

Редакционная статья

© Е.З. Голухова, 2017

УДК 616-07:614.2:61

Е.З. Голухова

ОТ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ К ИННОВАЦИОННЫМ ТЕХНОЛОГИЯМ

ФГБУ «Национальный научно-практический центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) Минздрава России, Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Голухова Елена Зеликовна, доктор мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий отделением, заместитель главного редактора журнала, orcid.org/0000-0002-6252-0322

В статье рассматриваются современные аспекты антикоагулянтной терапии у женщин в период беременности, а именно разные варианты назначения варфарина, низкомолекулярных гепаринов и их комбинации. Также освещены актуальные вопросы продолжительности антитромботической терапии при разных клинических сценариях, в основу которых положены результаты исследований, опубликованные в 2016–2017 гг. Финальная часть статьи посвящена разнообразным инновациям в медицине и, в частности, в кардиологии, таким как искусственный интеллект, современные методы коррекции генома при генетических заболеваниях, 3D-принтинг и т. д.

Ключевые слова: антикоагулянтная терапия у беременных; двойная антитромботическая терапия; инновации в медицине; 3D-принтинг.

Для цитирования: Голухова Е.З. От клинических исследований к инновационным технологиям. *Креативная кардиология*. 2017; 11 (3): 192–201. DOI: 10.24022/1997-3187-2017-11-3-192-201

Для корреспонденции: Голухова Елена Зеликовна, e-mail: egolukhova@yahoo.com

Е.З. Golukhova

FROM CLINICAL TRIALS TO INNOVATIVE TECHNIQUES

Bakoulev National Scientific and Practical Center for Cardiovascular Surgery of Ministry of Health of the Russian Federation, Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Golukhova Elena Zelikovna, Dr Med. Sc., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department, Deputy Chief Editor of the Journal, orcid.org/0000-0002-6252-0322

Modern aspects of anticoagulation therapy in women across pregnancy are considered in the article, specifically – different variants of warfarin or low-molecular weight heparins administration and its combination. Also actual problems of antithrombotic therapy duration at different clinical situations are clarified, based on trials results, published at 2016–2017. The final part of the article is dedicated to varied innovations in medicine, and in particular in cardiology, such as: artificial intellect, modern methods of genome correction at genetic diseases, 3D-printing etc.

Keywords: anticoagulation during pregnancy; double antithrombotic therapy; innovation in medicine; 3D-printing.

For citation: Golukhova E.Z. From clinical trials to innovative techniques. *Kreativnaya Kardiologiya (Creative Cardiology)*. 2017; 11 (3): 192–201 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2017-11-3-192-201.

For correspondence: Golukhova Elena Zelikovna, e-mail: egolukhova@yahoo.com

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Received August 16, 2017
Accepted August 24, 2017

Начать обзор современных публикаций я хочу с полезной работы R. D'Souza et al., посвященной систематическому анализу исследований антикоагулянтной терапии у беременных с механическими протезами клапанов сердца [1]. Углубившись в чтение, я не нашла драматических изменений в существующей тактике лечения. Авторы подробно и «добродно» рассматривают три тактических подхода в данной очень непростой группе больных: назначение антагонистов витамина К (VKA) на весь период беременности, гепарин на весь период беременности или последовательное использование гепарина в I триместре и VKA – во II и III триместрах. Последний вариант, как это хорошо известно, рекомендован и наиболее часто используется в клинической практике. В качестве возможных исходов мониторировали материнскую смертность и тромбоемболические осложнения (ТЭО), а также возможные осложнения со стороны плода – число живорожденных и антикоагулянт-ассоциированных нарушений плода (эмбриопатии – между 6-й и 9-й неделями и фетопатии – в более поздние сроки гестации). В качестве вторичных точек анализировали число материнских кровотечений, сердечно-сосудистые осложнения (аритмии, сердечная недостаточность, нетромботическая дисфункция протеза), побочные эффекты (гепарин-индуцируемая тромбоцитопения), интракраниальные гематомы плода, недоношенность, гипотрофию плода, выкидыши, внутриутробную гибель плода, «застывшую» беременность. Первоначально авторы проанализировали 1786 публикаций по данной проблеме, в количественный метаанализ были включены 46. Использование VKA с достижением целевых значений международного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2,5–3,5 было связано с самыми низкими показателями материнской смертности и ТЭО (за ними следовали режимы последовательного назначения гепарина и VKA, а затем и низкомолекулярных гепаринов (НМГ). Назначение

НМГ на период беременности ассоциировалось с самым высоким процентом живорожденности (на втором месте оказались режимы последовательного назначения, а затем VKA) и низкой частотой эмбрио- и фетопатий. Антикоагулянт-ассоциированные эмбриопатии и фетопатии наблюдались примерно в 2% случаев при назначении VKA на весь период беременности. Хотя эмбриопатии были элиминированы при последовательном назначении гепарина и VKA, их различные варианты развились у 1,4% плодов. Самые высокие показатели материнских осложнений и нарушений со стороны плода наблюдались при назначении нефракционированного гепарина на весь период беременности. Авторы отмечают также, что при назначении VKA в I триместре беременности осложнения плода реже наблюдаются при поддерживающей дозе антикоагулянта менее 5 мг (хотя число таких наблюдений недостаточно для каких-либо заключений и рекомендаций – около 312 беременностей). Следует также оговориться, что наступление беременности может влиять на оптимальные для поддержания МНО дозы антикоагулянта. В целом показатели материнской смертности, ТЭО и живорожденности были выше при последовательном варианте лечения по сравнению с изолированным назначением VKA или использованием НМГ; небольшой опыт использования последнего также не позволяет сделать однозначных заключений, хотя представляется весьма привлекательным. Последовательное назначение препаратов ассоциировалось также со снижением числа случаев гипотрофии плода, недоношенных и невынашиваний, однако не следует забывать и о частоте фетопатий II и III триместров беременности – около 1,4%.

Из интересных и полезных для клинической практики исследований приведем результаты планируемого для публикации в JACC *ADAPT-DES* – «Оценки двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) при имплантации стентов с лекарственным

покрытием» («Assessment of Dual Antiplatelet Therapy with Drug-Eluting Stents»). Напомним, что исследование является проспективным многоцентровым регистром, цель которого – установить связь между высокой реактивностью тромбоцитов (high platelet reactivity – HPR) и последующими ишемическими событиями и кровотечениями у больных, получающих ДАТТ после стентирования с использованием стентов с покрытием 2-го поколения. Основная часть пациентов, включенных в исследование, относились к группе высокого риска – имели многососудистое поражение коронарных артерий, сахарный диабет, предшествующие инфаркты; более чем в половине случаев причиной выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) явилось развитие острого коронарного синдрома (ОКС). Как известно, современные рекомендации сводятся к назначению в группе низкого риска кровотечений ДАТТ сроком от 6 мес до 1 года после процедуры стентирования с последующей монотерапией аспирином. Использование стентов с лекарственным покрытием 2-го поколения снижает число ранних и поздних тромбозов, однако их риск и последствия представляют серьезнейшую проблему. Насколько целесообразно пролонгировать ДАТТ? Значима ли так называемая аспиринорезистентность (реактивность тромбоцитов aspirin reaction units (ARU) более 550 единиц), особенно в тех случаях, когда аспирин назначают в виде монотерапии? Является ли высокая остаточная реактивность тромбоцитов после назначения клопидогрела существенным фактором риска тромбоза стентов (ТС) и неблагоприятных ишемических событий в отдаленные сроки (более 1 года) после стентирования? Следует ли мониторировать данный показатель, имея в виду переменный ответ на прием клопидогрела (К), опосредованный клиническими и генетическими факторами? На эти вопросы и отвечает данное исследование. В предыдущих публикациях G. Stone et al. (2013 г.)

уже сообщали о годовых результатах ADAPT-DES [2]. Авторы, проанализировав данные 8582 пациентов из 9 центров Америки и Германии, показали, что высокая резидуальная реактивность тромбоцитов (P2Y12 reaction units (PRU) более 208) при назначении клопидогрела была значимо ассоциирована с развитием тромбоза стента, ишемических событий и обратно коррелировала с развитием кровотечений после ЧКВ. Сохраняются ли указанные закономерности во временном интервале 1–2 года после стентирования, когда многие пациенты остаются на указанной терапии?

В исследовании ADAPT-DES двойную АТТ в течение 2 лет после процедуры получали больные, имеющие высокие риски – сахарный диабет, гиперлипидемию, предшествующую кардиальную патологию. Выбор тактики – пролонгирование ДАТТ или монотерапии через 1 год после ЧКВ – полностью зависел от решения лечащего врача. Как следует из представленных авторами данных двухлетнего наблюдения за пациентами, получающими ДАТТ, высокая резистентность к аспирину наблюдалась достаточно редко – не более 6% случаев, при этом средние значения ARU значительно не отличались в группах больных с развитием тромбоза стента и без такового. Что стоит за этим феноменом? Означает ли он, что тромбоксан – опосредованный путь активации тромбоцитов – не влияет существенно на риски развития ТС или данный достаточно редкий «лабораторный» феномен аспиринорезистентности мультиплицируется низкой частотой ТС и его истинное значение ускользает от исследователя – остается предметом дальнейших исследований. *Частота развития тромбоза стента у больных, получавших в период 1–2-го года после ЧКВ монотерапию аспирином, была достаточно низкой, – 0,3%, и ни одно из подобных осложнений не развилось при высокой тромбоцитарной реактивности к аспирину.*

В отличие от приведенных данных, высокие показатели HPR (high-platelet

reactivity — высокая реактивность тромбоцитов) на фоне приема клопидогрела существенно чаще наблюдались в общей когорте больных и к концу двухлетнего периода наблюдения были значимо выше у пациентов, имеющих осложненное течение. Высокие показатели HPR при приеме клопидогрела в течение 2 лет ДАТТ после ЧКВ были значимо связаны с развитием тромбоза стента, острого инфаркта миокарда (ОИМ) и больших ишемических событий и обратно связаны с развитием клинически значимых кровотечений; показатели общей летальности имели пограничное значение.

Обе когорты больных (принимающих ДАТТ и получающих только аспирин) существенно различались по клиническим показателям и профилю риска. При анализе неблагоприятных событий, возникших в период от 1 года до 2 лет, оказалось, что они крайне редки у больных без осложнений на 1-м году наблюдения и не зависят от исходно высокой HPR; большинство неблагоприятных событий, случившихся за 2 года наблюдения, произошли в течение 1-го года после ЧКВ и не зависели от HPR. Важным обстоятельством является низкая частота тромбоза стентов 2-го поколения в отдаленные сроки (1–2 года после процедуры) — 0,23–0,32%, что подтверждается данными других исследований (PARIS, TWENTE и других).

В настоящее время оптимальная продолжительность ДАТТ остается предметом дискуссий; поводом является хорошо известная аксиома о сыре и мышеловке: ценой снижения частоты ТС и повторных инфарктов является повышенный риск кровотечений. При использовании стентов 1-го поколения пролонгированная ДАТТ снижала частоту поздних ТС примерно на 1,4%, а при использовании стентов 2-го поколения — на 0,4%. Отметим интересную деталь — около 55% случаев успеха приходилось на предотвращение развития новых ОИМ, и пациенты с ОКС более всего выигрывали от данной тактики.

Анализируемое исследование важно не только с «утилитарных» позиций длительности ДАТТ, но и проливает свет на особенности, закономерности и динамику тромбоцитарного ответа при назначении клопидогрела. Так, авторы показали, что уровень реактивности тромбоцитов, измеренный после процедуры ЧКВ, не влияет на поздние клинические исходы — между 1-м и 2-м годами наблюдения. Между тем этот показатель лабораторной чувствительности весьма изменчив и зависит от ряда клинических факторов, таких как сахарный диабет, курение и ряд других; в целом, по мнению авторов, он имеет низкую положительную прогностическую ценность и потому относится к III классу рекомендаций, то есть не показан для рутинного клинического использования. Важная особенность, выявленная авторами, — повышение значимости ассоциации HPR и общей смертности в отдаленные сроки наблюдения, с расширением «временных горизонтов», — возможно, отражает «системные эффекты» ДАТТ (баланс ишемических событий и кровотечений). В качестве финальных аккордов авторы приводят мысль о том, что выделение пациентов с высоким резидуальным риском, предусматривающим наличие сложной кардиальной и экстракардиальной патологии, делает весьма перспективным создание специальной системы стратификации риска, позволяющей более уверенно выбирать режимы ДАТТ; в группе высокого риска лабораторное определение чувствительности к клопидогрелу может быть хорошим подспорьем (см. таблицу).

Оставим на время более «практические» исследования и переключимся на «высокое», сразу оговорившись, что не являемся ни экспертами, ни даже специалистами в приведенных разделах. Однако они заслуживают самого большого внимания и отражают, по-видимому, тенденции развития медицинской науки в целом.

Известнейший американский кардиолог и основоположник трансляционной

Реактивность тромбоцитов и последующие ишемические события у больных на ДАТТ в отдаленные сроки после ЧКВ [3] (модифицировано)

Параметр	Ишемические события ко 2-му году наблюдения в общей когорте больных				Ишемические события между 1-м и 2-м годами наблюдения у больных на ДАТТ, не имеющих ишемических осложнений в течение 1-го года наблюдения				
	PRU ≥ 208	PRU ≤ 208	Скорректированное ОР* (95% ДИ)	p	PRU ≥ 208	PRU ≤ 208	p	Скорректированное ОР* (95% ДИ)	p
ТС (определенный/возможный), %	1,5	0,8	1,87	0,007	0,3	0,1	0,27	4,69	0,10
ИМ, %	5,7	4,0	1,33	0,01	2,3	1,6	0,09	1,19	0,57
Клинически значимое кровотечение, %	8,6	9,2	0,79	0,005	1,7	1,1	0,21	1,13	0,72
Общая смертность, %	4,8	3,1	1,22	0,11	2,5	1,5	0,03	1,67	0,08

Примечание. ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда; ОР – отношение рисков; ТС – тромбоз стента.

* В целях ограничения объема публикации не приводим данные о разбросе значений, приведенных в оригинале статьи

медицины Eric Topol, названный в 2012 г. одной из 12 рок-звезд от науки и одним из 10 наиболее часто цитируемых исследователей в медицине, – опубликовал на страницах Medscape, главным редактором которого он является, материал «10 технических инноваций, которые могут изменить медицину» [4]. Среди этих новшеств автор называет *искусственный интеллект* (ИИ), способный точно интерпретировать патологические изображения, рентгенограммы, повреждения кожных покровов и изменения сетчатки. В этом направлении работают более 90 компаний, от уровня стартапов до уровня титанов (таких как Apple, IBM, Google и других), делающих значительные инвестиции в соответствующие области. ИИ смог определить доказательную терапию для 30% больных с онкологией, не диагностированной врачами-онкологами.

Как пишет Е. Topol, «технологические титаны делают большие ставки на развитие *виртуальной реальности* (VR), хотя большинство людей не представляют, насколько

VR может быть востребована в медицине. Между тем современные публикации свидетельствуют об успехах использования VR в снижении числа падений, облегчении болей, фобий и посттравматических стрессовых расстройств. Кроме того, перспективным представляется использование VR для обучения и планирования хирургических вмешательств.

По мнению Е. Topol, 2016 г. характеризовался развитием *носимых сенсорных технологий* с гибкими расширяемыми устройствами, регистрирующими различные физиологические и химические характеристики (включая глюкозу, этанол, лактат и другие параметры), а также показатели окружающей среды (ультрафиолетовое излучение).

И в предшествующем списке технологических новшеств (2015 г.) [5], и в 2016 г. одну из топовых позиций занимают *геномные исследования*, открывающие новые страницы онкобиологии, механизмы развития ряда заболеваний и даже чрезвычайно прецизионные пути редактирования генома.

Целый ряд компаний сосредоточены на валидации циркулирующих плазменных опухолевых ДНК (tDNA) как альтернативы тканевой биопсии. Ряд исследований сосредоточен на раннем обнаружении и поиске маркеров tDNA в обширных популяциях здоровых лиц. Насколько сопоставимы данные «жидкостной биопсии» по сравнению с обычными исследованиями в группе асимптомных лиц, еще предстоит оценить. Перспективы же применения этой технологии при наличии предполагаемой патологии или в процессе ее лечения представляются наиболее заманчивыми (меньшая инвазия, риски, дискомфорт, лучшее представление биологии процесса).

Двадцать восьмого октября 2016 г. в Китае было выполнено первое «редактирование» генома с использованием технологии CRISPR по поводу рака легких: удаление иммунных клеток, их «редактирование», то есть усиление иммунных функций (нарушенный PD-1), культивирование и последующее их введение в организм пациента. К настоящему моменту CRISPR считают наиболее важным технологическим новшеством в науках о жизни со времен изобретения полимеразной цепной реакции (ПЦР), открытой тремя десятилетиями ранее. В настоящее время за рубежом одобрены исследования с использованием подобных технологий при различных моногенных заболеваниях (например, гемофилии, лимфомах).

В качестве одной из топовых инновационных позиций современной медицины автор называет быстро развивающуюся *телемедицину* с ее уникальными возможностями телемониторинга значительного числа амбулаторных пациентов в режиме реального времени. Еще формируя топ-2015, Е. Торол выделил использование ультразвука, реализованного на базе смартфона (Андроид). В 2016 г. — в год 200-летия изобретения стетоскопа — это соединение смартфона и ультразвукового датчика стало беспроводным (!). 9 августа этого года

в «The New York Times» была опубликована заметка о молодых выпускниках университетов — вчерашних серфингистах, ставших изобретателями цифровых стетоскопов и основавших компанию, занимающуюся их производством и продвижением. Беспроводные стетоскопы трансформируют ритм сердца и другие жизненно важные показатели больного непосредственно на безопасном портале компании, где эти данные могут интерпретировать врачи [6].

Сейчас эти же изобретатели расширили возможный рынок: они предложили цифровой стетоскоп Duo для домашнего использования. Прибор, помещающийся в ладонь, сочетает регистрацию ЭКГ и аускультацию сердца, имеет размеры, сопоставимые с пластиной жвачки и присоединяется к задней части смартфона; чтение ЭКГ занимает около 30 с. Как отмечают авторы, прибор предоставляет амбулаторным больным кардиологического профиля «врачебный» уровень обследования, а врачам дает возможность вмешаться в ход лечения до наступления кризиса.

Широко известны возможности использования устройств домашнего мониторинга для больных сахарным диабетом, с нарушениями сна и другими состояниями. Телемедицина — это многобиллионный бизнес; экономический рост в данной области составляет около 8% в год — почти в три раза выше, чем в других разделах медицины. Изобретатели, как правило, молодые инженеры, а вот соавторами являются медицинские «менторы», в числе которых известнейшие ученые и медицинские центры (в частности, Mayo Clinic). Одна из очередных задач дальнейшего развития компании — создание алгоритмов анализа патологии сердечной деятельности (в облачном пространстве). Между тем, как отмечают авторы, чтобы медицинский продукт или технология появились на рынке, требуется не менее 5–10 лет — это специфика высоко отрегулированной и медленно движущейся медицинской индустрии.

Другой особенностью является то, что врачи не хотят получать непрерывную информацию, они видят смысл в том, чтобы включаться только тогда, когда возникает реальная проблема и соответствующая необходимость; однако некоторые в принципе настроены против технических инноваций. Вот почему самый верный путь для телемедицинских инноваций — это вовлечение страховых компаний. «Если Вы сравниваете нашу компанию с Убером, кажется, что мы движемся со скоростью улитки, но если вы оцениваете развитие системы здравоохранения в целом, — это настоящий всплеск», — сказал один из основателей Eko Devices Mr. Bellet.

Технологии прикроватного обследования и диагностики больных, «*прикроватных*» тестов с использованием мобильных платформ представляются весьма перспективными, особенно для удаленных областей. Сегодня они включают определение значительного числа инфекционных заболеваний, в том числе приобретенного иммунодефицита, папилломовирусной инфекции, стрептококка группы А и ряда других. Сообщается о возможности использования USB-носителя, способного определять наличие патогенов и уровень вирусной обсемененности по капле крови, что драматическим образом меняет наши подходы к лечению инфекционных заболеваний на годы вперед.

По мнению E. Topol, одно из первых мест заслуживает применение микрофлюидных технологий, позволяющих быстро, с использованием микрофлюидов и колориметрии по капле крови выполнять целый ряд исследований, которые раньше требовали отправления в специальные лаборатории, длительного ожидания и имели высокую стоимость.

В марте 2016 г. компания Veritas Genetics на конференции, посвященной будущему геномной медицины, объявила о том, что ее специалисты готовы выполнить полное секвенирование генома человека за 999 долларов — предел был достигнут, по-

скольку традиционное выполнение данной процедуры с использованием аппарата Illumina требует несопоставимо больших затрат. В настоящее время известны наиболее распространенные варианты генетических aberrаций, предрасполагающих к развитию онкологических заболеваний — и в «онкогенных», и в «тумор-подавляющих» генах. Для лиц, имеющих осложненный онкологический анамнез, 30 таких генов могут быть секвенированы за 249 долларов США (Color Genomics), другие компании также предлагают свои диагностические панели. Это делает идею профилактики развития заболевания до его первых клинических проявлений чрезвычайно заманчивой.

Отметим еще одно новшество, включенное в топ-2015, но не вошедшее в список 2016 г., — *3D-принтинг*. Его использование было упомянуто E. Topol в связи с созданием протезов конечностей и с обучающими моделями в медицине, в частности в хирургии, при планировании хирургических вмешательств и интервенций (так, автор приводит пример использования при планировании операции разделения сиамских близнецов в детском госпитале Техаса). Хочу упомянуть о данной технологии также в связи с недавней публикацией в JACC. Трехмерный принтинг (3DP) — это технология превращения цифровых объектов в физические модели; техника может быть различной, но принципиально предусматривает создание структур произвольных геометрических форм путем последовательного послойного наложения материалов согласно имеющемуся специфическому цифровому дизайну. Авторы публикации отмечают, что хотя в сфере сердечно-сосудистых заболеваний это относительно новые технологии, их продвижение чрезвычайно стремительно, а возможности очень заманчивы, чему собственно и посвящена статья. Впервые технологии стали использовать в 1986 г., в настоящее время они используются в различных модификациях — стереолитографии

(ультрафиолетовый лазер засвечивает жидкий полимер), методе наплавления (застывание материала при охлаждении), селективного лазерного спекания (плавление порошка под действием лазерного излучения), методе многоструйного моделирования PolyJet (рабочий материал наносится путем струйной печати жидкими полимерами с отверждением при использовании ультрафиолета, при этом можно сочетать разные материалы и цвета). Использование технологии PolyJet позволяет создавать очень сложные модели с гладкими поверхностями и тонкими стенками (минимальное разрешение – 0,016 мм), что определяет частое использование этой техники для получения гибких, пациент-ориентированных анатомических моделей, сочетающих различные материалы. Создание 3DP пациент-ориентированных моделей начинается в клинике с получения изображения, которое должно быть объемным, что определяет спектр возможных исследований: это объемная трехмерная эхокардиография, ЭКГ-синхронизированная компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Преимуществами первой являются низкая стоимость, доступность и отсутствие ионизирующего излучения. В то же время, за исключением случаев, когда необходимо изучение хорошо видимых структур (желудочков сердца, клапанов и т. д.), у ряда больных трехмерная эхокардиография (ЭхоКГ) имеет значительное число артефактов, потери сигнала («ультразвуковая тень»), что ограничивает ее возможности. Принципиально считается, что одной из наиболее предпочтительных вариантов для 3DP является КТ, обеспечивающая высокое пространственное разрешение, а также позволяющая весьма точно идентифицировать различные ткани – костную, патологическое отложение Са и др. К тому же КТ можно безопасно использовать у пациентов с имплантированными девайсами, когда выполнение МРТ невозможно. Последний метод не несет ионизирующего излучения, позволяет

дифференцировать тканевую принадлежность без контрастных средств, что определяет возможность его использования для 3DP камер сердца при врожденном пороке сердца, реконструкции и моделировании внутрисердечных опухолей. Однако пространственное разрешение МРТ существенно ниже, что, по мнению авторов, ограничивает его возможности при 3DP коронарного русла и мелких морфологических особенностей внутри клапанного аппарата. Далее следует процесс сегментации изображения – перевода трехмерной анатомической информации (по существу, библиотеки изображений, «добытой» при ЭхоКГ, КТ или МРТ) в специфическую трехмерную цифровую модель целевых анатомических структур данного конкретного пациента. В настоящее время сообщается о возможности комбинирования изображений, получаемых исходно с помощью разных технологий (например, ЭхоКГ и КТ при анализе клапанного аппарата митрального клапана), что позволяет детализировать изображение, в частности отметить зоны локальной кальцификации или наличие искусственных материалов (окклюдеров). В опытных руках процесс сегментации может занимать от 20 мин (простой фрагмент сосудистой стенки) до 12 ч (при комбинации разных цветов и материалов).

Конечно, для нас, пользователей, самый интересный вопрос, как это все можно использовать при сердечно-сосудистых заболеваниях. Спектр весьма широк и, надо полагать, на сегодняшний день далеко не полон: это и анатомические обучающие модели (в том числе врожденных пороков сердца), и функциональные модели для изучения особенностей и характера кровотока, и, самое важное, – создание моделей для планирования хирургических вмешательств и интервенций, в том числе и с использованием деформируемых материалов и имплантируемых устройств. Так, используя 3DP у больных с аортальным стенозом, можно превосходно

воспроизвести отложения кальция, утолщение створок и изменения кольца, что отражает анатомические характеристики порока и позволяет изучать его функциональные особенности — зависимость от объемных и пространственных характеристик кровотока. Такие пациент-специфические модели позволяют ориентироваться в сложных клинических сценариях, в частности при аортальных стенозах с низкими градиентами и низкоскоростными кровотоками. Эти же модели имеют большое значение при выполнении транскатетерных процедур TAVI и других.

Моделирование коронарного дерева и его 3DP позволяет изучать валидность целого ряда функциональных показателей, например FFR, а также развивать новые технологии интервенционных процедур и устройств (стентов). Технология 3DP используется для изучения и планирования хирургических вмешательств при целом ряде врожденных пороков сердца: двойном отхождении сосудов от правого желудочка, дефектах межпредсердной и межжелудочковой перегородок (для имплантации окклюдеров), тетраде Фалло, синдроме гипоплазии левого сердца, при устранении опухолей сердца (для уточнения их границ и вовлечения миокарда и сердечных структур за счет многоцветной 3D-печати с применением разных материалов). Пациент-ориентированные модели митрального клапана (МК) первоначально «печатались» с использованием ригидных материалов, что обеспечивало только статичные изображения створок и кольца МК. Использование функциональных моделей, характеризующих динамику движения створок МК, позволило моделировать первые интервенционные процедуры с помощью устройств Mitra-Clip для лечения тяжелой митральной недостаточности; потенциально подобные технологии помогают избегать тяжелых осложнений после данной процедуры — формирования параваквулярной регургитации и отсутствия успеха в связи с локальным депонирова-

нием кальция или обструкцией выводного тракта левого желудочка. Любопытного читателя отправим к перечню клинических приложений использования трехмерных моделей в сердечно-сосудистой хирургии [7].

Успехи и продвижение 3DP в кардиологии связаны и с эволюцией материалов, используемых в данной технологии. Первые образцы ограничивались в основном ригидными материалами семейства полимеров VeroPlus, часто в единственном числе. В сложных ситуациях необходимо использование гибких материалов (TangoPlus), часто — с технологией PolyJet, за счет чего получают модели, комбинирующие различные цвета и материалы, отражающие пациент-специфичные особенности и имеющие высокое пространственное разрешение; такие технологии совместимы с 3D-эхокардиографией и позволяют оценивать сложный аппарат митрального клапана, включая фиброзное кольцо, деформируемые створки, хордальный аппарат и папиллярные мышцы. Совершенствование материалов для 3DP — специальная, перспективная и быстроразвивающаяся отрасль, позволяющая аппроксимировать физиологическое поведение различных анатомических элементов и структур. В рамках задач современной кардиологии авторы видят практическое применение 3DP в создании имплантируемых пациент-ориентированных кондуитов и окклюдеров — таковы относительно не далекие горизонты развития современных технологий.

Вероятно, первой части нашего обзора было бы вполне достаточно в качестве вступления к очередному номеру журнала. Но, я полагаю, специалист, ученый, врач всегда должен видеть перспективу — точно так же, как певец должен иметь определенный диапазон вокальных возможностей, даже если в силу сценария он выступает в технике «на одной ноте». И этот «размах» будет обязательно востребован — важно быть восприимчивым и подготовленным.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. D'Souza R., Ostro J., Shah P., Silverside C. et al. Anticoagulation for pregnant women with mechanic heart valves: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2017 (ahead-of-print).
2. Stone G.W., Witzenbichler B., Weisz G., Rinaldi M.J., Neumann F.J., Metzger D.C. et al. ADAPT-DES Investigators. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet.* 2013; 382 (9892): 614–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61170-8.
3. Stuckey Th., Kirtane A., Brodie B., Witzenbichler B. et al. Impact of aspirin and clopidogrel hyporesponsiveness in patients treated with drug-eluting stents. *JACC.* 2017 (ahead-of-print).
4. Topol E.J. 10 tech advances that can change medicine. *Medscape.* 2016; Dec. 16.
5. Topol E.J. Eric Topol's top 10 tech advances of 2015. *Medscape.* 2015; Dec. 15.
6. Pogash C. Heart and asthma monitors? There's an app for that. *The New York Times.* 2017; Aug. 9. <https://www.nytimes.com/2017/08/09/business/heart-and-asthma-monitors-theres-an-app-for-that.html> (дата обращения 12.08.2017 / accessed August 12, 2017).
7. Vukicevic M., Mosadegh B., Min J., Little St. Cardiac 3D printing and its future directions. *JACC.* 2017; 10 (2): 171–84.

Поступила 16.08.2017
Принята к печати 24.08.2017