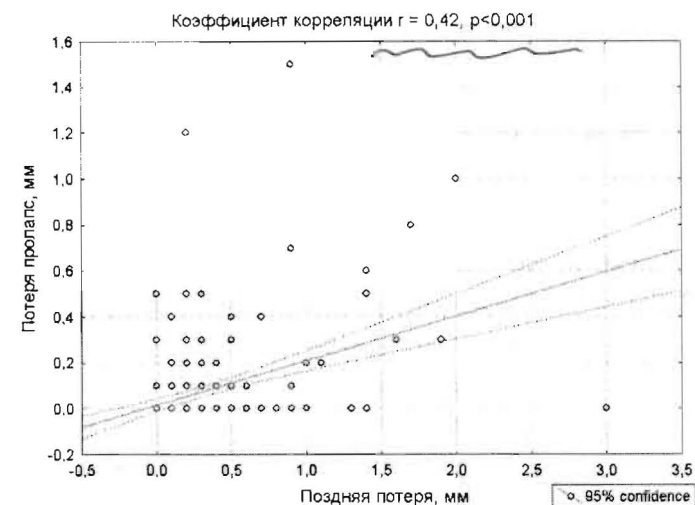


Рис. 4. Корреляционная зависимость между гиперплазией неоинтимы (Поздняя потеря, мм) и величиной пролапса СЭС (мм)

Динамика просветов 58 СЭС и 28 ГМС была прослежена дважды – в позднем (до 12 мес. после стентирования) и очень позднем (более 12 мес., в среднем 20,7 мес.) периодах. В очень позднем периоде выявлены один рестеноз и одна окклюзия СЭС, одна окклюзия ГМС. Все остальные стенты в очень позднем периоде не имели изменений относительно их состояния в позднем периоде. Выявленные рестенозы не повлияли на средние значения показателей гиперплазии неоинтимы

в группах. Следовательно, можно констатировать факт, что в очень позднем периоде гиперплазия неоинтимы в стентах не происходит.

Таким образом, выполненные исследования свидетельствуют, что использование стентов Cypher предотвращает гиперплазию неоинтимы на «участке стеноза», на «участке диффузного поражения» и на «нормальном участке» коронарной артерии. Остаточный стеноз СЭС является фактором риска развития гиперплазии неоинтимы и РВС. Изначальная степень стеноза артерии имеет значение фактора риска гиперплазии неоинтимы только для ГМС. Рестенозы в стентах Cypher, выявленные в 8,5% случаев, имели локальный характер. Рестенозы ГМС выявлены в 30,5%, из них в 6,4% случаев представляли собой пролиферативный тип рестенозов. Применение рапамицин-элюирующих стентов не сопровождается уменьшением частоты поздних окклюзий по сравнению с голометаллическими стентами. В очень позднем периоде гиперплазия неоинтимы стентов не происходит.

2. Применение стентов Cypher при остром инфаркте миокарда

Задачей исследования являлось определение значения перенесенного ОИМ как фактора риска развития острого тромбоза и поздних рестенозов (тромбозов) после стентирования инфарктсвязанной артерии.

В исследование было включено 76 пациентов, которым имплантировали стенты Cypher ($n = 76$) в инфарктсвязанные коронарные артерии. В остром и подостром периодах ИМ (через $9,1 \pm 3,8$ суток) было установлено 35 стентов – первая группа. Вторую группу составили пациенты, которым имплантировали 41 стент Cypher через $47 \pm 6,2$ суток после возникновения инфаркта миокарда. Третью – контрольную группу – составили пациенты без инфаркта миокарда, которым было имплантировано 160 стентов Cypher. Повторную ангиографию выполнили всем больным через год после ангиопластики.

Между первой и контрольной группами не удалось выявить достоверных отличий по величине остаточного стеноза, поздней потери, общей потери и по

частоте рестенозов: соответственно $0,23 \pm 0,06$ мм и $0,21 \pm 0,03$ мм, $0,32 \pm 0,07$ мм и $0,31 \pm 0,03$ мм, $0,55 \pm 0,10$ мм и $0,52 \pm 0,02$ мм, 5,7% и 7,5%.

Во второй группе по сравнению с контрольной выявлено достоверное сужение СЭС за счет более выраженных остаточного стеноза и гиперплазии неоинтимы. Остаточный стеноз во второй группе составлял $0,39 \pm 0,02$ мм, а в контроле – $0,21 \pm 0,03$ мм ($p = 0,024$). Величина *Поздней потери* во второй группе была равна $0,41 \pm 0,01$ мм, а в контрольной – $0,31 \pm 0,03$ мм ($p = 0,047$). *Общая потеря* у больных с инфарктом миокарда составляла $0,79 \pm 0,03$ мм, а в контроле – $0,52 \pm 0,02$ мм ($p = 0,044$). Однако по частоте рестенозов достоверных различий между указанными группами выявить не удалось: соответственно 9,8% и 7,5% ($p = 0,42$). У пациентов с инфарктом миокарда выявлены 3 случая острого (внутриоперационного) тромбоза стента Cypher, два из которых – во второй группе. Во всех трех случаях непосредственно после имплантации стента был выявлен остаточный стеноз в результате пролапса в просвет стента тромботических масс. Постдилатация в конечном итоге приводила к острому тромбозу стента и дистальных ветвей инфарктсвязанной артерии. В контрольной группе ни одного острого тромбоза не наблюдали ($p = 0,04$). Относительный риск (ОШ) *Поздней потери* СЭС во второй группе был повышен в инфарктсвязанных артериях диаметром < 3 мм.

Полученные данные позволили сделать следующие выводы: 1) инфаркт миокарда является фактором риска гиперплазии неоинтимы только в случае стентирования инфарктсвязанной коронарной артерии в период 3–12 недель от начала заболевания; 2) перенесенный инфаркт миокарда является фактором риска развития острого внутриоперационного тромбоза при имплантации СЭС в течение трех месяцев.

3. Применение стентов Cypher у больных сахарным диабетом

В исследование было включено 32 больных сахарным диабетом (СД), которым имплантировали 35 стентов Cypher. С целью определения значения СД как фактора риска гиперплазии стентов и развития рестенозов динамику просвета

стентов, имплантированных в артерии при СД, сравнили с динамикой остальных 210 стентов Cyrher.

По величине остаточного стеноза достоверных различий между группами выявить не удалось. Через год после ангиопластики *Поздняя потеря* у пациентов с СД составила $0,35 \pm 0,02$ мм, а у больных без диабета – $0,31 \pm 0,01$ мм ($p = 0,049$). У пациентов с СД *Общая потеря* была равна $0,62 \pm 0,05$ мм, а у остальных больных – $0,52 \pm 0,03$ мм ($p=0,042$). Вместе с тем между группами не удалось выявить достоверной разницы по частоте рестенозов стентированной артерии: соответственно 11,4% и 6,8% ($p=0,23$). Относительный риск (ОШ) поздней потери и развития рестенозов у этих пациентов возрастал более чем в 2 раза, если диаметр стентированной артерии был менее 3 мм, имелись протяженное (> 23 мм) и бифуркационное поражения.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что применение рапамицин-элюирующих стентов позволяет существенно уменьшить влияние сахарного диабета на возникновение рестенозов. Сахарный диабет следует считать фактором риска гиперплазии неоинтимы СЭС.

4. Применение стентов Cyrher при бифуркационных поражениях коронарных артерий

Общеизвестно, что коронарная ангиопластика бифуркационных стенозов сопряжена с высоким риском развития рестеноза. Ни один из имеющихся технических приёмов не позволяет в полной мере избежать риска формирования рестеноза, поэтому разрабатываются новые подходы к коронарной ангиопластике бифуркационных поражений с использованием СЭС (Ge L. et al., 2005; Iakovou I. et al., 2005; Galassi A.R. et al., 2007).

При планировании данного раздела работы были поставлены следующие задачи.

1. Сопоставить эффективность стентирования бифуркаций двумя и одним стентом.

2. Разработать тактику в отношении пересеченной стентом ветви: выяснить, в каком случае стентировать пересеченную стентом артерию, а в каком случае выполнять баллонную дилатацию через ячейку стента.

В ходе исследования было стентировано 102 бифуркационных поражения. В 12 случаях проведено бифуркационное стентирование (имплантация двух стентов). Бифуркационное стентирование выполняли при бифуркационных поражениях типа 1,1,1 или 0,1,1 по классификации A. Medina (Legrand V. et al., 2007; Medina A. et al. 2006), в случаях поражения обеих ветвей бифуркации и обязательно при наличии дистального стеноза магистральной артерии. Бифуркационное стентирование было выполнено в следующих поражениях: ПНА-1ДА – в 10 случаях, ОА-АТК – в двух. В 5 случаях применяли технику бифуркационного стентирования Culotte, в 4 – Crush, в 3 – Т-стентирование. В 4 (33%) случаях проводили крисинг-дилатацию. Ангиопластика с имплантацией одного стента была выполнена в 90 бифуркационных поражениях. При этом в зависимости от типа бифуркационного поражения лечение одним стентом проводилось двумя способами. При первом способе стент имплантировали непосредственно «от стеноза» стенозированной в устье артерии. Так были стентированы 28 устьевых стенозов типов 0,1,0 (16 случаев) и 0,0,1 (12 случаев), т.е. при одном стенозе бифуркационного поражения. Второй способ использовали в стентировании 62 бифуркационных поражений 1,1,0, 1,0,1, 1,1,1, 0,0,1 и 0,1,0 типов. Стент в этих случаях имплантировали «через стеноз» пораженной артерии, пересекая устье смежной артерии. При типах 1,1,0, 1,1,1 и 0,1,0 (37 случаев) стент имплантировали в магистральную артерию «через» проксимальный и дистальный стенозы магистральной ветви, «пересекая» устье боковой артерии. При типах 1,0,1 (23 случаев) и 0,0,1 (2 случая) стент имплантировали из магистральной артерии в боковую ветвь «через» проксимальный стеноз магистральной и «через» устьевой стеноз боковой артерий, пересекая магистральную артерию.

В ходе исследования установлено, что стенты, имплантированные в бифуркационные поражения, по сравнению с остальными стентами имели большие значения остаточного стеноза, поздней потери, стеноза стента: соответственно $0,29 \pm 0,02$ мм и $0,21 \pm 0,03$ мм, $0,36 \pm 0,02$ мм и $0,31 \pm 0,01$ мм, $0,66 \pm 0,05$ мм и

0,53±0,03 мм ($p<0,05$). Однако это не привело к достоверному повышению частоты рестенозов в бифуркационных поражениях: соответственно 6,1% и 9,0% ($p=0,41$). Относительный риск гиперплазии неоинтимы и формирования рестенозов при стентировании бифуркационных поражений стентами Cურhet был выше в случае наличия протяженных участков поражения артерии (> 23 мм) и малого диаметра стентированной артерии (<3 мм). Следовательно, стентирование бифуркационных поражений следует считать фактором риска развития гиперплазии неоинтимы стентов, но не рестенозов.

Однако бифуркационные поражения представляли собой неоднородную группу по морфологии и технике стентирования. При анализе результатов в подгруппах было показано, что стеноз стента в случаях бифуркационного стентирования достоверно более выражен по сравнению со случаями имплантации одного стента: соответственно $24,98\pm1,39\%$ и $15,98\pm1,86\%$ ($p=0,041$). Частота окклюзий после бифуркационного стентирования составляла 12,5%, в случаях установки одного стента нам не удалось зафиксировать ни одной окклюзии ($p < 0,01$). Выявлено, что негативные результаты после бифуркационного стентирования обусловлены стентами, имплантированными в боковую ветвь. Остаточный стеноз стента магистральной артерии составлял $0,13\pm0,08$ мм, а для боковой ветви – $0,5\pm0,16$ мм ($p=0,019$). Поздняя потеря стента боковой ветви составила $0,55\pm0,12$ мм, а в магистральной артерии – $0,25\pm0,08$ мм ($p=0,046$). Стеноз стента боковой ветви был равен $1,06\pm0,24$ мм, магистральной артерии – $0,37\pm0,13$ мм ($p=0,031$). Частота рестенозов соответственно составляла 25% и 0%.

Результаты стентирования бифуркаций путем использования одного стента различались в зависимости от техники стентирования «от стеноза» или «через стеноз». Нами было установлено, что после стентирования устьевых стенозов «через стеноз» величина *Остаточного стеноза* составила $0,49\pm0,07$ мм, а при имплантации стента «от стеноза» – $0,65\pm0,09$ мм ($p=0,025$). Поздняя потеря была равна соответственно $0,28\pm0,05$ мм и $0,46\pm0,08$ мм ($p=0,005$). Частота рестенозов при стентировании «через стеноз» составляла 1,6%, а при ангиопластике «от стеноза» – 10,7%.

Следовательно, в случае имплантации одного стента при лечении бифуркационных стенозов предпочтение следует отдавать технике «через стеноз».

На основании сравнения выраженности гиперплазии неоинтимы и частоты рестенозов было констатировано преимущество применения одного стента в лечении бифуркационных стенозов. Однако какова при этом динамика смежной, пересеченной стентом артерии?

Выяснилось, что существует жёсткая прямая корреляция ($r = 0,71$) между величиной исходного стеноза и величиной стеноза боковой артерии непосредственно после её пересечения стентом ($p < 0,001$) (рис. 5). Ни в одном из 9 случаев при отсутствии стеноза в устье артерии не было отмечено увеличение стеноза до бинарного значения после её пересечения. Пересечение ветвей со стенозами в устьях $<50\%$ в 19 случаях из 31 (61,3%) привело к увеличению степени стенозов до гемодинамического значения. Во всех случаях пересечение стентом устья артерии со стенозом $>50\%$ приводило к увеличению степени стенозов.

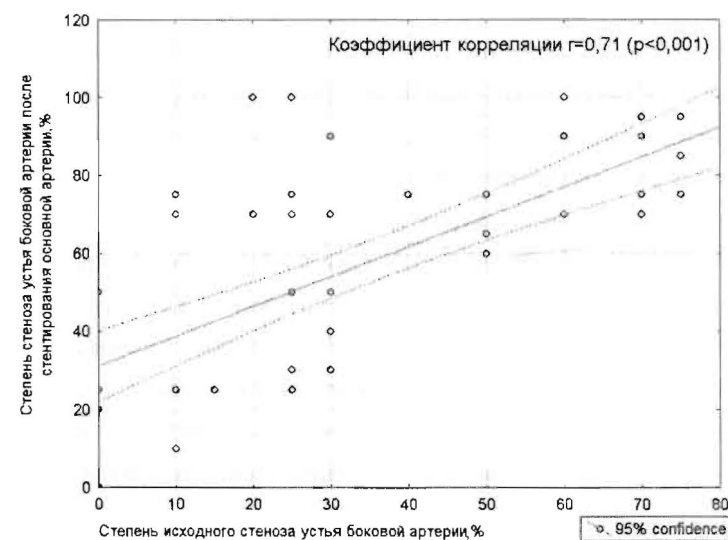


Рис. 5. Зависимость степени стеноза устья боковой артерии после пересечения её стентом от исходного значения степени стеноза. На оси абсцисс – степень стеноза устья боковой артерии (%). На оси ординат – стеноз устья пересечённой артерии сразу после стентирования магистральной артерии (%)

Следовало выяснить, в каких случаях требуется выполнять баллонную дилатацию пересечённой артерии. Оказалось, что если степень стеноза пересечённой артерии была менее 50%, то в течение года бинарный рестеноз не формировался. Следовательно, баллонную дилатацию в этих случаях проводить не следует. Если степень стеноза пересечённой артерии превышала 50% и баллонная дилатация не проводилась, бинарный рестеноз через год был выявлен только в 33%, и, что очень важно, ни в одном случае не развивался клинический ($> 70\%$) рестеноз. После баллонной дилатации пересечённой артерии со стенозом $> 50\%$ в 14% ($p > 0,05$) случаев возникал бинарный рестеноз. Если стеноз артерии после пересечения стентом был $> 70\%$, то без выполненной баллонной дилатации через год он сохранялся в 67% случаев. Баллонная дилатация устьев пересечённых артерий со степенью стеноза $> 70\%$ заканчивалась развитием рестенозов в 36%. Следовательно, баллонную дилатацию пересечённой артерии целесообразно проводить только в тех случаях, когда после пересечения стентом устьевой стеноз артерии превышает 70%.

Таким образом, выполненные исследования позволяют сделать следующие выводы: стентирование бифуркационных поражений следует считать фактором риска развития гиперплазии неоинтимы. Частота окклюзий после бифуркационного стентирования (установки двух стентов) достоверно выше по сравнению с установкой одного стента в бифуркацию. Методом выбора для ангиопластики бифуркационных поражений типов I, I, I или 0, I, I (при условии сохранения остаточного стеноза $> 70\%$ после баллонной дилатации пересечённой артерии) следует считать имплантацию двух СЭС, а во всех остальных случаях следует прибегать к установке одного стента «через стеноз». Баллонную дилатацию коронарной артерии через ячейку стента Cypher следует проводить только в случаях, когда после ее пересечения имеет место гемодинамически значимый устьевой стеноз со степенью $> 70\%$.

5. Хроническая окклюзия как фактор риска рестеноза СЭС

По мнению большинства исследователей, хронические окклюзии коронарных артерий являются одной из наиболее серьёзных проблем интервенционной кардиологии (Kukreja N. et al., 2007; Stone G.W. et al., 2005a; 2005b). Цель данного раздела – выяснить, как повлияла на отдаленные результаты ангиопластики окклюзированных коронарных артерий имплантация стентов Cypher.

Непосредственного успеха при стентировании окклюзированных коронарных артерий удалось добиться только у 68% пациентов. Именно эти 68% (29 человек) подвергли повторному ангиографическому исследованию через год после ангиопластики. Сравнительный анализ динамики просветов СЭС, имплантированных в хронические окклюзии ($n=29$) и в стенозы ($n=207$), показал, что величина остаточного стеноза в случаях установки стентов Cypher в окклюзированные артерии была равна $0,33 \pm 0,06$ мм, а в контроле (без окклюзий) – $0,24 \pm 0,03$ мм ($p = 0,044$), что было связано с более выраженным пролабированием через ячейки в просвет стента атероматозной бляшки. В группе с окклюзиями *Поздняя потеря* составила $0,42 \pm 0,02$ мм, в контроле – $0,31 \pm 0,03$ мм ($p=0,039$). *Общая потеря* при окклюзиях была равна $0,71 \pm 0,04$ мм, а в контроле – $0,53 \pm 0,03$ мм ($p = 0,031$). Вместе с тем по частоте рестенозов нам не удалось выявить достоверных различий между группой «окклюзии» и группой «стенозы»: соответственно 6,9% и 7,7% ($p=0,88$). Кроме того, было показано, что другие факторы риска не повышают относительный риск (ОШ) гиперплазии неоинтимы и рестенозов СЭС, имплантированных в хронические окклюзии. Этот факт свидетельствует о том, что применение стентов Cypher позволяет исключить риск рестеноза при установке стентов в окклюзированные артерии, но хроническая окклюзия является самостоятельным фактором риска гиперплазии неоинтимы СЭС.

6. Рестеноз внутри стента как фактор риска рестеноза СЭС

В данном разделе работы было изучено, насколько эффективны стенты Cypher в лечении рестенозов внутри ГМС. В сравнительное исследование были включены 15 СЭС, имплантированных в рестенозы ГМС, и 221 СЭС, составивших группу

сравнения. Достоверной разницы по частоте рестенозов между группами через год выявить не удалось: соответственно 6,7% и 7,7% ($p=0,88$). Величина остаточного стеноза была единственным различием между группами. Этот показатель в группе PBC составлял $0,34\pm 0,02$ мм, а в контроле – $0,23\pm 0,03$ мм ($p=0,025$), что являлось следствием пролабирования гиперплазированной неоинтимы в просвет СЭС через ячейки. Величина поздней потери не различалась между группами, это говорит о том, что СЭС способны эффективно подавлять гиперплазию неоинтимы ГМС. Таким образом, эффективность стентирования рестеноза ГМС не отличалась от контрольной группы. Следовательно, при использовании стентов Cypher рестеноз ГМС не является фактором риска гиперплазии неоинтимы и рестеноза.

7. Артерии малого диаметра (< 3 мм) как фактор риска рестеноза

Цель данного раздела работы – изучить степень гиперплазии неоинтимы и частоту рестенозов стентов Cypher, имплантированных в стенозы артерий малого диаметра (менее 3 мм). В исследование было включено 83 стента Cypher, имплантированных в артерии с просветом менее 3 мм, и 154 стента, установленных в артерии диаметром более 3 мм.

Через год нам не удалось выявить достоверных различий по частоте рестенозов и окклюзий в группах пациентов с артериями малого (< 3 мм) и большого (> 3 мм) диаметров, хотя в целом частота рестенозов и окклюзий была выше в группе малых артерий – 11,0% против 5,8% ($p=0,16$) в группе крупных артерий. По величине остаточного стеноза, поздней потери и общей потери группы также не отличались: соответственно $0,25\pm 0,04$ мм и $0,24\pm 0,03$ мм, $0,33\pm 0,04$ мм и $0,32\pm 0,04$ мм, $0,57\pm 0,08$ мм и $0,55\pm 0,05$ мм ($p=0,39$). Вычисление отношения шансов показало, что в случае сочетания малого диаметра с протяженным стенозом (> 23 мм) вероятность увеличения поздней потери и риск рестеноза возрастали в 6 раз. Сахарный диабет повышал риск гиперплазии неоинтимы и возникновения рестеноза в 2 раза. Наличие устьевого рестеноза повышало риск появления рестеноза в 5 раз.

Следовательно, диаметр коронарной артерии менее 3 мм не является самостоятельным фактором риска развития рестенозов. Однако сочетание малого диаметра артерии с другими факторами риска способно существенно повысить риск возникновения гиперплазии и рестенозов.

8. Длина СЭС как фактор риска рестеноза

В исследование было включено 106 стентов Cypher длиной >23 мм ($27,9 \pm 0,4$ мм) и 130 СЭС длиной < 23 мм ($14,81 \pm 0,36$ мм), составивших группу сравнения. Остаточный стеноз, поздняя потеря, стеноз стента в случае протяженных стенозов были достоверно больше, чем в коротких стентах: соответственно $0,26\pm 0,04$ мм и $0,22\pm 0,03$ мм ($p=0,042$), $0,35\pm 0,02$ мм и $0,30\pm 0,03$ мм ($p=0,049$), $0,62\pm 0,03$ мм и $0,49\pm 0,04$ мм ($p=0,044$). Для стентов длиной >23 мм частота рестенозов составляла 11,3% по сравнению с 4,6 % в контроле ($p=0,044$), что сопоставимо с данными C.W. Lee и соавт. (Lee C.W. et al., 2006). Высокий процент PBC в длинных СЭС C.W. Lee и соавт. (Lee C.W. et al., 2006) объяснили следствием того, что многие пациенты имели по 2–3 фактора риска рестеноза, например у 36% из них был сахарный диабет, а у 38% отмечалась нестабильная стенокардия. В нашем исследовании только 17 длинных стентов имели единственный фактор риска – длину, остальные длинные стенты сочетались с другими факторами риска. Относительный риск гиперплазии неоинтимы возрастал в 2 раза, если у пациентов с протяженным стенозом был сахарный диабет; наличие устьевого стеноза увеличивало этот показатель в 3 раза, а поражение артерий малого диаметра (< 3 мм) увеличивало риск развития гиперплазии неоинтимы длинных стентов в 6 раз. При сравнении 17 стентов Cypher, имплантированных в артерии, где длина являлась единственным фактором риска, с 23 СЭС в артериях без факторов риска рестенозов различий не выявлено. Поздняя потеря составляла соответственно $0,18\pm 0,05$ мм и $0,18\pm 0,09$ мм. В обеих группах не было отмечено рестенозов.

Таким образом, полученные нами данные дают основание утверждать, что протяженные стенозы не являются самостоятельным фактором риска гиперплазии

неоинтими и возникновения рестеноза в случае имплантации стента Cypher. Однако риск возникновения рестенозов существенно возрастает при сочетании длинного стента (> 23 мм) и дополнительных факторов риска рестеноза.

Анализ представленных данных позволяет сделать вывод о том, что имплантация сиролимус-элюирующих стентов почти полностью исключает из самостоятельных факторов риска рестеноза хронические окклюзии, РВС, артерии малого диаметра (< 3 мм), протяженные стенозы. Вместе с тем анатомические факторы риска способны оказывать негативный эффект на результаты ангиопластики, если имеется сочетание двух и более факторов риска (рис. 6).

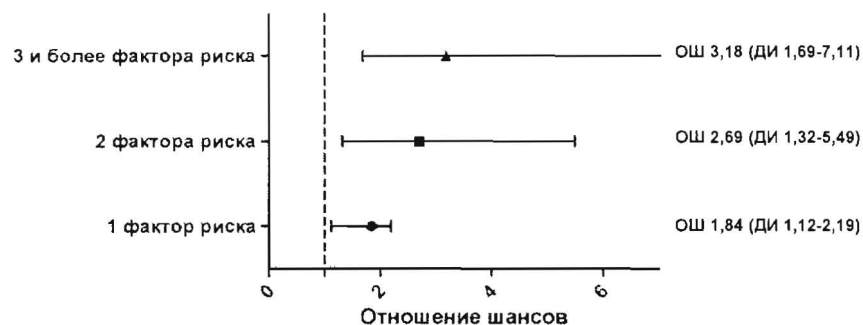


Рис. 6. Риск увеличения Поздней потери стентов Cypher в зависимости от количества факторов риска

9. Применение стентов Cypher при диффузных поражениях коронарных артерий. Проблема краевых рестенозов

Результаты стентирования артерий с диффузным поражением связаны с рядом факторов риска. К ним следует отнести:

- 1) прогрессирование атеросклероза и необходимость повторного вмешательства, связанного с появлением вновь образованных стенозов на нестентированных участках артерий;
- 2) позиционирование края стента в пораженный участок артерии;
- 3) применение последовательно имплантированных стентов с перекрывающимися краями (overlapping).

При использовании ГМС наиболее частым и опасным осложнением были окклюзии и рестенозы внутри стентов, а проблема краевых рестенозов отходила на второй план. По мере внедрения в клиническую практику стентов с лекарственным покрытием частота РВС снизилась, и проблема краевых стенозов стала иметь существенное значение (Nakamura M. et al., 2005). Так, например, согласно данным Р.А. Lemos и соавт. (Lemos P.A. et al., 2003), после имплантации сиролимус-элюирующих стентов треть рестенозов была обусловлена краевыми стенозами без РВС. В 83% случаев краевые стенозы были связаны с диссекцией стентированной артерии.

К анатомическим факторам риска развития краевых рестенозов следует отнести: 1) диффузное поражение коронарной артерии; 2) диаметр артерии менее 3 мм. Предполагаемыми процедуральными факторами риска являются: 1) большая разница диаметров баллона (стента) и артерии; 2) «выход баллона за край стента» (участок баллонной преддилатации или постдилатации длиннее стента); 3) прямое стентирование; 4) длинный стент (> 23 мм).

Учитывая вышесказанное, при выполнении данного фрагмента работы были поставлены следующие задачи.

1. Изучить роль прогрессирования атеросклероза в развитии рецидива стенокардии после стентирования у больных с диффузным поражением коронарных артерий.
2. Изучить факторы риска возникновения краевых рестенозов.
3. Изучить возможности ограничения формирования краевых рестенозов посредством изменения техники стентирования.
4. Изучить динамику участков перекрывания стентов (overlap) при последовательной имплантации (overlapping) стентов Cypher или сочетания стента Cypher с ГМС.

9.1. Результаты стентирования с использованием стентов Cypher

у больных с диффузным поражением коронарных артерий

В исследование было включено 93 пациента с диффузным поражением коронарного русла. Через год после стентирования рецидив стенокардии развился у 33 больных (35,5% от количества больных с диффузным поражением). Как показано в табл. 4, в большинстве случаев рецидив был обусловлен появлением новых клинически значимых стенозов на нестентированных участках.

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что основной причиной рецидива стенокардии после стентирования с использованием стентов Cypher у больных с распространённым поражением коронарного русла является прогрессирование атеросклероза на нестентированных участках коронарных артерий. Рекомендации: всем больным с диффузным поражением коронарного русла через год после стентирования показано контрольное повторное обследование, поскольку необходимость повторной реваскуляризации у больных с диффузным поражением коронарного русла возникает более чем в 1/3 случаев.

Таблица 4

Значение рестенозов внутри стента и прогрессирования степени стенозов на нестентированных участках в развитии коронарной недостаточности после ангиопластики у больных с диффузным поражением коронарного русла

Больные с диффузными поражениями, n (%)	Больные с рецидивом стенокардии, n (%)	РВС > 70% в стентах Cypher, n (%)	РВС > 70% в ГМС, n (%)	«Новые» стенозы > 70%, n (%)	Сочетание РВС и «нового» стеноза, n (%)
93 (100%)	33 (35,5%)	5 (5,4%) P < 0,001	6 (6,5%) P < 0,001	24 (25,8%)	3 (3,2%)

Примечание. p – достоверность различий по отношению к группе с «новыми» стенозами.

9.2. Краевые рестенозы стентов Cypher и голометаллических стентов

Всего было имплантировано 236 стентов Cypher и 78 голометаллических стентов. Через год после стентирования проанализировано 411 краевых участков стентов Cypher и 141 – ГМС. В ходе исследования выявлено 15 (3,6%) краевых рестенозов стентов Cypher и 8 (5,7%) – ГМС ($p > 0,05$). Таким образом, частота краевых стенозов стентов Cypher и ГМС в целом была сопоставима.

Одной из задач было определение факторов риска развития краевых стенозов после имплантации стентов Cypher. Исследование проводилось в два этапа. Цель первого этапа – изучение факторов риска краевых рестенозов после установки стентов Cypher, имплантированных в период 2003–2004 гг. За этот период было имплантировано 124 стента.

Цель второго этапа – изучение эффективности снижения частоты краевых рестенозов путем исключения факторов риска или ограничения их влияния посредством изменения техники стентирования. Для этого было проведено сравнение динамики краевых участков 112 стентов (209 краевых участков) Cypher, имплантированных в 2005 г., и 124 Cypher (202 края), имплантированных в 2003–2004 гг.

Значение факторов риска краевой гиперплазии в 2005 г. было снижено за счет предложенного нами метода стентирования путем «раздельного позиционирования частей стента». Принцип нового метода заключался в снижении повреждающего воздействия на краевой участок артерии баллона и стента путем поэтапной установки частей стента (раздельной постдилатации короткими относительно длины стента баллонами).

В результате исследования выявлено, что самостоятельным фактором риска развития краевого рестеноза является диффузное поражение коронарной артерии. Частота краевых рестенозов при позиционировании края стента в пораженный участок артерии составляла 13,2%, при позиционировании СЭС в нормальный участок артерии – 0,8% ($p < 0,05$). Более 70% стентов в 2005 г. были имплантированы методом «раздельного позиционирования частей стента», в результате чего частота рестенозов на пораженных краевых участках по сравнению с 2003–2004 г. снизилась до 3,7% ($p < 0,01$) (табл. 5).

Таблица 5

Частота краевых рестенозов стентов Cypher после позиционирования края стента в пораженный атеросклерозом участок коронарной артерии в 2003–2004 гг. и 2005 г.

Краевые участки по годам	2003–2004 гг., n=202	2005 г., n=209
Позиционирование края стента в стеноз, n (%)	76 (37,6)	81 (38,8)
Рестеноз, n (%)	10 (13,2)	3 (3,7) ^{*2)}
Позиционирование края стента в нормальный краевой участок, n (%)	126 (62,4)	128 (61,2)
Рестеноз, n (%)	1 (0,8)	1 (0,8)
Достоверность различия частоты рестенозов ¹⁾	< 0,05	> 0,05

Примечание. n – количество краевых участков; * – $p < 0,05$;

¹⁾ достоверность различия частоты рестенозов в группах, отличающихся по наличию или отсутствию обсуждаемого признака;

²⁾ достоверность различия частоты рестенозов в аналогичных группах 2003–2004 гг. и 2005 г.

Как показано на рис. 7 и 8, на основании анализа относительного риска (ОШ) все факторы риска имели значение для развития краевой гиперплазии только в случаях позиционирования краёв стентов в пораженный атеросклерозом участок артерии.

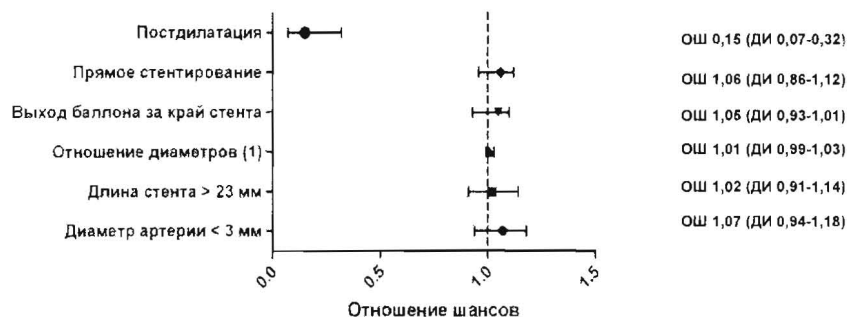


Рис. 7. Влияние факторов риска на развитие краевой гиперплазии стентов Cypher при позиционировании края стента в нормальный участок артерии: прямое стентирование – имплантация стента без преддилатации стеноза; выход баллона за край стента – случаи, когда стент покрывал не весь участок баллонной преддилатации; (1) – отношение диаметров края стента и краевого участка артерии более 1,20

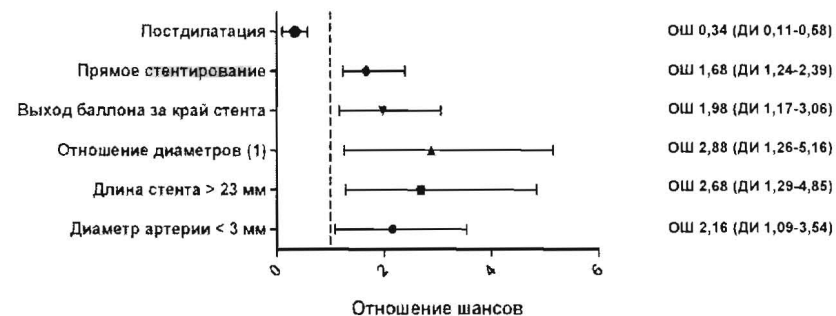


Рис. 8. Влияние факторов риска на развитие краевой гиперплазии стентов Cypher при позиционировании края стента в пораженный участок коронарной артерии

По результатам исследования сделаны следующие выводы: позиционирование края стента в пораженный участок коронарной артерии (в стеноз < 50%) является самостоятельным фактором риска развития краевого стеноза; факторами риска развития краевых рестенозов СЭС при ангиопластике коронарных артерий с диффузным поражением выступают диаметр артерии менее 3 мм, разница диаметров баллона (стента) и артерии >20%, «выход баллона за край стента», прямое стентирование, длинный стент (> 23 мм). Стентирование путём «раздельного позиционирования частей стента» позволяет достоверно снизить частоту краевых рестенозов в присутствии факторов риска.

9.3. Overlapping как фактор риска рестеноза СЭС

Общезвестно, что при использовании ГМС перекрытие (overlapping) краев стентов сопряжено с высоким риском рестенозов. Так, например, согласно данным С.Н. Лее и соавт. (Lee C.H. et al., 2004), использование overlapping ГМС в течение 6 мес. наблюдения сопровождалось развитием РВС у 41% пациентов. Такая высокая частота РВС для перекрывающихся стентов ставит под сомнение целесообразность использования техники overlapping для имплантации ГМС. По этой причине в последние годы эта техника рекомендована только для установки препарат-элюирующих стентов (Aoki J. et al., 2005; Balakrishnan B. et al., 2005; Chu W.W. et al., 2006; Kereiakes D.J. et al., 2006; Lee C.W. et al., 2006;

Minutello R.M. et al., 2006; Tsagalou E. et al., 2005) или одного покрытого и одного ГМС (Burzotta F. et al., 2007).

В нашем исследовании количество участков overlap, образованных стентами Cypher, было 21, а сочетанных (СЭС и ГМС) участков overlap – 17. Оба стента Cypher применяли на длинных поражённых участках длиной в среднем 42 мм, а сочетание – на участках длиной 31 мм. В обеих группах остаточных стенозов на участках overlap практически не было. Это обусловлено тем, что после установки стентов на завершающем этапе стентирования проводилась постдилатация участка overlap коротким баллоном с диаметром, большим диаметров баллонов, использованных для имплантации стентов. Годовое наблюдение за пациентами обеих групп показало, что *Поздняя потеря* на участке overlap в случае применения только СЭС была равна $0,17 \pm 0,05$ мм, а при сочетании СЭС и ГМС – $0,79 \pm 0,04$ мм ($p=0,011$). Суммарная частота рестенозов и окклюзий в группе из двух сиролимус-элюирующих стентов была равна нулю, а в группе СЭС и ГМС – 17% ($p=0,045$). Это очень высокий показатель, но он существенно ниже «исторических» результатов использования двух ГМС (Lee S.H. et al., 2004). Анализ представленных данных позволяет сделать вывод: при использовании техники overlapping следует применять только стенты Cypher, в этом случае overlapping не является фактором риска рестенозов СЭС.

ВЫВОДЫ

1. Сравнительный анализ эффективности использования сиролимус-элюирующих и голометаллических стентов показывает, что стенты с лекарственным покрытием позволяют эффективно уменьшить степень сужения артерии за счет ограничения гиперплазии неоинтимы в позднем периоде без дальнейшей динамики в очень позднем периоде. Степень исходного стеноза имеет значение фактора риска развития гиперплазии только в случаях имплантации голометаллических стентов.

2. Применение рапамицин-элюирующих стентов приводит к снижению частоты бинарных рестенозов более чем в 3 раза, но не сопровождается уменьшением частоты поздних окклюзий по сравнению с голометаллическими

стентами. Рестенозы сиролимус-элюирующих стентов имеют локальный характер и выявляются только в проекции изначального стеноза. После имплантации голометаллических стентов рестенозы в 6,4% случаев имеют пролиферативный тип.

3. Инфаркт миокарда является фактором риска развития острого внутриоперационного тромбоза при имплантации рапамицин-элюирующих стентов в первые три месяца от начала заболевания. Риск гиперплазии неоинтимы возрастает при стентировании инфарктсвязанной артерии в период от 2 до 12 недель течения инфаркта, однако повышение частоты поздних рестенозов при этом не происходит.

4. Применение рапамицин-элюирующих стентов позволяет существенно уменьшить потенцирующее влияние сахарного диабета на возникновение рестенозов в сложных коронарных поражениях. Сахарный диабет является фактором, повышающим относительный риск развития гиперплазии неоинтимы в артериях диаметром менее 3 мм, в случаях бифуркационных поражений и применения длинных стентов.

5. Методом выбора для ангиопластики бифуркационных поражений типа 1,1,1 или 0,1,1 (при условии сохранения остаточного стеноза $>70\%$ после баллонной дилатации пересеченной артерии) следует считать имплантацию двух стентов Cypher, а во всех остальных случаях следует прибегать к установке одного стента «через стеноз».

6. Основной причиной развития коронарной недостаточности в течение года после имплантации стентов Cypher является образование гемодинамически значимых стенозов в нестентированных сегментах коронарных артерий с диффузным поражением. Обусловленный этим высокий процент показаний для повторных вмешательств ($>1/3$ случаев) указывает на необходимость исследования кровоснабжения миокарда у больных с диффузным поражением коронарного русла через 1 год после ангиопластики.

7. Имплантация сиролимус-элюирующих стентов позволяет уменьшить негативное влияние длинных стенозов, хронической окклюзии, малого (менее 3 мм) диаметра коронарных артерий и рестеноза голометаллических стентов на результаты ангиопластики. Отрицательным прогностическим значением

относительно выраженности гиперплазии неоинтимы и частоты рестенозов обладает в большей степени их сочетание и количество факторов риска.

8. Процедуральными факторами риска возникновения краевых рестенозов при ангиопластике диффузных поражений сиролimus-элюирующими стентами являются: а) позиционирование края стента в атеросклеротически пораженный участок артерии (в стеноз < 50%); б) «выход баллона за край стента»; в) превышение диаметра края стента над диаметром артерии на >20%; г) прямое стентирование коронарных артерий; д) применение стентов длиной > 23 мм. Снижения частоты краевых рестенозов удается достигнуть путем применения «раздельного позиционирования участков стента» и за счет последовательной имплантации стентов Cypher методом overlapping. Самостоятельным процедуральным фактором риска развития рестеноза внутри стента и гиперплазии неоинтимы выступает остаточный стеноз вследствие неполного расправления стента и/или пролабирования субстрата бляшки в просвет стента. Техника ангиопластики при выявлении остаточного стеноза, вызванного сдавлением стента сосудистой стенкой (Recoil), включает в себя постдилатацию коротким относительно длины стента баллоном.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для предупреждения гиперплазии неоинтимы после ангиопластики коронарных поражений с высоким риском развития рестенозов следует отдавать предпочтение стентам с антипролиферативным покрытием, устанавливая их по принципу «от нормы к норме» по всей длине пораженного участка.

2. В процессе эндоваскулярного вмешательства необходимо ангиографически дифференцировать причину остаточного стеноза:

- при сдавлении стента стенкой артерии (Recoil) следует проводить постдилатацию высоким давлением, коротким относительно длины стента баллоном;
- в случае выявления пролапса при стентировании инфарктсвязанной артерии в период 12 недель от начала заболевания постдилатацию следует проводить с учетом риска развития внутриоперационного тромбоза;

- с целью профилактики пролабирования субстрата бляшки в просвет стента Cypher при стентировании хронических окклюзий целесообразно выполнять преддилатацию, используя давление, достаточное для полного расправления баллона;
- в случае пролапса участков гиперплазированной неоинтимы в просвет стента Cypher, имплантированного при рестенозе голометаллического стента, постдилатацию выполнять не следует, поскольку последующего развития гиперплазии неоинтимы при этом не происходит.

3. Бифуркационные поражения типа 1,1,1 или 0,1,1 и остаточный стеноз более 70% просвета пересеченной коронарной артерии являются показанием для установки двух сиролimus-элюирующих стентов. Во всех остальных случаях можно ограничиться имплантацией одного стента, при этом предпочтение следует отдавать использованию техники «через стеноз».

4. Баллонную дилатацию коронарной артерии через ячейку стента Cypher следует проводить только в случаях, когда после ее пересечения имеет место гемодинамически значимый устьевой стеноз со степенью >70%.

5. Всем больным с диффузным поражением коронарного русла через год после стентирования показано контрольное повторное обследование, поскольку необходимость повторной реваскуляризации у больных с диффузным поражением коронарного русла возникает более чем в 1/3 случаев.

6. При стентировании сосуда диаметром < 3 мм и/или имплантации длинных (> 23 мм) стентов в участок коронарной артерии с диффузным поражением нужно использовать принцип «от нормы к норме» и «раздельное позиционирование частей стента». Это позволит снизить частоту краевых рестенозов стентов Cypher. При этом рекомендуется исключить:

- имплантацию стента длиной меньше длины участка баллонной дилатации или постдилатацию стента с выходом баллона на пораженный краевой участок;
- прямую имплантацию стента;
- соотношение диаметров края стента и краевого участка артерии больше 1,20.

7. При использовании техники overlapping необходимо отдавать предпочтение имплантации двух стентов Cypheg с последующей постдилатацией перекрывающихся участков. Не следует применять overlapping, сочетая стент Cypheg с голометаллическим стентом.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Динамика сократимости зоны поражения левого желудочка у больных острым инфарктом миокарда после тромболитической реперфузии и баллонной дилатации, вызвавшей инфаркт коронарной артерии // Достижения современной лучевой диагностики в клинической практике: материалы конф., тез. докл. – Томск, 2000. – С. 63–65 (в соавт. с Гольцовым С.Г., Варваренко В.И., Марковым В.В., Тарасовым М.Г., Максимовым И.В., Репиным А.Н., Марковым В.А.).

2. Локальная сократимость левого желудочка у больных острым инфарктом миокарда после тромболитической реперфузии и баллонной дилатации инфарктвызвавшей коронарной артерии // Актуальные вопросы кардиологии: тез. докл. – Томск, 2000. – С. 72–73 (в соавт. с Варваренко В.И., Гольцовым С.Г., Марковым В.В., Тарасовым М.Г., Максимовым И.В., Репиным А.Н., Марковым В.А.).

3. Локальная сократимость левого желудочка у больных острым инфарктом миокарда после тромболитической реперфузии и баллонной дилатации инфарктвызвавшей коронарной артерии // Острый коронарный синдром: проблемы патогенеза, диагностики, классификации, терапии: тез. докл. – Томск, 2001. – С. 69–71 (в соавт. с Варваренко В.И., Гольцовым С.Г., Марковым В.В., Тарасовым М.Г., Репиным А.Н., Марковым В.А., Фёдоровым А.Ю.).

4. Баллонная дилатация окклюзий и резидуальных стенозов у больных в остром периоде инфаркта миокарда // Острый коронарный синдром: проблемы патогенеза, диагностики, классификации, терапии: тез. докл. – Томск, 2001. – С. 79–81 (в соавт. с Гольцовым С.Г., Варваренко В.И., Марковым В.В., Тарасовым М.Г., Максимовым И.В., Репиным А.Н., Марковым В.А., Фёдоровым А.Ю.).

5. Экстренная механическая реканализация при истинном кардиогенном шоке у больных острым инфарктом миокарда // Острый коронарный синдром: проблемы патогенеза, диагностики, классификации, терапии: тез. докл. – Томск, 2001. – С. 81–83 (в соавт. с Демьяновым С.В., Балаховым М.В., Репиным А.Н., Марковым В.А.).

6. Relation of 24-h ambulatory blood pressure monitoring to coronary angiography data and coronary insufficiency in essential hypertension patients // Jap. J. Cardiovascular Disease Prevention. – 2001 – V. 36 Abstract. – P. 31 (в соавт. с Pavlyukova E., Guseva O., Likhomanov K., Artroshekov A., Puzyrev K., Karpov R.).

7. Эффективность реваскуляризации миокарда через 2 года после ангиопластики и коронарного шунтирования // Современные методы лучевой и радиоизотопной диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы: тез. докл. – Томск, 2002. – С. 24 (в соавт. с Рыбальченко Е.В., Тепляковым А.Т., Степачевой Т.А., Дибировым М.М., Филипповым Э.А., Зеневич М.В., Весниной Ж.В.).

8. Баллонная дилатация остаточных стенозов и окклюзии коронарных артерий после тромболитической терапии у больных в первые часы острого инфаркта миокарда // Науч.-практ. конф. «Кардиология и кардиохирургия сегодня»: сборник лекций, статей и тез. докл. – Зеленогорск, 2002. – С. 29 (в соавт. с Гольцовым С.Г., Марковым В.В., Варваренко В.И., Шиканковым В.А., Репиным А.Н., Марковым В.А., Федоровым А.Ю.).

9. Перфузионная скintiграфия миокарда с Таллием-199 в диагностике рестенозов после баллонной дилатации и стентирования коронарных артерий // Ангиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2003. – Т. 9. – № 4. – С. 48–57 (в соавт. с Весниной Ж.В., Рыбальченко Е.В., Лишмановым Ю.Б.).

10. Динамика глобальной и локальной сократимости левого желудочка у больных острым коронарным синдромом до и после коронарной ангиопластики // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – Т. 3. – № 4, Приложение 2. – С. 79 (в соавт. с Буховец И.Л., Ворожцово И.Н., Попониной Т.М., Орловой Е.Б., Лавровым А.Г.).

11. Особенности стентирования коронарных артерий стентами с рапамициновым покрытием // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – Т. 3. – № 4, Приложение 2. – С. 261 (в соавт. с Гольцовым С.Г., Марковым В.В., Варваренко В.И., Тарасовым М.Г., Фёдоровым А.Ю.).

12. Коронарный резерв в коронарном синусе по пиковой скорости кровотока как маркер эффективности стентирования в бассейне левой коронарной артерии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – Т. 3. – № 4, Приложение 2. – С. 98 (в соавт. с Врублевским А.В., Бошенко А.А., Рыбальченко Е.В., Карповым Р.С.).

13. Эффективность баллонной ангиопластики в лечении кардиогенного шока у больных острым инфарктом миокарда // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – Т. 3. – № 4, Приложение 2. – С. 312 (в соавт. с Марковым В.А., Демьяновым С.В., Репиным А.Н., Балахоновой М.В.).

14. Инвазивная и консервативная стратегии в лечении больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – Т. 3. – № 4, Приложение 2. – С. 404 (в соавт. с Попониной Т.М., Орловой Е.Б., Марковым В.А.).

15. Антиишемическая эффективность эндоваскулярного стентирования при рецидивах стенокардии у больных после коронарного шунтирования и при первичной стенокардии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – Т. 3. – № 4, Приложение 2. – С. 426 (в соавт. с Рыбальченко Е.В., Тепляковым А.Т., Дьяковой М.Л., Левшиным А.В.).

16. Особенности стентирования коронарных артерий стентами с лекарственным покрытием // Четвертые научные чтения, посвященные памяти академика Е.Н. Мешалкина, с международным участием: тез. докл. - Новосибирск: Сибмедиздат, 2004. – С. 114 (в соавт. с Крыловым А.Л., Гольцовым С.Г., Марковым В.В., Варваренко В.И., Тарасовым М.Г., Федоровым А.Ю.).

17. Эффективность баллонной дилатации остаточных стенозов и окклюзий коронарных артерий после тромболитической терапии у больных в первые часы острого инфаркта миокарда // Первый съезд кардиологов Сибирского федерального

округа: тез. докл. // Сибирский медицинский журнал. – 2005. – Т. 20, № 2. – С. 57 (в соавт. с Гольцовым С.Г., Марковым В.В., Варваренко В.И., Тарасовым М.Г., Вышловым Е.В., Шиканковым В.А., Марковым В.А.).

18. Гиперинсулинемия у пациентов с микроваскулярным поражением коронарных артерий как возможный диагностический критерий коронарной болезни сердца // Клиническая медицина. – 2005. – Т. 83, № 6. – С. 43–47 (в соавт. с Телковой И.Л., Гольцовым С.Г., Солдатенко М.В., Тепляковым А.Т., Карповым Р.С.).

19. Опыт применения стентирования при возобновлении симптомов ишемии миокарда после коронарного шунтирования: результаты 2-летнего наблюдения // Кардиология. – 2005. – Т. 45, № 1. – С. 57–62 (в соавт. с Тепляковым А.Т., Рыбальченко Е.В., Степачёвой Т.А., Весниной Ж.В., Дьяковой М.Л.).

20. Эффективность экстренной механической реканализации в лечении кардиогенного шока у больных острым инфарктом миокарда // Кардиология. – 2005. – Т. 45, № 1. – С. 57–62 (в соавт. с Марковым В.А., Демьяновым С.В., Репиным А.Н., Балахоновой М.Б.).

21. Особенности формирования неинтимы и рестенозов в стентах Cypher // Первый съезд кардиологов Сибирского федерального округа: тез. докл. // Сибирский медицинский журнал. – 2005. – Т. 20, № 2. – С. 117–118 (в соавт. с Варваренко В.И., Гольцовым С.Г., Марковым В.В., Тарасовым М.Г.).

22. Анатомия сердечных артерий и вен // Коронарная и сердечная недостаточность. – Томск: STT, 2005. – С. 54–57 (в соавт. с Фёдоровым А.Ю., Варваренко В.И.).

23. Рентгеноконтрастные методы исследования – «золотой» стандарт в оценке кровоснабжения и функции сердца // Коронарная и сердечная недостаточность. – Томск: STT, 2005. – С. 362–368 (в соавт. с Варваренко В.И., Фёдоровым А.Ю.).

24. Рентгеноэндоваскулярные методы коррекции коронарной недостаточности. Баллонная дилатация и стентирование стенозов венечных артерий // Коронарная и сердечная недостаточность. – Томск: STT, 2005. – С. 487–503 (в соавт. с Варваренко В.И., Фёдоровым А.Ю.).

25. Ангиопластика при кардиогенном шоке у больных острым инфарктом миокарда // Коронарная и сердечная недостаточность. – Томск: STT, 2005. – С. 503–516 (в соавт. с Репиным А.Н., Марковым В.А., Демьяновым С.В.).

26. Рестенозы после коронарного стентирования у больных ИБС с умеренной атерогенной дислипидемией // Первый съезд кардиологов Сибирского федерального округа: тез. докл. // Сибирский медицинский журнал. – 2005. – Т. 20, № 2. – С. 73–74 (в соавт. с Дьяковой М.Л., Тепляковым А.Т., Рыбальченко Е.В., Мамчур С.Е., Аптекарем В.Д., Торим Ю.Ю.).

27. Антиишемическая эффективность стентирования при многососудистом поражении коронарного русла: результаты 12-месячного проспективного наблюдения // Первый съезд кардиологов Сибирского федерального округа: тез. докл. // Сибирский медицинский журнал. – 2005. – Т. 20, № 2. – С. 215 (в соавт. с Тепляковым А.Т., Рыбальченко Е.В.).

28. Изменение сократимости левого желудочка у больных ОИМ после тромболитической терапии и коронарной ангиопластики // Первый съезд кардиологов Сибирского федерального округа: тез. докл. // Сибирский медицинский журнал. – 2005. – Т. 20, № 2. – С. 139 (в соавт. с Марковым В.В., Варваренко В.И., Гольцовым С.Г., Тарасовым М.Г., Максимовым И.В., Шиканковым В.А., Марковым В.А., Вышловым Е.В.).

29. Коронарный резерв в коронарном синусе как маркер гемодинамически значимых стенозов и критерий эффективности реваскуляризационных вмешательств в бассейне левой коронарной артерии // Материалы Невского радиологического форума «Наука – клинике». – Санкт-Петербург, 2005 г. – С. 122–123. (в соавт. с Врублевским А.В., Бощенко А.А., Пекарской М.В., Бородиной Е.Е., Рыбальченко Е.Е., Шипулиным В.М., Карповым Р.С.).

30. Чрезпищеводное доплерографическое исследование коронарного резерва в коронарном синусе в диагностике гемодинамически значимых стенозов и оценке эффективности реваскуляризационных вмешательств в бассейне левой коронарной артерии // 11-й Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов: тез. докл. – Москва, 2005. – С. 155 (в соавт. с Врублевским А.В., Бощенко А.А., Пекарской М.В., Бородиной Е.Е., Рыбальченко Е.В., Шипулиным В.М., Карповым Р.С.).

31. Коронарный резерв в коронарном синусе как маркер гемодинамически значимых стенозов и критерий эффективности реваскуляризационных вмешательств в бассейне левой коронарной артерии // Кардиология. – 2005. – Т. 45, № 9. – С. 16–22 (в соавт. с Врублевским А.В., Бощенко А.А., Пекарской М.В., Бородиной Е.Е., Рыбальченко Е.Е., Шипулиным В.М., Карповым Р.С.).

32. Чрезпищеводное доплерографическое исследование коронарного резерва в коронарном синусе в диагностике гемодинамически значимых стенозов и оценке эффективности реваскуляризационных вмешательств в бассейне левой коронарной артерии // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2005. – №1. – С. 83–100 (в соавт. с Врублевским А.В., Бощенко А.А., Пекарской М.В., Бородиной Е.Е., Рыбальченко Е.В., Шипулиным В.М., Карповым Р.С.).

33. Методические особенности стентирования стентами Cypher // Материалы региональной науч.-практ. конф. с международным участием «Актуальные проблемы сердечно-сосудистой патологии»: тез. докл. – Кемерово, 2006. – С. 152 (в соавт. с Варваренко В.И., Гольцовым С.Г., Марковым В.В., Тарасовым М.Г.).

34. Проблема краевых стенозов после стентирования стентами Cypher // Материалы Второго Российского конгресса и Восьмого Московского международного курса по рентгеноэндоваскулярной хирургии врожденных и приобретенных пороков сердца, коронарной и сосудистой патологии, Москва, 7–10 июня 2006 г. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 58 (в соавт. с Варваренко В.И., Гольцовым С.Г., Марковым В.В.).

35. Коронарная ангиопластика окклюзии и резидуальных стенозов после тромболитической терапии у больных в остром периоде инфаркта миокарда // Пятые научные чтения, посвященные памяти академика РАМН Е.Н. Мешалкина, с международным участием (Юбилейная конференция и Первый съезд кардиохирургов Сибирского федерального округа): тез. докл. – Новосибирск, 2006. – С. 166 (в соавт. с Гольцовым С.Г., Марковым В.В., Варваренко В.И., Тарасовым М.Г., Шиканковым В.А., Марковым В.А.).

36. Краевые стенозы – основная проблема после стентирования стентами Cypher? // Пятые научные чтения, посвященные памяти академика РАМН

Е.Н. Мешалкина, с международным участием (Юбилейная конференция и Первый съезд кардиохирургов Сибирского федерального округа): тез. докл. – Новосибирск, 2006. – С. 177 (в соавт. с Варваренко В.И., Гольцовым С.Г., Марковым В.В.).

37. Стенты, содержащие лекарственные препараты. Новые перспективы // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2006. – № 10. – С. 16–21 (без соавт.).

38. Сиролimus-элюирующие стенты (итоги пятилетнего применения для лечения ишемической болезни сердца) // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2006. – № 4. – С. 71–85 (без соавт.).

39. Особенности коронарной ангиопластики при остром инфаркте миокарда // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2007. – № 12. – С. 25–33 (без соавт.).

40. Паклитаксель-элюирующие стенты в лечении стенозов и хронических окклюзий коронарных артерий // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2007. – Т. 13, № 3. – С. 53–60 (в соавт. с Масловым Л.Н.).

41. Факторы риска краевых рестенозов стентов Sურhet и возможности ограничения частоты краевых рестенозов путём изменения техники стентирования // Тез. докл. 3-го Российского съезда интервенционных кардиоангиологов, Москва, 2008 г. // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2008. – № 14. – С. 63 (в соавт. с Гольцовым С.Г., Варваренко В.И., Марковым В.В., Бaeвым А.Е., Тарасовым М.Г.).

42. Опыт применения первичной коронарной ангиопластики в лечении острого инфаркта миокарда // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 131–141 (в соавт. с Масловым Л.Н.).

Патенты

1. Способ диагностики эффективности непрямой васкуляризации миокарда после операции динамической кардиомиопластики : пат. 2199951 Рос. Федерации от 10 марта 2003 г. (соавт.: Волков В.Е., Пекарская М.В.).

2. Способ лечения острого инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST : пат. 226625 Рос. Федерации от 20 декабря 2005 г. (соавт.: Рябов В.В., Марков В.А., Суслова Т.Е., Попов С.В., Ахмедов Ш.Д., Карпов Р.С.).

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АТК – артерия тупого края

БД – баллонная дилатация

ГМС – голометаллический стент

ДА – диагональная артерия

ДИ – допустимый интервал

КДИ – конечный диастолический индекс

КДО – конечный диастолический объём

КСО – конечный систолический объём

ЛЖ – левый желудочек

ЛКА – левая коронарная артерия

ОА – огибающая артерия

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОШ – отношение шансов

ОЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПКА – правая коронарная артерия

ПНА – передняя нисходящая артерия

РВС – рестеноз внутри стента

СД – сахарный диабет

СЭС – сиролimus-элюирующий стент

ФК – функциональный класс