

Курбанов Саид Курбанович

**Течение ишемической болезни сердца после коронарного шунтирования у больных
с диффузным поражением коронарных артерий**

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
Акчурин Ренат Сулейманович

Москва 2021

Работа выполнена в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, академик РАН,
профессор

Акчурин Ренат Сулейманович

Официальные оппоненты:

Кашталап Василий Васильевич – доктор медицинских наук, заведующий отделом клинической кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

Ключников Иван Васильевич – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения хирургического лечения ишемической болезни сердца и малоинвазивной коронарной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2021 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д. 208.073.05 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук в НИИ клинической кардиологии им А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России по адресу: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России и на сайте <http://cardioweb.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2021г

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук

Ускач Татьяна Марковна

Список сокращений:

АНА – Американская ассоциация сердца

ВЭМ - велоэргометрия

ДИ - доверительный интервал

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИДП - индекс диффузного поражения

ИК – искусственное кровообращение

ИМ - инфаркт миокарда

КА - коронарные артерии

КАГ - коронарография

КФК - креатинфосфокиназа

КШ - коронарное шунтирование

КЭАЭ - коронарная эндартерэктомия

ЛЖ - левый желудочек

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОШ - отношение шансов

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ФП – фибрилляция предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

Введение

Основной и наиболее типичной формой коронарного атеросклероза является локальное поражение венечных артерий, реже атеросклеротическое поражение захватывает дистальные сегменты коронарного русла; такую его форму принято называть диффузной. Диффузное поражение коронарных артерий (КА) длительно обозначалось как состояние, которое с одной стороны обуславливает тяжелое течение ишемической болезни сердца (ИБС) в виде рефрактерной стенокардии, а с другой - ограничивает проведение прямой реваскуляризации миокарда [С. Mannheimer, 2002; Р.С. Акчурин, 2015; Z. Qiu, 2018; С.А. Белаш, 2019]. Вместе с тем возрастающее число больных с диффузным поражением КА как в общей популяции, так и среди кандидатов на коронарное шунтирование (КШ) стало приметой двух последних десятилетий.

В литературе продемонстрировано неблагоприятное течение ИБС при диффузном поражении коронарных артерий на фоне только медикаментозной терапии, так смертность в течение 5 лет достигает 17,5% и более [TD Henry, 2013; I. Lozano, 2015]. В то же время в ранних исследованиях было показано, что качество и диаметр целевого сосуда являются прогностическими факторами развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде после КШ [MG Bourassa, 1985; NJ O'Connor, 1996]. Вот почему многие авторы называют диффузный характер поражения КА независимым предиктором не только высокой госпитальной смертности, но и худших отдаленных результатов оперативного лечения [М. McNeil, 2007; А. Jalal, 2007; Р.С. Акчурин, 2017]. Тем не менее, исследования последнего десятилетия демонстрируют неплохие годовые и более отдаленные результаты КШ, выполненного больным с диффузным поражением коронарного русла, даже при неполной реваскуляризации миокарда [AA Khalifa, 2011; LO Dourado, 2017]. Стало очевидным, что в этой группе актуален поиск дополнительных эффективных методик с целью достижения максимально возможной реваскуляризации миокарда.

В настоящее время продолжает изучаться роль вторичной профилактики в повышении эффективности хирургических вмешательств [Т Mäkikallio, 2016; АС Pinho-Gomes, 2018]. Показано, что меры медикаментозной и немедикаментозной профилактики сердечно-сосудистых событий вносят существенный вклад в сохранение эффекта хирургического лечения [F Lopez-Jimenez, 2019]. Однако на сегодняшний день эффективность этих мер у больных с различной морфологией коронарного поражения не

проанализирована и стандарты вторичной профилактики при диффузном поражении коронарных артерий не разработаны. Оптимизация послеоперационного лечения у данной, прогностически худшей категории больных, причем с учетом особенностей оперативного вмешательства, требует дополнительных исследований и обоснования.

Актуальной проблемой является отсутствие единого понятия и общепринятых критериев диффузного поражения коронарных артерий. Широко используемая шкала оценки тяжести коронарного атеросклероза - Syntax Score - сфокусирована на сложностях чрескожных коронарных вмешательств (извилистость, наличие бифуркаций КА) и не учитывает характеристик, важных для коронарной хирургии. В отделении сердечно-сосудистой хирургии (ОССХ) НМИЦ кардиологии разработан (патентное изобретение №2697986) и используется для оценки тяжести атеросклероза целевых коронарных артерий параметр, получивший название индекс диффузного поражения (ИДП). В предыдущих исследованиях было показано, что тяжесть коронарного атеросклероза, оцениваемая по шкале ИДП, положительно коррелирует с ранней дисфункцией шунтов [Р.С. Акчурин, 2019]. Изучение течения ИБС в отдаленном периоде после КШ с учетом объективных критериев тяжести коронарного атеросклероза позволит сформулировать стратегию лечения больных с диффузным поражением коронарного русла.

Цель: Изучить клиническое течение ишемической болезни сердца в отдаленном периоде после коронарного шунтирования у больных, имеющих диффузный характер поражения коронарных артерий и проанализировать возможности улучшения отдаленного результата КШ в этой категории больных

Задачи:

1. Сравнить выживаемость и частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде после КШ в группах больных с диффузным и локальным поражением коронарных артерий.
2. Определить факторы, ассоциированные с неблагоприятным течением ИБС в отдаленном периоде после КШ у больных с диффузным поражением коронарных артерий.
3. Проанализировать приверженность к медикаментозным и немедикаментозным мерам вторичной профилактики у больных с диффузным поражением коронарных артерий, перенесших КШ.

4. Проанализировать данные ангиографии и выявить причины ухудшения течения болезни у той части больных с диффузным поражением, у которой развился рецидив стенокардии.

5. Сопоставить клинические и ангиографические результаты КШ с исходной тяжестью диффузного поражения коронарных артерий, охарактеризованной с помощью разработанного в отделе сердечно-сосудистой хирургии НМИЦ кардиологии индекса диффузного поражения.

Научная новизна

Впервые изучено течение ишемической болезни сердца в селективной когорте больных, имеющих диффузное поражение коронарных артерий и перенесших коронарное шунтирование, с учетом новых объективных критериев тяжести поражения коронарных артерий. Выявлены факторы риска развития рецидива стенокардии при диффузном поражении коронарных артерий.

Впервые изучена приверженность к медикаментозным и немедикаментозным мерам вторичной профилактики и ее вклад в развитие сердечно-сосудистых событий после успешного коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца, имеющих диффузное поражение коронарных артерий.

Впервые в клинической практике продемонстрирована связь между тяжестью коронарного атеросклероза, рассчитанного по шкале индекса диффузного поражения, и развитием сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде после КШ, с оценкой функции шунтов.

Практическая значимость

Продemonстрирована целесообразность учета диффузного характера атеросклероза, скрининга мультифокального атеросклероза в данной группе больных на предоперационном этапе с целью оценки прогноза в отдаленном периоде. Разработана методика прогнозирования течения ишемической болезни сердца после коронарного шунтирования при диффузном поражении коронарных артерий с учетом факторов риска, исходной тяжести заболевания и поражения коронарных артерий, а также характера выполненного вмешательства. Изучены возможности улучшения клинических результатов в данной категории больных, показан большой резерв в приверженности мерам вторичной профилактики и достижении ее целевых значений.

Полученные результаты позволяют сформулировать позицию о возможности реваскуляризации миокарда при диффузном поражении коронарных артерий с удовлетворительными клиническими результатами в отдаленные сроки после операции. Результаты исследования позволяют выявить группу высокого риска неблагоприятного течения ИБС в общей когорте больных с диффузным коронарным атеросклерозом. Тяжесть поражения по шкале ИДП может быть дополнительным инструментом оценки прогноза функции шунтов.

Основные положения выносимые на защиту:

1. Диффузное поражение коронарных артерий требует проведения операции коронарного шунтирования с использованием специализированных хирургических методик, в том числе коронарной эндартерэктомии, увеличивающей риск развития коронарных ишемических событий в раннем послеоперационном периоде.

2. Предоперационная оценка тяжести диффузного коронарного атеросклероза, а также факторов риска неблагоприятного течения ИБС позволяют выделить группу больных высокого риска, требующей усиленных мер вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий

3. У больных с диффузным поражением коронарных артерий, в том числе высокого риска, имеется большой резерв в приверженности к мерам вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий.

4. Высокая приверженность к мерам вторичной профилактики у больных с диффузным поражением коронарных артерий после коронарного шунтирования с использованием специализированных хирургических методик, в том числе коронарной эндартерэктомии, позволяет достичь удовлетворительных клинических результатов в отдаленные сроки после операции.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в научную и практическую работу лаборатории микрохирургии сердца и сосудов НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Апробация результатов

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научной межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России 18 августа 2020 года (протокол № 72). Диссертация рекомендована к защите.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ, 1 патент на изобретение, 6 тезисов. Материалы работы представлены на: XXIV Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов 2018 года (Москва, Россия, 2018), 87-88 конгрессах Европейского общества атеросклероза (Маастрихт, Нидерланды, 2019; Женева, Швейцария, 2020), Российском национальном конгрессе кардиологов 2019 года (Екатеринбург, Россия, 2019); 29-м ежегодном конгрессе Всемирного общества кардиоваскулярных и торакальных хирургов 2019 года (София, Болгария, 2019), Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше!» и 60-й сессии, посвященной 75-летию ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (Москва, Россия, 2020).

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 135 публикаций отечественных и зарубежных авторов. Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста, иллюстрирована 21 таблицей и 12 рисунками.

Личный вклад автора

Автором проведен отбор больных согласно критериям включения и исключения, создана база данных, выполнена статистическая обработка материала, анализ и научная интерпретация полученных данных. Автор проводил оценку клинического состояния больных на контрольной точке, проводил интерпретацию полученных лабораторных и инструментальных данных. Автор подготовил устные и стендовые доклады на различные российские и международные конференции, предоставил статьи к публикации в журналах, рекомендованных перечнем Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы

Исследование выполнено в рамках клинической апробации в соответствии с принципами Хельсинской декларации по правам человека. Протокол исследования

одобрен Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Министерства здравоохранения РФ. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

В настоящее ретроспективное исследование включено 2927 больных с установленным диагнозом ИБС, перенесшие операцию коронарного шунтирования в период с 2010 по 2017 годы. Больные были разделены на 2 группы: 1276 с признаками диффузного поражения коронарных артерий и 1651 с локальным типом поражения.

Признак «диффузный характер поражения» присваивался по данным коронароангиографии (КАГ), которая оценивалась тремя независимыми экспертами, и интраоперационного измерения диаметра КА в области анастомоза. По совокупности признаков, использованных в исследованиях CASS и SYNTAX, к диффузной форме относили стенозирующее атеросклеротическое поражение хотя бы одной из основных ветвей и ветвей 1-го порядка КА различной степени тяжести, с длиной участка более 2 см дистальнее основного значимого стеноза или окклюзии и диаметром дистального сегмента менее 2 мм на протяжении 75% оцениваемого сосуда.

После исключения больных, соответственно критериям исключения (суммарно 628 человек), численность когорты больных с диффузным поражением составила 840 человек (группа 1). В 116 случаях из 840 при диффузной форме поражения была выполнена вынужденная коронарная эндартерэктомия (КЭАЭ). Учитывая более агрессивный характер атеросклеротического поражения коронарного русла, указывающий на необходимость выполнения эндартерэктомии и использование усиленной антитромботической терапии в течение первых 6 месяцев после проведенной деэндоателизации, мы рассмотрели эту часть группы 1 отдельно, как группу 1А (n=116). Из числа оставшихся больных с диффузным поражением, оперированных без КЭАЭ, но с применением пролонгированных анастомозов с артериями малого диаметра, сформирована группа 1Б (n=724). Когорта больных с локальным поражением коронарных артерий (n=1459) сформировала контрольную группу (группа 2). Выполнена оценка клинических и демографических параметров, проведена псевдорандомизация, получено 3 группы, сопоставимые по исходным характеристикам. Отбор контрольных групп осуществляли на основе указанных характеристик по наиболее близким показателям склонности методом поиска «ближайшего соседа» 1:1, соответствующего заданному

отрезку PS. Целевым для достаточного сходства в парах считали программное значение PS - 0,1 (допуск соответствия).

Выполнена оценка исходных ангиографических данных с помощью используемых шкал тяжести коронарного атеросклероза, изучена взаимная корреляция. Изучение непосредственных результатов не входило в задачи настоящего исследования. Однако ретроспективный анализ госпитальных результатов был нами выполнен с целью определения летальности и, соответственно, числа выживших, а также для понимания частоты развития неблагоприятных исходов (главный из них – периперационный инфаркт миокарда). Госпитальную летальность устанавливали при летальном исходе в течение 30 суток с момента оперативного вмешательства. Периперационный инфаркт миокарда (ИМ) диагностировали при наличии следующих критериев: срок развития ≤ 48 часов после окончания операции, десятикратное увеличение уровня кардио-тропонина от верхнего референтного предела и/или десятикратное увеличение уровня МВ фракции креатинфосфокиназы (МВ-КФК) и наличие одного из следующих признаков - новый патологический зубец Q, ангиографически подтвержденная окклюзия шунта или новая окклюзия нативной коронарной артерии, новая зона нарушения локальной сократимости миокарда.

Изучение отдаленных результатов выполнено в период 2018-2020гг. При анализе результатов 17 больных были исключены из исследования: 5 вошли в число умерших на госпитальном этапе, еще 12 отказались от дальнейшего участия в исследовании. Из оставшихся 331 доступными для контакта и получения информации о клиническом результате оказались 308 больных, что составило 93,1%. Медиана наблюдения составила 60 (интерквартильный размах 42; 74) месяцев, минимальный период наблюдения составил 12 мес, максимальный - 96 месяцев. Выполнено анкетирование больных и/или их родственников (телефонный опрос, почтовый опрос) со сбором жалоб и анамнеза, анализом и интерпретацией данных предоставленной медицинской документации, оценкой приверженности медикаментозным и немедикаментозным мерам вторичной профилактики и достижения ее целевых значений. У всех симптомных больных проводилась нагрузочная проба; рецидив стенокардии верифицировался в случае положительного результата нагрузочной пробы стресс ЭхоКГ (эхокардиография). При положительной пробе, а также при тяжелой стенокардии всем больным было рекомендовано проведение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ)-

коронарошунтография. Также выполнен анализ и интерпретация имеющихся послеоперационных данных лабораторно-инструментального обследования. Диагноз перенесенного ИМ в отдаленные сроки выставлялся на основании данных анамнеза и предоставленной медицинской документации, в случае отсутствия указанных данных была выполнена контрольная эхокардиография. Повторная реваскуляризация указывалась в случае выполнения ЧКВ в послеоперационном периоде или повторного КШ. Летальный исход и его причина в отдаленном периоде устанавливались со слов родственников и/или на основании предоставленных данных медицинской документации. В случае отсутствия данных причина смерти обозначалась как «неустановленная».

Приняты следующие конечные точки: смертность от кардиальных и всех причин, “новый” инфаркт миокарда, возврат стенокардии, повторная реваскуляризация. Дополнительно у больных с диффузным поражением коронарных артерий и возвратом стенокардии изучена проходимость шунтов и состояние нативного коронарного русла.

Методы исследования

Лабораторные анализы. Всем больным на предоперационном этапе проводились стандартные лабораторные исследования клинического и биохимического анализов крови с оценкой липидного профиля, коагулологического анализа крови, клинического анализа мочи.

Инструментальные методы исследования. Всем больным на предоперационном этапе проводилась электрокардиография (ЭКГ), Эхо-КГ, дуплексное сканирование маммарных артерий и экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий. У больных с клинической картиной проводилось дуплексное сканирование артерий нижних конечностей. Всем больным на предоперационном этапе проводилась коронарография, при предоставлении ранее выполненной КАГ (не позднее 12 месяцев) проводилась интерпретация данных. В послеоперационном периоде в рамках исследования с целью верификации преходящей ишемии миокарда проводилась стресс-ЭхоКГ, для визуализации шунтов проводилась МСКТ-коронарошунтографии

Стандартная стресс-ЭхоКГ с велоэргометрией (ВЭМ)

Стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой выполняли на полугоризонтальном велоэргометре под контролем ЭКГ в 12-и отведениях с помощью автоматизированного комплекса "Кардио ЭФИ - Астрокард®" (Медитек, Россия) с использованием

ультразвукового сканера экспертного класса (Philips iE33). Возможность проведения исследования расценивали с учетом противопоказаний к проведению процедуры (острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения, тяжелые нарушения ритма сердца, декомпенсированная сердечная недостаточность, неконтролируемая артериальная гипертензия, заболевания нижних конечностей, опорно-двигательного аппарата). Последовательно выполняли стандартную эхокардиографию в покое из стандартных позиций: из парастернального доступа по длинной и короткой осям и из апикального доступа из четырехкамерной, двухкамерной и трехкамерной позиций. Следующим шагом проводили велоэргометрию по протоколу с начальной нагрузкой 25 Вт. Прирост нагрузки для каждой ступени составляет 25 Вт (продолжительность ступени 3 мин). Для прекращения пробы использовали стандартные критерии (Pisano E, 2015). Эхокардиографическое исследование проводили на максимуме нагрузки из стандартных позиций. Для оценки выраженности и распространенности ишемии миокарда использовали 17-сегментарную модель левого желудочка (ЛЖ). Для оценки сократимости анализируемых сегментов использовали шкалу из четырех баллов (1 – нормальная сократимость, 2 – гипокинез, 3 – акинез, 4 – дискинез).

МСКТ-ангиография коронарных артерий

Исследование было выполнено на томографе Aquilion one (Toshiba, Japan). Возможность проведения исследования расценивали с учетом противопоказаний к проведению процедуры (нерегулярный пульс, аллергия на йодсодержащий контрастный препарат). МСКТ не проводили у больных с высоким и очень высоким риском развития контраст-индуцированной нефропатии по шкале CIN. Перед проведением исследования у всех больных дополнительно собирали аллергологический анамнез, получено информированное согласие на введение контрастного вещества. Во время исследования в локтевую вену вводили неионный контрастный препарат «Омнипак» (Omnipaque) из расчета 1,5-2,0 мл на кг веса со скоростью 4,5 мл/с. Исследование выполняли лежа на спине в направлении от головы к ногам. Напряжение на трубке составляло - 120-140 kV, временное разрешение - 100-200 мс, толщина среза - 0,5 мм. Объем исследования при МСКТ-коронарографии от уровня бифуркации трахеи до основания сердца, при МСКТ-шунтографии - от уровня чуть выше ключиц (для визуализации внутренней грудной артерии) до основания сердца. Использовали ретроспективную кардиосинхронизацию. Оценка проходимости коронарных артерий и шунтов проводили на аксиальных срезах

(2D), многоплоскостных реконструкциях, проекциях максимальной интенсивности и 3D реконструкциях на рабочих станциях Toshiba, Vitrea и Osirix. Оценку коронарных артерий производили по сегментам, согласно классификации Американской ассоциации сердца (АНА).

Степень стенозирования коронарных артерий определяли по следующим параметрам: проходима коронарная артерия - отсутствие стеноза или стеноз $<50\%$, значимый стеноз - стеноз более 50% , окклюзия коронарной артерии - тотальная обтурация просвета артерии. Прогрессирование атеросклероза в дистальном русле определяли при наличии гемодинамически значимого стеноза или окклюзии коронарной артерии на участке, дистальнее анастомоза. При МСКТ-коронарошунтографии оценивали проходимость артериальных и венозных шунтов на всем протяжении, а также проксимальные и дистальные анастомозы. Степень состоятельности коронарных шунтов оценивали по следующим показателям: проходимый шунт - просвет одинаков на всем протяжении или имеется стеноз менее 50% , стенозированный шунт - стеноз $\geq 50\%$, окклюзия шунта - шунт не прослеживается на всем протяжении, визуализируются окклюзированные устья в восходящем отделе аорты (для аутовенозных шунтов).

Статистический анализ

Принцип расчета размера выборки. Предварительный расчет выборки выполнен с учетом мощности исследования 80% и уровнем значимости $0,05$. На основании данных предыдущих исследований стандартизованная разность установлена на уровне $0,42$ с учетом результатов предыдущих исследований. Объем выборки рассчитан по формуле Лера, количество больных для каждой группы составило не менее 91 больного, суммарно для трех групп не менее 273 больных.

Методы статистического анализа данных. Статистическую обработку проводили при помощи статистического пакета прикладных программ SPSS 26.0 (IBM, США) и MS Excel 2010 (США). Первым этапом с целью формирования исследуемых групп выполнена псевдорандомизация, с помощью которой получены сопоставимые по исходным клинико-демографическим и ангиографическим параметрам группы. Перед началом анализа количественных данных, проводилась их проверка на нормальность распределения (визуальный анализ гистограммы, асимметрия, эксцесс, коэффициент вариации, критерий Колмогорова-Смирнова). При распределении, близком к нормальному, переменные представлены в виде среднего арифметического (M) и

стандартного отклонения (SD), а при существенном отклонении от нормального распределения использовали медиану (Me) и интерквартильный размах (Q1; Q3). Для клинически значимых эффектов рассчитывали отношение шансов с его 95% доверительным интервалом (ДИ). При сравнении двух независимых групп использовали непараметрический критерий Манна–Уитни или параметрический критерий Стьюдента с апостериорным анализом с помощью критерия Тьюки при одинаковом размере групп или критерия Шеффе при различном размере групп. При сравнении трех независимых групп использовался непараметрический критерий Краскела–Уоллиса и параметрический дисперсионный анализ (ANOVA). Для сравнения долей в двух и более независимых группах использовался критерий χ^2 или точный критерий Фишера. Для изучения корреляционных связей применяли ранговый непараметрический метод Спирмена или параметрический метод Пирсона. Выживаемость и «свободу» от возврата стенокардии в отдаленном периоде оценивали с помощью метода Каплана–Мейера, для сравнения изучаемых клинических результатов между группами использовали лог-ранк тест (log-rank test). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Анализ данных и предиктивное моделирование проводились с использованием среды для статистических вычислений R 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Пошаговый отбор (метод включения–исключения) переменных осуществлялся на основании информационного критерия Акаике (AIC). Кроме того, производился контроль мультиколлинеарности предикторов, критическим для включения переменной в итоговую модель было значение фактора инфляции дисперсии (VIF) меньше 1,5, для выявления ассоциированных переменных проводилась иерархическая кластеризация матрицы попарных расстояний Хефдинга. Отобранные предикторы включались в бинарную логистическую регрессионную модель без взаимодействий. В качестве метрик диагностических характеристик полученной модели использовали чувствительность, специфичность, предсказательную ценность положительного результата, предсказательную ценность отрицательного результата, отношение правдоподобия для положительного результата и отношение правдоподобия для отрицательного результата, и соответствующие точные 95% доверительные интервалы.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ госпитальных результатов продемонстрировал увеличение частоты развития периоперационного ИМ у больных, перенесших коронарную эндартерэктомию (группа 1А) по сравнению с группами 1Б и 2 (6,9% против 0,9% и 0,9%, $p=0,018$). При этом важно отметить, что госпитальная летальность оставалась сопоставимой в трех группах (2,6% против 0,9% против 0,9%, $p=0,444$). Из других особенностей: длительность периода ишемии миокарда, искусственного кровообращения, а также операционная кровопотеря были выше в группе 1А, что объяснялось технической сложностью выполнения коронарной эндартерэктомии. У больных с диффузным поражением (группа 1, $n=232$) отмечалась достоверно более высокая частота впервые выявленной фибрилляции предсердий (28,4% против 18,1%, $p=0,036$; отношение шансов (ОШ) = 1,79, 95% ДИ 1,0-3,1).

Отдаленные клинические результаты течения ишемической болезни сердца после коронарного шунтирования получены у 308 больных (93,1%), 202 из которых - больные с диффузным поражением коронарных артерий. Результаты представлены в таблице №1. Таблица №1. Отдаленные результаты

Клинический результат	Группа 1А (n=96)	Группа 1Б (n=106)	Группа 2 (n=106)	P
Рецидив стенокардии	25 (26,0%)	21 (19,8%)	19 (17,9%)	0,272
“Новый” ИМ	4 (4,2%)	5 (4,7%)	5 (4,7%)	0,823
Повторные вмешательства	8 (8,3%)	9 (8,6%)	12 (11,3%)	0,700
Смертность от всех причин	7 (7,3%)	4 (3,8%)	4 (3,8%)	0,414
Кардиальная летальность	4 (4,2%)	2 (1,9%)	2 (1,9%)	0,507

В группе больных, перенесших КИШ в сочетании с КЭАЭ, несколько более высокой была частота возврата стенокардии (26,0% против 19,8% и 17,9%), а также смертность - как от всех причин (7,3% против 3,8% и 3,8%), так и кардиальная (4,2% против 1,9% и 1,9%), однако статистической достоверности, и даже тенденции, ни в одном из этих

сравнений не отмечено ($p=0,272$, $0,414$ и $0,507$, соответственно). Дополнительно выполненный субанализ в группе 1А позволил выделить подгруппу больных худшего прогноза: частота возврата стенокардии в случае множественной эндартерэктомии была выше (32,4% против 22,6%, $p=0,297$), но без достижения статистически значимой разницы. Частота развития ИМ и количество повторных реваскуляризаций в трех группах были очень близки. Выживаемость и «свобода» от возврата стенокардии отражены на графике с помощью метода Каплана-Мейера (рисунок №1, рисунок №2).

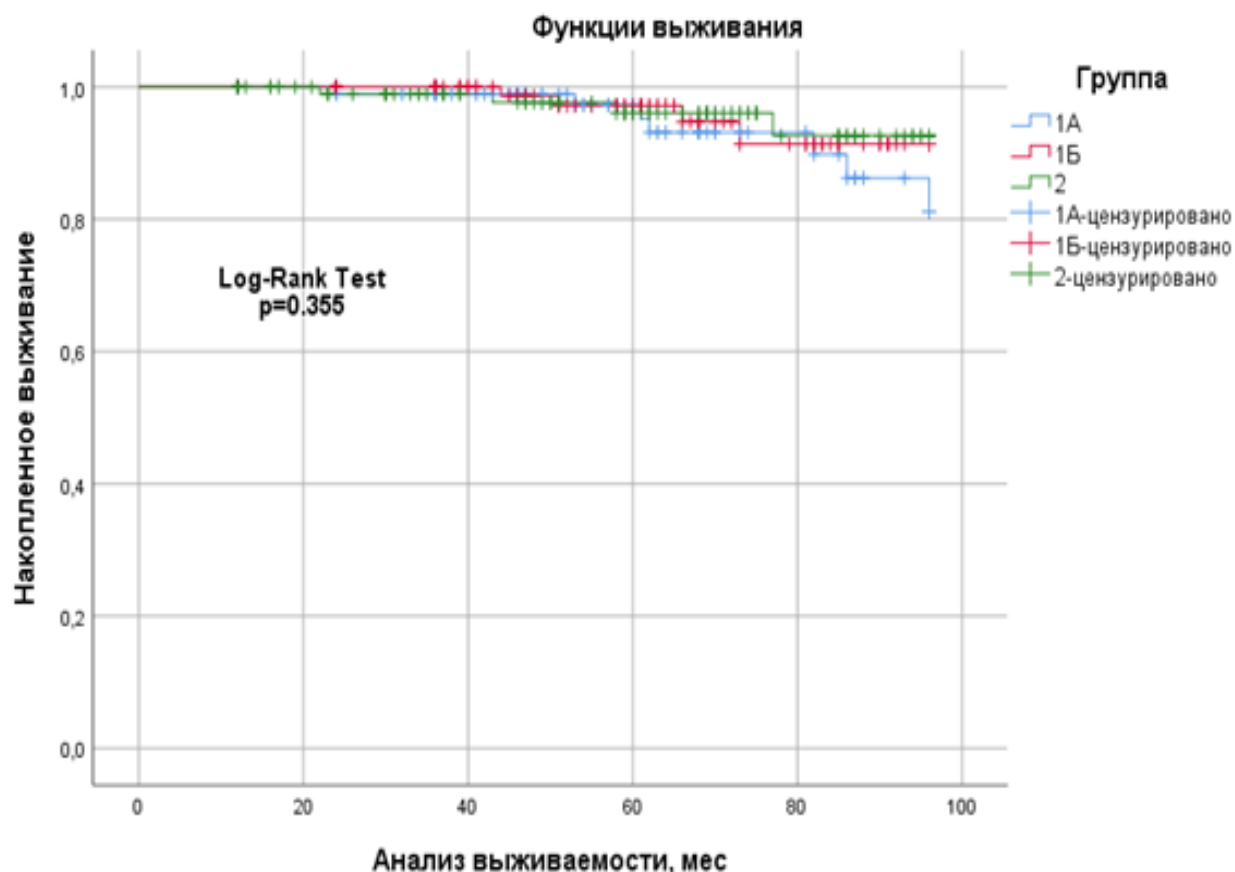


Рисунок №1. Кривая Каплана-Мейера по выживаемости в отдаленном периоде

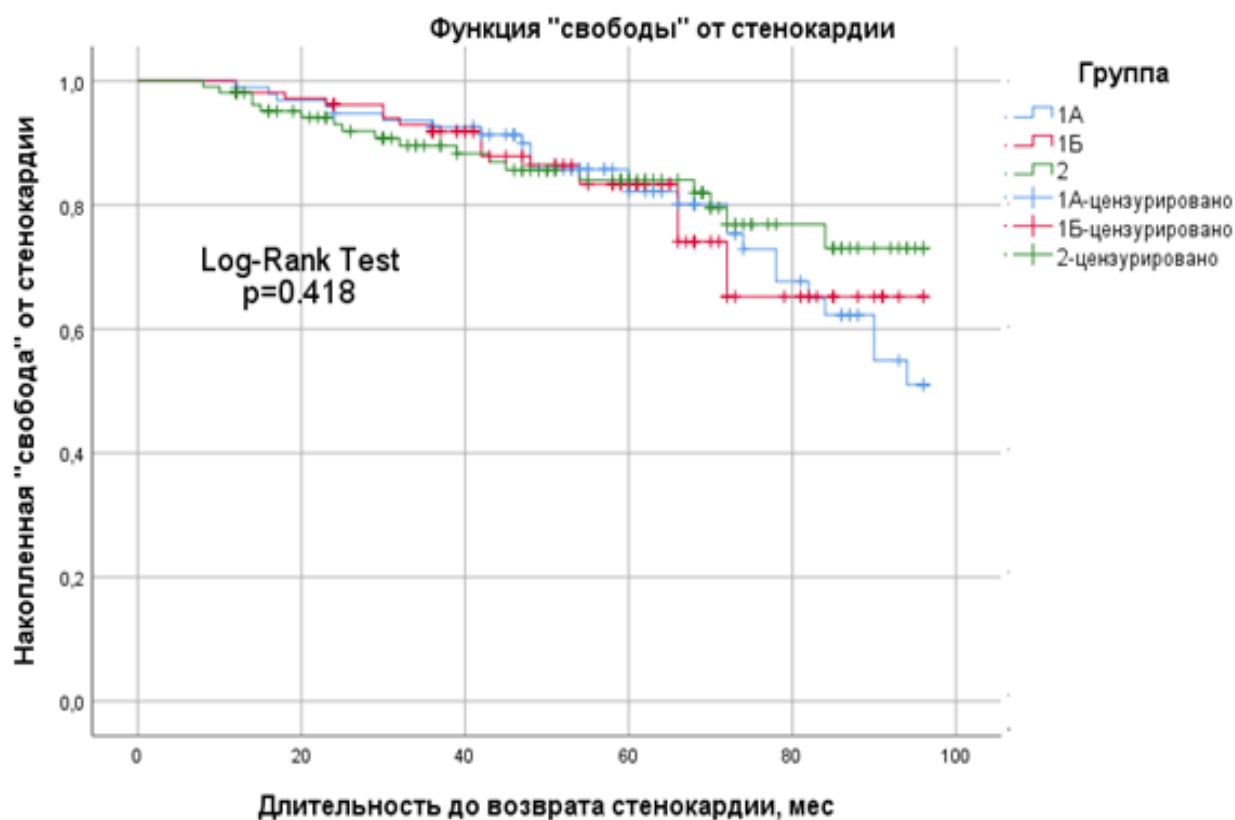


Рисунок №2. Кривая Каплана-Мейера по «свободе» от возврата стенокардии в отдаленном периоде

Графики демонстрируют отсутствие статистически достоверных различий по показателям выживания и свободы от стенокардии между больными с диффузным поражением и проведенным КШ + КЭАЭ (1А), больными с диффузным поражением и проведенным КШ без КЭАЭ (1Б) и больными с локальным поражением и проведенным стандартным КШ (2) в отдаленном периоде.

Одной из задач исследования было выявление факторов, ассоциированных с неблагоприятным течением ИБС – летальным исходом, развитием “нового” инфаркта миокарда, возвратом стенокардии и проведением повторной реваскуляризации - у больных с диффузным поражением коронарных артерий. Выполнен анализ влияния исходных клинико-демографических параметров, включающих в том числе исходную тяжесть поражения коронарных артерий по шкалам Syntax Score и ИДП, а также объем выполненного оперативного вмешательства на общую смертность у больных с диффузным поражением коронарных артерий. В изучаемую группу вошли больные группы 1А и 1Б (n=202). Все больные были разделены на 2 группы по изучаемому исходу:

выжившие (n=191) и умершие (n=11); результаты анализа отображены в таблице №2 (продемонстрированы факторы, для которых значение достоверности $p \leq 0,2$).

Таблица №2. Результаты анализа факторов, ассоциированных с общей смертностью в отдаленном периоде у больных с диффузным поражением коронарных артерий

Фактор	ОШ	95% ДИ	P
ПИКС	4,84	1,02-23,00	0,029
НМК в анамнезе	3,60	0,88-14,81	0,093
ХСН	2,88	0,71-11,67	0,141
Мультифокальный атеросклероз	2,06	0,60-7,03	0,198

Примечание: ОШ - отношение шансов, ДИ - доверительный интервал, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, НМК – нарушение мозгового кровообращения, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Таким образом, наиболее значимым клиническим фактором, достоверно ассоциированным с летальным исходом в отдаленные сроки, оказался перенесенный инфаркт миокарда с формированием зоны постинфарктного кардиосклероза (8,9% против 2,0%, ОШ=4,8, 95% ДИ 1,02-23,00; $p=0,029$).

Эти же параметры также были оценены в качестве факторов, определяющих частоту возврата стенокардии (таблица №3, продемонстрированы факторы, для которых значение достоверности $p \leq 0,2$). Выполнен анализ у выживших на момент опроса (n=191); группы сформированы также, по принципу изучаемого исхода: больные с верифицированным возвратом стенокардии (n=39) и больные с благоприятным течением ИБС (n=152).

Таблица №3. Результаты анализа факторов, ассоциированных с возвратом стенокардии в отдаленном периоде

Фактор	ОШ	95% ДИ	P
Дооперационные факторы риска			
Мультифокальный атеросклероз	2,02	0,97-4,20	0,059
Активное курение	1,23	0,48-3,11	0,152
Гиперхолестеринемия (общий холестерин >5,2 ммоль/л)	1,67	0,78-3,59	0,186
Сахарный диабет	1,62	0,77-3,43	0,203
Ангиографические и интраоперационные параметры			
ИДП средний ≥ 4 баллов	1,80	0,84-3,89	0,130
Послеоперационные параметры			
Низкая приверженность	2,19	0,80-6,00	0,121

Примечание: ОШ - отношение шансов, ДИ - доверительный интервал, ИДП – индекс диффузного поражения

Наиболее тесной, но тем не менее не достигшей статистической значимости, а достигшей лишь уровня тенденции, оказалась взаимосвязь между частотой рецидива стенокардии и наличием мультифокального атеросклероза (29,1% против 16,9%, ОШ=2,02, 95% ДИ 0,97-4,20; p=0,059).

Следующим этапом выполнен анализ приверженности к мерам вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий и его влияние на развитие неблагоприятных событий у выживших больных (n=191). Больные были разделены на 2 группы – с высокой и низкой степенью приверженности. Первые постоянно, без перерывов, в течение всего послеоперационного периода принимали антитромботическую и гиполипидемическую терапию, соблюдали диету, снизили вес и бросили курить, эти больные сформировали группу высокой приверженности (n=42, 22%). Оставшиеся либо небрежно получали антитромботическую/гиполипидемическую терапию, либо прибавили в весе, либо продолжили курить и сформировали группу низкой приверженности (n=149, 78%). Клинически и демографически группы были сходными. Выполнена оценка отдаленных клинических результатов (таблица №4).

Таблица №4. Оценка клинических результатов в зависимости от приверженности мерам вторичной профилактики

Результат	Группа высокой приверженности (n=42)	Группа низкой приверженности (n=149)	P
Возврат стенокардии, n (%)	5 (11,9%)	39 (22,8%)	0,121
Инфаркт миокарда, n (%)	0	3 (2,0%)	0,473
Повторные реваскуляризации, n (%)	3 (7,1%)	13 (8,7%)	0,516

Высокая приверженность мерам вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий демонстрирует преимущества в виде тенденции к снижению частоты возврата стенокардии. Несмотря на отсутствие статистической достоверности, обращает на себя внимание тот факт, что среди больных высокой приверженности нет ни одного случая «нового» ИМ.

С целью оценки факторов риска неблагоприятного течения ИБС в отдаленном периоде после КШ у больных с диффузным поражением коронарных артерий проведен дополнительный анализ. Для 11 больных, умерших к моменту сбора данных, не удалось получить достоверную информацию по нескольким позициям, рассматриваемым в качестве факторов риска, поэтому они не были включены в исследование. Изучались только выжившие больные и в качестве точки, характеризующей неблагоприятное течение ИБС, взят верифицированный рецидив стенокардии, вне зависимости от проведения повторной реваскуляризации; сюда же вошли больные, перенесшие «новый» инфаркт миокарда (n=39). Таким образом, численность изучаемой группы составила 191 человек, а частота неблагоприятного течения ИБС составила 20,4%

На основании данных, полученных при изучении отдаленных результатов, была построена прогностическая модель неблагоприятного течения ИБС после успешного оперативного вмешательства у больных с диффузным поражением коронарных артерий. Для возможности клинического использования результатов на основании полученной модели была составлена таблица оценки риска возврата ишемии в зависимости от значений предикторов у изучаемого больного (рисунок №3).

		Приверженность	
Сахарный диабет	Мультифокальный атеросклероз	Высокая	Низкая
Нет	Нет	8	17
	Есть	15	28
Есть	Нет	13	26
	Есть	24	41

Рисунок №3. Таблица оценки риска неблагоприятного течения ИБС.

Полученная модель в целом характеризуется высокой специфичностью – 64% при умеренной чувствительности 53%. Кроме того, использование данной модели в группе больных с худшим прогнозом позволяет прогнозировать развитие неблагоприятного исхода с достижением очень высокой специфичности - 95%.

С целью изучения влияния диффузного поражения коронарных артерий и его исходной тяжести на функцию шунтов в отдаленном периоде нами выполнен анализ данных ангиографии у той части больных этой группы, у которых рецидивировала и была верифицирована стенокардия. Исследованы представители обеих групп диффузного поражения (1А и 1Б, n=46); анализировались преимущественно данные ранее выполненных ангиографических исследований, предоставленные больным или его родственниками. В случае, если ангиография ранее не проводилась, было рекомендовано проведение исследования в плановом порядке. С учетом умерших (n=5), отказавшихся от ангиографии (n=2) и имевших противопоказания к введению контраста (n=5), ангиография в отдаленном периоде проведена 34 больным (82,9%): 18 больным из группы КШ с КЭАЭ и 16 – из группы КШ без КЭАЭ. Суммарно изучена функция 146 дистальных анастомозов: 113 из них выполнены с использованием аутовены и 33 левой ВГА.

У 32 больных (94,1%) выявлены окклюзии шунтов. Из них у 11 больных (34,3%) отмечена окклюзия 1 шунта, у 10 (31,3%) – окклюзия 2 шунтов, у 8 (25%) – окклюзия 3 шунтов и у 3 больных (9,4%) выявлена окклюзия 4 шунтов. Прогрессирование атеросклероза в нативных коронарных артериях отмечено у 28 больных (82,4%). У 26 больных (76,5%) больных имели место и окклюзия шунта, и прогрессирование атеросклероза в бассейне симптом-связанной коронарной артерии; в этих случаях достоверно определить “ведущий” субстрат ишемии было затруднительно, но роль

прогрессирования поражения в дистальных участках артерии у больных с исходным диффузным поражением несомненна.

Всего выявлено 67 окклюзированных шунтов, что составило 45,9% от всех исследуемых. Выполнен анализ факторов, ассоциированных с высокой частотой окклюзии шунтов (таблица №5). Изучено среднее значение ИДП для всех визуализированных артерий (n=146). Получено 2 группы: первую группу сформировали из артерий, к которым выявлена ангиографически подтвержденная окклюзия шунта (n=67), вторую сформировали из остальных коронарных артерий (n=79).

Таблица №5. Результаты анализа факторов, ассоциированных с окклюзией шунта

Фактор	ОШ	95% ДИ	Р
Использование аутовены	9,82	3,24-29,79	<0,001
Тяжелое поражение целевой коронарной артерии по шкале ИДП (>4 баллов)	2,20	1,13-4,27	0,020

Примечание: ОШ - отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, КЭАЭ - коронарная эндартерэктомия

Анализ полученных данных продемонстрировал значимый вклад тяжелого поражения целевой коронарной артерии с высоким (>4) значением ИДП в частоту окклюзии шунтов (61,2% против 41,8%, $p<0,05$; ОШ=2,20, 95% ДИ 1,13-4,27). Кроме того, фактором, существенной увеличивающим риск окклюзии явилось использование в качестве шунтов аутовен (55,8% против 12,1%, $p<0,05$; ОШ=9,82, 95% ДИ 3,24-29,79). Полученные результаты демонстрируют, что диффузный характер атеросклеротического поражения существенно ухудшает прогноз функции шунтов, при этом наиболее чувствительными к тяжелому поражению целевой коронарной артерии являются аутовены.

Выводы:

1. В клинически сопоставимых группах у больных с диффузным и локальным поражением коронарных артерий показатели выживаемости, частоты развития “нового” ИМ и рецидивов стенокардии в отдаленном периоде не имеют достоверных различий ($p = 0,414, 0,823$ и $0,272$ соответственно).

2. Среди больных с диффузным поражением коронарного русла общая смертность в отдаленном периоде после КШ достоверно выше при наличии исходно

перенесенного ИМ ($p=0,029$). Наибольшая вероятность неблагоприятного течения ИБС (41%) в отдаленном периоде у больных с диффузным поражением коронарного русла отмечена при наличии у них одновременно сахарного диабета, мультифокального атеросклероза и низкой приверженности мерам профилактики.

3. Не менее 78% больных с диффузным поражением коронарных артерий и успешно перенесших КШ, имеют низкую приверженность мерам профилактики, в то время как степень приверженности является одним из эффективных предикторов долгосрочного послеоперационного прогноза.

4. По данным наблюдения в отдаленные сроки после операции у 77% симптомных больных с диффузным поражением коронарных артерий выявляются и окклюзии шунтов, и прогрессирование атеросклероза в дистальном нативном русле.

5. Анализ функции шунтов в отдаленном периоде продемонстрировал влияние классического фактора их окклюзии - использования в качестве графта аутовены ($p<0,05$). Высокое (>4 баллов) значение ИДП для целевых коронарных артерий ассоциируется с достоверно большей частотой окклюзий шунтов к ним ($p<0,05$). Пройодимость шунтов к артериям после выполненной эндартерэктомии и без нее в отдаленном послеоперационном периоде не различаются.

Практические рекомендации:

1. Дооперационная диагностика больных ИБС должна включать в себя оценку тяжести поражения коронарного русла с учетом критериев диффузного атеросклероза, а также скрининг для оценки мультифокального атеросклероза и сахарного диабета с целью стратификации риска и оптимизации медикаментозной терапии в послеоперационном периоде.

2. С целью прогнозирования возврата стенокардии у больных с диффузным поражением коронарных артерий после успешного оперативного вмешательства целесообразно оценивать риск неблагоприятного течения ИБС по модели, полученной в рамках настоящего исследования. У больных высокого риска должно быть рассмотрено использование дополнительных мер повышения приверженности мерам вторичной профилактики.

3. Больные с диффузным поражением коронарных артерий с возвратом стенокардии в послеоперационном периоде имеют худший прогноз. С целью своевременной диагностики и стратификации риска вне зависимости от наличия

симптомов возврата ишемии целесообразно проведение нагрузочной пробы в течение 12 месяцев после операции и далее ежегодно, особенно в группе больных с сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе (ИМ и ОНМК) и/или диагностированной ХСН в предоперационном этапе.

4. КШ у больных с диффузным поражением коронарных артерий, особенно в случае высокого значения ИДП (>4 баллов) у ПНА, требует обязательного использования ЛВГА в качестве графта. Следует рассмотреть использование аутоартериальных графтов при высоком значении ИДП в бассейне других коронарных артерий.

Список работ опубликованных по теме диссертации

1. Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Васильев В.П., Галяутдинов Д.М., Власова Э.Е., **Курбанов С.К.** Диффузное поражение коронарных артерий в коронарной хирургии (аналитический обзор). // Клини. и эксперимент. хир. Журн. им. акад. Б.В. Петровского. – 2018. – Т. 6, № 4. – С. 75-81

2. **Курбанов С.К.**, Ширяев А.А., Васильев В.П., Галяутдинов Д.М., Власова Э.Е., Ильина Л.Н., Майоров Г.Б., Мукимов Ш.Д., Акчурин Р.С. Госпитальные и отдаленные клинические результаты коронарного шунтирования при диффузном поражении коронарных артерий. // Евразийский кардиологический журнал. – 2019. – № S1. – С. 346.

3. **Said Kurbanov**, Elina Vlasova, Andrey Shiryaev, Vladislav Vasiliev, Damir Galyautdinov, Larisa Ilina, Garma Mayorov, Ruslan Latypov, Renat Akchurin. Early and long-term outcomes after CABG in patients with diffuse CAD. // Journal of Cardiothoracic Surgery – 2019 – Vol. 14(Suppl 1) – P.154

4. **Курбанов С.К.**, Власова Э.Е., Саличкин Д.В., Майоров Г.Б., Галяутдинов Д.М., Васильев В.П., Ширяев А.А., Акчурин Р.С. Госпитальные и годовые результаты коронарного шунтирования при диффузном поражении коронарных артерий. // Кардиологический вестник – 2019 – №1 – С. 60-66

5. Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Васильев В.П., Галяутдинов Д.М., Власова Э.Е., Федотенков И.С., **Курбанов С.К.**, Майоров Г.Б. Особенности и госпитальные результаты коронарного шунтирования у пациентов с кальцинозом целевых коронарных артерий. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. № 8. – С. 48-53.

6. **Курбанов С.К.**, Власова Э.Е., Майоров Г.Б., Латыпов Р.С., Васильев В.П., Галяутдинов Д.М., Ширяев А.А., Акчурин Р.С. Госпитальные результаты эндартерэктомии и коронарного шунтирования при множественном диффузном поражении коронарных артерий. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2021. – Т. 27. № 1. – С. 143-150