

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.
Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Эралиев Талант Каканович

Сравнение методики бифуркационного стентирования с дилатацией боковой ветви баллонным катетером с лекарственным покрытием с методикой Provisional-стентирования у пациентов истинными бифуркационными поражениями коронарных артерий (рандомизированное, проспективное исследование).

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук по специальности

3.1.15 сердечно-сосудистая хирургия

Научный руководитель:

д.м.н. Крестьянинов Олег Викторович

Новосибирск 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	5
Глава I Современные подходы в эндоваскулярном лечении бифуркационных поражений коронарных артерий (обзор литературы).....	12
1.1 Коронарный кровоток и пристеночное напряжение сдвига в области бифуркации коронарных артерий.....	12
1.2 Влияние пристеночного напряжения сдвига на атерогенез в области бифуркации коронарных артерий	15
1.3 Влияние стентирования на локальную гемодинамику в области бифуркации коронарных артерий	17
1.4 Влияние техники бифуркационного стентирования на локальную гемодинамику коронарных артерий	19
1.5 Современные классификации бифуркационных поражений коронарного русла.....	21
1.6 Выбор методики эндоваскулярного лечения бифуркационных поражений коронарных артерий	23
1.7 Технические аспекты Provisional-стентирования.....	25
1.8 Двухстентовые методики бифуркационного стентирования.....	27
1.8.1 Методика «Double Kissing Crush».....	27
1.8.2 Методика «Culotte».....	29
1.8.3 Методика «T/TAP»	31
1.8.4 Доказательная база двухстентовых методик стентирования.....	33
1.9 Баллонные катетеры с лекарственным покрытием для лечения пациентов с бифуркационными поражениями коронарного русла.....	36
1.9.1 Баллоны с лекарственным покрытием. Общие сведения.....	37

1.9.2	Опыт использования баллонов с лекарственным покрытием в небифуркационных поражениях коронарного русла.....	39
1.9.3	Использование баллонов с лекарственным покрытием для вмешательств на бифуркационных поражениях.....	41
1.9.4	Перспективы применения сиролимус-покрытых баллонов.....	43
Глава II Материалы и методы исследования.....		46
2.1	Дизайн исследования.....	46
2.2	Методики эндоваскулярных вмешательств бифуркационных поражений коронарного русла.....	51
2.2.1	Методика Provisional-стентирования.....	52
2.2.2	Баллонный катетер с лекарственным покрытием применяемый для дилатации БВ.....	53
2.2.3	Методика использования баллонного катетера с лекарственным покрытием для лечения боковой ветви бифуркации.....	53
2.2.4	Метод количественного ангиографического анализа.....	54
2.3	Методы исследования.....	54
2.3.1	Лабораторные методы.....	55
2.3.2	Инструментальные методы.....	56
2.3.3	Методы статистического анализа исследования.....	57
Глава III Результаты исследования.....		58
3.1	Общая клинико-ангиографическая характеристика пациентов	58
3.2	Непосредственные клинические и ангиографические результаты чрескожных вмешательствах	60
3.3	Интраоперационные и госпитальные осложнения чрескожных вмешательствах у пациентов исследования.....	62
3.4	Ангиографические результаты через 12 месяцев.....	63
3.5	Отдаленные клинические результаты бифуркационного стентирования у	

пациентов исследования.....	65
3.6 Предикторы неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.....	67
Обсуждение результатов исследования.....	77
Ограничения исследования.....	83
Выводы.....	84
Практические рекомендации.....	85
Список сокращений.....	86
Список литературы.....	87

Введение

Актуальность темы исследования

На сегодняшний день главной причиной инвалидности и смертности среди взрослого населения остаются сердечно-сосудистые заболевания, из которых, в свою очередь, первое место занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС). Распространенность ИБС составляет 6% среди населения в целом и до 20% среди лиц старше 65 лет [1]. В 2014 году в Российской Федерации заболеваемость ИБС составила 7651,4 тыс. чел., из них впервые в жизни диагноз ИБС был выставлен 984,3 тыс. чел. [1]. Благодаря всесторонним усилиям врачей были достигнуты значительные успехи в лечении данной патологии. Так, по данным Американской ассоциации сердца с 2003 по 2013гг. годовой коэффициент смертности, связанный с ИБС, снизился на 38,0%, а фактическое число смертей снизилось на 22,9% [2]. Основную роль в этом сыграло развитие методов эндоваскулярной реваскуляризации миокарда, которые сегодня занимают ведущие позиции в рекомендациях по лечению пациентов с ИБС.

Эндоваскулярные вмешательства по поводу бифуркационных поражений (БП) коронарного русла составляют примерно 15-20% от всех коронарных интервенций [3]. Несмотря на использование стентов с лекарственным покрытием, лечение бифуркационных поражений остается сложной задачей, особенно в условиях вовлечения боковой ветви (БВ). Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) таких поражений связаны с более низким непосредственным ангиографическим, клиническим успехом и более высокими показателями рестеноза и тромбоза стента в отдаленном периоде [4]. Так по данным Al Suwaidi J. с соавт. (2001г.), в раннем послеоперационном периоде частота инфаркта миокарда (ИМ) и повторной реваскуляризации после ЧКВ почти в 2 раза выше в группе больных с бифуркационными поражениями по сравнению с группой пациентов с небифуркационными стенозами. Кроме того, вмешательства у данной категории пациентов являются более сложными в техническом плане, требуют больше времени и расходного материала по сравнению с простыми стенозами.

Особую категорию составляют пациенты, у которых поражение распространяются как на главную, так и на боковую ветвь бифуркации. Оптимальное лечение у данной категории больных пока не определено. Несмотря на то, что стратегия Provisional-стентирования является предпочтительным методом для большинства пациентов, несколько исследований показали, что методики с двумя стентами могут обладать преимуществом у данной категории пациентов [5]. Тем не менее, в качестве общего подхода, европейский бифуркационный клуб рекомендует выполнять ЧКВ с минимальным количеством стентов [6].

Развитие технологии баллонов с лекарственным покрытием (БЛП) значительно расширило возможности эндоваскулярной хирургии в лечение пациентов со сложными формами поражения коронарных артерий. В первую очередь данная технология позволила улучшить результаты лечения пациентов с рестенозом в ранее стентированном сегменте. Однако, в последние несколько лет баллоны с лекарственным покрытием начинают более активно использоваться в других клинических ситуациях: при ИМ, при поражении сосудов малого диаметра, при бифуркационных поражениях. Использование БЛП для бифуркационных поражений может иметь ряд преимуществ по сравнению со стентами с лекарственным покрытием. Так, БЛП имеют меньший профиль по сравнению со стентами, что обеспечивает лучшую доставляемость в боковую ветвь. Кроме того, отсутствие инородного тела устраняет риск тромбоза стента и может позволить сократить продолжительность двойной антиагрегантной терапии по сравнению со стентом с лекарственным покрытием.

На сегодняшний день имеются ограниченные данные относительно эффективности БЛП в лечении истинных бифуркационных поражений. В связи с чем, вопрос о выборе оптимальной техники эндоваскулярного лечения истинных бифуркационных поражений остается открытым, что определяет актуальность данного исследования.

Гипотеза

У пациентов с истинными бифуркационными поражениями коронарных артерий стентирование главной ветви с последующей дилатацией боковой ветви баллоном с лекарственным покрытием обладает преимуществом по сравнению с Provisional-стентированием в отношении поздней потери просвета в главной и боковой ветви бифуркации (рестеноза).

Цель

Оценить безопасность и эффективность применения баллона, покрытого паклитакселом, при лечении боковой ветви у пациентов с истинным бифуркационным поражением коронарного русла.

Задачи

1. Оценить частоту технического успеха в главной и боковой ветви бифуркации после использования баллонных катетеров с лекарственным покрытием по сравнению с Provisional-стентированием.
2. Сравнить степень поздней потери просвета главной и боковой ветви бифуркации (рестеноза) через 12 месяцев в обеих группах исследования.
3. Оценить частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть от всех причин, нефатальный инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация целевого поражения) на госпитальном этапе и через 1 год в группах использования баллонных катетеров с лекарственным покрытием и Provisional-стентирования.
4. Определить предикторы неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, которым выполнялась эндоваскулярная коррекция истинного бифуркационного поражения.
5. Оценить в сравнительном аспекте влияния эндоваскулярного лечения истинного бифуркационного поражения коронарного русла на функциональный класс стенокардии пациентов в послеоперационном периоде.

Научная новизна

1. Данное исследование является первым рандомизированным исследованием, в котором оценивается эффективность баллонного катетера с лекарственным покрытием для лечения боковой ветви при истинных бифуркационных поражениях.

2. Впервые дана оценка ангиографической и клинической эффективности эндоваскулярного лечения истинных бифуркационных поражений с использованием баллонных катетеров с лекарственным покрытием

3. Впервые выявлены предикторы неблагоприятных событий в отдаленном периоде после применения баллонных катетеров с лекарственным покрытием при истинных бифуркационных поражениях коронарного русла.

Практическая значимость

Результаты настоящего исследования демонстрируют эффективность применения баллонов с лекарственным покрытием для лечения боковой ветви у пациентов с истинным бифуркационным поражением коронарного русла и сопоставимую безопасность по сравнению с Provisional-стентированием. В рамках данной работы был оценен технический успех применения баллонов с лекарственным покрытием, а на основании отдаленного послеоперационного наблюдения была выявлена частота развития неблагоприятных клинических событий, что позволяет оптимизировать эндоваскулярное лечение пациентов с истинными бифуркационными поражениями коронарного русла.

Положения, выносимые на защиту

- 1 Стентирование истинных бифуркационных поражений в сочетании с последующей дилатацией боковой ветви баллоном с лекарственным покрытием сопровождается высокой частотой технического успеха в главной и боковой ветви.
- 2 Применение баллонов с лекарственным покрытием для лечения боковой ветви у пациентов с истинным бифуркационным поражением коронарного

русла приводит к меньшей потере просвета в главной и в боковой ветви по сравнению с Provisional-стентированием.

- 3 Применение баллонов с лекарственным покрытием для лечения боковой ветви сопровождается сопоставимой частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий через 12 месяцев по сравнению с группой Provisional-стентирования.
- 4 Сахарный диабет и скорость клубочковой фильтрации являются независимыми предикторами неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после ЧКВ истинного бифуркационного поражения.
- 5 Лечение боковой ветви бифуркации, с использованием баллона с лекарственным покрытием улучшает функциональный класс стенокардии пациентов в сравнении с Provisional-стентированием.

Внедрение

Основные положения диссертации внедрены в практику кардиохирургического отделения рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в медицинских центрах «КардиоАзияПлюс», «Евроклиник», «Кыргызско-Российской клиника» Кыргызской Республики. Полученные теоретические данные используются в лекциях и на практических занятиях в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Полученные данные позволили повысить эффективность эндоваскулярных вмешательств у пациентов с бифуркационными поражениями коронарного русла.

Достоверность данных, выводов и рекомендаций, приведенных в диссертации

Большое число клинических наблюдений, проведение подробного научного анализа данных с применением современных методов статистики и современного

программного компьютерного обеспечения, свидетельствуют о высокой достоверности результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

Основные положения диссертации доложены на:

1. IV Ежегодная научно-практическая конференция “Миниинвазивная и инновационная кардиохирургия”, посвященная памяти академика И.К.Ахунбаева, 19-21 мая 2021г., Иссык-Куль, Кыргызстан.
2. Четвертое годовое собрание “Angiopicture 2021”, 28-29 мая 2021г., Ростов-на-Дону, Российская Федерация
3. Российский национальный конгресс кардиологов 2021, 21-23 октября 2021г., Санкт-Петербург, Российская Федерация.
4. Третий Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал», 28-29 апреля 2022г., Российская Федерация.
5. XI Научные чтения, посвященные памяти академика Е.Н.Мешалкина, 16-18 июня 2022г., Новосибирск, Российская Федерация.

Личный вклад автора в получении новых научных результатов данного исследования

Автор принимал непосредственное участие в анализе литературных данных и разработке протокола исследования, самостоятельно осуществлял эндоваскулярные вмешательства по поводу бифуркационных поражений коронарного русла с применением баллонов с лекарственным покрытием. Автор лично провел статистический анализ материала и дал научную интерпретацию полученных результатов.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 статьи в журналах, рекомендованных в перечне ВАК, в которых отражены полученные новые научные результаты.

Объём и структура диссертации

Диссертационная работа оформлена в виде специально подготовленной рукописи, изложена на 101 страницах. Текст оформлен в соответствии с требованиями к работам, направляемым в печать. Диссертация состоит из введения, 3 глав, обсуждения результатов исследования, выводов и практических рекомендаций. Указатель литературы - 122 источника (из них 118 зарубежных). Работа содержит 9 таблиц и 24 рисунков.

Глава I Современные подходы в эндоваскулярном лечении бифуркационных поражений коронарных артерий (обзор литературы)

1.1 Коронарный кровоток и пристеночное напряжение сдвига в области бифуркации коронарных артерий

Коронарное русло представляет собой сложную сосудистую структуру, характеризующуюся большим количеством точек ветвления артерий. В этих областях преобладают сложные гемодинамические условия и локальные нарушения кровотока, определяющие локализацию и прогрессирование атеромы. Формирование атеросклеротической бляшки (АСБ) в области бифуркации происходит в результате влияния ряда факторов: кровяное давление, удар пульсовой волны, турбулентность тока крови и пристеночное напряжение сдвига (ПНС) [7-10].

Хотя патофизиология атеросклероза является сложным многофакторным процессом, ПНС, индуцируемое кровотоком, является одним из важнейших факторов в процессе атерогенеза.

При рассмотрении особенностей локальной гемодинамики важно понимать, что скорость кровотока не одинакова во всех точках сосуда [11]. Так, она максимальная в центре сосуда и снижается по мере приближения к стенке сосуда. Соответственно, чем меньше диаметр сосуда, тем ближе центральные слои жидкости к его стенке и тем более они тормозятся в результате взаимодействия с этой стенкой. Вследствие этого в мелких сосудах средняя скорость кровотока ниже. Этот градиент скорости, который существует внутри сосуда, обусловлен силами трения, которые действуют между соседними слоями протекающей крови и между кровью, стенками сосуда [12].

ПНС - это тангенциальная сила, действующая на поверхность эндотелия, которая возникает в результате трения текущей крови [13]. И эта величина пропорциональна градиенту скорости (dv/dy) около стенки сосуда (эндотелия), то есть насколько быстро увеличивается скорость кровотока при перемещении из точки на эндотелии в смежную точку в перпендикулярном направлении, от эндотелия к центру сосуда [14,15]. Отсюда следует, что низкие значения ПНС

связаны с низкими локальными скоростями, следовательно, с большим временем пребывания крови в контакте с эндотелием.

Таким образом ПНС определяется как произведение вязкости крови (μ) и радиального градиента скорости крови (dv/dy) на поверхности эндотелия, выражается в единицах дин / см². (рисунок 1).

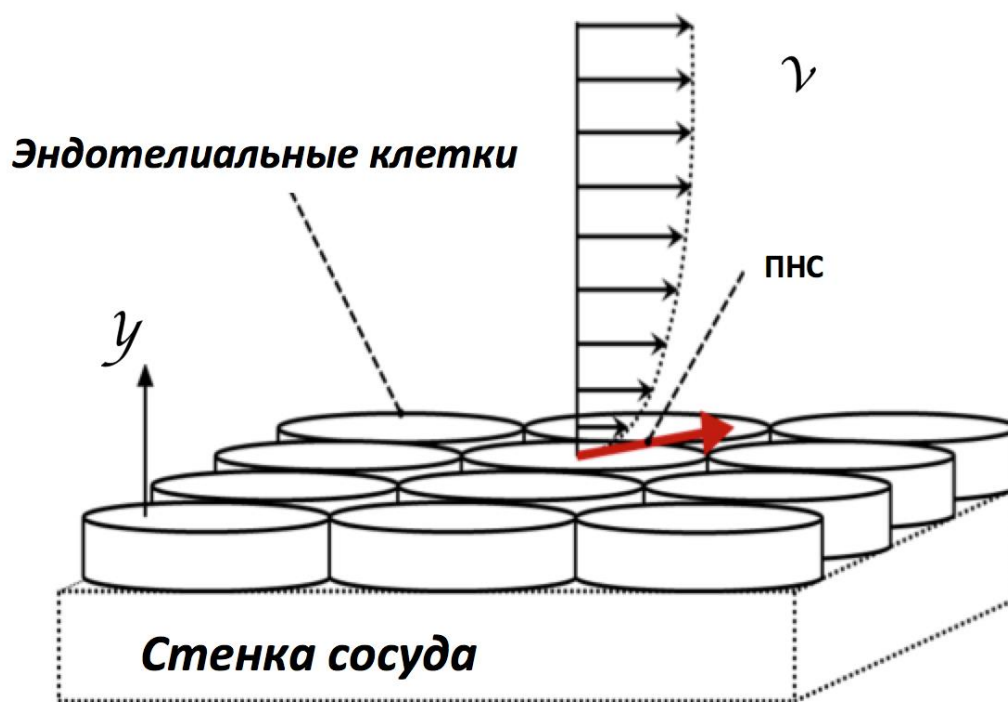


Рисунок 1 - Пристеночное напряжение сдвига. v - скорость кровотока. y – высота от эндотелия.

Важным фактором определяющим ПНС является характер тока крови через сосуд, который зависит от скорости кровотока и наличия геометрических неровностей или препятствий [16]. В организме человека выделяют 2 типа кровотока: ламинарный, при котором кровь перемещается слоями без перемешивания и пульсаций (то есть без беспорядочных быстрых изменений скорости и давления) и турбулентный, для которого характерно наличие областей с завихрением кровотока (то есть разделением потока, рециркуляцией и повторным присоединением к прямому потоку) [17,18]. Ламинарный ток крови наблюдается в относительно прямых артериальных сегментах, в то время как

турбулентный ток в артериальных сегментах с геометрическими неровностями, такими как извитости, бифуркации и сужения.

Характер тока крови в сочетании со сложной геометрической конфигурацией коронарных артерий определяет направление и величину ПНС. В относительно прямых сегментах сосудистого русла ПНС является пульсирующей (изменяющейся в течение сердечного цикла) и однонаправленной величиной, со средним значением, изменяющимся между 15 и 70 дин / см² в течение сердечного цикла (рисунок 2) [8,19,20]. В геометрически “нерегулярных” областях возникает нарушение ламинарного кровотока, в результате чего возникает низкое и/или колебательное ПНС. Низкое ПНС обычно возникает на внутренних областях изгибов и проксимальнее сужений артерий [8,19,20]. Низкое ПНС также носит однонаправленный характер, однако среднее значение значительно ниже, чем в областях с ламинарным течением, и составляет 10-12 дин/см². Колебательное ПНС характеризуется значительными изменениями как направления, так и средней величины (около 0 дин/см²) в течение сердечного цикла [8,19,20]. Колебательное ПНС отмечается в основном дистальнее сужений и на латеральных стенках ветвей в бифуркации [18].

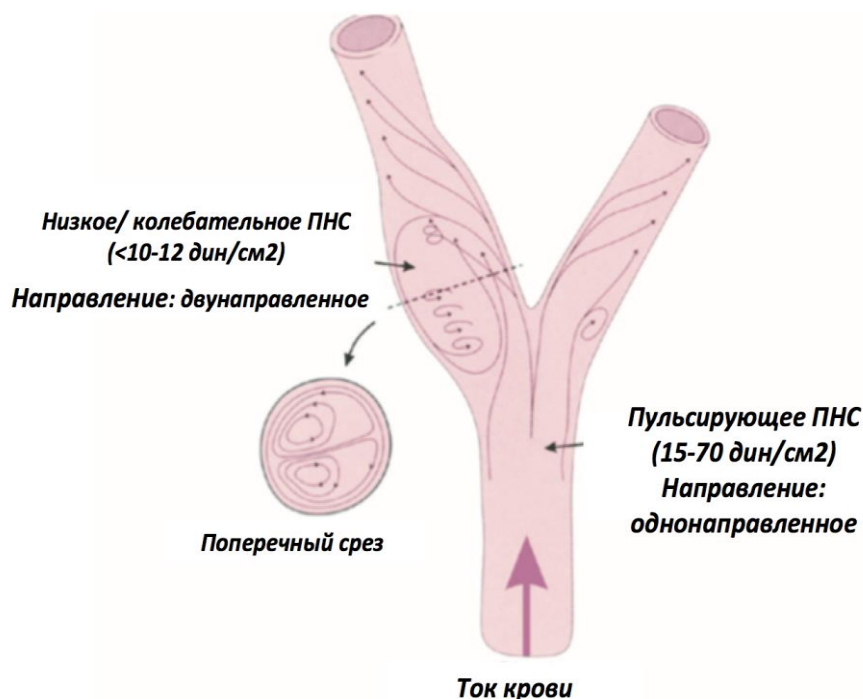


Рисунок 2 - ПНС в зависимости от характера кровотока. ПНС - пристеночное напряжение сдвига.

1.2 Влияние пристеночного напряжения сдвига на атерогенез в зоне бифуркации коронарных артерий

ПНС является ключевым фактором формирования АСБ в зоне бифуркации. В ряде исследований было продемонстрировано, что низкий уровень ПНС повышает количество молекулярных, клеточных и сосудистых факторов, ответственных за атерогенез (Рисунок 3) [18,21-23].



Рисунок 3 - Влияние ПНС на атерогенез.

Учитывая, что низкое ПНС отмечается на латеральных стенках ветвей бифуркации, АСБ, как правило, формируется в данной анатомической области (Рисунок 4). Напротив, высокий уровень ПНС снижает действие гемодинамических факторов, что может объяснить, почему в большинстве случаев зона карины свободна от бляшки [24-29].

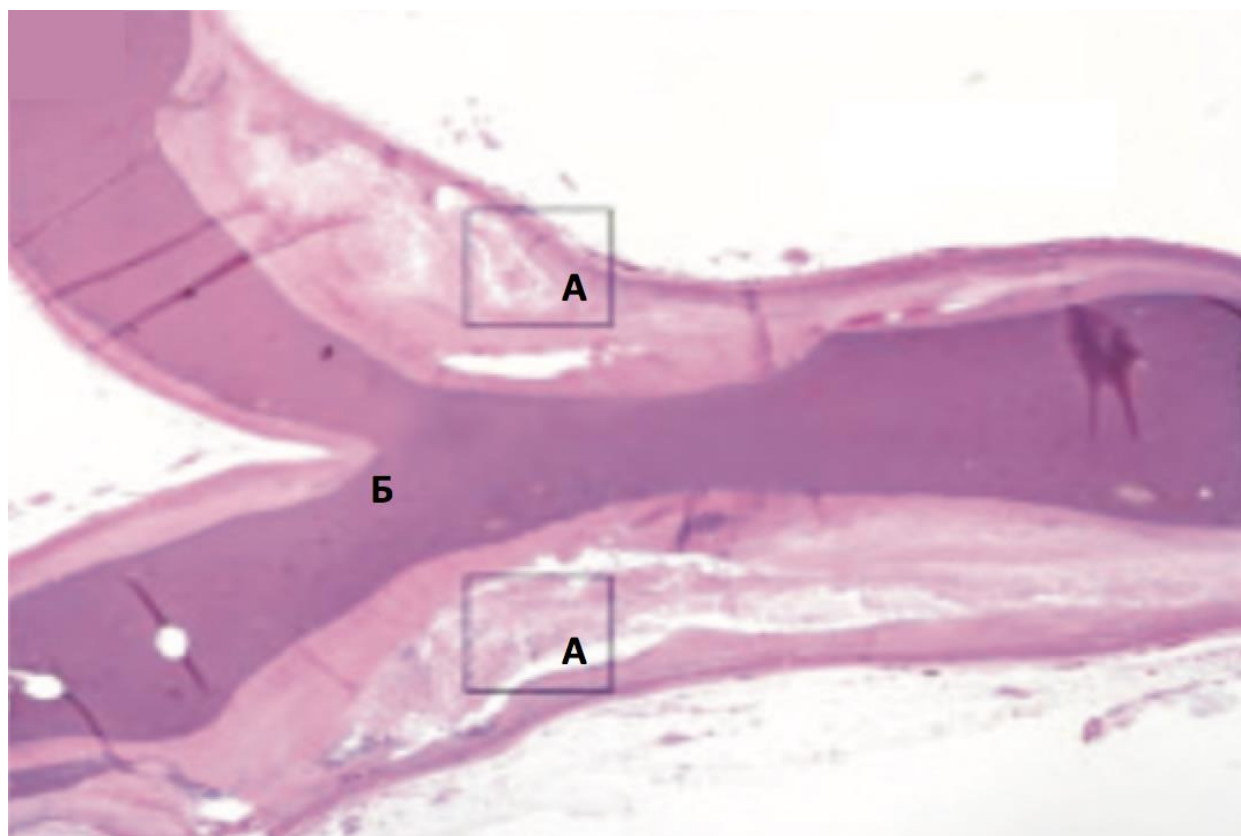


Рисунок 4 - Распределение атеросклеротической бляшки в области бифуркации.

А - атеросклеротическая бляшка на латеральных стенках сосуда. Б - зона карины без поражения.

В ряде аутопсийных и внутрисосудистых исследованиях было показано, что первичного атеросклероза в этой области не бывает, но он может существовать совместно с поражениями в других областях бифуркации [24,25,30]. Данный феномен получил название «парадокс карины» [7]. Эти данные были подтверждены в исследовании van der Giessen с соавт [31]., в котором при помощи мультиспиральной компьютерной томографии оценивалось распределение атеросклеротической бляшки в области бифуркации. Авторы продемонстрировали, что бляшка в основном локализуется в областях с низким ПНС, тогда как АСБ в областях с высоким ПНС сопровождается АСБ в смежных областях с низким ПНС [31]. В связи с чем авторы предположили, что АСБ растет от внешней стенки (низкое ПНС) бифуркации в направлении карины (высокое ПНС).

Кроме того, появление АСБ в последующем индуцирует изменения локальной гемодинамики, приводящие к дальнейшему росту бляшки [32]. Так, первичное нарушение ламинарного потока инициирует атерогенез, который, в свою очередь, приводит к изменению напряжения стенки в смежных регионах. Последующий рост бляшки приводит к увеличению скорости кровотока и нормализует напряжение сдвига в проксимальной части бляшки, но создает в нижележащем отделе область низкого ПНС, таким образом, постепенно индуцируя продольный рост АСБ [33].

Помимо влияния на возникновение и рост АСБ, также было установлено влияние ПНС на формирование нестабильной, склонной к разрыву бляшки. Так Cheng с соавт., показал на модели сонной артерии мыши, что нестабильные АСБ (увеличенный размер бляшки с повышенным содержанием липидов, а также уменьшение количества клеток гладких мышц и коллагена) развивались в областях с низким ПНС [34]. Эта концепция получила дальнейшее развитие в исследовании, в котором коронарные артерии изучались на экспериментальной модели сердца свиньи. В данной работе было продемонстрировано, что участки с низким ПНС приводили к формированию атером с тонкими покрышками и большим объемом липидного ядра, с зависимостью «доза-ответ» между величиной низкого ПНС и выраженностью характеристик бляшек высокого риска [30]. Дополнительные анализы показали механистическую связь между низким ПНС, повышающим экспрессию и активность эластолитических ферментов, и чрезмерным экспансивным артериальным ремоделированием, что еще более усиливает неблагоприятное влияние на область низкого ПНС.

И хотя идентификация областей с низким ПНС позволяет, в определенной степени, выявить участки с более высокой вероятностью образования и развития АСБ, формирование бляшек так же происходит в областях, подверженных предположительно защитному ПНС, таких как область карины. Это, вероятно, опосредовано другими механизмами, которые еще предстоит определить.

1.3 Влияние стентирования на локальную гемодинамику в области бифуркации коронарных артерий

Изменение локальной гемодинамики, формирующееся в результате имплантации стента в область коронарной бифуркации, также может оказывать существенное влияние на формирование рестеноза, тромбоза стента и, как следствие, на клинические исходы у данной категории пациентов [35]. Так, при бифуркационном стентировании большинство тромбов формируются в области карины, где чаще наблюдаются непокрытые страты стента [36]. В то же время, гистологические исследования показали, что эксцентрическая неоинтимальная гиперплазия встречается преимущественно на латеральной стенке стентированного сегмента коронарной бифуркации, с сопутствующей адгезией и накоплением лейкоцитов, тогда как в области карины лейкоцитов практически нет [37].

Интересные данные были получены в исследовании Yazdani с соавт. [38], в котором исследовалось изменение гемодинамики в области бифуркации после имплантации стента на *in-vitro* модели. В результате было продемонстрировано, что имплантация стента вызывает увеличение области низкого ПНС на латеральных стенках ветвей бифуркации и может вызвать нарушения кровотока в области карины (формирование вихревого потока крови). В то же время дилатация ячейки стента приводит к сокращению зоны низкого ПНС (Рисунок 5).

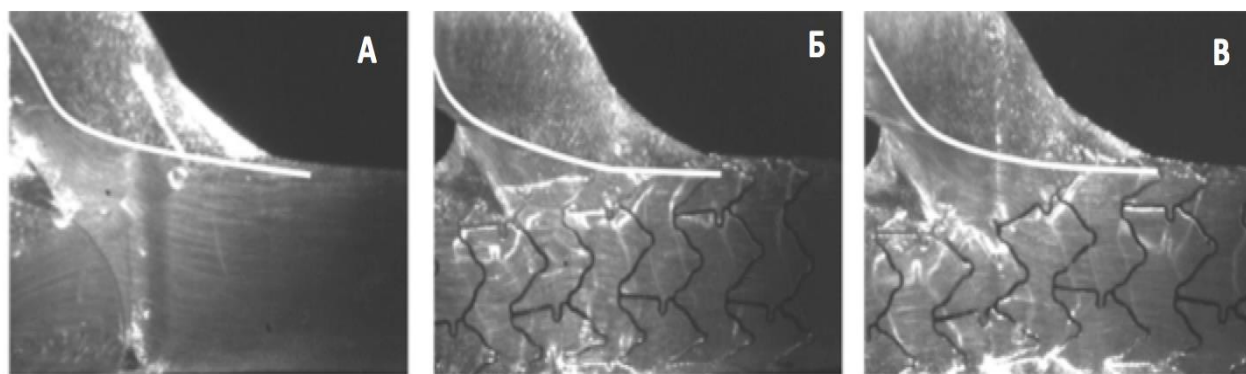


Рисунок 5 - Изменение ПНС после имплантации стента. А – область низкого ПНС в боковой ветви (выделена белой линией); Б – увеличение области низкого ПНС

после имплантации стента; В – уменьшение области низкого ПНС после дилатации ячейки стента.

Зоны низкого ПНС ассоциировались с большим временем пребывания элементов циркулирующей крови в контакте с эндотелием [38]. Кроме того, развитие вихревого потока в области карины может способствовать увеличению и изменению области с низким ПНС, а также может повлиять на заживление артерий после стентирования и местное отложение фибрина и тромбоцитов [38].

Кроме того, у пациентов с БП часто можно обнаружить недораскрытие стента, мальпозицию, краевую диссекцию и пролапс бляшки внутрь стента, что теоретически могут способствовать менее оптимальным результатам при бифуркационных вмешательствах [39]. Например, имплантация двух перекрывающихся стентов существенно снижает ПНС ниже области их наложения по сравнению с одним более длинным стентом, что, вероятно, указывает на область, в которой в будущем может сформироваться рестеноз [40].

1.4 Влияние техники бифуркационного стентирования на локальную гемодинамику коронарных артерий

Несмотря на многочисленные клинические и экспериментальные исследования, влияние отдельных методик бифуркационного стентирования на локальную гемодинамику недостаточно изучено. При этом основные данные относительно гемодинамики коронарных бифуркаций были получены с помощью стендовых испытаний и компьютерного моделирования.

Как было рассмотрено выше, provisional-стентирование восстанавливает просвет главной ветви (ГВ), но при этом создает препятствие из страт на уровне устья БВ, что в последствие приводит к изменению локальной гемодинамики. При этом дилатация ячейки стента позволяет достичь превосходных результатов с точки зрения локальной гемодинамики [41]. Однако надо отметить, что на сегодняшний день для дилатации страт стента применяют киссинг-дилатацию, так как она предотвращает деформацию стента в ГВ [42]. При этом известно, что степень раскрытия страт стента и, как следствие, изменение локальной

гемодинамики существенно отличаются в зависимости от ячейки стента, через которую проведен проводник, размера баллона и количества раздуваний (Рисунок 6) [43,44].

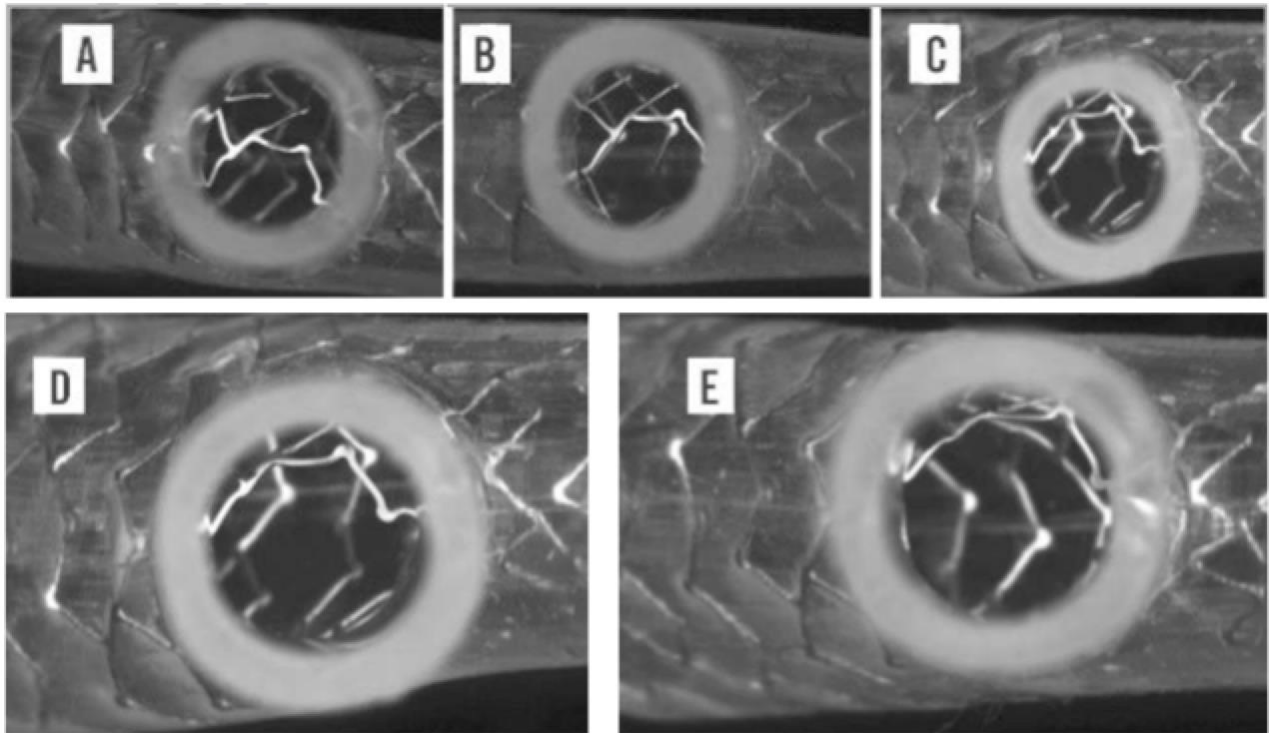


Рисунок 6 - Степень раскрытия страт стента в зависимости от методики kissing-дилатации. А - Первым этапом выполнена дилатация главной ветви, затем kissing-дилатация. В – Одновременная kissing-дилатация. С - Первым этапом выполнена дилатация боковой ветви, затем kissing-дилатация. D - Однократное раздувание баллона в БВ, затем kissing-дилатация. Е - Трехкратное раздувание баллона в БВ, затем kissing-дилатация.

Методики стентирования с применением двух стентов были разработаны с целью улучшения ангиографического результата как в ГВ, так и в БВ. Однако, из-за наличия различных областей с двойным слоем страт, каждая двухстентовая техника оказывает определенное влияние на локальную гемодинамику.

В исследовании Brindise с соавт., сравнивались три методики стентирования в бифуркации с углом 60° : Provisional-стентирование, Culotte, Crush [45]. В целом, методика Culotte приводила к минимальным нарушениям локальной гемодинамики, вызванным стентами, по сравнению с методикой Crush. Эти

наблюдения, однако, не были подтверждены дальнейшими исследованиями. В работе Katritsis с соавт. [46], методика Crush с использованием стентов с тонкими стратами привела к улучшению гемодинамики по сравнению с Culotte или T-стентированием.

Таким образом, применение двухстентовой методики стентирования вызывает нарушение кровотока, которые, вероятно, зависят от типа и длины выбранных стентов, последовательности их имплантации, достигнутого конечного результата и многих других технических особенностей процедуры. Возможно, что эти проблемы, которые были продемонстрированы в экспериментальных условиях, будут еще более выраженными в реальной клинической практике. Это связано с тем, что в клинических условиях сложно предсказать взаимодействие стента и сосуда на каждом техническом этапе выполнения двухстентовой методики.

1.5 Современные классификации бифуркационных поражений коронарного русла

В настоящее время предложено множество классификаций БП коронарного русла, основанных на данных коронарографии. Классификация Медины является самой простой и наиболее используемой в клинической практике (рисунок 1) [47]. Она предполагает оценку любого сужения, превышающего 50% в каждом из трех сегментов бифуркации в следующем порядке: проксимальный сегмент основного сосуда, дистальный сегмент основного сосуда и боковая ветвь (БВ); 1 - используется для указания на наличие стеноза, а 0 - на его отсутствие (рисунок 7) [47]. На основании классификации Медина поражения, классифицируемые как 1,1,1, 1,0,1 и 0,1,1, считаются «истинными бифуркациями», так как в этом случае вовлекается БВ.

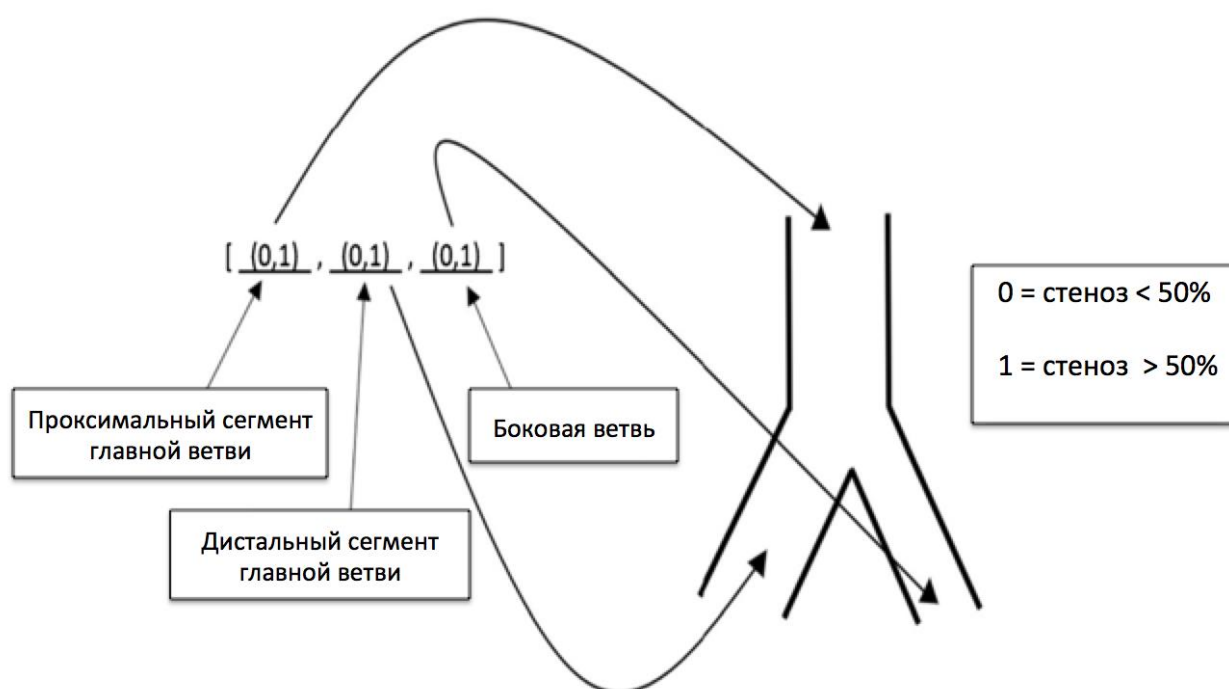


Рисунок 7 - Классификация бифуркационных поражений по Медина.

Однако, данная классификация имеет ряд ограничений. Так, в ней не учитывается угол отхождения БВ, кальцификация, длина поражения и функциональная значимость поражений, которые могут быть важны для выбора методики бифуркационного стентирования. Важно отметить, что ангиография имеет ряд ограничений для корректной классификации БП и такие дополнительные методы, как внутрисосудистое ультразвуковое исследование или оптическая когерентная томография, могут быть необходимы для более точной оценки поражения. Кроме того, прогностическая значимость данной классификации остается под вопросом. Так, в крупном многоцентровом регистре COBIS было продемонстрировано, что ЧКВ при истинных БП, в соответствии с классификацией Медина ассоциировались с более высоким риском ИМ, повторной реваскуляризации и смертности [48]. В то время как в другом исследовании, в котором оценивалась частота окклюзии боковых ветвей после стентирования основного сосуда показано, что ЧКВ при истинных бифуркациях

не приводит к увеличению неблагоприятных событий, по сравнению с ложными БП [49]. В результате чего была выдвинута гипотеза, что не все истинные БП ассоциируются с неблагоприятными событиями и требуют применения двухстентовых методик. В исследовании, проведенном Chen с соавт., было предложено разделять истинные БП на простые и сложные. С этой целью было предложено 2 больших критерия (бифуркационное поражение ствола со стенозированием БВ более 70% и протяженностью более 10 мм, нестволовая бифуркация со стенозированием БВ более 90% и протяженностью более 10 мм) и 6 малых критериев (угол бифуркации менее 45 градусов, умеренный или выраженный кальциноз, референсный диаметр ГВ менее 2,5 мм, наличие тромба, длина поражения ГВ более 25 мм и многососудистое поражение) [50]. Поражение считается сложным при наличии 1 большого и двух малых критериев. Кроме того, авторы показали клиническую значимость подобного разделения. Так, сложные БП ассоциировались с большей частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE) через год по сравнению с простыми поражениями (16,8% против 8,9%, $p < 0,001$) [50]. При этом если у пациентов с простыми БП применение двухстентовой техники не снижало количество неблагоприятных событий то, у пациентов со сложными поражениями применение двухстентовой техники ассоциировалось с более низкой сердечной смертностью через 1 год, по сравнению с provisional-стентированием (2,8% против 5,3%, $p < 0,047$) [50].

1.6 Выбор методики эндоваскулярного лечения бифуркационных поражений коронарных артерий

Главный принцип бифуркационного стентирования, сформированный европейским бифуркационным клубом заключается в том, чтобы стратегия стентирования была настолько простой, насколько позволяет анатомия, рекомендуя в большинстве случаев стратегию с одним стентом в качестве подхода по умолчанию [51]. Эта рекомендация основана на данных рандомизированных исследований, сравнивающих одно- и двухстентовые методики стентирования, в большинстве из которых не удалось продемонстрировать преимущества двухстентовой методики по сравнению с

provisional-стентированием [52-54]. Так, в крупном мета-анализе, в который вошло 3265 пациентов из 9 рандомизированных исследований, оценивались отдаленные результаты у пациентов с применением одно и двухстентовых методик стентирования бифуркаций коронарных артерий [55]. Авторы продемонстрировали, что provisional-стентирование ассоциировалось с более низкой смертностью от всех причин (2,94% против 4,23%; ОР: 0,69; ДИ 95%, 0,48-1,00; $P = 0,049$) по сравнению с пациентами, у которых применялась двухстентовая техника. При этом различий в МАСЕ (15,8% против 15,4%; $P = 0,79$), ИМ (4,8% против 5,5%; $P = 0,51$), реваскуляризации целевого поражения (9,3% против 7,6%; $P = 0,19$), или тромбозе стента (1,8% против 1,6%; $P = 0,28$) между группами не отмечалось [55].

Интересные результаты были получены в исследовании PERFECT [56]. В нем авторы сравнивали различные подходы к лечению пациентов с и без поражения БВ. В случае отсутствия сужения БВ пациенты рандомизировались в группы provisional-стентирования с финальной криссинг-дилатацией или без нее. А при наличии поражения, БВ пациенты рандомизировались в группы «DK-crush» и одностентовой техники. Авторы показали, что ангиографические и клинические результаты сопоставимы после ЧКВ с использованием любой техники стентирования коронарной бифуркации. Частота МАСЕ в течение года между группами стентирования с финальной криссинг-дилатацией и изолированного стентирования (14,0% против 11,6%; $p = 0,57$) и «DK-crush» и одностентовой (17,9% против 18,5%; $p = 0,84$) не различалась [56].

Кроме того, применение двухстентовых методик не показало преимуществ у пациентов с истинными БП. Так, в рандомизированное исследование «The Nordic-Baltic Bifurcation Study IV» было включено 450 пациентов и было показано, что provisional-стентирование сопоставимо с двухстентовым подходом в отношении МАСЕ через 6 (5,5% против 2,2%, $p = 0,07$) и 24 месяцев (12,9% против 8,4%, $p = 0,12$) [53]. В другом крупном рандомизированном исследовании provisional-стентирование сравнивалось с техникой «Culotte» при истинных БП. Надо отметить, что по сравнению с более ранними исследованиями, частота

использования финальной катетер-дилатации составила 95% и 98% в группах provisional-стентирования и «Culotte», соответственно. Первичная конечная точка (смерть от всех причин, ИМ и реваскуляризация целевого сосуда через 12 месяцев) была достигнута у 7,7% пациентов в группе Provisional-стентирования и у 10,3% пациентов в группе «Culotte» (ОР 1,02; ДИ 95%, 0,78-1,34; P = 0,53) [57].

1.7 Технические аспекты Provisional-стентирования

При данной технике первый коронарный проводник проводится в более труднодоступную ветвь. Затем заводится второй проводник с минимальными вращательными движениями во избежание перекрута проводников (рисунок 8) [3].

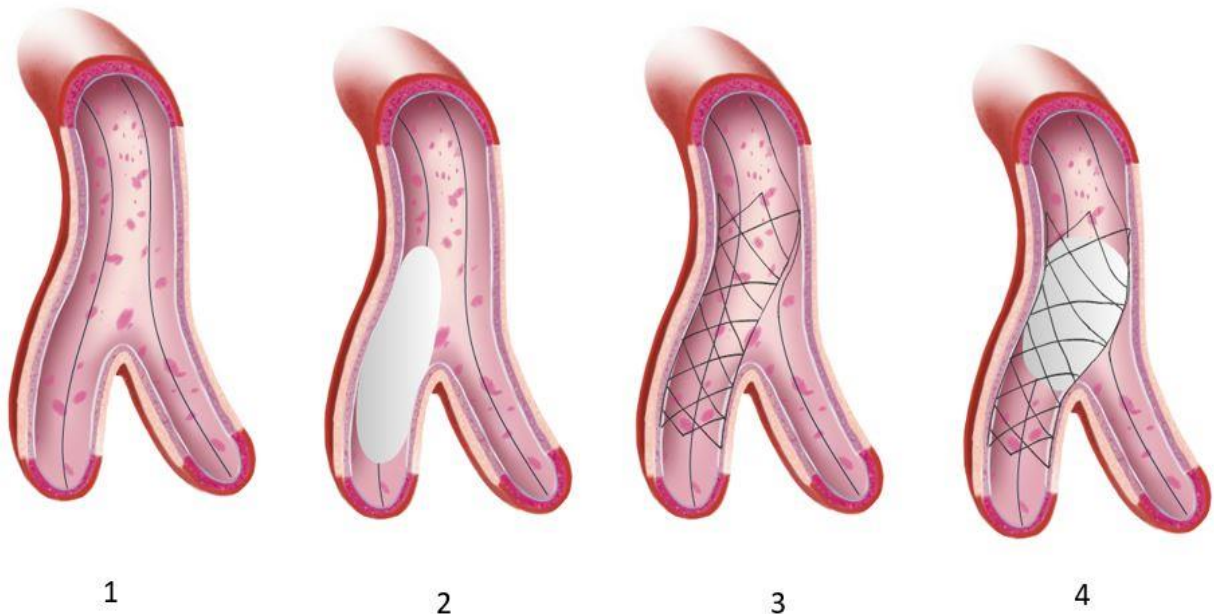


Рисунок 8 - Основные этапы Provisional-стентирования.

А - Заведение проводников в ГВ и БВ. Б – Преддилатация ГВ в случае необходимости. В – Имплантация стента в ГВ (размер стента подбирается по дистальному диаметру сосуда). Г - ПОТ.

Проводник в БВ используется для снижения риска ее окклюзии после стентирования ГВ. Кроме того, он может использоваться в качестве маркера, в случае окклюзии БВ, что значительно облегчает ее реканализацию через ячейку стента [3].

Рутинная преддилатация БВ не рекомендуется, за исключением случаев наличия выраженного стеноза в устье БВ, кальциноза БВ или в случаях затрудненного доступа к БВ [58,59]. В этом случае рекомендована дилатация баллонным катетером малого диаметра, что снижает риск диссекции.

Диаметр стента должен подбираться в соответствии с дистальным сегментом ГВ [51,59]. Стент большего диаметра не только увеличивает риск диссекции по дистальному краю стента, но также повышает риск смещения карины, что может привести к нарушению кровотока по БВ [3]. Однако, при подобном подходе возможна мальпозиция стента в проксимальном сегменте ГВ, которая требует выполнения проксимальной оптимизации (ПОТ) коротким баллонным катетером соответствующего диаметра [3]. Это позволяет восстановить исходную физиологическую анатомию бифуркации и облегчает повторное проведение коронарных проводников, предотвращая прохождение проводника под стентом [59]. Кроме того, оптимизация проксимального сегмента стента обеспечивает протрузию страт стента в БВ, и облегчает прохождение проводника в боковую ветвь через наиболее дистальную ячейку стента.

Важность ПОТ была продемонстрирована в ретроспективном исследовании Yang с соавт. В него было включено 1191 пациента, которым выполнялось стентирование БП [60]. Все пациенты были разделены на две группы: с проксимальной оптимизацией и без. Хотя в группе ПОТ была более высокая частота пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии (ЛКА) и меньшее количество истинных БП, частота МАСЕ в группе с ПОТ была значительно ниже (ОР 0,34; 95% ДИ, 0,17–0,69; $p=0,003$) при среднем времени наблюдения 37 месяцев [60].

Стентирование БВ должно рассматриваться: 1) когда имеется значительное нарушение кровотока по БВ (TIMI <3); 2) при наличии выраженной диссекции в БВ; 3) при наличии поражения БВ, которое может индуцировать ишемию; 4) когда важно сохранить доступ к БВ для будущих интервенций [3].

Важную роль в принятии решения о вмешательстве на БВ может играть измерение фракционного резерва кровотока (ФРК). Однако, как показал Коо с соавт., в большинстве случаев остаточный стеноз в устье БВ после стентирования ГВ является гемодинамически не значимым при измерении ФРК [61]. Это можно объяснить овальной конфигурацией устья БВ, визуализируемой на ангиограмме, даже при том, что фактическое сокращение истинного просвета сосуда минимально.

Преимущество provisional-стентирования кроме простоты выполнения, заключается в том, что она не исключает завершения процедуры двухстентовой методикой (Т-стентирование, «TAP» или «Culotte»). Выбор той или иной методики зависит в первую очередь от угла бифуркации и диаметра БВ. Обычно Т-стентирование предпочтительнее при стентировании бифуркаций с углом, приближающимся к 90, тогда как «TAP» или «Culotte» обычно применяются для поражений с Y-образной ангуляцией [62].

1.8 Двухстентовые методики бифуркационного стентирования

1.8.1 Методика «Double Kissing Crush»

После первоначального описания в 2004 году [63] методика «Crush» прошла серию модификаций [64] и превратилась в так называемую методику «Double kissing mini crush». Ее выполнение включает следующие основные этапы: 1) Заведение проводников в ГВ и БВ; 2) Позиционирования баллона в ГВ и стента в БВ; 3) стентирование БВ (стент позиционируется с выходом на 1-2 мм в ГВ); 4) Раздувание баллонного катетера в главной ветви с «раздавливанием» выступающей части стента; 5) Повторное проведение проводника в БВ через ячейку ранее имплантированного стента; Важное отличие от provisional-стентирования, при котором рекомендуется проводить проводник через дистальную страту стента, данный маневр в технике «DK-Crush» следует выполнять через проксимальную страту стента, чтобы минимизировать риск деформации стента в БВ [65]. 6) Киссинг-дилатация. Возможно выполнение изолированной дилатации ячейки стента; 7) Удаление проводника и баллонного катетера из БВ и позиционирование стента в ГВ; 8) стентирование ГВ; 9) ПОТ;

10) повторное проведение проводника в БВ; 11) финальная крисинг-дилатация;
12) повторная ПОТ (рисунок 9).

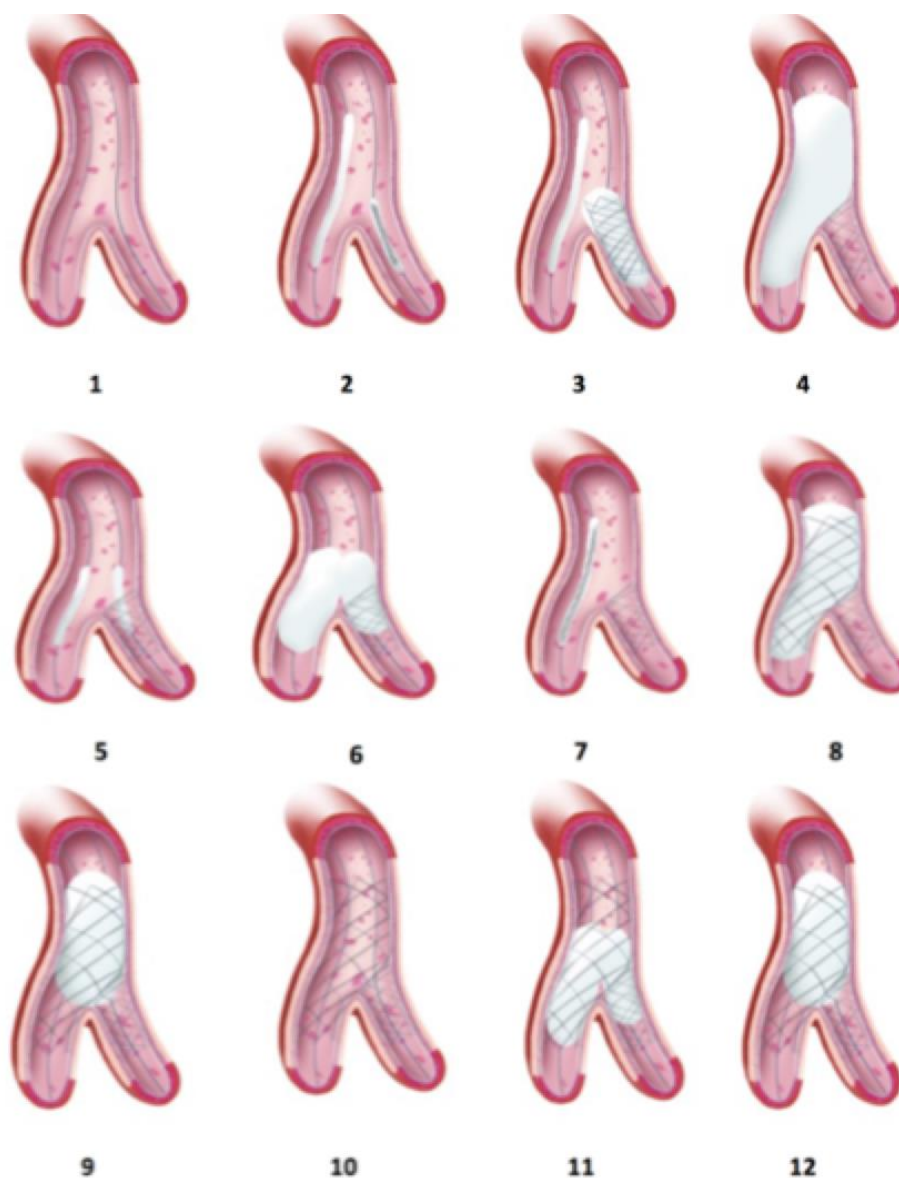


Рисунок 9 - Основные этапы «DK-Crush».

Основное различие между классическим «Crush» и «double kissing mini crush» - выполнение крисинг-дилатации после раздавливая первого стента. В результате остается только один слой страт в области устья БВ, что облегчает повторную крисинг-дилатацию после стентирования ГВ. По сравнению с классической методикой «Crush», «Double kissing mini crush» превосходит последнюю с точки зрения конечной частоты успеха крисинг-дилатации и, с точки зрения частоты повторных вмешательств, что было показано в исследовании DK-CRUSH I [66].

Главное преимущество данной техники — это большая доказательная база. Данная методика обеспечивает полное покрытие устья БВ. Основное ограничение данной методики — это невозможность ее выполнения, если существует потребность в имплантации второго стента после provisional-стентирования. Кроме того, данная методика является наиболее сложной для выполнения и, как следствие, требует много времени и опыта оператора [66].

1.8.2 Методика «Culotte»

Данная методика была предложена в 1998 году Chevalier с соавт., и заключается в имплантации двух стентов в ГВ и БВ с их перекрытием в проксимальном сегменте бифуркации [62]. При этом она может выполняться как после Provisional-стентирования, так и в качестве первичного подхода, при котором первый стент имплантируется в направлении из проксимального сегмента ГВ в БВ, для того чтобы предотвратить ее потерю.

Ее выполнение включает следующие основные этапы:

- 1) Коронарные проводники заводятся в обе ветви; 2) Затем обе ветви предварительно дилатируются; 3) Первый стент как правило имплантируется в более труднодоступную ветвь бифуркации; 4) ПОТ; 5) Затем коронарный проводник проводится через ячейку стента в не стентированную ветвь; 6) Выполняется ее дилатация, чтобы облегчить прохождение второго стента; 7) Второй стент имплантируется в не стентированную ветвь, с минимальным нахлестом стентов в проксимальном сегменте бифуркации; 8) Повторное проведение проводников через ячейки стентов; 9) Финальная криссинг-дилатация; При этом рекомендовано отдельно дилатировать каждую ветвь стентированную ветвь баллонном высокого давления. 10) ПОТ; 11) Финальный результат (рисунок 10).

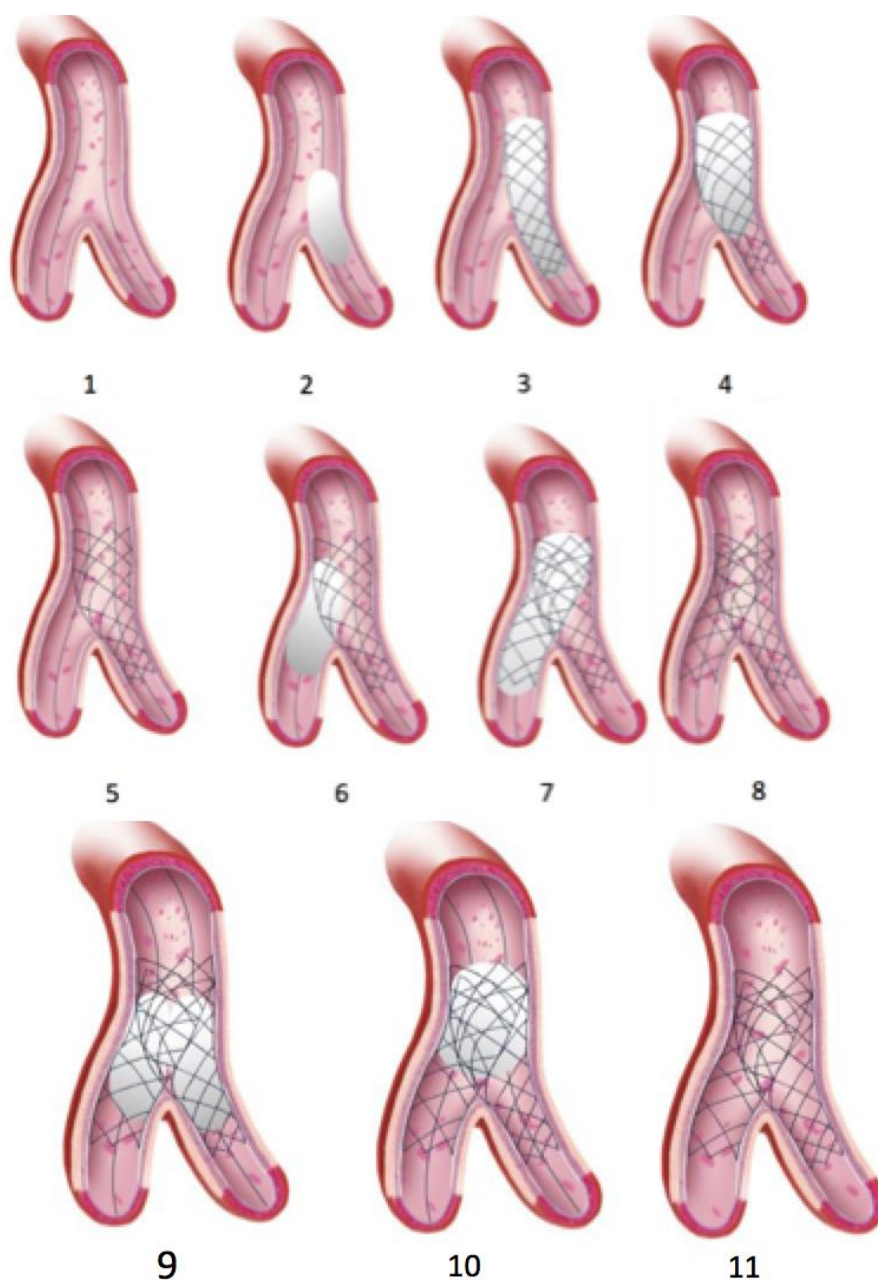


Рисунок 10 - Основные этапы стентирования по методике Culotte.

Эта методика может использоваться при всех типах ангуляции и обеспечивает почти идеальное покрытие карины и устья БВ. Особенно, когда ГВ и БВ имеют одинаковый диаметр, а также для бифуркации ствола ЛКА. Основным недостатком данной методики является то, что в ней требуется повторное проведение проводников через ячейки стента, что может быть технически сложно, а также двойной слой стентов в проксимальном сегменте ГВ повышает риск рестеноза в отдаленном периоде. Кроме того, данную методику невозможно применять при выраженной разнице в диаметрах между ГВ и БВ.

Надо отметить, что в настоящее время предложено несколько модификаций данной техники, направленные на уменьшение двойного металлического слоя в проксимальном сегменте ГВ. Однако данных об их эффективности в отношении уменьшения частоты рестеноза пока недостаточно.

1.8.3 Методика «Т/ТАР»

Т-стентирование, как правило используется, когда угол между ГВ и БВ приближается к 90°. При этой методике первый стент имплантируется в боковую ветвь с минимальной протрузией в ГВ. Затем выполняется стентирование ГВ. После чего выполняется рекроссинг проводников и киссинг-дилатация. Эта методика обеспечивает хорошую реконструкцию карины, но связана с риском оставить небольшой участок между ветвями бифуркации не покрытый стентом, что впоследствии может привести к рестенозу. По этой причине эта техника была в значительной степени заменена модифицированной техникой «ТАР» [67]. Хотя изначально данная методика задумывалась как техника для перехода от provisional-стентирования к стентированию БВ в последующем ввиду простоты выполнения она стала применяться и в качестве первичного подхода при истинных БП.

Основные этапы выполнения данной методики : 1) Коронарные проводники заводятся в обе ветви; 2) Затем обе ветви предварительно дилатируются; 3) Стентирование ГВ; 4) ПОТ; 5) Затем коронарный проводник проводится через ячейку стента в не стентированную ветвь, и выполняется ее дилатация; 6) В БВ позиционируется стент таким образом, чтобы полностью покрыть устье БВ с протрузией на 1–2 мм в стент ГВ; 7) В ГВ позиционируется баллон для последующей киссинг-дилатации; 8) Стент в БВ раздувается, в то время как баллон в ГВ находится в не раздутом состоянии; 9) Баллон в БВ слегка извлекается и выравнивается по баллону в ГВ; 10) Финальная киссинг-дилатация (рисунок 11).

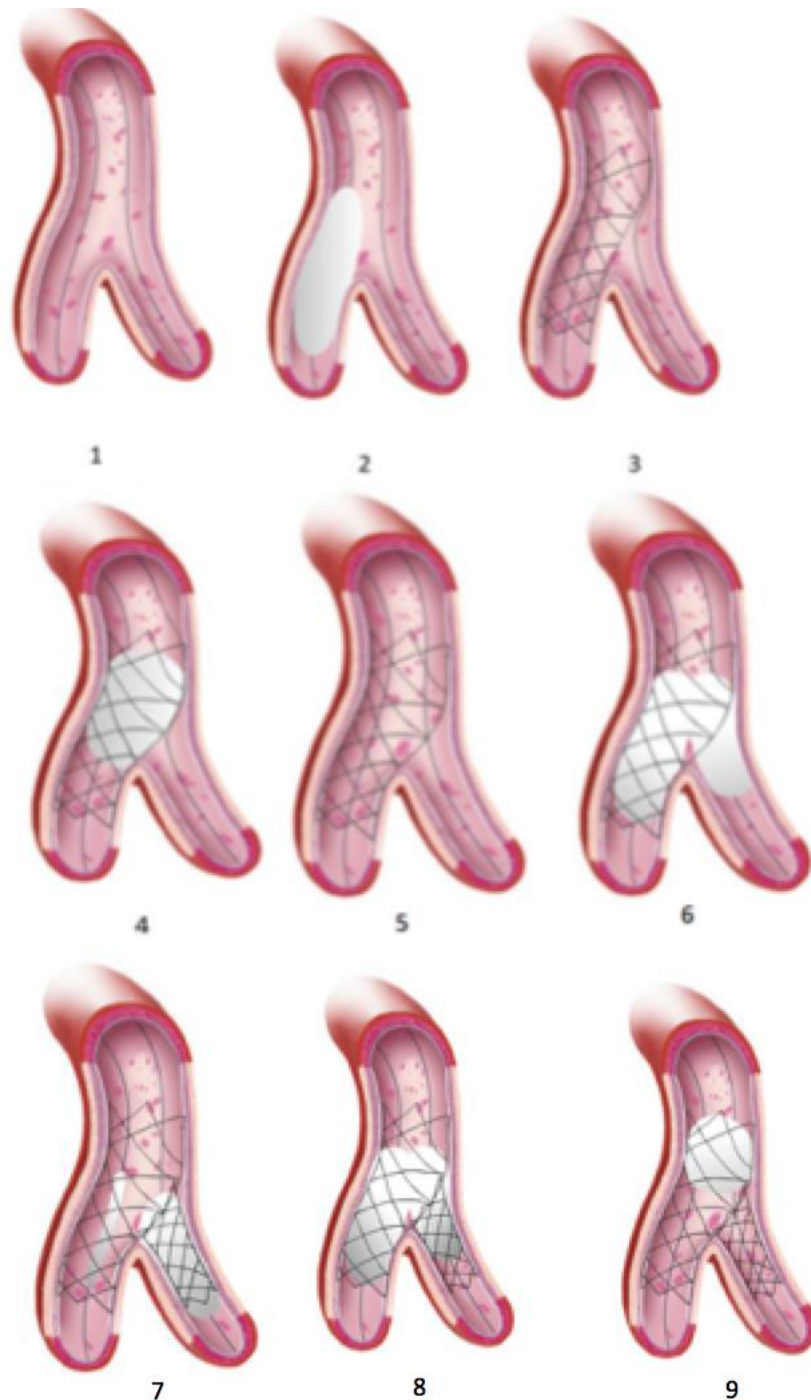


Рисунок 11 - Основные этапы выполнения «ТАР» стентирования.

Предполагаемый недостаток этой методики заключается в том, что «неокарина» может выступать внутрь ГВ на различное расстояние. Угол отхождения БВ и место прохождения проводника при рекроссинге являются основными факторами, определяющими длину «неокарины». Когда угол отхождения БВ приближен к букве «Т», для успешного покрытия устья БВ требуется минимальный выступ стента из БВ внутрь ГВ. С другой стороны,

острый угол отхождения БВ (форма Y) связан с более длинной овальной формой устья БВ. Такая анатомическая конфигурация подразумевает необходимость более широкой протрузии стента из БВ внутрь ГВ, что приводит к более длинной «неокарине». Как известно, место прохождения проводника через ячейки стента в ГВ влияет на степень покрытия устья БВ [68,69]. В частности, лучшее покрытие устья БВ получается при дилатации наиболее дистальной ячейки стента в ГВ [69]. Как следствие, при имплантации стента в БВ по методике «TAP» (особенно при бифуркациях с острым углом) требуется меньшая протрузия стента в ГВ после дилатации дистальной ячейки стента.

К преимуществам данной методики относится более быстрое выполнение киссинг-дилатации и полное покрытие карины стентом, при отсутствии двойного слоя стентов. В то время как ее главное ограничение — это наличие части стента в просвете артерии, который может способствовать более высокому риску тромбоза и рестеноза стента. При этом повторное вмешательство на дистальном сегменте ранее стентированного сосуда может ассоциироваться с рядом технических сложностей ввиду наличия «препятствия» в виде «неокарины». Хотя данная методика получила широкое распространение по всему миру и является одной из рекомендованных Европейским бифуркационным клубом двухстентовых техник, на сегодняшний день отсутствуют крупные исследования с оценкой отдаленных результатов.

1.8.4 Доказательная база двухстентовых методик стентирования

Методика «Culotte» является одной из наиболее изученных техник бифуркационного стентирования, чья эффективность была подтверждена в крупных рандомизированных исследованиях. Так, в работе Erglis с соавт. данная техника сравнивалась с методикой «Crush» у 424 пациентов с истинными бифуркационными поражениями. Через 6 месяцев частота MACE была на низком уровне и не различалась между группами («Crush» 4,3% против «Culotte» 3,7% $P=0,87$) [70]. Частота рестеноза и тромбоза стента также не различалась между группами через 8 и 36 месяцев [70,71].

В другом рандомизированном исследовании методика «Culotte» сравнивалась с методикой «TAP» у 300 пациентов, у которых выполнялось стентирование ГВ и БВ [72]. В результате авторы показали, что применение методики «Culotte» ассоциировалось с меньшей частотой рестеноза в отдаленном периоде (6,5% против 17%, $p=0,0006$) [72].

Эффективность данной методики также изучалась у пациентов с БП ствола ЛКА. В наиболее крупное исследование DK-CRUSH III были включены 419 пациентов, которые были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы «DK-Crush» и «Culotte». Через три года частота MACE была выше у пациентов в группе «Culotte» (23,7% против 8,2%; $p < 0,001$) [73]. Частота определенного тромбоза стента была также выше у пациентов, которым выполнялось стентирование по методике «Culotte» (3,4% против 0%; $p < 0,007$) [73].

Учитывая, что методика «TAP» была впервые описана в 2007 году на сегодняшний день, имеются только ограниченные данные относительно ее эффективности. Первое исследование, посвященное данной технике включало 73 пациента (67% с поражениями типа 1,1,1 по классификации Медина). Процентный успех был достигнут во всех случаях. Через 9 месяцев реваскуляризация целевого сосуда выполнялась в 6,8% случаев [69].

В 2009 году Al-Rashdan с соавт., опубликовали свою серию из 156 пациентов, которым выполнялось стентирование по методике «TAP» [74]. Частота процедурного успеха составила 99%, а выживаемость без MACE через 36 месяцев составила 88%. При этом повторная реваскуляризация целевого сосуда потребовалась только в 5,3% случаев [74]. Хотя на сегодняшний день это наибольшая серия случаев «TAP» стентирования, одноцентровый характер исследования и отсутствие рандомизации не позволяют сделать окончательные выводы об эффективности данной методики.

Методика «DK-Crush» обладает на сегодняшний день наиболее обширной доказательной базой. Клинические данные, сравнивающие методику «DK-Crush» с классическим «Crush» и другими методиками стентирования, в основном получены из серии рандомизированных исследований DKCRUSH. В

исследовании DKCRUSH-I было продемонстрировано, что применение техники «DK-Crush» ассоциировалось со значительным снижением показателей тромбоза стента, повторной реваскуляризацией целевого сосуда и основных MACE при лечении пациентов с истинными БП по сравнению с классической методикой «Crush» [66]. В следующем исследовании DKCRUSH-II был показан значительно более низкий уровень реваскуляризации целевого поражения после применения методики DK-Crush для истинных БП по сравнению provisional-стентированием, через 12 месяцев [75]. Однако надо отметить, что разницы в неблагоприятных сердечно-сосудистых событиях между группами не отмечалось (10,3% против 17,3%, $p=0,07$ в группах «DK-Crush» и provisional-стентирования, соответственно). В исследовании DKCRUSH-III, включающем пациентов с БП ствола ЛКА, было показано, преимущество «DK-Crush» по сравнению с методикой «Culotte» в отношении MACE (16,3% против 6,2%, $p < 0,05$ в группах «Culotte» и «DK-Crush», соответственно) [73].

В исследование DKCRUSH-V одноименная техника сравнивалась с provisional-стентированием у пациентов с истинным БП ствола ЛКА [76]. Всего было рандомизированно 482 пациента в 2 группы. Первичной конечной точкой была несостоятельность целевого поражения, определяемая как сердечная смерть, ИМ целевого сосуда или реваскуляризация целевого поражения. В результате provisional-стентирование ассоциировалось с более высокой частотой несостоятельности целевого поражения (16,9% против 8,3%; $p=0,005$) и тромбоза стента (4,1% против 0,4%; $p=0,006$) через 3 года наблюдений [76]. Важно отметить, что в 47,1% случаев осуществлялся переход с provisional-стентирования на двухстентовую методику.

1.9 Баллонные катетеры с лекарственным покрытием для лечения пациентов с бифуркационными поражениями коронарного русла

На сегодняшний день принято разделять БП коронарного русла на истинные, когда присутствует значимое поражение обеих ветвей бифуркации, и ложные, когда поражение локализуется только в одной ветви: главной или боковой [77].

В случаях ложных БП без значимого поражения боковой ветви (БВ) «золотым стандартом» является методика provisional-стентирования, которая показала свои преимущества над двухстентовой в крупных исследованиях [78,79]. Данная техника заключается в имплантации стента только в главную ветвь (ГВ) с перекрытием устья БВ. Необходимость в установке второго стента появляется в случае компретирования кровотока по БВ [80].

Однако, в случаях, истинных БП с вовлечением в патологический процесс крупной БВ, имеющиеся данные относительно выбора интервенционной методики являются противоречивыми. Так, в исследовании DK-CRUSH-II двухстентовая техника имела преимущества над provisional-стентированием и характеризовалась меньшей частотой рестенозов в ГВ и БВ (9,7% и 22,2% против 3,8% и 4,9%, $p=0,036$ и $p < 0,001$, соответственно) [75]. Иные данные были получены в исследовании EBC TWO, где пациенты с истинными БП были рандомизированы в две группы: provisional-стентирования и двухстентовой методики (culotte). Через 12 месяцев частота MACE в двух группах не различалась: 7,7% в группе provisional-стентирования против 10,3% в группе culotte ($p = 0,53$) [57]. В исследовании The Nordic Baltic Bifurcation Study IV, включившем в общей сложности 450 пациентов с истинными БП, также сравнивались методики provisional-стентирования ($n=221$) и culotte ($n=229$). Частота MACE через шесть месяцев наблюдения была количественно выше в группе двухстентовой методики, хотя и статистической разницы между группами не наблюдалось (5,5% против 2,2%, $p = 0,07$) [53].

Преимущество двухстентовых методик при вмешательствах на истинных БП, состоит в том, что при их использовании сужение полностью устраняется в

обеих ветвях бифуркации. Однако, применение их на практике лимитировано в связи с тем, что проведение интервенционных устройств в БВ через ячею стента в ГВ может быть сложным и трудоемким, что в конечном счете приводит к большому количеству осложнений [78,81]. В то же время provisional-стентирование дает возможность достаточно быстро восстановить кровоток по ГВ, при этом, оставляя БВ незащищённой от дислокации атеросклеротической бляшки.

БЛП объединяет в себе техническую простоту provisional-стентирования и возможность доставки антипролиферативного вещества в БВ как при использовании двухстентовых методик. К плюсам покрытых баллонов также относятся возможность избежать дополнительной металлизации сосуда в местах БП и сокращение двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с высоким риском геморрагических осложнений.

1.9.1 Баллоны с лекарственным покрытием. Общие сведения

БЛП представляют собой стандартные баллоны для ангиопластики и матричное покрытие, которое наносится на его поверхность (рисунок 12). Покрытие обычно состоит из двух элементов: липофильного антипролиферативного препарата (паклитакселя или сиролимуса) и биополимера (йопромид, бутирил-три-гексил-цитрат, мочевины, шеллак), который усиливает растворимость препарата и облегчает его перенос с поверхности баллона на стенку сосуда [82].

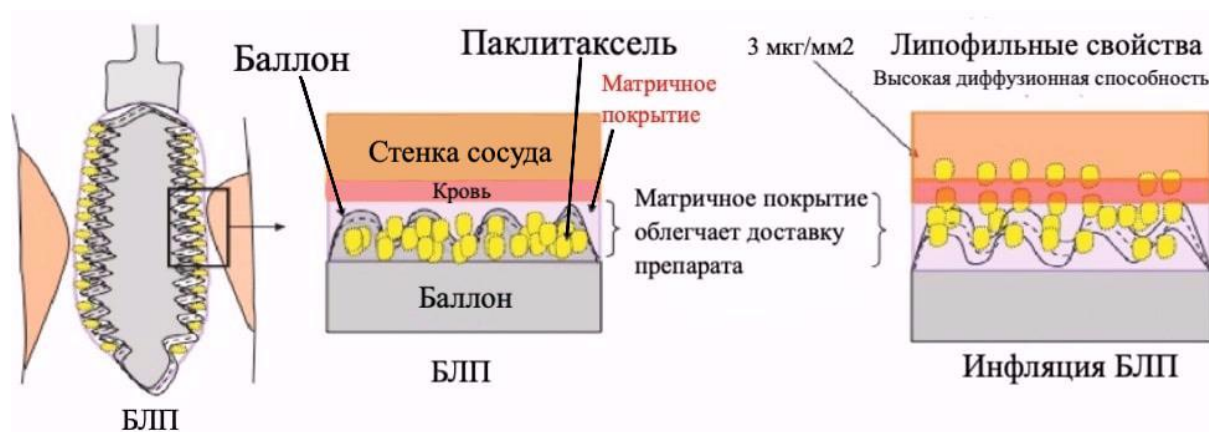


Рисунок 12 - Строение баллона с лекарственным покрытием.

На сегодняшний день большинство БЛП используют дозировку паклитакселя 3 мкг/мм². Доставка лекарственного вещества осуществляется во время инфляции БЛП, при этом доставляющая матрица растворяется, а препарат мигрирует в гладкомышечные клетки. В соответствии с инструкцией от производителя, рекомендовано однократное раздувание БЛП с экспозицией 30-60 секунд. За это время происходит максимальное высвобождение лекарственного вещества в стенку сосуда [83,84]. В исследовании Такака с соавт., определили необходимость подготовки пораженного сегмента перед использованием БЛП. В группе пациентов, где была выполнена, соответствующая инструкции предилатация частота реваскуляризации была значительно ниже, чем во второй группе (20,3% против 35,5%; $p = 0,04$) [85].

Важно отметить, что после выполнения ангиопластики при помощи БЛП только 10-20% лекарственного вещества непосредственно всасывается в стенку сосуда. При этом около 10% покрытия баллона теряется во время его продвижения к месту поражения через гемостатический клапан и гайд-катетер, 10% остаётся на баллоне после его использования, в то время как большая часть лекарственного вещества (около 60%) распределяется в виде твёрдых частиц в дистальном кровотоке после его дефляции [86]. Важной особенностью значится наличие дистальной эмболизации, которая является предметом дискуссии среди интервенционных кардиологов. Так, в исследовании Voitet с соавт, в котором оценивалось использование БЛП в периферических артериях животных, были выявлены признаки эмболизации дистальных артериол кристаллами паклитакселя. Однако, насколько это влияет на клинические исходы пока неизвестно [87]. В то же время, учитывая, что в коронарных артериях используются баллонные катетеры небольшой длины, концентрация паклитакселя в кровотоке остаётся незначительная, и крупные исследования, направленные на оценку безопасности использования БЛП в коронарных артериях не показали увеличения риска MACE в связи с их применением [88].

1.9.2 Опыт использования баллонов с лекарственным покрытием в небифуркационных поражениях коронарного русла

Первая область применения, где испытывались данные устройства, это рестеноз в раннее имплантированном стенте. Лечение данной группы пациентов, на протяжении долгого времени, представляло собой проблему, учитывая, что имплантация дополнительного слоя стента приводит к увеличению риска тромбоза и рестеноза в стентах [89]. В то время как применение БЛП позволило устранить рестеноз, не прибегая к дополнительной «металлизации» сосуда.

В проспективное многоцентровое рандомизированное исследование RIBS V входило 189 пациентов с рестенозами в голометаллических стентах (ГМС). Пациентов рандомизировали на 2 группы: в первую вошли пациенты, у которых для вмешательства использовались БЛП ($n = 95$), в другой группе использовался СЛП - Xience Prime ($n=94$). При 9-месячном контроле отмечено, что показатели поздней потери просвета (ППП) ($0,14 \pm 0,5$ мм против $0,04 \pm 0,5$ мм, соответственно, $p=0,14$) и MACE ($8,4\%$ против $6,3\%$ соответственно, $p=0,6$) в обеих группах не различались [90].

Сравнение СЛП и БЛП для коррекции рестеноза в стентах с лекарственным покрытием было продемонстрировано в исследовании RIBS IV. В исследовании принимало участие 309 пациентов: БЛП ($n = 154$) и СЛП ($n = 155$). В группе СЛП показатель ППП оказался значительно выше, чем в группе БЛП ($2,03 \pm 0,7$ мм против $1,80 \pm 0,6$ мм соответственно, $p < 0,01$). Частота MACE в течение 1 года была также ниже в группе СЛП ($18,2\%$ -БЛП против $10,3\%$ в СЛП, $p=0,042$) прежде всего за счёт более часто выполняемой повторной реваскуляризации [91].

В наиболее крупном исследовании ISAR DESIRE III, куда входило 402 пациента сравнивались 3 различных методики коррекции in-stent рестенозов: БЛП (SeQuent Please), обычная баллонная ангиопластика и СЛП (Taxus Liberte) [92]. Первичной конечной точкой был рестеноз более 50% по данным коронарографии через 6-8 месяцев. БЛП имел преимущество над простой баллонной ангиопластикой как по величине ППП ($0,37 \pm 0,59$ мм против $0,7 \pm 0,69$ мм, $p < 0,0001$), так и по частоте повторной реваскуляризации ($22,1\%$ против $43,5\%$, p

<0,0001). При этом БЛП показали результаты не хуже, чем СЛП в отношении диаметра остаточного стеноза (37,4% против 38%, $p = 0,8$) и частоты повторной реваскуляризации (22,1% против 43,5%, $p = 0,09$) [92].

Другая когорта пациентов, у которых использовались БЛП – это больные с поражением сосудов малого диаметра. Так, в многоцентровом рандомизированном исследовании BASKET-SMALL 2 сравнивались БЛП и СЛП при лечении поражений коронарных артерий диаметром менее 3 мм [93]. В этом исследовании принимало участие 758 пациентов, которые были рандомизированы в соотношении 1:1. При этом было продемонстрировано, что БЛП не уступает СЛП в отношении MACE в течение 12 месяцев (7,5% против 7,3% соответственно; $p = 0,92$). Частота реваскуляризации целевого сосуда составила 3,5% в группе БЛП против 4,5% в группе СЛП; $p = 0,44$ [93].

В проспективном рандомизированном одноцентровом исследовании Revelation сравнивались БЛП и СЛП при остром инфаркте миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМпСТ). Исследование включало 120 человек с остаточным стенозом менее 50% после предварительной ангиопластики. Далее пациенты были разделены на группы, где использовались БЛП или СЛП. Первичной конечной точкой исследования был значимый рестеноз инфаркт-связанной артерии через 9 месяцев, подтверждённый по данным фракционного резерва кровотока (ФРК). Среднее значение ФРК для группы БЛП составляла $0,92 \pm 0,05$ ($n = 60$), для СЛП составляла $0,91 \pm 0,06$ ($n = 60$), $p = 0,27$. При этом в группе БЛП был отмечен лишь 1 случай тромбоза сосуда. У двух пациентов, по одному в каждой группе, проводилась реваскуляризация для коррекции рестеноза коронарной артерии в период 9 месяцев. Это исследование показало, что БЛП не уступает СЛП в условиях ИМпСТ с точки зрения эффективности и безопасности [94].

В недавно опубликованном мета-анализе Elgendy с соавт., включающий 2483 пациента, у которых применялись БЛП при различных поражениях коронарных артерий было продемонстрировано, что они не уступают по частоте реваскуляризации целевого поражения ГМС и СЛП [95]. Таким образом, можно

говорить об эффективности использования БЛП в de-novo поражениях коронарного русла.

1.9.3 Использование баллонов с лекарственным покрытием для вмешательств на бифуркационных поражениях

Первые научные работы, освещающие возможности применения покрытых баллонов для лечения БП датированы 2011 годом. Исследование PERCAD V включило 28 пациентов, 20 из которых имели истинные БП (0.1.1; 1.0.1; 1.1.1 по классификации Медина). Инфляция БЛП осуществлялась в ГВ и БВ с последующей установкой ГМС в ГВ. Контрольная коронарография через 8 месяцев показала, что частота бинарных рестенозов в ГВ и БВ была 3,8% и 7,7% соответственно. ППП была $0,38 \pm 0,46$ мм в ГВ и $0,21 \pm 0,48$ мм в БВ [96]. Данное исследование послужило серьезным шагом к дальнейшему изучению БЛП, а также показало, как приемлемый вариант лечения БП.

Иной подход к использованию БЛП в бифуркациях применили Sgueglia с соавт. Участие в исследовании приняли 14 пациентов, 7 из которых имели истинные БП. БЛП применялись для катетер-дилатации после provisional-стентирования ГВ с использованием ГМС. Через 234 ± 81 дня ни у одного пациента не наблюдалось MACE или клиники стенокардии [97].

В рандомизированном многоцентровом исследовании DEBIUT были изучены данные 117 пациентов, которые были разделены на 3 группы в зависимости от выбранной техники вмешательства [98]. В первой группе 40 пациентам проводилась преддилатация ГВ и БВ, используя БЛП, provisional-стентирование ГВ, используя ГМС и катетер-дилатацию с использованием обычных баллонов. Во второй группе, из 37 пациентов, выполнялось стентирование ГВ с использованием ГМС и катетер-дилатация. В третьей группе provisional-стентирование и имплантацией СЛП и катетер-дилатация обычными баллонами. Контрольная коронарография, проведенная через 6 месяцев показала, что показатель ППП у пациентов первой и второй групп значимо не различался, тогда как в третьей группе он был значительно ниже: $0,41 \pm 0,60$ мм; $0,49 \pm 0,85$ мм и $0,19 \pm 0,64$ мм соответственно ($p = 0,001$). Частота MACE через 12 месяцев

была 20%, 29,7% и 17,5% ($p=0,40$) в первой, второй и третьей группах соответственно [98]. Похожие методики коррекции БП сравнивались в рандомизированном исследовании BABELON, включившем 108 пациентов с БП, 57,4% из которых были истинными [99]. Пациенты были разделены на 2 группы. В первой группе инфляция БЛП, аналогично с исследованием DEBIUT, выполнялась в обеих ветвях, однако в данном случае ей предшествовала преддилатация с помощью обычного баллона. Далее имплантировался ГМС в ГВ с помощью техники provisional-стентирования. В другой группе в ГВ имплантировался СЛП. Стоит отметить, что частота финальной катетер-дилатации была низкой и составляла 15,7% и 35,7% в первой и второй группах соответственно. Через 9 месяцев показатель ППП в ГВ пораженного сегмента была $0,31 \pm 0,48$ мм в первой группе и $0,16 \pm 0,38$ мм во второй группе ($p = 0,15$). По частоте MACE не различались (17,3% в первой против 7,1% во второй; $p = 0,105$), однако рестеноз ГВ значительно чаще встречался в группе БЛП (13,5% против 1,8%; $p = 0,027$) [99].

Shultz с соавт. в своем исследовании рассматривали технику без использования стентов, с использованием только БЛП в ГВ и БВ [100]. Из 39 включенных пациентов 17,9% имели истинные БП, а 33,3% БП ствола левой коронарной артерии. По результатам контрольной коронарографии через 4 месяца рестеноз отмечался у 3 пациентов (10%), у которых вмешательство проводилось на бифуркации ствола левой коронарной артерии. Частота повторной реваскуляризации составила 7,7% [100]. Результаты исследования позволяют рассматривать «безстентовую» методику как потенциально возможную опцию для определенных когорт пациентов.

Совершенствование техники вмешательства с использованием СЛП и БЛП наблюдается в проспективном многоцентровом нерандомизированном исследовании DEBSIDE [101]. Включены были данные 50 пациентов, 32 из которых имели истинные БП. Преддилатация обеих ветвей осуществлялась обычными баллонами, далее выполнялось provisional-стентирование ГВ, используя СЛП, катетер-дилатация обычными баллонами. После этого авторами

было предложено извлекать коронарный проводник из ГВ, чтобы снизить трение БЛП и потерю антипролиферативного препарата с поверхности баллона при доставке его в БВ, раздуть баллон давлением 8-10 атмосфер на 30 секунд, а выбирать баллон таким образом, чтобы длина его превышала протяженность пораженного сегмента на 2 мм с каждой стороны, а диаметр соответствовал референтному диаметру сосуда (РДС) как 1:1. По результатам коронарографии через 6 месяцев ППП в БВ составляла $0,04 \pm 0,34$ мм, в ГВ $0,54 \pm 0,60$ мм. Частота реваскуляризации через 12 месяцев была 6% и 2% в ГВ и БВ соответственно [101]. В данном исследовании техника использования БЛП соответствовала современным стандартам, что позволило достичь хороших клинических и ангиографических результатов.

Проспективное многоцентровое исследование Iannorollo с соавт., включило 354 пациента, из которых 97 (29%) имели бифуркационные поражения коронарного русла, представленные в основном истинными БП (84%). Покрытый паклитакселом БЛП в соотношении к РДС 1:1 раздувался в БВ давлением 8 атмосфер на 60 секунд после провизорного стентирования ГВ при помощи СЛП. Частота MACE после 544 дней наблюдения составляла 3,7% [102].

1.9.4 Перспективы применения сиролимус-покрытых баллонов

Препарат сиролимус широко используется в интервенционной хирургии и продемонстрировал хорошие результаты в качестве антипролиферативного агента на СЛП, имея значимое преимущество над стентами покрытыми паклитакселом в отношении ППП и частоты рестеноза (таблица 1) [103, 104]. Однако, фармакокинетические особенности сиролимуса, а именно медленное проникновение препарата через клеточные мембраны и малая остаточная концентрация его в тканях, препятствовали использованию его в БЛП [105]. В новых сиролимус-покрытых баллонах (СПБ) «Magic Touch» препарат нанесен на поверхность баллона с помощью технологии «Nanolute»: вокруг частиц вещества создается двойной слой фосфолипидов, что способствует переносу сиролимуса через клеточную мембрану.

Таблица 1 - Сравнительные эффекты сиролимуса и паклитакселя.

	Сиролимус	Паклитаксель
Ингибирование пролиферации гладкомышечных клеток	++	++
Ингибирование миграции гладкомышечных клеток	++	+
Ингибирование пролиферации эндотелиальных клеток	++	++
Стимуляция апоптоза	+	++
Терапевтическая широта	Широкая	Узкая
Снижение рестеноза	++	+
Снижение воспаления	++	+/-
Поглощение тканью	Медленно	Быстро
Удержание в ткани	Короткое	Долгое

В исследовании Cortese с соавт. продемонстрировали результаты использования СПБ на 32 пациентах, которые имели в общей сложности 34 поражения коронарных артерий, преимущественно представленные рестенозом (47%). Раздувание покрытого баллона осуществлялась после преддилатации в среднем на 50 секунд, процедурный успех был достигнут в 100% случаев. Через 6 месяцев наблюдения повторная реваскуляризация потребовалась 3 пациентам (9,4%) [106]. Долгосрочные результаты использования СПБ продемонстрированы в исследовании NANOLUTE, включившем 408 пациентов с рестенозами (n=185),

поражениями малых сосудов (n=185) и поражениями крупных сосудов (n=40). Через 24 месяца наблюдения частота МАСЕ была 4,2% [107].

Резюме

Коронарные артерии представляют собой сложную сосудистую структуру, характеризующуюся большим количеством точек ветвления. Гемодинамические условия и локальные нарушения кровотока в этих областях, определяют локализацию и прогрессирование атеромы. Существующие классификации не позволяют в полной мере прогнозировать исходы у пациентов с БП. Provisional-стентирование может применяться в большинстве случаев, как у пациентов с ложными, так и с истинными БП. Оптимальное лечение пациентов с истинными бифуркационными поражениями пока не определено. Несмотря на то, что стратегия provisional-стентирования является предпочтительной для большинства пациентов, ряд исследований показали, что методики с двумя стентами могут обладать преимуществом у данной категории пациентов. Тем не менее, в качестве общего подхода, европейский бифуркационный клуб рекомендует выполнять ЧКВ с минимальным количеством стентов.

Возможность применения БЛП для лечения данной категории пациентов оценивалась в нескольких небольших исследованиях, в которых была продемонстрирована низкая частота ППП.

Глава II. Материалы и методы

2.1 Дизайн исследования

Настоящая работа выполнена в результате клинического анализа и оценки результатов лечения 80 пациентов с ИБС, которым в период с 2020 по 2021 гг. было проведено стентирование истинного бифуркационного поражения. Все пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы стентирования главной ветви с последующей дилатацией боковой ветви БЛП и Provisional-стентирования.

Расчет размера выборки

Для определения количества пациентов для включения в исследование был применен анализ мощности с учетом деления на группы стентирования с использованием БЛП и Provisional-стентирования в соотношении 1:1, а также литературных данных об эффективности подобных устройств.

Учитывая, что поздняя потеря просвета сосуда в ветвях бифуркации (ГВ + БВ) после применения provisional-стентирования составляет в среднем 0,70 мм со стандартным отклонением 0,6 мм (данные исследований DEBSIDE, PERCAD-VIF[96,101]), мы предполагаем, что в группе стентирования с использованием баллона, покрытого паклитакселом поздняя потеря просвета сосуда составит 0,3 мм. Для достижения мощности 80% и уровня ошибки первого рода 0,05 объем выборки составил 72 пациента. Для компенсации возможных потерь объем выборки увеличен до 80 пациентов.

Алгоритм отбора пациентов в исследование отражен на рисунке 13.

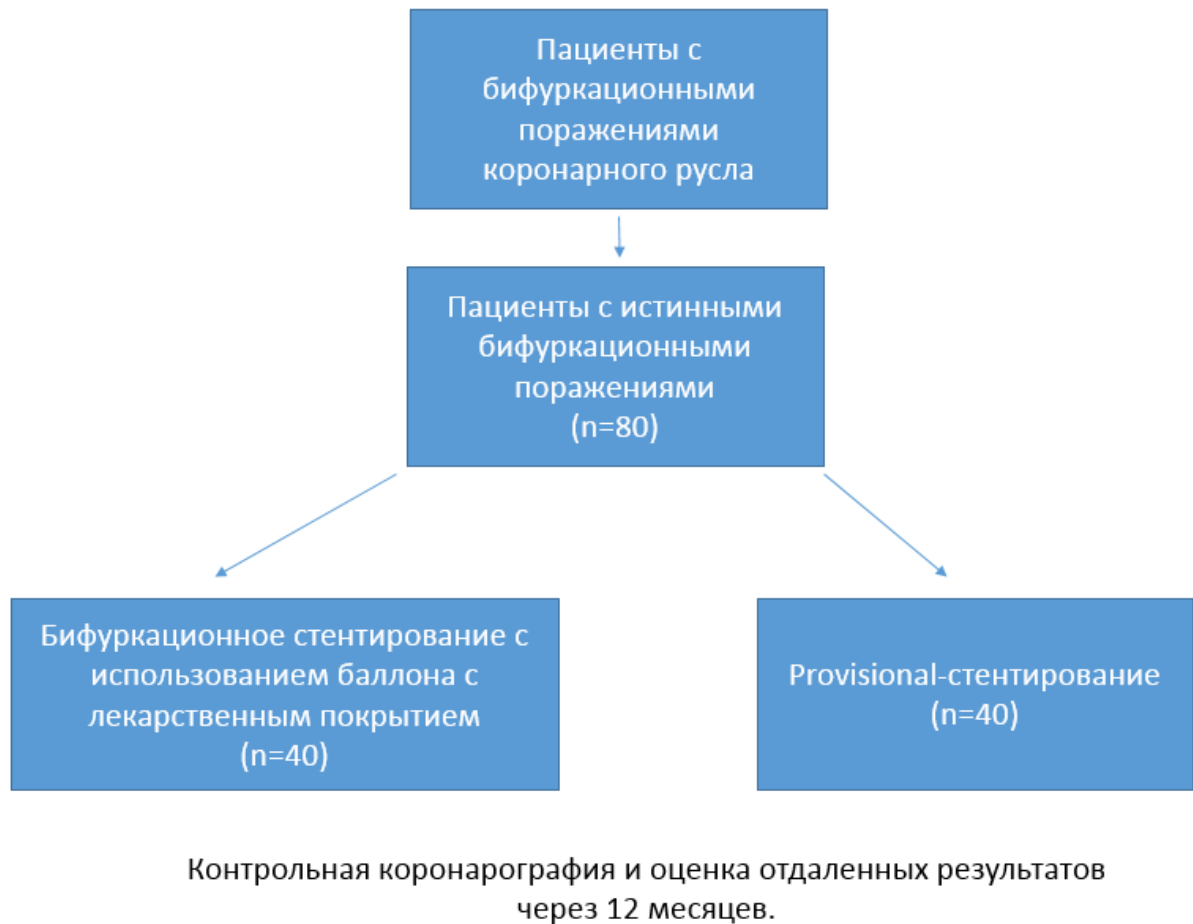


Рисунок 13 – Дизайн исследования.

Все пациенты, у которых по данным коронарографии было выявлено бифуркационное поражение коронарного русла, рассматривались для включения в исследование.

Критериями включения в исследования являлись:

Истинное бифуркационное поражение типа 1,1,1 или 0,1,1 или 1,0,1 и:

а. клиника стенокардии на фоне оптимальной медикаментозной терапии и/или

б. доказанная ишемия по данным неинвазивных тестов и/или

с. положительный фракционный резерв кровотока

2. Диаметр ГВ и БВ > 2,5 мм (оценивается визуально)

3. Пациент ≥ 18 лет

4. Подписанное информированное согласие

Критерии исключения были:

1. Инфаркт миокарда <72 часов
2. Длина поражения более 15мм
3. Кардиогенный шок
4. Хроническая окклюзия главной или боковой ветви бифуркации
5. Показание для реваскуляризации миокарда методом аортокоронарного шунтирования
6. Стеноз ствола левой коронарной артерии
7. Фракция выброса левого желудочка $\leq 20\%$
8. Ожидаемая продолжительность жизни пациента менее 12 месяцев
9. Участие в другом клиническом исследовании
10. Беременность
11. Пациенты, не толерантные к приему антикоагулянтов/дезагрегантов
12. Многососудистое поражение

Первичная точка:

Поздняя потеря просвета (рестеноз) в ГВ+БВ через 12 месяцев

Поздняя потеря просвета определялась как минимальный диаметр просвета сосуда сразу после ЧКВ минус минимальный диаметр просвета при контрольной ангиографии.

Вторичные конечные точки:

- Комбинация основных сердечно-сосудистых событий (MACE), включающая смертность от всех причин, инфаркт миокарда или повторное вмешательство (на госпитальном этапе и через 1 год)
- Тромбоз целевого сосуда
- Инфаркт миокарда
- Повторная реваскуляризация целевого поражения
- Повторная реваскуляризация целевого сосуда
- Функциональный класс стенокардии
- Технический успех процедуры

Этапы исследования представлены в таблице 2:

- 1- дооперационный;
- 2- интраоперационный - ЧТКА со стентированием истинного бифуркационного поражения с использованием одной из изучаемых методик;
- 3- ранний послеоперационный период: 2-4 день после стентирования, день выписки;
- 4- период выполнения контрольной коронарографии с оценкой поздней потери просвета сосуда (количественный анализ сосуда) через 12 месяцев.

Таблица 2 – Этапы исследования.

Тест	Дооперационный	Интраоперационный			Ранний послеоперационный	Контрольный визит
		До	Во время	После		
Физикальный осмотр	X					X
Анамнез	X					X
Общий анализ крови; Б/Х анализ крови: КФК, КФК-МВ, Креатинин, Тропонин I	X				X	
ЭКГ в 12 отведениях	X			X	X	
Коронарография	X					X
ЭХОКГ	X					
Медикаментозная терапия	X	X	X	X	X	X
Регистрация нежелательных явлений		X	X	X	X	X

Примечание – КФК – креатинфосфокиназа; КФК-МВ - МВ-фракция креатинфосфокиназы; ЭКГ - электрокардиограмма; ЭХОКГ – эхокардиография.

Для оценки степени интраоперационного повреждения миокарда мы использовали периоперационную динамику плазменной концентрации тропонина I, активности креатинфосфокиназы (КФК) и ее МВ-фракции (КФК-МВ). В соответствии с современными рекомендациями, диагноз ИМ после ЧКВ устанавливается на основании следующих признаков: повышение плазменного уровня тропонина выше 5×99-го перцентиля концентрации в популяции в течение 48 часов после вмешательства в сочетании с новым патологическим зубцом Q или блокадой левой ножки пучка Гиса и/или атипичного движения стенок миокарда по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) [99].

Целевыми поражениями были определены все поражения, на которых проводилось вмешательство, а также в пределах 5 мм проксимальнее или дистальнее стента.

Повторная реваскуляризация целевого сосуда определялась как любое повторное ЧКВ или аортокоронарное шунтирование (АКШ) в любом сегменте целевой артерии.

Повторная реваскуляризация целевого поражения определялась как любое повторное ЧКВ или АКШ на целевом поражении.

Все случаи смерти были признаны сердечного происхождения, если несердечная причина не была установлена клинически или при аутопсии.

Рестеноз внутри стента определялся на контрольной ангиографии через 12 ± 3 месяца, как уменьшение просвета внутри стента на $\geq 50\%$.

Технический успех в ГВ и БВ определялся как финальный резидуальный стеноз менее 30% и кровотоков TIMI 3.

Тромбоз стента был определен как возникновение острого ИМ, с локализацией относящейся к целевому сосуду с ангиографической документацией тромба или полной окклюзией целевого поражения.

2.2 Методики эндоваскулярных вмешательств бифуркационных поражений коронарного русла

Всем пациентам проводилась премедикация нагрузочной дозой клопидогреля 300мг и 100мг аспирина перед проведением процедуры. Сразу

после установки интродюсера в артерию болюсно вводился гепарин в дозе 100 единиц на килограмм под контролем активированного времени свертывания крови более 250 секунд, дополнительная доза гепарина 5000 единиц вводилась каждый час вмешательства. После вмешательства всем пациентам назначалась двойная дезагрегантная терапия сроком на 6 месяцев.

Выбор доступа (трансрадиальный, трансбрахиальный, трансфеморальный) предоставлялся на усмотрение оперирующего хирурга.

Для выполнения операций ЧКВ использовались коронарные проводники следующих производителей: Abbott (Whisper MS, Whisper ES, Pilot 50), Asahi (Fielder, Fielder-XT, Sion Black).

2.2.1. Методика Provisional-стентирования

При данной технике первый коронарный проводник проводится в более труднодоступную ветвь. Затем заводится второй проводник с минимальными вращательными движениями во избежание перекрута проводников (Рисунок 2).

Преддилатация ГВ бифуркации выполнялась по усмотрению оперирующего хирурга. Для этого использовался баллонный катетер, диаметр которого на 0,5 - 1 мм меньше диаметра артерии. Преддилатация БВ выполняется только в случае наличия выраженного стеноза в устье БВ, кальциноза БВ или в случаях затрудненного доступа к БВ. В этом случае проводилась дилатация баллонным катетером малого диаметра, для минимизации риска диссекции.

Далее под контролем рентгеноскопии производилось позиционирование стента и осуществлялась его имплантация путем раздувания баллона давлением 12 - 20 атмосфер. Диаметр стента подбирался в соответствии с дистальным сегментом ГВ. В случае остаточного стеноза выполнялась дополнительная дилатация стентов некомплаентным баллоном давлением до 20 атмосфер. После имплантации стента выполнялась ПОТ коротким баллонным катетером соответствующего диаметра. Решение о крисинг-дилатации принималось оперирующим хирургом. При достижении оптимального результата, коронарный проводники и баллонные катетеры удалялись, и выполнялась контрольная ангиография в нескольких проекциях. Стентирование БВ рассматривалось в

следующих случаях: 1) когда имелось значительное нарушение кровотока по БВ (TIMI <3); 2) при наличии выраженной диссекции в БВ.

Применялись следующие виды стентов с лекарственным покрытием: Resolute Integrity (Medtronic), Xience Alpine (Abbott), Калипсо (Ангиолайн), Promus Premier (Boston Scientific), Synergy (Boston Scientific).

2.2.2 Баллонный катетер с лекарственным покрытием применяемый для дилатации БВ

В данном исследовании применялся баллонный катетер для чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики, покрытый паклитакселем, диаметром от 2 мм до 4 мм и длиной от 8 мм до 30 мм. Он состоит из монорельсового доставляющего катетера с баллоном и покрытием из состава, включающего в себя паклитаксел (лекарственный препарат) и вспомогательное вещество, для его фиксации на поверхности катетера. Проксимальная часть катетера является однопросветной трубкой из нержавеющей стали с одним люэровским портом для наполнения/опустошения баллона. Поверх баллона располагается защитное устройство для сохранения низкого профиля, а также для обеспечения проходимости катетера во внутренний просвет вводится мандрен. Катетер снабжен сужающимся к концу наконечником, который облегчает продвижение катетера к участку стеноза и сквозь него. Стержень снабжен гидрофильным покрытием, которое наносится на участок от порта проводника до передней части проксимального сужения баллона. Эффективная длина катетера составляет 144 см. Две рентгеноконтрастные маркирующие полосы, в сочетании с рентгеноскопией, помогают при размещении сегмента баллона катетера.

2.2.3 Методика использования баллонного катетера с лекарственным покрытием для лечения боковой ветви бифуркации

Первым этапом выполнялось стентирование ГВ по методике, описанной в разделе 1.7. Затем всем пациентам выполнялась дилатация БВ баллонным катетером диаметром 1:1 к диаметру сосуда. В случае остаточного стеноза менее 30% и при отсутствии диссекции лимитирующей кровотоков выполнялась криссинг-дилатация с использованием некомплайенсных баллонных катетеров в ГВ и БВ.

Затем выполнялась дополнительная катетеризация с использованием БЛП в БВ. Для этого удалялся баллонный катетер из БВ. Затем по проводнику в БВ доставлялся БЛП. И затем, в соответствии с инструкцией от производителя, выполнялось однократное раздувание БЛП с экспозицией 40-60 секунд. При достижении хорошего ангиографического результата эндоваскулярный инструментарий удалялся, и выполнялась контрольная ангиография в нескольких проекциях. В обратной ситуации пациенту выполнялось бифуркационное стентирование с использованием двух стентов (TAP/T, Culotte).

2.2.4 Метод количественного ангиографического анализа

Оценку степени стеноза до и после операции проводили с помощью компьютерной программы количественного ангиографического анализа коронарных артерий (QCA) на ангиографической станции. Для количественного анализа пораженного сегмента сосуда выполнялась коронарография в двух проекциях. Затем, выбиралась проекция с наименьшим укорочением пораженного сегмента. Калибровка осуществлялась по проводниковому катетеру, установленному в устье коронарной артерии. После выделения необходимого сегмента, программа автоматически высчитывала референсный диаметр, минимальный диаметр, процент стеноза по диаметру, длина стеноза определялась по осевой потере просвета более чем на 50% от должного диаметра сосуда. Минимальный диаметр и степень сужения артерии рассчитывался до и после ЧКВ, а также при последующем ангиографическом контроле (через 12 месяцев). При этом оценивалась разница между минимальным диаметром сосуда после ЧКВ и минимальным диаметром сосуда на контроле, для определения поздней потери просвета.

2.3 Методы исследования

Всем пациентам проводилось комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование.

Клиническое исследование включало: сбор жалоб, анамнеза, данные осмотра, перкуссии, аускультации, измерение артериального давления, пульса и частоты сердечных сокращений.

На основании жалоб пациентов определялся функциональный класс стенокардии по Канадской классификации.

2.3.1 Лабораторные методы

Общеклиническое лабораторное исследование включало следующие анализы: общий анализ крови (лейкоциты, эритроциты, тромбоциты, гематокрит, гемоглобин), биохимический анализ крови (глюкоза, креатинин, КФК, КФК МВ, тропонин), липидный спектр, коагулограмма, группа крови и резус-фактор, реакция Вассермана, общий анализ мочи, маркеры гепатитов В, С и ВИЧ.

Получение образцов крови для биохимических исследований осуществлялось перед эндоваскулярным вмешательством и на первые сутки после операции.

Концентрация тропонина I в сыворотке крови определялась на иммунохемилюминисцентном анализаторе Architect i2000SR (ABBOTT, США).

Активность КФК и КФК-МВ в сыворотке крови определяли фотометрическим методом согласно рекомендациям производителя, к тест-системам СК-Нас и Fluitest СК-МВ (Analyticon, Германия) на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 60 Prime (ThermoFisher Scientific, Финляндия).

2.3.2 Инструментальные методы исследования

Эхокардиографическое исследование

Ультразвуковое исследование выполнялось на эхокардиографе «Vivid 7D» фирмы «General Electric», имеющих датчики со сменной частотой сканирования от 2,25 МГц, 3,5 МГц до 5,0 МГц.

Для визуализации полостей сердца, внутрисердечных структур в двухмерном режиме использовались стандартные позиции ультразвукового датчика. У всех пациентов получали стандартные, а также индивидуально подобранные промежуточные проекции и сечения. При анализе эхокардиографических данных оценивалось функциональное состояние левого и правого желудочков. Оценивались следующие показатели: конечно-систолический объем желудочка (КСО) и КДО, (мл); ударный объем: КДО-КСО,

(мл) и их индексы; ФВ: (КДО-КСО/КДО) $\times 100$, (%), наличие зон нарушения сократимости.

Электрокардиографическое исследование

Методика электрокардиография (ЭКГ) представляет собой регистрацию электрических полей, образующихся при электрической активности сердца. В исследовании использовалась общепринятая методика регистрации в 12 отведениях (три стандартных, три усиленных и 6 грудных отведений I, II, III, aVL, aVF, aVR, V1-V6). Во время проведения чрескожного вмешательства регистрация ЭКГ выполнялась на протяжении всей процедуры в стандартных и усиленных отведениях, с визуализацией на мониторах, доступных оперирующему хирургу.

Исследование проводилось до операции, постоянно регистрировали во время операции. В послеоперационном периоде у всех больных регистрация ЭКГ осуществлялась 1 раз в 2-3 дня и перед выпиской из клиники.

Селективная коронарография

Всем пациентам выполнялась селективная коронарография по методике М. Р. Judkins на ангиографической установке «Innova 4200» (Дженерал электрик, США) или «Infinix» (Тошиба, Япония).

Исследование проводилось через лучевой либо бедренный сосудистый доступ. Пункция артерии проводилась по методике, разработанной Сельдингером. В качестве рентгеноконтрастного вещества применяли «Ультравист» или «Визипак». Препарат вводили в левую и правую коронарные артерии по 5 мл со скоростью 3–4 мл/сек. Для селективной катетеризации левой коронарной артерии использовали левые диагностические катетеры модификации Judkins или Amplatz диаметром 6 Fr. Для левой коронарной артерии записывали шесть стандартных проекций:

- 1) прямая (переднезадняя) проекция;
- 2) правая косая проекция с каудальной ангуляцией;
- 3) правая косая проекция с краниальной ангуляцией;
- 4) левая косая проекция с краниальной ангуляцией;
- 5) левая косая с каудальной ангуляцией;
- 6) левая боковая проекция.

Для катетеризации правой коронарной использовали правые диагностические катетеры модификации Judkins, Multipurpose или Amplatz диаметром 6 Fr. Для ПКА записывали три проекции:

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

На основании коронарографии оценивались следующие параметры пораженных артерий: Диаметры ГВ и БВ, кальцификация поражения, степень сужения, угол между ветвями бифуркации, длина поражения, степень антеградного кровотока.

2.3.3 Методы статистического анализа

Качественные параметры представлены как доли в процентах от общего количества больных, количественные данные – в виде средних значений \pm стандартное отклонение. Сравнения количественных показателей между группами выполнялись с использованием t-критерия Стьюдента для несвязанных выборок. Для анализа качественных признаков в исследуемых группах использован точный критерий Фишера. Статистическая значимость устанавливалась при вероятности ошибки первого рода менее 5%.

Для выявления потенциальных предикторов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий использовался однофакторный логистический регрессионный анализ клинических и ангиографических характеристик пациентов. Наиболее значимые факторы ($p < 0,10$) были включены в многофакторную модель путем пошагового ручного включения переменных.

Расчеты производились с применением программы SPSS Statistics 22.0 (SPSS, Чикаго, США).

Глава III Результаты исследования

3.1 Общая клинико-ангиографическая характеристика пациентов исследования

Клинико-демографические характеристики пациентов исследования отражены в таблице 3. Статистически значимых отличий в дооперационных характеристиках пациентов двух групп не выявлено. В обеих группах преобладали лица мужского пола, 80% и 77,5% в первой и второй группах, соответственно. Среди включенных в исследование пациентов отмечалась высокая частота ранее перенесенного ИМ (55% пациентов). И как следствие 41 пациенту (51,3%) ранее выполнялось ЧКВ. Наиболее частой сопутствующей патологией была гипертоническая болезнь, которая встречалась у 95% и 97,5% пациентов в первой и второй группе, соответственно. В исследовании преобладали пациенты с III ФК, 24 (60%) в первой группе и 21 (52,5%) во второй группе.

Таблица 3 - Клиническая характеристика пациентов исследования

Количественные признаки представлены как среднее (стандартное отклонение). Качественные признаки представлены как число (%)

Критерий	Всего пациентов, n = 80	Provisional-стентирование, n = 40	Стентирование с использованием БЛП, n = 40	P
Возраст	62,8 ± 9,3	62,4 ± 8,9	63,1 ± 9,4	0,73
Мужской пол	63 (78,8)	31 (77,5)	32 (80)	0,99
Сахарный диабет	17 (21,3)	10 (25)	7 (17,5)	0,58
Гипертоническая болезнь	77 (96,3)	39 (97,5)	38 (95)	0,99
Фибрилляция предсердий	14 (17,5)	6 (15)	8 (20)	0,77
СКФ	70,2 ± 16,9	68,3 ± 17,1	71,4 ± 16,8	0,41
ПИКС в анамнезе	44 (55)	20 (50)	24 (60)	0,50
Поражение периферических артерий	1 (1,3)	0	1 (2,5)	0,99

Поражение цереброваскулярных артерий		10 (12,5)	4 (10)	6 (15)	0,74
ЧКВ в анамнезе		41 (51,3)	22 (55)	19 (47,5)	0,65
АКШ в анамнезе		2 (2,5)	1 (2,5)	1 (2,5)	0,99
ФВ левого желудочка		55,7 ± 11,9	56 ± 12,2	55,6 ± 10,9	0,88
Стенокардия напряжения	ФК II	32 (40)	18 (45)	14 (35)	0,49
	ФК III	45 (56,3)	21 (52,5)	24 (60)	0,65
	ФК IV	3 (3,7)	1 (2,5)	2 (5)	0,99

Примечание - АКШ - аортокоронарное шунтирование; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ – фракция выброса; ФК – функциональный класс; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Наиболее часто бифуркационное поражение локализовалось в бассейне ПНА и ДА (57,5% случаев). Основные ангиографические характеристики пораженных сосудов представлены в таблице 4. У пациентов, у которых применялся баллонный катетер с лекарственным покрытием реже отмечалось присутствие кальцификации (10% против 22,5%), однако эта разница была статистически незначимой. В соответствии с классификацией Медина 50% поражений классифицировались как 1.1.1., 24% - 0.1.1., 26% - 1.0.1. Статистически значимой разницы в протяженности атеросклеротического процесса между группами также не было выявлено.

Таблица 4 - Ангиографическая характеристика пациентов исследования
Количественные признаки представлены как среднее (стандартное отклонение). Качественные признаки представлены как число (%)

Характеристика поражения		Всего пациентов, n = 80	Provisional-стентирование, n = 40	Стентирование с использованием БЛП, n = 40	P
Локализация поражения	ПНА/ДА	46 (57,5)	22 (55)	24 (60)	0,82
	ОА/ВТК	23 (28,8)	11 (27,5)	12 (30)	0,99
	ЗМЖВ/ЛЖВ	11 (13,8)	7 (17,5)	4 (10)	0,51
Кальцификация		13 (16,3)	9 (22,5)	4 (10)	0,22
Угол альфа		59,4 ± 19,9	62 ± 20,5	57,7 ± 19,3	0,33
Тип поржания (по Медина)	1.1.1	40 (50)	18 (45)	22 (55)	0,50
	0.1.1	19 (23,8)	9 (22,5)	10 (25)	0,99
	1.0.1	21 (26,3)	13 (32,5)	8 (20)	0,30
Длина поражения в ГВ		19,1 ± 11,6	18,4 ± 10	20,3 ± 12,4	0,45
Длина поржания в БВ		9,4 ± 4,5	8,5 ± 4,6	10,1 ± 4,4	0,11

Примечание - ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ВТК – ветвь тупого края; ЗМЖВ – задняя межжелудочковая ветвь; ЛЖВ – левожелудочковая ветвь; ГВ – главная ветвь; БВ – боковая ветвь.

3.2 Непосредственные клинические и ангиографические результаты чрескожных вмешательств у пациентов исследования

Технический успех в ГВ не различался между группами (97,5% и 100%). В тоже время в группе использования баллонных катетеров с лекарственным покрытием частота технического успеха БВ была статистически выше (87,5% против 60%). Наиболее частым доступом для эндоваскулярного вмешательства была лучевая артерия (83,8%). Переход на двухстентовую технику потребовался в 3 случаях в каждой группе. Финальная катетеризация выполнялась в 47,5%

случаев в группе provisional-стентирования и в 100% в группе стентирования с использованием БЛП. Остальные процедурные результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Процедурные результаты у пациентов исследования

Количественные признаки представлены как среднее (стандартное отклонение). Качественные признаки представлены как число (%).

Критерий	Всего пациентов, n = 80	Provisional-стентирование, n = 40	Стентирование с использованием БЛП, n = 40	P	
Процедурный успех	76 (95)	38 (95)	38 (95)	0,99	
Технический успех в ГВ	79 (98,8)	39 (97,5)	40 (100)	0,99	
Технический успех в БВ	59 (73,8)	24 (60)	35 (87,5)	0,01	
Переход на двухстентовую технику	6 (7,5)	3 (7,5)	3 (7,5)	0,99	
Доступы	Лучевой	67 (83,8)	34 (85)	33 (82,5)	0,99
	Бедренный	8 (10)	3 (7,5)	5 (12,5)	0,71
	Плечевой	5 (5,3)	3 (7,5)	2 (5)	0,99
Защита БВ	62 (77,5)	24 (60)	28 (70)	0,48	
Предилатация ГВ	69 (86,3)	37 (92,5)	32 (80)	0,19	
Предилатация БВ	21 (26,3)	9 (22,5)	12 (30)	0,61	
Количество стентов	1,4 ± 0,8	1,4 ± 0,9	1,3 ± 0,7	0,58	
Киссинг-дилатация	59 (73,8)	19 (47,5)	40 (100)	0,001	
Среднее количество проводников	2,6 ± 1,4	2,7 ± 1,3	2,5 ± 1,4	0,50	
Среднее количество баллонов	3,1 ± 1,1	2,6 ± 1,2	3,5 ± 1	0,0005	
Среднее время флюороскопии (мин)	21 ± 15	20,2 ± 14	21,6 ± 16	0,68	

Примечание - ГВ – главная ветвь; БВ – боковая ветвь.

3.3 Интраоперационные и госпитальные осложнения чрескожных вмешательствах у пациентов исследования

На госпитальном этапе не было зафиксировано случаев острого нарушения мозгового кровообращения и летальных исходов (таблица 6). Перипроцедурный ИМ был отмечен у 1 пациента в группе Provisional-стентирования и у 2 пациентов, у которых выполнялось стентирование с использованием БЛП. Во всех случаях пациенты лечились консервативно и не потребовали выполнения повторного коронарного вмешательства. У одного пациента в группе Provisional-стентирования отмечалась перфорация БВ. Однако, она протекала асимптомно и также не потребовала дополнительных вмешательств.

Таблица 6 - Осложнения после ЧКВ у пациентов исследования

Качественные признаки представлены как число (%).

Осложнение	Всего пациентов, n = 80	Provisional-стентирование, n = 40	Стентирование с использованием БЛП, n = 40	P
Смерть	0	0	0	0,99
Инфаркт миокарда	3 (3,7)	1 (2,5)	2 (5)	0,99
Перфорация	1 (1,3)	1 (2,5)	0	0,99
ОНМК	0	0	0	0,99
МАСЕ	3 (3,7)	1 (2,5)	2 (5)	0,99
Повторная реваскуляризация	0	0	0	0,99

Примечание - ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; МАСЕ – неблагоприятные сердечно-сосудистые события.

3.4 Ангиографические результаты через 12 месяцев

Ангиометрия была проведена у всех пациентов до и сразу после вмешательства, в то время как отдаленный ангиографический контроль был доступен только в 76 случаях. Результаты ангиометрии представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Результаты ангиометрии в группах исследования

Количественные признаки представлены как среднее (стандартное отклонение). Качественные признаки представлены как число (%).

Критерий	Provisional- стентирование, n = 38	Стентирование с использованием БЛП, n = 38	P
Ангиографические результаты в главной ветви			
Средний референсный диаметр до ЧКВ, мм	2,97 ± 0,41	3,12 ± 0,38	0,09
Минимальный диаметр до ЧКВ, мм	1,04 ± 0,34	1,14 ± 0,41	0,24
Степень стеноза до ЧКВ	65,2 ± 14,1	63,8 ± 12,3	0,63
Средний референсный диаметр после ЧКВ, мм	3,09 ± 0,33	3,14 ± 0,29	0,47
Минимальный диаметр после ЧКВ, мм	2,72 ± 0,44	2,81 ± 0,36	0,32
Степень стеноза после ЧКВ	13,3 ± 6,6	12,9 ± 5,8	0,77
Средний референсный диаметр на контроле ч/з 12 мес, мм	2,94 ± 0,36	3,02 ± 0,31	0,29
Минимальный диаметр на контроле ч/з 12 мес, мм	2,18 ± 0,33	2,39 ± 0,29	0,003
Рестеноз на контроле ч/з 12 мес	4 (10,5)	1 (2,6)	0,36
Поздняя потеря просвета в ГВ, мм	0,63 ± 0,32	0,41 ± 0,33	0,003
Ангиографические результаты в боковой ветви			
Средний референсный диаметр до ЧКВ, мм	2,3 ± 0,31	2,24 ± 0,35	0,43

Минимальный диаметр до ЧКВ, мм	1,11 ± 0,45	1,06 ± 0,49	0,64
Степень стеноза до ЧКВ	59,4 ± 11,8	57,8 ± 14	0,59
Средний референсный диаметр после ЧКВ, мм	2,3 ± 0,4	2,37 ± 0,38	0,43
Минимальный диаметр после ЧКВ, мм	1,41 ± 0,45	1,86 ± 0,34	0,0001
Степень стеноза после ЧКВ	45,3 ± 9,6	24,5 ± 7,8	0,0001
Средний референсный диаметр на контроле ч/з 12 мес, мм	2,21 ± 0,29	2,32 ± 0,3	0,1
Минимальный диаметр на контроле ч/з 12 мес, мм	1,3 ± 0,25	1,81 ± 0,29	0,0001
Стеноз >50% на контроле ч/з 12 мес	24 (63,1)	1 (2,6)	0,0001
Поздняя потеря просвета в БВ, мм	0,51 ± 0,22	0,33 ± 0,24	0,01
Суммарная потеря просвета в ГВ и БВ, мм	1,06 ± 0,29	0,79 ± 0,27	0,0001

Примечание - ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ГВ – главная ветвь; БВ – боковая ветвь.

Референсные диаметры ГВ перед процедурой составили $2,97 \pm 0,41$ мм и $3,12 \pm 0,38$ мм в группах Provisional-стентирования и стентирование с использованием БЛП, соответственно. Степень стенозирования ГВ перед ЧКВ составила $65,2 \pm 14,1\%$ и уменьшилась до $13,3 \pm 6,6\%$, после вмешательства в группе Provisional-стентирования. Это было сопоставимо с результатами ЧКВ в группе пациентов, у которых использовались БЛП $63,8 \pm 12,3\%$ и $12,9 \pm 5,8\%$, соответственно. Минимальный диаметр ГВ после ЧКВ увеличился с $1,04 \pm 0,34$ мм до $2,72 \pm 0,44$ мм в группе Provisional-стентирования и в последствии уменьшился до $2,18 \pm 0,33$ мм, по данным контрольной коронарографии через 12 месяцев. При этом у пациентов, у которых выполнялось вмешательство с использованием БЛП отмечалась меньшая потеря просвета ГВ $0,41 \pm 0,33$ мм против $0,63 \pm 0,32$ мм ($p = 0,003$).

При лечении БВ бифуркации у пациентов, у которых использовалась

методика Provisional-стентирования, отмечался более выраженный остаточный стеноз после процедуры по сравнению с группой использования БЛП ($43,3 \pm 9,6$ против $24,5 \pm 7,8$; $p=0,0001$). Кроме того, поздняя потеря просвета как в БВ ($0,51 \pm 0,22$ мм против $0,33 \pm 0,24$ мм), так и суммарная в обеих ветвях бифуркации ($1,06 \pm 0,29$ мм против $0,79 \pm 0,27$ мм) была статистически больше при использовании Provisional-стентирования.

3.5 Отдаленные клинические результаты бифуркационного стентирования у пациентов исследования

Период наблюдения двух групп составил 12 месяцев. Все пациенты получали двойную антиагрегантную терапию (Аспирин 100 мг и Клопидогрел по 75 мг в сутки) в течение 12 месяцев. С целью оценки клинической безопасности использования БЛП была рассмотрена частота МАСЕ (таблица 8). За период наблюдения был зафиксирован 1 летальный исход в группе стентирования с использованием БЛП, который не был связан с кардиальными причинами. За период наблюдения было зарегистрировано три ИМ: 2 в группе Provisional-стентирования и 1 в группе стентирования с использованием БЛП. Во всех случаях ИМ был связан с нецелевым поражением. У пациентов, у которых использовался БЛП для лечения БВ отмечалась меньшая частота повторной реваскуляризации целевого поражения (12,5% против 2,5%). Однако, эта разница была статистически незначимой. Общая частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в послеоперационном периоде была 17,5% и 7,5% ($p=0,19$), в группах Provisional-стентирования и стентирования с использованием БЛП, соответственно.

Таблица 8 - Клинические результаты за 12-ти месячный период наблюдения
 Качественные признаки представлены как число (%).

Критерий		Provisional- стентирование, n = 40	Стентирование с использованием БЛП, n = 40	P
Смерть		0	1 (2,5)	0,99
Инфаркт миокарда		2 (5)	1 (2,5)	0,99
Повторная реваскуляризация	целевого поражения	5 (12,5)	1 (2,5)	0,2
	нового поражения	2 (5)	1 (2,5)	0,99
Инсульт		0	0	0,99
MACE		7 (17,5)	3 (7,5)	0,19
Тромбоз стента/артерии		0	0	0,99

Примечание - MACE – неблагоприятные сердечно-сосудистые события.

Исходно межгрупповых различий в функциональном классе стенокардии напряжения обнаружено не было. В данном исследовании у пациентов, у которых применялись БЛП для лечения БВ, отмечалось более выраженное уменьшение клиники стенокардии напряжения (рисунок 14). Так 30% пациентов в группе стентирования с использованием БЛП отмечали отсутствие стенокардии напряжения или минимальные ее проявления через 12 месяцев по сравнению с группой Provisional-стентирования (10%).

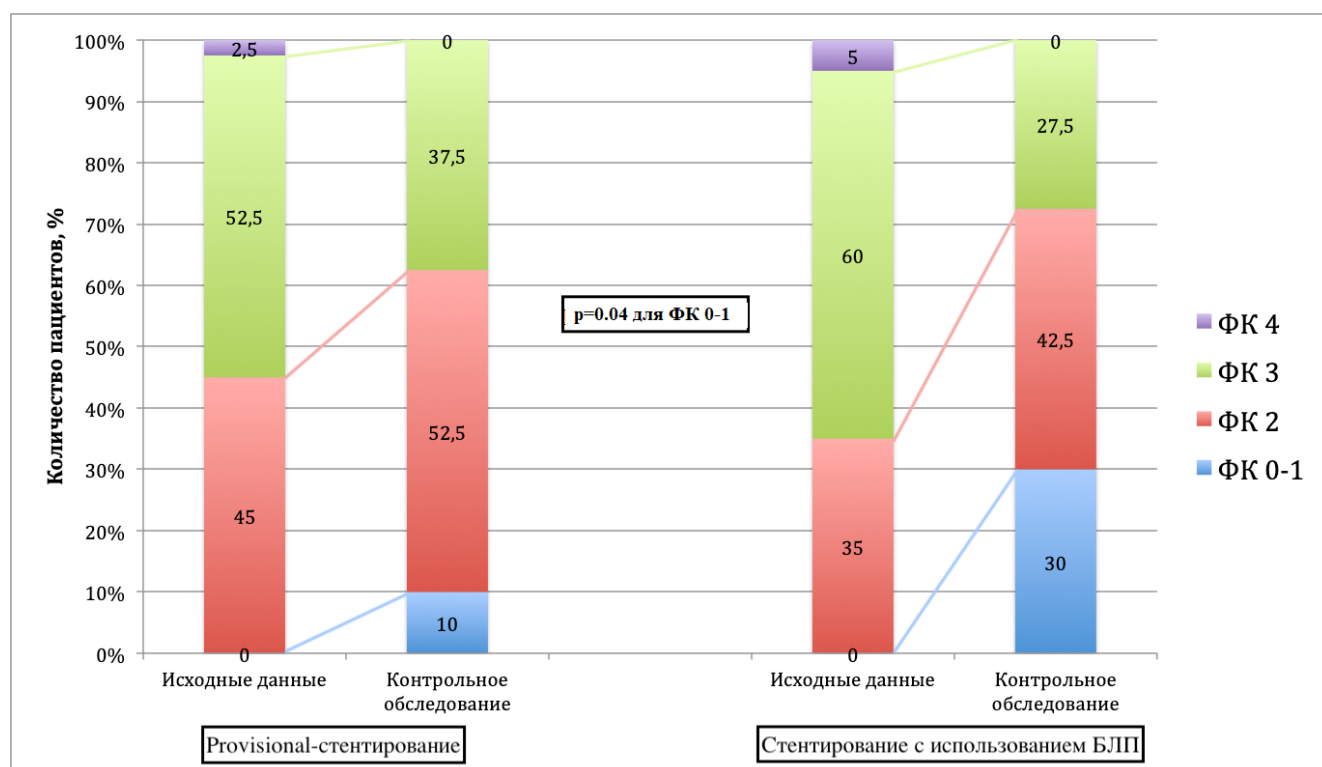


Рисунок 14 – Клинический статус пациентов через 12 месяцев после чрескожного коронарного вмешательства.

3.6 Предикторы неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

Для определения предикторов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий был проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ, результаты которого представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Однофакторный регрессионный анализ

Факторы	ОШ	95% ДИ	p - value	ОШ	95% ДИ	p - value
Возраст	1,0	[0,97 – 1,02]	0,54	-	-	-
Пол мужской	0,5	[0,17 – 1,4]	0,16	-	-	-
Вес	1,0	[0,98 – 1,06]	0,37	-	-	-
Рост	0,9	[0,93 – 1,03]	0,29	-	-	-
Курение	0,6	[0,33 – 1,41]	0,23	-	-	-
Гипертензия	4,5	[0,51 – 41,6]	0,19	-	-	-
Сахарный диабет	8,1	[1,72– 38,1]	0,01	10,9	[1,79– 58,4]	0,01
Дислипидемия	1,2	[0,45 – 2,23]	0,98	-	-	-
Поражение цереброваскулярных артерий	0,8	[0,38 – 1,81]	0,56	-	-	-

Фибриляция предсердий	0,8	[0,22 – 3,14]	0,79	-	-	-
СКФ	0,9	[0,91 – 1,12]	0,04	0,95	[0,9 – 1,0]	0,05
Поражение периферических артерий	0,7	[0,26 – 2,45]	0,69	-	-	-
Бифуркация ПНА/ДА	1,2	[0,63 – 2,41]	0,58	-	-	-
Бифуркация ОА/ВТК	1,0	[0,51 – 1,81]	0,93	-	-	-
Бифуркация ЗМЖВ/ЛЖВ	1,8	[1,1 – 3,4]	0,05	-	-	-
Киссинг-дилатация	1,5	[0,67 – 3,52]	0,32	-	-	-
Длина поражения в ГВ	0,9	[0,84 – 1,11]	0,07	-	-	-
Длина поражения в БВ	1,1	[0,98 – 1,14]	0,44	-	-	-
Угол бифуркации	0,8	[0,38 – 4,7]	0,86	-	-	-
Кальциноз	0,7	[0,29 – 1,32]	0,30	-	-	-
ПИКС	1,7	[0,75 – 3,61]	0,20	-	-	-
ЧТКА в анамнезе	2,4	[0,75 – 7,65]	0,14	-	-	-
АКШ в анамнезе	0,7	[0,27 – 1,74]	0,54	-	-	-
Технический успех ГВ	0,7	[0,29 – 1,94]	0,55	-	-	-
Технический успех БВ	0,8	[0,67 – 1,79]	0,58	-	-	-
Применение БЛП в БВ	0,6	[0,3 – 1,5]	0,31	-	-	-

Примечание - ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ДА – диагональная артерия; ВТК – ветвь тупого края; ЗМЖВ – задняя межжелудочковая ветвь; ЛЖВ – левожелудочковая ветвь; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз ГВ – главная ветвь; БВ – боковая ветвь; ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика; БЛП – баллон с лекарственным покрытием; АКШ – аотрокоронарное шунтирование.

По результатам однофакторного регрессионного анализа, 4 предиктора (бифуркация ЗМЖВ/ЛЖВ, сахарный диабет (СД), скорость клубочковой фильтрации (СКФ), длина поражения в ГВ) были включены в многофакторную модель. На основе конечного многофакторного анализа было выявлено, что СД (ОШ: 10,9) и СКФ (ОШ: 0,95) являются независимыми предикторами неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после ЧКВ бифуркационного поражения.

Клинический случай №1

Пациентка М, 73 года. Поступил в клинику с диагнозом стабильная стенокардия напряжения III ФК. При поступлении предъявлял жалобы на жгучие боли за грудиной, возникающие при незначительных нагрузках (ходьбе до 100 метров), купирующиеся в покое и приемом нитратов. По данным ЭХОКГ при поступлении ФВ 61%. По результатам исходной двухэтапной томосцинтиграфии – дефект перфузии переднебоковой стенки левого желудочка 12%. По результатам селективной коронарографии выявлено бифуркационное поражение в среднем сегменте ПНА (Рисунок 15).

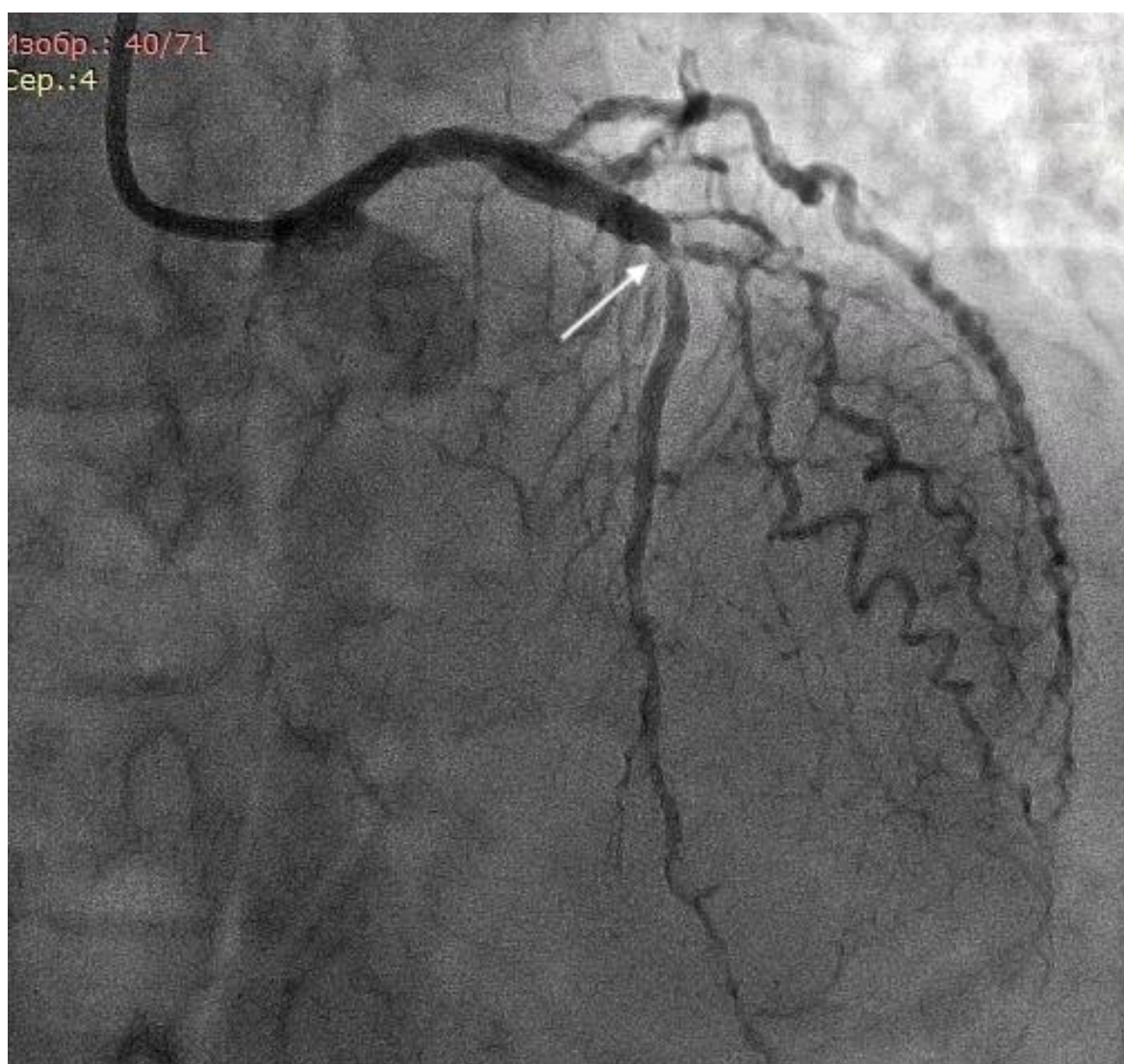


Рисунок 15 - Бифуркационный стеноз 1.1.1 по Медина в средней трети ПНА с вовлечением ДА.

В устье левой коронарной артерии установлен проводниковый катетер. Коронарный проводник проведен в дистальные отделы ПНА, второй коронарный проводник проведен в дистальные отделы ДА для ее защиты. Выполнена предилатация стенозированного участка ПНА баллонным катетером 2,5x12 мм, давлением 14 атмосфер (Рисунок 16).



Рисунок 16 - Предилатация стенозированного сегмента ПНА.

На место остаточного стеноза имплантирован стент с антипролиферативным покрытием 3,5x18 мм. Далее выполнен «рекроссинг» проводников с последующей кроссинг-дилатацией баллонными катетерами 2,5x12 мм в ДА и 2,75x12 мм в ПНА (Рисунок 17).

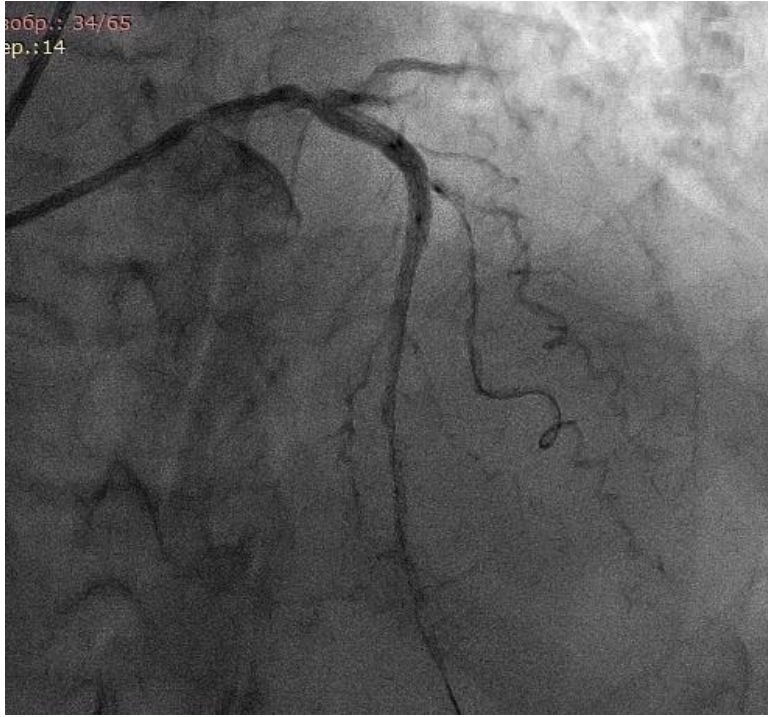


Рисунок 17 - Киссинг-постдилатация.

При контрольном контрастировании отмечается остаточный стеноз ДА до 60% с кровотоком TIMI III, диссекций не выявлено (Рисунок 18). Коронарные проводники и катетр удалены. На госпитальном этапе осложнений не отмечалось.



Рисунок 18 – Финальный ангиографический результат. Остаточный стеноз в диагональной артерии.

Через 6 месяцев после оперативного вмешательства пациентка обратилась к кардиологу в связи с сохранением ангинозной симптоматики. По результатам визита было принято решение о проведении томосцинтиграфии миокарда с целью определения дальнейшей тактики лечения. По результатам исследования в ответ на введение аденозина получен дефект перфузии боковой области миокарда ЛЖ 4 балла (6%). Сохранение клинической симптоматики у данной пациентки, может быть, обусловлен наличием остаточного стеноза ДА. Ввиду наличия промежуточной степени дефекта перфузии (<10%) по результатам томосцинтиграфии миокарда пациентке была рекомендована дальнейшая оптимизация медикаментозной терапии.

Клинический случай №2

Пациент К., 64 года, поступил в клинику с жалобами на давящие боли за грудиной, одышку, возникающие при ходьбе на расстояние 300 метров. Боли проходят самостоятельно в покое, нитраты не использует.

Основной диагноз при поступлении: Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения III функциональный класс. Постинфарктный кардиосклероз (к/о нижнезадний ИМ). Операции: Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика со стентированием ОА. Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика со стентированием ПНА. Хроническая сердечная недостаточность IIА ст. ФК II.

Сопутствующее заболевание: Хронический гастрит, стадия ремиссии. Гипердислипидемия. Атеросклероз брахиоцефальных артерий, гемодинамически незначимый.

По данным ЭХОКГ глобальная сократительная функция миокарда ЛЖ сохранена, ФВ ЛЖ 60%. Зон нарушения локальной сократимости не определяется.

По результатам селективной коронарографии выявлены бифуркационный стеноз ОА/ВТК до 80 % (1.1.1 по Medina). Рестеноз ОА в дистальной трети 50-60%. Стентированные сегменты ПНА без рестеноза. Оклюзия правой

коронарной артерии в дистальной трети (Рисунок 19). Пациенту выполнено измерение фракционного резерва кровотока в ОА и ВТК по данным которой была подтверждена гемодинамическая значимость поражения (фракционный резерв кровотока в ОА: 0,75 и в ВТК: 0,70). Принято решение о выполнении чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики со стентированием огибающей артерии.



Рисунок 19 - Бифуркационный стеноз 1.1.1 по Медина в огибающей артерии с вовлечением ветви тупого края.

Через установленный интродюсер 6Fr в устье левой коронарной артерии установлен проводниковый катетер. Коронарные проводники проведены в дистальные отделы ОА и ВТК. Выполнена предилатация стенозированного участка ОА баллонным катетером 3,25x15мм, давлением 10 атмосфер (Рисунок 20).



Рисунок 20 - Предилатация стенозированного участка ОА.

На место остаточного стеноза имплантирован стент с антипролиферативным покрытием 4,0x20 мм, давлением 12 атмосфер с перекрытием устья ВТК (рисунок 21).



Рисунок 21 - Ангиографическая картина после имплантации стента с антипролиферативным покрытием в ОА.

Далее выполнен «рекроссинг» проводников и киссинг-дилатация непокрытыми баллонными катетерами 2,5x15мм в ВТК1 и 4,0x15мм в ОА. Затем баллон в ВТК заменен на БЛП 2,75 x15мм и выполнена повторная киссинг-дилатация. Время экспозиции составило 50 секунд (Рисунок 22).



Рисунок 22 – Киссинг-дилатация с использованием баллона с лекарственным покрытием в ветви тупого края.

При контрольном контрастировании отмечается хороший ангиографический результат (Рисунок 23). В течение периода наблюдения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациента не отмечалось. Боли возникают при ходьбе более 700 метров. На контрольной коронарографии рестеноза не выявлено (Рисунок 24).



Рисунок 23 – Финальный ангиографический результат.



Рисунок 24 – Контрольная коронарография через 12 месяцев.

Обсуждение результатов исследования

Несмотря на значительный прогресс в области коронарных интервенций, совершенствование технологии стентов с лекарственным покрытием, результаты лечения пациентов с БП коронарного русла уступают таковым при линейных сужениях. При этом особую сложность составляют пациенты с истинным БП. В данном исследовании изучалась безопасность и эффективность использования БЛП у данной категории пациентов.

Для лечения истинных БП предложено множество двухстентовых методик стентирования, однако все они имеют существенные недостатки, ограничивающие их применение в клинической практике. Одно из наиболее важных ограничений двухстентовых методик - это их техническая сложность. Так, например, при использовании методики DK-Crush и Culotte требуется неоднократное прохождения проводником через страты стента. При этом, как было показано в исследованиях ex-vivo, выбор ячейки стента, через которую проводится проводник, оказывает влияние на итоговую конфигурацию стента [108]. Однако, во время выполнения хирургического вмешательства это определить не всегда возможно. Применение методик внутрисосудистой визуализации позволяет точно определить соответствующую ячейку стента, но их применение значительно удорожает процедуру и увеличивает ее продолжительность. Также важно отметить, что использование двухстентовых методик ассоциируется с повышенным риском ишемических событий в отдаленном периоде и может потребовать использования пролонгированной двойной дезагрегантной терапии [109]. С другой стороны, использование методики с одним стентом, позволяет достаточно быстро восстановить кровоток по ГВ бифуркации. При этом в случае отсутствия нарушения кровотока по БВ, хирурги стараются не проводить дилатацию баллонного катетера в БВ, чтобы избежать возникновения диссекции и перехода на двухстентовую технику. Таким образом при использовании данного подхода у большей доли пациентов не достигается полная реваскуляризация миокарда. Баллонные катетеры с лекарственным покрытием объединяют в себе преимущества Provisional-

стентирования в виде простоты и двухстеновой методики в виде доставки лекарственного агента в БВ. Так, в данном исследовании технический успех в БВ был достигнут в 87,5% случаев в группе использования БЛП и 60% пациентов в группе Provisional-стентирования ($p=0,01$). Во всех случаях причиной технического неуспеха БВ в группе применения БЛП являлся остаточный стеноз более 30%. В то время как в группе Provisional-стентирования у 12 пациентов причиной технического неуспеха БВ был остаточный стеноз и у 4 пациентов – кровотоков TIMI <3.

В настоящее время существуют 2 стратегии использования БЛП для лечения бифуркационных поражений: 1) БЛП в БВ и СЛП в ГВ; и 2) БЛП ГВ и БВ. Обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов рекомендуют стентирование ГВ с возможной имплантацией стента в БВ в качестве стратегии по умолчанию для большинства бифуркационных поражений [6]. Как следствие первая стратегия является более предпочтительной. Однако, до сих пор не существует рекомендаций на каком этапе необходимо раздуть БЛП: изолированно после киссинг-дилатации или использовать БЛП в качестве баллона для БВ во время киссинг-дилатации. Так в исследовании Afari с соавт. [110], было показано, что активное покрытие теряется по мере доставки к целевому поражению. И в этом случае наличие второго проводника может служить потенциальной причиной повышенного трения, приводящего к потере покрытия. С другой стороны изолированная дилатация БВ особенно области ее устья может приводить к мальпозиции ранее имплантированного стента. В данном исследовании мы использовали БЛП во время киссинг-дилатации. При этом предварительно выполнялась киссинг-дилатация обычными баллонными катетерами для того, чтобы минимизировать возможные трудности при заведении БЛП.

Безопасность применения БЛП у пациентов с бифуркационными поражениями была продемонстрирована в ряде исследований. Так, в исследовании Jim с соавт., частота неблагоприятных событий на госпитальном этапе составила 10,3% и была обусловлена нефатальным инфарктом миокарда

[111]. В то же время в исследовании DEBSIDE и крупном многоцентровом регистре по лечению различных типов поражений с помощью БЛП проведенным Iannopollo с соавт., неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на госпитальном этапе не отмечалось [101,102]. Однако, надо отметить, доля истинных бифуркационных поражений в этих исследованиях была небольшой. В данном исследовании, всего было отмечено 3 перипроцедурных инфаркта миокарда, что также подтверждает безопасность этой технологии у данной категории пациентов.

На сегодняшний день не существует общепринятого определения успеха процедуры при бифуркационных поражениях. Учитывая то, что большинство методик направлены на то, чтобы восстановить кровоток в ГВ, остаточные стенозы в БВ не учитываются при определении успеха. В данной работе было предложено разделять технический успех для каждой ветви бифуркации. При этом итоговый процедурный успех определялся как технический успех в ГВ при отсутствии осложнений на госпитальном этапе. Это позволило сохранить приоритет ГВ в достижении итогового успеха, но в то же время это дало возможность оценить влияние вмешательств на БВ как на госпитальные, так и на отдаленные результаты. Так, в данной работе было показано, что достижение более высоких показателей технического успеха в БВ, при использовании БЛП ассоциируется с меньшей выраженностью клинической симптоматики по сравнению с методикой Provisional-стентирование у пациентов с истинным БП. Безусловно, выраженность симптоматики в послеоперационном периоде зависит от остаточной ишемии в бассейне пролеченного БП. Однако, точно определить до или во время операции клинический эффект ЧКВ не всегда возможно, особенно учитывая, что участки кровоснабжения ветвей бифуркации часто идентичные. В этой ситуации БЛП могут быть безопасно использованы для лечения БВ, и что позволит достичь полной анатомической реваскуляризации.

В данном исследовании было показано, что у пациентов, у которых использовался БЛП для лечения БВ отмечалась меньшая частота ППП как в БВ, так и в ГВ по сравнению с пациентами в группе Provisional-стентирования. Это

может быть связано с тем, что область бифуркации представляет собой сложную структуру, отдельные элементы которой связаны между собой и нарушения показателей кровотока в одной области приводит к изменениям гемодинамики в смежных областях. Эти данные соотносятся с более ранними исследованиями. Так, в исследовании PERCAD-BIF, в котором также изучался БЛП для лечения БВ у пациентов с различными вариантами бифуркационных поражений было показано, что ППП в БВ была значительно меньше по сравнению с ангиопластикой БВ непокрытым баллоном (0,13 против 0,51; $p=0,013$) [112]. При этом надо отметить, что ППП в ГВ в этом исследовании не оценивалась. Хотя по данным исследования DEBSIDE ППП в ГВ может быть более выраженной чем в БВ ($- 0,04 \pm 0,34$ мм в БВ и $0,54 \pm 0,60$ мм в ГВ) [101]. В другом исследовании, проведенном Jing с соавт., была продемонстрирована сопоставимая частота ППП в ГВ через 9 месяцев в группах БЛП и непокрытого баллона, которые применялись для лечения БВ у пациентов с истинными БП [113]. При этом ППП в БВ была статистически ниже в группе БЛП ($- 0,06 \pm 0,32$ мм против $0,18 \pm 0,34$ мм, $p < 0,0001$). Однако, надо отметить, что несмотря на хорошие ангиографические результаты, полученные в данном исследовании и большую выборку пациентов (222) эти данные не вошли в согласительные документы по использованию БЛП ввиду большого количества ограничений.

В данном исследовании было выявлено, что СД и сниженная СКФ ассоциировались с более высокой частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде. Отрицательное влияние этих факторов на течение ИБС было продемонстрировано во многих клинических исследованиях. Сочетание ИБС и сахарного диабета характеризуется многососудистым диффузным атеросклеротическим поражением коронарных артерий с вовлечением дистальных сегментов, сложной морфологией стенозов, слабой выраженностью коллатерального кровотока, малым диаметром сосудов, и как следствие высокой частотой рестенозирования в результате избыточного неоинтимального ответа и нарушений эндотелиальной функции [114, 115]. Так, в исследовании Lee с соавт. изучались результаты после ЧКВ у 1913 пациентов.

Авторы показали, что наличие СД ассоциировалось с более высокой частотой MACE (ОР 2,07, 95% ДИ; 1,50–2,86; $P < 0,001$), обусловленной, в первую очередь, повторной реваскуляризацией [116]. Кроме того, надо отметить, что большинство событий произошло за первый год наблюдений, в то время как наличие СД не оказал значимого влияния в более отдаленном периоде. Интересные данные были получены в исследовании проведенном Yamawaki с соавт [117]. Авторы анализировали изменение просвета сосуда после бифуркационного стентирования с помощью внутрисосудистого ультразвука. В результате было показано, что наличие СД ассоциировалось с более выраженной ППП и неоднородным заживлением сосуда с частым прикреплением тромба в проксимальном отделе ГВ [117].

Сегодня известно, что наличие хронической болезни почек ассоциируется с неблагоприятными исходами у пациентов с ИБС (включая рестеноз и тромбоз стента), даже несмотря на успешную реваскуляризацию [118-120]. Так, в исследовании Naganuma с соавт. оценивалось влияние ХБП у пациентов, которым выполнялась реканализация хронической окклюзии коронарной артерии [121]. В результате было продемонстрировано, что пациенты с ХБП имели больше факторов риска и более низкую ФВ, а само наличие ХБП ассоциировалось с большей частотой MACE (ОР: 1,23; 95% ДИ: 1,02 - 1,47; $p=0,03$). В другом крупном исследовании оценивались отдаленные результаты после имплантации СЛП нового поколения у пациентов с СД и ХБП. Авторы показали, что наличие ХБП связано с более высоким риском MACE (ОР: 1,82; 95% ДИ: 1,07 - 3,12) [122]. Также надо отметить, что в данном исследовании было показано, что частота событий, связанных с имплантированным стентом (тромбоз стента и повторная реваскуляризация целевого сосуда) не различалась у пациентов с и без ХБП. Эти данные соотносятся с результатами настоящей диссертационной работы и подчеркивают важность коррекции сопутствующей патологии у пациентов, направляемых на коронарную реваскуляризацию, для достижения оптимальных непосредственных и отдаленных результатов.

Резюме

В данном исследовании было показано, что БЛП могут применяться для лечения пациентов с истинными БП коронарных артерий. Главным преимуществом данного подхода является то, что он позволяет достичь полной реваскуляризации обеих ветвей бифуркации, без создания сложных металлических конструкций из стентов. Несмотря на то, что в данной работе было продемонстрировано преимущество данного подхода в отношении ППП, необходимы дальнейшие многоцентровые исследования, позволяющие оценить клинические исходы у данной категории пациентов.

Ограничения исследования

Данное исследование имеет ряд ограничений. В первую очередь это малое количество пациентов, которое не позволяет сделать достоверные выводы о разнице по клиническим конечным точкам. Во-вторых, в данной работе мы использовали баллонные катетеры, покрытые паклитакселом. Возможно, баллонные катетеры, использующие в качестве цитостатического препарата сиролимус, могут способствовать достижению более низких показателей рестеноза в отдаленном периоде. В-третьих, в рамках данной работы не оценивалась медикаментозная терапия после ЧКВ, что также могло оказать влияние на клинические исходы у данных пациентов. В четвертых, оценку степени стеноза коронарных артерии проводили с помощью количественного ангиографического исследования, но данные ВСУЗИ и ОСТ могли дать более точные измерения.

Выводы

1. Использование баллонных катетеров с лекарственным покрытием сопровождается более высокой частотой технического успеха в боковой ветви бифуркации по сравнению с Provisional-стентированием (60% против 87,5%; $p=0,01$) и сопоставимой частотой технического успеха в главной ветви бифуркации (97,5% и 100%; $p=0,99$).

2. Степень поздней потери просвета после применения баллона с лекарственным покрытием меньше, чем при Provisional-стентировании как в главной ветви бифуркации ($0,41 \pm 0,33$ мм и $0,63 \pm 0,32$ мм; $p= 0,003$), так и в боковой ($0,51 \pm 0,22$ мм и $0,33 \pm 0,24$ мм; $p= 0,01$).

3. Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после применения баллона с лекарственным покрытием для лечения боковой ветви у пациентов с истинным бифуркационным поражением сопоставима с таковой при использовании Provisional-стентирования (7,5% и 17,5%; $p=0,19$).

4. У пациентов, которым выполняется чрескожное вмешательство по поводу истинного бифуркационного поражения сахарный диабет (ОШ: 10,9) и скорость клубочковой фильтрации (ОШ: 0,95) являются независимыми предикторами неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

5. У пациентов с истинным бифуркационным поражением, у которых применялся баллон с лекарственным покрытием для лечения боковой ветви отмечается более выраженное уменьшение клиники стенокардии напряжения по сравнению с Provisional-стентированием (свобода от стенокардии напряжения 30% и 10% ; $p 0,04$).

Практические рекомендации

1. У пациентов с истинным бифуркационным поражением коронарного русла баллоны с лекарственным покрытием рекомендованы для лечения боковой ветви после имплантации стента в главную ветвь.

2. Перед использованием баллона с лекарственным покрытием необходимо выполнение преддилатации непокрытым баллоном диаметром 1:1 и предворительной криссинг-дилатации некомплайнсными баллонами для достижения хороших отдаленных результатов.

3. Баллон с лекарственным покрытием для лечения боковой ветви бифуркации рекомендуется использовать во время криссинг-дилатации для предотвращения деформации стента в главной ветви.

4. В случае наличия остаточного стеноза более 30% или диссекции лимитирующей кровотоки необходимо рассмотреть переход на двухстентовую технику стентирования.

Список сокращений

- АКШ – аортокоронарное шунтирование
БВ – боковая ветвь
БП – бифуркационное поражение
БЛП – баллон с лекарственным покрытием
ГВ – главная ветвь
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
КСО – конечно-систолический объем
КДО – конечно-диастолический объем
КФК – креатинфосфокиназы
ЛКА – левая коронарная артерия
ОА – огибающая артерия
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
ПОТ – проксимальная оптимизация
ПКА – правая коронарная артерия
ПНА – передняя нисходящая артерия
ПНС – пристеночное напряжение сдвига
ППП – поздняя потеря просвета
СД – сахарный диабет
СЛП – стент с лекарственным покрытием
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ХБП – хроническая болезнь почек
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭхоКГ – эхокардиография
МАСЕ – неблагоприятные сердечно-сосудистые события

TIMI - Thrombolysis in Myocardial Infarction

Список литературы

1. Имаева А. Э., Туаева Е. М., Шальнова С. А. Киселева Н. В. Ишемическая болезнь сердца и факторы риска у населения пожилого возраста // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – V. 15(2). – P. 93–99.
2. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association // Circulation. – 2016. – V. 133. – P. 447-54.
3. Lassen JF, Burzotta F, Banning AP, et al. Percutaneous coronary intervention for the left main stem and other bifurcation lesions: 12th consensus document from the European Bifurcation Club // EuroIntervention. – 2018. – V. 13. – P. 1540–1553.
4. Hermiller JB, Applegate RJ, Baird C, et al. Clinical outcomes in real-world patients with bifurcation lesions receiving Xience V everolimus-eluting stents: Four-year results from the Xience V USA study // Catheter Cardiovasc Interv. – 2016. – V. 88(1). – P. 62–70.
5. Chen SL, Santoso T, Zhang JJ, et al. A randomized clinical study comparing double kissing crush with provisional stenting for treatment of coronary bifurcation lesions: results from the DKCRUSH-II (Double Kissing Crush versus Provisional Stenting Technique for Treatment of Coronary Bifurcation Lesions) trial // J Am Coll Cardiol. – 2011. – V. 57. – P. 914–920.
6. Burzotta F, Lassen JF, Lefèvre T, et al. Percutaneous Coronary Intervention For Bifurcation Coronary Lesions. The 15th Consensus Document from the European Bifurcation Club // EuroIntervention. – 2020. – EIJ-D-20-00169.
7. Giannoglou, G. D., Antoniadis, A. P., Koskinas, K. C., Chatzizisis, Y. S. Flow and atherosclerosis in coronary bifurcations // EuroIntervention. – 2010. – V. 6. – P. J16–J23.
8. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic Shear Stress and its Role in Atherosclerosis // JAMA. – 1999. – V. 282. – P. 2035-2042.
9. Nerem, R.M., Girard, P.R., 1990. Hemodynamic influences on vascular endothelial biology // Toxicol. Pathol. – 1990. – V. 18 (4). – P. 572–582.

10. Chien S, Li S, Shyy YJ. Effects of mechanical forces on signal transduction and gene expression in endothelial cells // *Hypertension*. – 1998. – V. 31. – 162 – 169.
11. Strackee J. *The physics of heart and circulation* / Strackee J, Westerhof N. – Bristol: Institute of Physics Publishing, 1993.
12. Rowan JO / *Physics and the circulation* / Rowan JO. – Bristol: Adam Hilger Ltd, 1981.
13. Katriasis, D., Kaiktsis, L., Chaniotis, A., Pantos, J., Efstathopoulos, E. P., & Marmarelis, V. Wall Shear Stress: Theoretical Considerations and Methods of Measurement // *Progress in Cardiovascular Diseases*. – 2007. – V. 49(5). – P. 307–329.
14. Milnor W / *Hemodynamics* / Milnor W. –Williams & Wilkins, 1982.
15. Nichols W, O'Rourke M: *McDonald's blood flow in arteries: Theoretical, experimental and clinical principles*. Hodder Arnold, 2005.
16. Resnick N, Yahav H, Shay-Salit A, et al. Fluid shear stress and the vascular endothelium: for better and for worse // *Prog Biophys Mol Biol*. –2003. – V. 81. – P. 177–199.
17. *ОСНОВЫ АНГИОЛОГИИ* / Р.Е. Калинин, А.С. Пшеников, И.А. Сучков, Р.В. Деев, Н.Д. Мжаванадзе. – Москва: ГЭОТАР-медиа, 2018.
18. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior // *J Am Coll Cardiol*. – 2007. – V. 49. – P. 2379-2393.
19. P.H. Stone, A.U. Coskun, Y. Yeghiazarians, et al. Prediction of sites of coronary atherosclerosis progression: in vivo profiling of endothelial shear stress, lumen, and outer vessel wall characteristics to predict vascular behavior // *Curr Opin Cardiol*. – 2003. – V. 18. – pp. 458-470.
20. M.A. Gimbrone Jr., J.N. Topper, T. Nagel, K.R. Anderson, G. Garcia-Cardena. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis. // *Ann N Y Acad Sci*. – 2000. – V 902. – pp. 230-239.

21. Cunningham, K., Gotlieb, A. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis // *Lab Invest.* – 2005. – V. 85. – P. 9–23.
22. Chiu JJ, Chen LJ, Chen CN, et al. A model for studying the effect of shear stress on interactions between vascular endothelial cells and smooth muscle cells // *J Biomech.* – 2004. – V. 37. – P. 531–539.
23. Lieu DK, Pappone PA, Barakat AI. Differential membrane potential and ion current responses to different types of shear stress in vascular endothelial cells // *Am J Physiol—Cell Physiol.* – 2004. – V. 286. – C1367–C1375.
24. Toggweiler S, Urbanek N, Schoenenberger AW, Erne P. Analysis of coronary bifurcations by intravascular ultrasound and virtual histology // *Atherosclerosis.* – 2010. – V. 212. – P. 524-527.
25. Svindland A. The localization of sudanophilic and fibrous plaques in the main left coronary bifurcation // *Atherosclerosis.* – 1983. – V. 48. – P. 139-145.
26. Grottum P, Svindland A, Walloe L. Localization of atherosclerotic lesions in the bifurcation of the main left coronary artery // *Atherosclerosis.* – 1983. – V. 47. – P. 55-62.
27. Fox B, James K, Morgan B, Seed A. Distribution of fatty and fibrous plaques in young human coronary arteries // *Atherosclerosis.* – 1982. – V. 41. – P. 337-347.
28. Oviedo C, Maehara A, Mintz GS, et al. Intravascular ultrasound classification of plaque distribution in left main coronary artery bifurcations: where is the plaque really located? // *Circ Cardiovasc Interv.* – 2010. – V. 3. – P. 105-112.
29. Colombo A, Al-Lamee R. Bifurcation lesions: an inside view // *Circ Cardiovasc Interv.* – 2010. – V. 3. – P. 94-96.
30. Chatzizisis YS, Jonas M, Coskun AU, et al. Prediction of the localization of high-risk coronary atherosclerotic plaques on the basis of low endothelial shear stress: An intravascular ultrasound and histopathology natural history study // *Circulation.* – 2008. – V. 117. – P. 993-1002.
31. Vander GiessenAG, WentzelJJ, MeijboomWB, et al. Plaque and shear stress distribution in human coronary bifurcations: a multislice computed tomography

study // *EuroIntervention*. – 2009. – V. 4. – P. 654-661.

32. Koskinas KC, Feldman CL, Chatzizisis YS, et al. Natural history of experimental coronary atherosclerosis and vascular remodeling in relation to endothelial shear stress: a serial, in vivo intravascular ultra- sound study // *Circulation*. – 2010. – V. 121. – P. 2092-2101.

33. Chatzizisis YS, Giannoglou GD. Pulsatile flow: a critical modulator of the natural history of atherosclerosis // *Med Hypotheses*. – 2006. – V. 67. – P. 338-340.

34. Cheng C, Tempel D, van Haperen R, et al. Atherosclerotic lesion size and vulnerability are determined by patterns of fluid shear stress // *Circulation*. – 2006. – V. 113. – P. 2744-2753.

35. Van der Heiden K, Gijzen FJH, Narracott A, et al. The effects of stenting on shear stress: relevance to endothelial injury and repair // *Cardiovasc Res*. – 2013. – V. 99(2). – P. 269–275.

36. Antoniadis AP, Giannopoulos AA, Wentzel JJ, et al. Impact of local flow haemodynamics on atherosclerosis in coronary artery bifurcations // *EuroIntervention*. – 2015. – 11 (Suppl V). – V18–V22.

37. Richter Y, Groothuis A, Seifert P, et al. Dynamic flow alterations dictate leukocyte adhesion and response to endovascular interventions // *J Clin Invest*. – 2004. – V. 113(11). – P. 1607–1614.

38. Yazdani SK, Nakano M, Otsuka F, et al. Atheroma and coronary bifurcations: before and after stenting // *EuroIntervention*. – 2010. – V. 6 Suppl J. – J24–J30.

39. Burzotta F, Talarico GP, Trani C, et al. Frequency-domain optical coherence tomography findings in patients with bifurcated lesions undergoing provisional stenting // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. – 2014. – V. 15(5). – P. 547–555.

40. Koskinas KC, Chatzizisis YS, Antoniadis AP, et al. Role of endothelial shear stress in stent restenosis and thrombosis: pathophysiologic mechanisms and implications for clinical translation // *J Am Coll Cardiol*. – 2012. – V. 59(15). – P. 1337–1349.

41. Williams AR, Koo BK, Gunder T, et al. Local hemodynamic changes caused by main branch stent implantation and subsequent virtual side branch balloon angioplasty in a representative coronary bifurcation // *J Appl Physiol.* – 2010. – V. 109(2). – P. 532–540.
42. Sgueglia GA, Chevalier B. Kissing balloon inflation in percutaneous coronary interventions // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2012. – V. 5(8). – P. 803–811.
43. Burzotta F, Trani C. In bifurcation PCI, as in everyday life, the consequences of kissing may not always be the same // *EuroIntervention.* – 2016. – V. 11(11). – e1209–e1213.
44. Olivier Darremont, Jean Leymarie, Thierry Lefevre, et al. Technical aspects of the provisional side branch stenting strategy // *EuroIntervention.* – 2015. – V. 11. – V86-V90.
45. Brindise MC, Chiastra C, Burzotta F, et al. Hemodynamics of Stent Implantation Procedures in Coronary Bifurcations: An In Vitro Study // *Ann Biomed Eng.* – 2017. – V. 45(3). – P. 542–553.
46. Katritsis DG, Theodorakakos A, Pantos I, et al. Flow patterns at stented coronary bifurcations: computational fluid dynamics analysis // *Circ Cardiovasc Interv.* – 2012. – V. 5(4). – P. 530–539.
47. Medina A, Suárez de Lezo J, Pan M. A new classification of coronary bifurcation lesions // *Rev Esp Cardiol.* – 2006. – V. 59. – P. 183.
48. Park TK, Park YH, Song YB, et al. Long-term clinical outcomes of true and non-true bifurcation lesions according to Medina classification—results From the COBIS (COronary BIfurcation Stent) II Registry // *Circ J.* – 2015. – V. 79. – P. 1954–1962.
49. Chen X, Zhang D, Yin D, Li J, et al. Can ‘true bifurcation lesion’ actually be regarded as an independent risk factor of acute side branch occlusion after main vessel stenting?: A retrospective analysis of 1,200 consecutive bifurcation lesions in a single center // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2016. – V. 87 (Suppl 1). – P. 554–563.
50. Chen SL, Sheiban I, Xu B, et al. Impact of the complexity of bifurcation lesions treated with drug-eluting stents: the DEFINITION study (definitions and impact

of complex bifurcation lesions on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention using drug-eluting stents // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2014. – V. 7(11). – P. 1266–76.

51. Banning AP, Lassen JF, Burzotta F, et al. Percutaneous coronary intervention for obstructive bifurcation lesions: the 14th consensus document from the European Bifurcation Club // *EuroIntervention.* – 2019. – V. 15(1). – P. 90–8.

52. Nairooz R, Saad M, Elgendy IY, et al. Long-term outcomes of provisional stenting compared with a two-stent strategy for bifurcation lesions: a meta-analysis of randomised trials // *Heart.* – 2017. – V. 103(18). – P. 1427- 1434.

53. Kumsars I, Holm NR, Niemelä M, et al. Randomised comparison of provisional side branch stenting versus a two-stent strategy for treatment of true coronary bifurcation lesions involving a large side branch: the Nordic-Baltic Bifurcation Study IV // *Open Heart.* – 2020. – V. 7(1). – e000947.

54. Behan MW, Holm NR, de Belder AJ, et al. coronary bifurcation lesions treated with simple or complex stenting: 5-year survival from patient-level pooled analysis of the nordic bifurcation study and the British bifurcation coronary study // *Eur Heart J.* – 2016. – V. 37. – P. 1923–8.

55. Ford TJ, McCartney P, Corcoran D, et al. Single- Versus 2-Stent Strategies for Coronary Bifurcation Lesions: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials With Long-Term Follow-up // *J Am Heart Assoc.* – 2018. – V. 7(11). – e008730.

56. Kim YH, Lee JH, Roh JH, et al. Randomized Comparisons Between Different Stenting Approaches for Bifurcation Coronary Lesions With or Without Side Branch Stenosis // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2015. – V. 8(4). – P. 550-560.

57. Hildick-Smith D, Behan MW, Lassen JF, et al. The EBC TWO Study (European Bifurcation Coronary TWO): A Randomized Comparison of Provisional T-Stenting Versus a Systematic 2 Stent Culotte Strategy in Large Caliber True Bifurcations // *Circ Cardiovasc Interv.* – 2016. – V. 9(9). – e003643.

58. Pan M, Gwon HC. The story of side branch predilatation before provisional stenting // *EuroIntervention.* – 2015. – V. 11 Suppl. – V78-V80.

59. Darremont Albiero R, Mortier P, Louvard Y. Technical aspects of the provisional side branch stenting strategy // *EuroIntervention*. – 2015. – V. 11 Suppl. – V86–90.
60. Yang JH, Lee JM, Park TK, et al. The proximal optimization technique improves clinical outcomes when treated without kissing ballooning in patients with a bifurcation lesion // *Korean Circulation Journal*. 2019. – V. 49(6). – P. 485.
61. Koo BK, Kang HJ, Youn TJ, et al. Physiologic assessment of jailed side branch lesions using fractional flow reserve // *J Am Coll Cardiol*. – 2005. – V. 46. – P. 633–7.
62. Chevalier B, Glatt B, Royer T, Guyon P. Placement of coronary stents in bifurcation lesions by the “culotte” technique // *Am J Cardiol*. – 1998. – V. 82. – P. 943–9.
63. Colombo A, Moses JW, Morice MC, et al. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions // *Circulation*. – 2004. – V. 109. – P. 1244–9.
64. Zhang JJ, Chen SL. Classic crush and DK crush stenting techniques // *EuroIntervention*. – 2015. – V. 11 Suppl. – V102–5.
65. Rab T, Sheiban I, Louvard Y, Sawaya FJ, Zhang JJ, Chen SL. Current Interventions for the Left Main Bifurcation // *JACC Cardiovasc Interv*. – 2017. – V. 10. – P. 849-865.
66. Chen SL, Zhang JJ, Ye F, et al. Study comparing the double kissing (DK) crush with classical crush for the treatment of coronary bifurcation lesions: the DKCRUSH-1 Bifurcation Study with drug-eluting stents // *Eur J Clin Invest*. – 2008. – V. 38. – P. 361-71.
67. Burzotta F, Gwon HC, Hahn JY, et al. Modified-T stenting of intentional protrusion of the side-branch stent within the main vessel stent to ensure ostial coverage and facilitate final kissing balloon: the T-stenting and small protrusion technique (TAP-stenting). Report of bench stenting and first clinical Italian-Korean two-centre experience // *Cathet Cardiovasc Diagn*. – 2007. – V. 70. – P. 75–82.

68. Stankovic G, Darremont O, Ferenc M, et al. Percutaneous coronary intervention for bifurcation lesions: 2008 consensus document from the fourth meeting of the European Bifurcation Club // *EuroIntervention*. – 2009. – V. 5. – P. 39-49.
69. Burzotta F, De Vita M, Sgueglia G, et al. How to solve difficult side branch access? // *EuroIntervention*. – 2010. – V. 6 Suppl. – J72-80.
70. Erglis A, Kumsars I, Niemelä M et al. Randomized comparison of coronary bifurcation stenting with the crush versus the culotte technique using sirolimus eluting stents: the Nordic stent technique study // *Circ Cardiovasc Interv*. – 2009. – V. 2. – P. 27-34.
71. Kervinen K, Niemelä M, Romppanen H; Nordic PCI Study Group. Clinical outcome after crush versus culotte stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic Stent Technique Study 36-month follow-up results // *JACC Cardiovasc Interv*. – 2013. – V. 6. – P. 1160-5.
72. Mirosław Ferenc, Michael Gick, Thomas Comberg, et al. Culotte stenting vs. TAP stenting for treatment of de-novo coronary bifurcation lesions with the need for side-branch stenting: the Bifurcations Bad Krozingen (BBK) II angiographic trial // *European Heart Journal*. – 2016. – V. 37. – P. 3399–3405.
73. Chen SL, Xu B, Han YL, et al. Comparison of double kissing crush versus culotte stenting for un-protected distal left main bifurcation lesions: results from a multicenter, randomized, prospective DKCRUSH-III study // *J Am Coll Cardiol*. – 2013. – V. 61. – P. 1482–8.
74. Al Rashdan I, Amin H. Carina modification T stenting, a new bifurcation stenting technique: clinical and angiographic data from the first 156 consecutive patients // *Catheter Cardiovasc Interv*. – 2009. – V. 74. – P. 683-90.
75. Chen SL, Santoso T, Zhang JJ, et al. A randomized clinical study comparing double kissing crush with provisional stenting for treatment of coronary bifurcation lesions: results from the DKCRUSH-II (Double Kissing Crush versus Provisional Stenting Technique for Treatment of Coronary Bifurcation Lesions) trial // *J Am Coll Cardiol*. – 2011. – V. 57. – P. 914–20.

76. Xiang Chen, Xiaobo Li Jun-Jie Zhang et al. 3-Year Outcomes of the DKCRUSH-V Trial Comparing DK Crush With Provisional Stenting for Left Main Bifurcation Lesions // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2019. – V. 19(14). – P. 1927-1937.
77. Koller P. Bifurcation stenosis / P. Koller, R. Safian // *The new manual of interventional cardiology* / M. Freed, C. Grines, R. D. Safian. — 1996. — P. 233–246.
78. M. Maeng, N.R. Holm, A. Erglis, I. Kumsars, et al. For the Nordic-Baltic Percutaneous Coronary Intervention Study Group, Long-term results after simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: Nordic Bifurcation Study 5-year follow-up results // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – V. 62. – P. 30–34.
79. X.-F. Gao, Y.-J. Zhang, N.-L. Tian, et al. Stenting strategy for coronary artery bifurcation with drug-eluting stents: a meta-analysis of nine randomised trials and systematic review // *EuroIntervention.* – 2014. – V. 10. – P. 561–569.
80. Brar SS et al. Bifurcation stenting with drug-eluting stents: a systematic review and meta-analysis of randomised trials // *EuroIntervention.* – 2009. – V. 5(4). – P. 475-84
81. T.K. Steigen, M. Maeng, R. Wiseth, A., et al. Randomized study on simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic bifurcation study // *Circulation.* – 2006. – V. 114. – P. 1955–1961.
82. Deepak L. Bhatt. *Cardiovascular intervention : a companion to Braunwald's heart disease* / edited by Douglas L. Mann, Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow, Eugene Braunwald. 10th edition. 2016, 217-219.
83. Vaquerizo B., Arzamendi A., Cuscullida J.C., Penaranda A.S. Update on drug-eluting ballons for percutaneous coronary interventions // *EMJ Int. Cardiol.* – 2013. – V. 1. – P. 80–90.
84. Posa A., Nyolczas N., Hemetsberger R. et al. Optimization of Drug-Eluting Balloon use for safety and efficacy: Evaluation of the 2nd generation paclitaxel-eluting DIOR-balloon in porcine coronary arteries // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* – 2010. – V. 76. – P. 395–403.
85. Tanaka, A., Latib, A., Jabbour, R. J., et al. Impact of Angiographic Result After Predilatation on Outcome After Drug-Coated Balloon Treatment of In-Stent

Coronary Restenosis // *The American Journal of Cardiology*. – 2016. – 118(10). – P. 1460–1465.

86. Ulrich Speck, Nicola Stolzenburg, Daniel Peters, Bruno Scheller. How Does a Drug-Coated Balloon Work? Overview of Coating Techniques and Their Impact // *J Cardiovasc Surg (Torino)*. – 2016. – V. 57(1). – P. 3-11.

87. Auréline Boitet, Stanislas Grassin-Delyle, Liliane Louedec, et al. An Experimental Study of Paclitaxel Embolisation During Drug Coated Balloon Angioplasty // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2019. – V. 57(4). – P. 578-586.

88. D. Giacoppo, F. Alfonso, B. Xu, et al. Paclitaxel-coated balloon angioplasty vs. drug-eluting stenting for the treatment of coronary in-stent restenosis: a comprehensive, collaborative, individual patient data meta-analysis of 10 randomized clinical trials (DAEDALUS study) // *Eur Heart J*. – 2020. – V. 41(38). – P. 3715-3728.

89. Scheller B., Hehrlein C., Bocksch W. et al. Treatment of Coronary In-stent Restenosis with a Paclitaxel-Coated Balloon Catheter // *N. Engl. J. Med*. – 2006. – V. 355. – P. 2113–2124.

90. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Cardenas A, et al. A randomized comparison of drug-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with bare-metal stent-in-stent restenosis: The RIBS V Clinical Trial (Restenosis Intra-stent of Bare Metal Stents: Paclitaxel-eluting balloon vs. everolimus-eluting stent) // *J Am Coll Cardiol*. – 2014. – V. 63. – P. 1378–1386.

91. Fernando Alfonso, María Jose Pérez-Vizcayno, Alberto Cárdenas, et al. A prospective randomized trial of drug-eluting balloons versus everolimus-eluting stents in patients with in-stent restenosis of drug-eluting stents: The RIBS IV Randomized Clinical Trial // *J Am Coll Cardiol*. – 2015. – V. 66. – P. 23–33.

92. Byrne RA, Neumann FJ, Mehilli J, et al. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): A randomised, open-label trial // *Lancet*. – 2013. – V. 381. – P. 461–467.

93. Raban V Jeger, Ahmed Farah, Marc-Alexander Ohlow, Norman Mangner, et al. Drug-coated Balloons for Small Coronary Artery Disease (BASKET-SMALL 2): An Open-Label Randomised Non-Inferiority Trial. – 2018. – V. 392. – P. 849-856.
94. Vos NS, Fagel ND, Amoroso G, et al. Paclitaxel-Coated Balloon Angioplasty Versus Drug-Eluting Stent in Acute Myocardial Infarction: The REVELATION Randomized Trial // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2019. – V. 12(17). – P. 1691-1699.
95. Elgendy IY, Gad MM, Elgendy AY, et al. Clinical and Angiographic Outcomes With Drug-Coated Balloons for De Novo Coronary Lesions: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials // *J Am Heart Assoc.* – 2020. – V. 9(10). – e016224.
96. Mathey DG, Wendig I, Boxberger M, et al. Treatment of bifurcation lesions with a drug-eluting balloon: the PEPCAD V (Paclitaxel Eluting PTCA Balloon in Coronary Artery Disease) trial // *EuroIntervention.* – 2011. – V. 7. – P. 61-65.
97. Sgueglia GA, Todaro D, Bisciglia A, et al. Kissing inflation is feasible with all second-generation drug-eluting balloons // *Cardiovasc Revasc Med.* – 2011. – V. 12(5). – P. 280-5.
98. Stella PR, Belkacemi A, Dubois C, et al. A multicenter randomized comparison of drug-eluting balloon plus bare-metal stent versus bare-metal stent versus drug-eluting stent in bifurcation lesions treated with a single-stenting technique: six-month angiographic and 12-month clinical results of the drug-eluting balloon in bifurcations trial // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2012. – V. 80(7). – P. 1138-46.
99. López Mínguez JR, Nogales Asensio JM, Doncel Vecino LJ, et al. A prospective randomised study of the paclitaxel-coated balloon catheter in bifurcated coronary lesions (BABILON trial): 24-month clinical and angiographic results // *EuroIntervention.* – 2014. – V. 10(1). – P. 50-7.
100. Schulz A, Hauschild T, Kleber FX. Treatment of coronary de novo bifurcation lesions with DCB only strategy // *Clin Res Cardiol.* – 2014. – V. 103(6). – P. 451-6.

101. Berland J, Lefèvre T, Brenot P, et al. DANUBIO - a new drug-eluting balloon for the treatment of side branches in bifurcation lesions: six-month angiographic follow-up results of the DEBSIDE trial // *EuroIntervention*. – 2015. – V. 11(8). – P. 868-76.
102. Iannopollo G, Giannini F, Ponticelli F, et al. Percutaneous Coronary Intervention With the Agent Paclitaxel-Coated Balloon: A Real-World Multicenter Experience // *J Invasive Cardiol*. – 2020. – V. 32(3). – P. 117-122.
103. Morice MC, Colombo A, Meier B, et al. Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial // *JAMA*. – 2006. – V. 295(8). – P. 895-904.
104. Windecker S, Remondino A, Eberli FR, et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization // *N Engl J Med*. – 2005. – V. 353(7). – P. 653-662.
105. Wessely R, Schömig A, Kastrati A. Sirolimus and Paclitaxel on polymer-based drug-eluting stents: similar but different // *J Am Coll Cardiol*. – 2006. – V. 47(4). – P. 708-714.
106. Cortese B, di Palma G, Latini RA, et al. Immediate and short-term performance of a novel sirolimus-coated balloon during complex percutaneous coronary interventions. The FAtebenefratelli SIrolimus COated-balloon (FASICO) registry // *Cardiovasc Revasc Med*. – 2017. – V. 18(7). – P. 487-491.
107. El-Mokdad R, di Palma G, Cortese B. Long-term follow-up after sirolimus-coated balloon use for coronary artery disease. Final results of the Nanolutè study. Published online ahead of print, 2020 Mar 19. // *Catheter Cardiovasc Interv*. – 2020. – V. 96(5). – E496-E500.
108. Sawaya FJ, Lefèvre T, Chevalier B, Garot P, Hovasse T, Morice MC, Rab T, Louvard Y. Contemporary Approach to Coronary Bifurcation Lesion Treatment // *JACC Cardiovasc Interv*. – 2016 Sep. – V. 26;9(18). – P. 1861-78.
109. Jang WJ, Ahn SG, Song YB, Choi SH, Chun WJ, Oh JH, Cho SW, Kim BS, Yoon JH, Koo BK, Yu CW, Jang YS, Tahk SJ, Kim HS, Gwon HC, Lee SY, Hahn JY. Benefit of Prolonged Dual Antiplatelet Therapy After Implantation of Drug-Eluting

Stent for Coronary Bifurcation Lesions: Results From the Coronary Bifurcation Stenting Registry II // *Circ Cardiovasc Interv.* – 2018 Jul. – V. 11(7). – e005849.

110. Afari EM, Granada JF. Mechanisms of Action in Drug- Coated Balloons // *Endovascular Today.* – 2012. – V. 11:(8). – P. 53-58.

111. Jim MH, Lee MK, Fung RC, Chan AK, Chan KT, Yiu KH. Six month angiographic result of supplementary paclitaxel-eluting balloon deployment to treat side branch ostium narrowing (SARPEDON) // *Int J Cardiol.* – 2015. – V. 187. – P. 594-7.

112. Kleber FX, Rittger H, Ludwig J, et al. Drug eluting balloons as stand alone procedure for coronary bifurcational lesions: results of the randomized multicenter PEPCAD-BIF trial // *Clin Res Cardiol.* – 2016. – V. 105(7). – P. 613-621.

113. Jing QM, Zhao X, Han YL, et al. A drug-eluting Balloon for the treatment of coronary bifurcation lesions in the side branch: a prospective multicenter randomized (BEYOND) clinical trial in China // *Chin Med J (Engl).* – 2020. – V. 133(8). – P. 899-908.

114. Казарян А. Г. Стентирование коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.26 / А. Г. Казарян. — М., 2010. — 86 с.

115. Шустов С. Б. Атеросклероз при сахарном диабете / С. Б. Шустов // *Ишемическая болезнь сердца : современные аспекты клиники, диагностики, лечения, профилактики, медицинской реабилитации, экспертизы* / Н. Н. Крюков, Е. Н. Николаевский, В. П. Поляков. — Самара, 2010. — С. 75-78.

116. Lee CH, Choi SW, Jun SW, et al. Clinical impact of diabetes mellitus on 2-year clinical outcomes following PCI with second-generation drug-eluting stents; Landmark analysis findings from patient registry: Pooled analysis of the Korean multicenter drug-eluting stent registry // *PLoS One.* – 2020. – V. 15(6). – P. e0234362.

117. Yamawaki M, Terashita D, Takahashi H, et al. Impact of Diabetes Mellitus on Intravascular Ultrasound-Guided Provisional Stenting in Coronary Bifurcation Lesions J-REVERSE Sub-Study // *J Interv Cardiol.* – 2016. – V. 29(6). – P. 576-587.

118. Latif F, Kleiman NS, Cohen DJ, et al. In-hospital and 1-year outcomes among percutaneous coronary intervention patients with chronic kidney disease in the

era of drug-eluting stents: a report from the EVENT (Evaluation of Drug Eluting Stents and Ischemic Events) registry // JACC Cardiovasc Interv. - 2009. – V.2. – P. 37-45.

119. Saltzman AJ, Stone GW, Claessen BE, et al. Long-term impact of chronic kidney disease in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) trial //JACC Cardiovasc Interv. – 2011. – V. 4. – P. 1011-1019.

120. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study // Lancet. - 2012. – V. 380. - P. 807-814.

121. Naganuma, T., Tsujita, K., Mitomo, S, et al. Impact of Chronic Kidney Disease on Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention for Chronic Total Occlusions (from the Japanese Multicenter Registry) // The American Journal of Cardiology. -2018. – V. 121(12). – P. 1519–1523.

122. Kim SM, Tripathy DR, Park SW, et al. Impact of Chronic Kidney Disease on Clinical Outcomes in Diabetic Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention in the Era of Newer-Generation Drug-Eluting Stents // Korean Circ J. – 2017. – V. 47(2). – P. 222-230.