

На правах рукописи

БОЛИВОГИ ЖАК МАОРО
ЭНДОВАСКУЛЯРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ДИФфуЗНЫМИ
ПОРАЖЕНИЯМИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

3.1.15. – сердечно - сосудистая хирургия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН).

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент

Максимкин Даниил Александрович

Официальные оппоненты:

Мовсесянц Михаил Юрьевич - доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел кардиологии и сосудистой хирургии, отделение рентгенхирургических методов диагностики и лечения, заведующий отделением.

Боломатов Николай Владимирович - доктор медицинских наук, профессор, Институт усовершенствования врачей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра грудной и сердечно - сосудистой хирургии с курсом рентгенэндоваскулярной хирургии, профессор кафедры.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», г. Москва.

Защита состоится «___» _____ 2022 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.073.05 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15А.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И.Чазова» Минздрава России <https://cardioweb.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2022 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

кандидат медицинских наук

Галяутдинов Дамир Мажитович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Пациенты с диффузным атеросклеротическим поражением коронарного русла, доля которых ежегодно увеличивается и составляет 40-50% среди всех больных ишемической болезнью сердца (ИБС), представляют собой сложную когорту больных, как для выполнения кардиохирургических вмешательств, так и для эндоваскулярных, в связи с высокой частотой сердечно – сосудистых осложнений, возникающих в отдаленном периоде после перенесенной операции [Xu B. et al., 2013; Акчурина Р.С. и др., 2017; Madhavan M.V. et al., 2014].

Операция аортокоронарного шунтирования (АКШ), в том числе, из мини-доступа, а также гибридные технологии, имеют ограничения, особенно у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла и ожирением [Рыжман Н.Н. и др., 2014; Kikuchi K. et al., 2015; Ганюков В.И. и др., 2016; Хубулава Г.Г. и др., 2016; Ваккосов К.М. и др., 2018]. Кроме того, во время операции могут возникать технические трудности, связанные с визуализацией целевой артерии и оптимального места для формирования дистального анастомоза, вследствие ограниченной экспозиции сердца, а также удлиняется время устранения развившихся осложнений. В послеоперационном периоде такие пациенты часто жалуются на боль в месте хирургического доступа, что может быть связано с повреждением межреберных нервов или избыточным растяжением межреберного пространства [Head S. et al, 2013; Modrau I.S. et al., 2015].

Гибридные операции (мини-инвазивное АКШ в сочетании с эндоваскулярными методиками) у больных с диффузным поражением коронарных артерий, также ассоциируются с высокой частотой повторных вмешательств и больших сердечно – сосудистых осложнений в отдаленном периоде. Существует высокая вероятность развития инфаркта миокарда (ИМ) в нереваскуляризированных бассейнах в момент выполнения АКШ, а также вариант неуспешной эндоваскулярной реканализации хронических окклюзий, особенно на фоне выраженного кальциноза. И, наоборот, если же чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) выполняется таким пациентам первым этапом, существует вероятность риска развития геморрагических осложнений во время мини-инвазивного АКШ на фоне применения двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) [Ганюков В.И. и др., 2016]. Тем не менее, к преимуществам подобных операций, следует отнести возможность выполнения одномоментного ангиографического контроля

проходимости шунтов, а также отсутствие необходимости в искусственном кровообращении [Ганюков В.И. и др., 2016; Ваккосов К.М. и др., 2018; Хубулава Г.Г. и др., 2016; Kikuchi K. et al., 2015].

Особо важной проблемой является коморбидный фон пациентов, которым планируется выполнение реваскуляризации миокарда, что во многом определяет риск развития послеоперационных осложнений [Gallagher S. et al., 2014; Барбараш О.Л. и др., 2017; Акчурин Р.С. и др., 2017; Neumann F-J. et al., 2018]. Кроме того, неблагоприятная морфология поражения коронарного русла, высокая травматичность операции АКШ, часто выполняемой в условиях искусственного кровообращения, недостаточная доказательная база по эффективности мини-инвазивных и гибридных методов реваскуляризации, способствуют тому, что многим пациентам отказывают в хирургическом лечении, предлагая продолжать медикаментозную терапию [Алекян Б.Г. и др., 2013; Soyulu E. et al. 2014; Ghatanatti R. et al., 2017; Ramasubrahmanyam G. et al., 2019; Wang Ch. et al., 2019].

Совершенствование эндоваскулярных технологий позволили расширить возможности ЧКВ у пациентов с многососудистым, диффузным поражением коронарных артерий [Соколова Н.Ю. и др., 2016; Boden W.E. et al., 2016; Mack M. et al., 2016; Knuuti J. et al., 2020]. Тем не менее, доказательная база по эффективности данных вмешательств немногочисленная и противоречивая, вследствие высокой частоты повторных вмешательств, выполняемых в связи с возникшей ишемией миокарда в отдаленные сроки наблюдения. Кроме того, нерешенными остаются вопросы, касающиеся оценки гемодинамической значимости стенозов, определения оптимальной зоны места имплантации стента, объема реваскуляризации, что чаще всего невозможно сделать без применения внутрисосудистых методов исследования, роль которых, практически не изучена у таких пациентов.

Цель исследования

Повышение эффективности и безопасности эндоваскулярного лечения больных с диффузным и многососудистым поражением коронарных артерий.

Задачи исследования

1. Разработать алгоритм эндоваскулярного лечения больных с диффузным и многососудистым поражением коронарного русла, основанный на комплексном использовании внутрисосудистых методов исследования.

2. Изучить непосредственные результаты эндоваскулярных вмешательств, выполненных с применением разработанного алгоритма лечения.

3. Оценить возможность достижения полной (функционально адекватной) реваскуляризации миокарда у больных с диффузным и многососудистым поражением коронарного русла во время ЧКВ с использованием внутрисосудистых методов исследования.

4. Провести анализ отдаленных результатов (24 месяца) эндоваскулярного лечения больных с диффузным и многососудистым поражением коронарного русла, с использованием предложенного алгоритма.

5. Сравнить эффективность и безопасность различных генераций стентов покрытых эверолимусом, используемых во время ЧКВ у больных с диффузным многососудистым поражением коронарного русла, в отдаленном периоде наблюдений.

Научная новизна

Впервые, у больных ИБС, с диффузным и многососудистым поражением коронарного русла:

определена роль внутрисосудистых методов исследования - оптической когерентной томографии (ОКТ) и измерения фракционного резерва кровотока (ФРК) в алгоритме эндоваскулярного лечения;

доказана высокая эффективность ЧКВ, выполненных с использованием внутрисосудистых методов исследования, в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде;

показана возможность достижения высокой частоты полной (функционально адекватной) реваскуляризации миокарда при выполнении ЧКВ с использованием внутрисосудистых методов исследования;

изучена эффективность и безопасность стентов покрытых эверолимусом последних генераций.

Теоретическая и практическая значимость результатов

Усовершенствован алгоритм эндоваскулярного лечения больных с диффузным и многососудистым поражением коронарного русла, основанный на комплексном использовании внутрисосудистых методов исследования (ОКТ и измерения ФРК), позволяющий повысить эффективность ЧКВ у данной когорты пациентов и сократить количество необоснованных вмешательств и осложнений.

Проведена функциональная оценка кровотока в бассейне стентированных артерий, посредством измерения ФРК, что, в целом, позволило объективно оценить эффективность реваскуляризации и достигнуть высокой частоты выполнения полной (функционально адекватной) реваскуляризации миокарда.

Показано, что полная (функционально адекватная) реваскуляризация миокарда методом ЧКВ, с применением внутрисосудистых методов исследования, способствует улучшению систолической функции левого желудочка у пациентов с диффузным и многососудистым поражением коронарного русла.

Отмечено, что использование последних поколений стентов покрытых эверолимузом для стентирования диффузно измененных коронарных артерий, ассоциируется с низкой частотой повторных вмешательств, обусловленных рестенозом стента, что позволяет рекомендовать их для широкого использования во время ЧКВ у пациентов с диффузным и многососудистым поражением коронарного русла.

Доказано, что выполнение ЧКВ у больных диффузным и многососудистым поражением коронарного русла, ассоциируется с высокой выживаемостью, свободной от больших кардиальных осложнений.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Доказано, что предложенный алгоритм эндоваскулярного лечения пациентов с диффузным многососудистым поражением коронарного русла, основанный на комплексном использовании внутрисосудистых методов исследования (оптической когерентной томографии и измерении фракционного резерва кровотока), позволяет оптимально определить тактику лечения пациента, а также сократить количество необоснованных вмешательств и интраоперационных осложнений.

2. Продемонстрирована низкая частота больших сердечно – сосудистых осложнений в раннем послеоперационном периоде, которая не превышала 1,5 % (с учетом выборки пациентов), за счет комплексного использования внутрисосудистых методов исследования во время ЧКВ у больных с диффузным, многососудистым поражением коронарных артерий, позволяющих достичь оптимальных критериев имплантации стента.

3. Выявлено, что достижение высоких показателей полной (функционально адекватной) реваскуляризации миокарда у больных с диффузным поражением коронарного русла, возможно благодаря измерению фракционного резерва кровотока,

выполняемого, как с целью предварительной оценки гемодинамической значимости стенозов во всех пораженных артериях, так и после имплантации стента, в целевых артериях.

4. Доказано, что комплексное использование внутрисосудистых методов исследования во время ЧКВ у пациентов с диффузным многососудистым поражением коронарного русла, а также полная (функционально адекватная) реваскуляризация миокарда, способствуют достоверному снижению частоты кардиальных осложнений, и повышают показатели выживаемости, свободной от сердечно – сосудистых осложнений, в сравнении с пациентами, оперированными без использования внутрисосудистых методов исследования.

5. Выявлена низкая частота повторных вмешательств, обусловленных рестенозом, независимо от используемой генерации стентов покрытых эверолимусом, что, в целом, отражает их высокую эффективность в отдаленном периоде наблюдения у больных с диффузным многососудистым поражением коронарного русла.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность полученных результатов определяется достаточным объемом клинического материала и анализом, полученных результатов с помощью современных методов статистической обработки. Научные положения, выводы и практические рекомендации подкреплены данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках.

По теме диссертации опубликованы 8 печатных работ, в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикаций результатов диссертационных исследований и индексируемых в международных базах цитирования SCOPUS и Web of Science.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на международном конгрессе Heart Failure 2021; Европейском конгрессе кардиологов (ESC 2021). Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии и кафедры сердечно – сосудистой хирургии, Медицинского института Федерального государственного автономного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» 02 марта 2022 года (протокол № 0300-11-04/7). Диссертация рекомендована к защите.

Полученные результаты внедрены в клиническую работу отделений сердечно-сосудистой хирургии и рентгенхирургических методов диагностики и лечения ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», а также в учебный процесс кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии и кафедры сердечно – сосудистой хирургии Медицинского института РУДН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проводилась в виде проспективного, одноцентрового, нерандомизированного исследования, на клинической базе кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии Медицинского института Российского университета дружбы народов, в Центральной клинической больнице «РЖД-Медицина», отделение рентгенхирургических методов диагностики и лечения, с 2016 по 2021 г. В исследование включено 134 пациента.

Критерии включения: ишемия миокарда по данным неинвазивных ЭКГ-нагрузочных тестов, соответствующая II-III ФК; многососудистое поражение коронарных артерий; SYNTAX score I > 23; наличие жизнеспособного миокарда у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом; диффузный атеросклероз коронарных артерий (согласно указанному определению); официальный отказ кардиохирургов в выполнении операции АКШ, либо отказ самого пациента от выполнения открытого хирургического вмешательства на сердце; решение о целесообразности выполнения эндоваскулярной операции, принятое «сердечной командой»; согласие пациента на эндоваскулярное вмешательство и участие в исследовании.

Критерии исключения: острый коронарный синдром; недостаточность кровообращения IV ФК (NYHA); противопоказания или невозможность приема ДААТ; диаметр коронарных артерий, в том числе в дистальных сегментах, не менее 2мм.

Все пациенты, включенные в исследование, были распределены в две группы. В 1-ю группу вошли пациенты, которым ЧКВ выполнялись с использованием внутрисосудистых методов исследования (n = 68), а во 2-ю группу (контрольную) – ретроспективно были отобраны пациенты, ранее оперированные в других учреждениях, без использования внутрисосудистых методов, в последующем госпитализированные в Центральную клиническую больницу «РЖД-Медицина», которым проводилось консервативное лечение ИБС (n = 66).

На этапе отбора в исследование, всем пациентам выполнялись лабораторные исследования показателей углеводного и липидного спектра, функции почек, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей, трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ). Кроме того, проводилась неинвазивная диагностика ишемии миокарда при помощи метода велоэргометрии или фармакологической стресс-ЭхоКГ с добутамином «Рисунок 1».

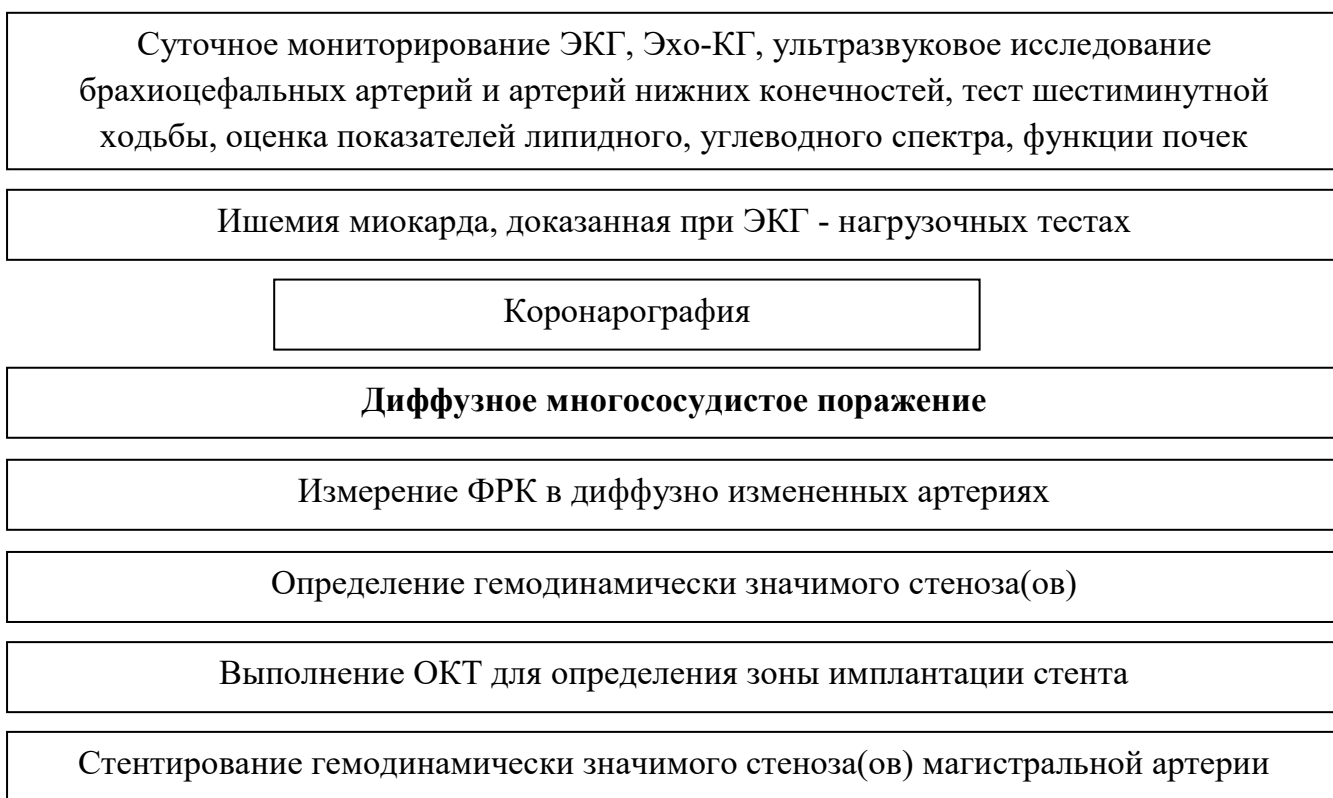


Рисунок 1 – Алгоритм эндоваскулярного лечения больных с диффузным многососудистым поражением коронарного русла

Пациентам, у которых в анамнезе был ИМ, определяли жизнеспособность миокарда в перинфарктной зоне методом фармакологической стресс-ЭхоКГ с добутамином. После комплексной неинвазивной диагностики, выполнялась коронарография, при которой оценивали количество пораженных артерий, морфологические характеристики поражения, диаметр целевых артерий и протяженность атеросклеротического поражения коронарного русла, количество видимых стенозов и степень сужения артерии по данным цифровой количественной ангиографии, после чего, пациенты были отобраны в исследование.

Измерение ФРК в диффузно измененных артериях проводилось с целью определения гемодинамической значимости стеноза, а ОКТ - с целью визуализации наиболее подходящей зоны имплантации стента «Рисунок 2».



Рисунок 2 – Тактика эндоваскулярного вмешательства при наличии хронических тотальных окклюзий

Стентирование диффузно измененной магистральной артерии выполнялось под контролем ОКТ. Механическую реканализацию выявленных при коронарографии ХОКА, выполняли в случае наличия ишемии миокарда, доказанной во время выполнения ЭКГ-нагрузочных тестов, а у пациентов с ИМ в анамнезе, в случае верифицированной жизнеспособности миокарда в перинфарктной зоне методом стресс-ЭхоКГс добутамином. Внутрисосудистые исследования, с целью верификации гемодинамической значимости стеноза, в этом случае, выполнялись в

неокклюзированных артериях, которые были стентированы следующим этапом, в текущую госпитализацию.

Во 2-й группе, информация о пациентах была получена из медицинской документации, а также из представленных пациентами видеоматериалов операций из других лечебных учреждений. Внутрисосудистые методы исследования во время эндоваскулярного вмешательства не применялись.

Особенности измерения ФРК при диффузном поражении коронарных артерий представлены на «Рисунке 3».

Измерение ФРК в неокклюзированных артериях	Оптическая когерентная томография (ОКТ)
Последовательное измерение ФРК между стенозами путем протяжки датчика, начиная с дистального сегмента	Выполнялась после измерения ФРК
При ФРК < 0.8 – стеноз считался гемодинамически значимым	<u>Определяли:</u> истинный диаметр сосуда, протяженность поражения, максимально безопасную зону для имплантации
Стентирование начинали с самого дистального гемодинамически значимого стеноза артерии	ОКТ после имплантации стента
Повторное измерение ФРК и решение вопроса о стентировании других сегментов при показателях ФРК $> 0,90$ – реваскуляризация считалась успешной	Критерии адекватной имплантации: полная аппозиция стента; минимальная площадь просвета стента более или равна 90 %; площадь просвета стента более 9 мм ²

Рисунок 3 – Методика измерения фракционного резерва кровотока и выполнения оптической когерентной томографии при диффузных поражениях коронарных артерий

На фоне максимальной гиперемии, выполнялось последовательное измерение показателей ФРК между стенозами, путем протяжки датчика, начиная с дистального сегмента. При ФРК $< 0,8$ – стеноз считался гемодинамически значимым. Стентировали первоначально самый дистальный гемодинамически значимый стеноз. А далее, выполняли повторное измерение ФРК, и решали вопрос о необходимости стентирования других стенозов.

Перед стентированием коронарных артерий, минимум за 5 дней до эндоваскулярного вмешательства пациент начинал прием препаратов

ацетилсалициловой кислоты (75-100 мг/сутки) в сочетании с ингибиторами P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (клопидогрел 75 мг/сутки либо тикагрелор 90мг - 2 раза/сутки).

Фармакологическая поддержка ЧКВ проводилась с помощью антикоагулянта - нефракционированного гепарина, в дозе 75-100 ЕД/кг внутривенно. После выполненного стентирования, всем пациентам был рекомендован прием ДААТ минимум 6 месяцев. При необходимости многососудистого стентирования, с целью достижения полной (функционально адекватной) реваскуляризации миокарда, соблюдался принцип этапного лечения, в период текущей госпитализации.

Пациентам из основной 1-й группы были имплантированы стенты покрытые эверолимусом II и III поколения. Пациентам из 2-й группы были имплантированы стенты различных генераций и с различными лекарственными покрытиями.

Дополнительно, в ходе исследования, проводился анализ эффективности и безопасности стентов, имплантированных под контролем внутрисосудистых методов исследования у пациентов из 1-й группы. При этом во 2-й группе, подобный анализ не проводился, в связи с неоднородностью лекарственных покрытий, что могло негативно повлиять на финальные результаты анализа.

Повторные наблюдения. Через 12 месяцев после операции, пациенты обеих групп приглашались на амбулаторные приемы, во время которых выполнялись: клинический и биохимический анализы крови, мониторингирование ЭКГ по Холтеру, трансторакальная ЭхоКГ, ЭКГ-нагрузочные пробы (при наличии жалоб на ангинозные боли, возникающие при физической нагрузке), а также коронарография (при положительной ЭКГ-нагрузочной пробе).

Через 24 месяца наблюдения выполнялись аналогичные исследования. При этом пациентам 1-й группы предлагалась краткосрочная госпитализация, с целью выполнения коронарографии. При наличии ангиографических признаков рестеноза стента, а также стенозов *de novo*, пациенту выполнялось измерение ФРК, по результатам которых принималось решение либо о выполнении повторного эндоваскулярного вмешательства целевого поражения, либо о стентировании ранее незначимого стеноза в целевой или других артериях.

В представленном исследовании использовались следующие термины:

– диффузное поражение коронарных артерий - вовлечение 2-х и более сегментов одной магистральной артерии сердца, общей протяженностью поражения

более 50 % всей длины сосуда при наличии сужения просвета более 50 % его диаметра [адаптировано из определений P.Bogaty (1991), R.D. Safian (2001), M. McNeil (2007), L.O. Dourado (2017)];

- многососудистое поражение - наличие окклюзий или сужений более 50 % диаметра, в бассейне двух или трех магистральных эпикардальных артерий;
- полная (функционально адекватная) реваскуляризация миокарда - стентирование всех значимых стенозов основных артерий, ответственных за возникновение ишемии миокарда, доказанной в ходе измерения ФРК;

Для оценки результатов исследования применялись критерии:

- ангиографического успеха: остаточный стеноз менее 10%, кровоток TIMI III, отсутствие диссекций.
- оценки непосредственных результатов вмешательства: количество артерий с гемодинамически значимыми стенозами (на основании измерения ФРК); количество гемодинамически значимых стенозов в одной артерии; объем выполненной реваскуляризации миокарда; осложнения во время эндоваскулярного вмешательства (диссекция, разрыв артерии, тромбоз стента, ИМ либо нарушение мозгового кровообращения, смерть).
- оценки отдаленных результатов: суммарная частота сердечно – сосудистых осложнений (кардиальная смерть, ИМ, повторные вмешательства); частота рестеноза стента.

Статистический анализ результатов проводился с использованием пакета программ Statistica 12.0 для MS Windows.

Характеристика пациентов, участвовавших в исследовании

Изучаемые группы были сопоставимы по клинико–демографическим характеристикам. Достоверные различия между группами наблюдались по частоте встречаемости гиперхолестеринемии, которая чаще наблюдалась во II группе. Кроме того, все пациенты страдают артериальной гипертонией, более 70% пациентов были курильщики, практически у половины пациентов из каждой группы – сахарный диабет II типа, нарушения сердечного ритма и ИМ в анамнезе, около 30 % пациентов перенесли острое нарушение мозгового кровообращения и имеют атеросклероз артерий нижних конечностей. Также, практически у половины пациентов основное заболевание

осложнено развитием хронической сердечной недостаточности III функционального класса «Таблица 1».

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Группа 1 n = 68	Группа 2 n = 66	p значение
Пол:			
мужской, n (%)	58 (85,3)	53 (80,3)	0,1842
женский, n (%)	10 (14,7)	13 (19,7)	
Средний возраст, лет	61,25 ± 9,89	61,38 ± 8,91	0,9472
Средний показатель ИМТ, кг/м ²	28,25 ± 6,33	27,93 ± 4,88	0,9700
Табакокурение, n (%)	51 (75)	55 (83,3)	0,8449
Гиперхолестеринемия, n (%)	41 (60,3)	58 (87,9)	0,0343
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	12 (17,6)	18 (27,2)	0,9356
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	33 (48,5)	38 (57,6)	0,3352
ХСН I ФК (NYHA), n (%)	8 (11,8)	10 (15,1)	0,7666
ХСН II ФК (NYHA), n (%)	26 (38,2)	24 (36,4)	
ХСН III ФК (NYHA), n (%)	34 (50)	32 (48,5)	
Нарушения ритма и проводимости сердца, n (%)	28 (45,2)	32 (48,4)	0,3799
Артериальная гипертензия, n (%)	68 (100,0)	66 (100,0)	0,9398
Атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%)	19 (27,9)	20 (30,3)	0,6303
Сахарный диабет II типа, n (%)	34 (50)	34 (51,5)	0,8823
Нарушение функции почек, n (%)	25 (36,7)	30 (45,5)	0,3121

П р и м е ч а н и я – ИМТ – индекс массы тела, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Обращают на себя внимание сниженные средние показатели фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) у пациентов обеих групп, которые составили $48,25 \pm 6,8$ и $47,44 \pm 6,6$ % соответственно ($p = 0,6787$) и высокие показатели конечного диастолического объема ($108,5 \pm 33,1$ и $117,3 \pm 31,9$ мл соответственно; $p = 0,0490$), конечного систолического размера ($3,1 \pm 0,63$ и $3,4 \pm 0,80$ см соответственно; $p = 0,0469$), которые были достоверно выше у пациентов из II группы ($p = 0,0490$). Также наблюдались достоверные различия между группами по частоте выявления зон нарушенной кинетики, которые чаще наблюдались среди пациентов 2-й группы (52,9 и 65,2% соответственно; $p = 0,0323$).

По исходным ангиографическим характеристикам, в основном преобладали пациенты с трехсосудистым поражением «Таблица 2».

Таблица 2 – Ангиографическая характеристика пациентов

Показатель	Группа 1 n = 68	Группа 2 n = 66	p значение
Двухсосудистое поражение, n (%)	26 (38,2)	24 (36,4)	0,9545
Трехсосудистое поражение, n (%)	42 (61,8)	42 (63,6)	
Поражение ствола левой коронарной артерии, n (%)	15 (22,1)	14 (21,2)	0,0675
Хронические окклюзии, n (%)	26 (38,2)	28 (42,4)	0,7402
Бифуркационные стенозы, n (%)	24 (35,3)	26 (39,4)	0,4089
Средний SYNTAX score I	29,4 ± 4,49	31,3 ± 3,91	0,4282
Средняя протяженность поражения целевых артерий, мм	39,84 ± 4,1	40,43 ± 3,45	0,6332
Средняя степень стенозирования целевых артерий, %	78,14 ± 0,68	78,61 ± 9,69	0,8182
Средний диаметр целевых магистральных артерий, мм	2,91 ± 0,44	3,17 ± 0,23	0,7172
Средний диаметр целевых магистральных артерий в дистальном сегменте, мм	2,31 ± 0,65	2,32 ± 0,63	0,9545
Кальциноз, n (%)	34 (50)	38 (57,6)	0,7016

Практически у всех пациентов отмечается большая протяженность атеросклеротического поражения артерии, а у половины – диагностирован кальциноз артерий. Средние показатели протяженности поражения целевой артерии составили $39,84 \pm 4,1$ мм у пациентов из I группы и $40,43 \pm 3,45$ мм – во II группе ($p = 0,6332$). Средние значения показателя SYNTAX score I были также достаточно высокими и составили $29,4 \pm 4,49$ и $31,3 \pm 3,91$ соответственно I и II группам ($p = 0,4282$). Кроме того, среди всех пациентов, у 20 % наблюдалось бифуркационное поражение ствола левой коронарной артерии (ЛКА), а также в 40 % наблюдений – встречались ХОКА и бифуркационные стенозы.

По исходным лабораторным показателям углеводного и липидного спектра крови, исследуемые группы достоверно не различались и были полностью сопоставимы. Следует отметить, что средние показатели уровня глюкозы натощак, а также гликозилированного гемоглобина, находились в пределах рекомендуемых норм, согласно действующим рекомендациям. Средние показатели уровня общего холестерина, находились, казалось бы, в пределах допустимых референсных значений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Непосредственные (госпитальные) результаты лечения

Среди пациентов 1-й группы, двухсосудистое поражение коронарных артерий встречалось у 26 (38,2 %) человек, а трехсосудистое поражение – у 42 (61,8 %) человек. Во 2-й группе – у 24 (36,4 %) и 42 (63,6 %) пациентов соответственно ($p = 0,9545$). При этом ХОКА наблюдались у 26 (38,2 %) пациентов из I группы и у 28 (42,4 %) пациентов – из II группы ($p = 0,7402$).

Основываясь предложенным алгоритмом отбора и лечения пациентов с диффузными многососудистыми поражениями коронарного русла, измерение ФРК и ОКТ у пациентов 1-й группы выполнялись в 42 артериях у пациентов с двухсосудистым поражением ($n = 26$), и в 110 артериях у пациентов с трехсосудистым поражением ($n = 42$). Таким образом, исключая окклюзированные артерии, измерение ФРК было выполнено в 152 неокклюзированных артериях.

Среднее количество гемодинамически значимых стенозов в целевой неокклюзированной артерии при сравнении с данными ангиографии и после измерения ФРК, составило: у пациентов с двухсосудистым поражением - $2,55 \pm 0,59$ и $1,3 \pm 0,98$ соответственно, а у пациентов с трехсосудистым поражением - $2,57 \pm 0,61$ и $1,43 \pm 0,88$ соответственно ($p = 0,0024$).

В 16 артериях у пациентов с двухсосудистым поражением после измерения ФРК не было диагностировано гемодинамически значимых стенозов. Среди пациентов с трехсосудистым поражением, гемодинамически значимых стенозов не диагностировано в 28 артериях. Таким образом, количество неокклюзированных артерий с гемодинамически значимым стенозами уменьшилось суммарно на 28,9 % и составило у пациентов с двухсосудистым поражением - 26 артерий, а у пациентов с трехсосудистым поражением – 82 артерии.

Стентирование неокклюзированных артерий выполнялось суммарно на 150 пораженных сегментах артерий (34 сегментах - у пациентов с двухсосудистым поражением и 116 сегментах – у пациентов с трехсосудистым поражением). Среди 26 пациентов с ХОКА, технический успех эндоваскулярного вмешательства был достигнут в 100 % наблюдений. Таким образом, с учетом 26 реканализаций ХОКА, а также стентирования 150 диффузно измененных сегмента неокклюзированных коронарных артерий, было имплантировано 231 стентов покрытых эверолимусом 2 и 3 поколения,

при этом количество стентов 2 поколения составило – 106 (45,8 %), а количество стентов 3 поколения – 125 (54,1 %) ($p > 0,05$) «Таблица 3».

Таблица 3 – Характеристика имплантированных стентов у пациентов 1-й группы

Показатель	Значение
Средний диаметр имплантированных стентов, мм	$2,74 \pm 0,32$
Средняя длина имплантированных стентов, мм	$23,6 \pm 3,93$
Среднее количество имплантированных стентов в расчете на пораженные сегменты неокклюзированных артерий, абс.	$1,28 \pm 0,26$
Среднее количество имплантированных стентов пациентам с ХОКА, абс.	$1,38 \pm 0,12$
Среднее количество имплантированных стентов в расчете на пациентов, участвовавших в исследовании, абс.	$3,4 \pm 0,18$

Во 2-й группе ($n = 66$), стентирование выполнялось в 146 неокклюзированных артериях - 39 артериях у пациентов с двухсосудистым поражением ($n = 24$) и 107 артериях у пациентов с трехсосудистым поражением ($n=42$).

Важно отметить, что у пациентов данной группы наблюдалась большая протяженность стентирования, по сравнению с пациентами из 1-й группы ($34,92 \pm 4,26$ и $23,6 \pm 3,93$ мм соответственно; $p = 0,0216$). Кроме того, среднее количество имплантированных стентов было также выше, чем в 1-й группе ($2,4 \pm 0,14$ и $1,28 \pm 0,26$ мм соответственно; $p = 0,032$). «Таблица 4».

Таблица 4 – Характеристика имплантированных стентов у пациентов 2-й группы

Показатель	Значение
Средний диаметр имплантированных стентов, мм	$2,82 \pm 0,44$
Средняя длина имплантированных стентов, мм	$34,92 \pm 4,26$
Среднее количество имплантированных стентов в расчете на пораженные сегменты неокклюзированных артерий, абс.	$2,4 \pm 0,14$
Среднее количество имплантированных стентов пациентам с ХОКА, абс.	$1,4 \pm 0,22$

Кроме того, среднее количество стенозов (пораженных сегментов) в целевой неокклюзированной артерии по данным видеоматериала коронарографий, которые подвергались стентированию, было существенно выше, по сравнению с 1-й группой и составило у пациентов с двухсосудистым поражением - $2,72 \pm 0,44$, а у пациентов с трехсосудистым поражением - $2,87 \pm 0,31$ ($p = 0,0024$). Вероятнее всего, это связано с тем, что все видимые при ангиографии стенозы более 50 %, принимались за гемодинамически значимые.

Несмотря на высокие показатели среднего количества пораженных сегментов артерии, стентирование было выполнено лишь на 78 сегментах – у пациентов с двухсосудистым поражением и 212 сегментах – у пациентов с трехсосудистым поражением. Таким образом, у данной когорты пациентов, стенты были суммарно имплантированы в 290 стенозированных сегмента. У 28 (42,4 %) пациентов были выявлены ХОКА, при этом технический успех эндоваскулярного вмешательства был достигнут только у 19 (67,85 %) пациентов. С учетом 19 реканализаций ХОКА, а также стентирования 290 диффузно измененных сегмента неокклюзированных коронарных артерий, было имплантировано 696 стентов с лекарственным покрытием различных генераций.

По данным ОКТ, выполненной после имплантации стента у пациентов I группы, в 38,2 % наблюдений была выявлена мальпозиция стента, которая была устранена после выполнения дополнительной постдилатации баллонными катетерами высокого давления. У 9 пациентов – были визуализированы линейные диссекции типа А и В, потребовавшие дополнительной имплантации стентов.

В целом, оптимальная имплантация стента согласно критериям исследования MUSIC была достигнута у всех пациентов. При этом средняя минимальная площадь просвета артерии в зоне стентирования составила $9,23 \pm 1,1 \text{ мм}^2$.

Большие сердечно – сосудистые осложнения наблюдались у 1 (1,5 %) пациента, в виде острого тромбоза стента, который спровоцировал развитие инфаркта миокарда и потребовал дополнительных интервенций.

Достичь полной (функциональной адекватной) реваскуляризации миокарда, подтвержденной данными измерения ФРК, удалось достичь у 64 (94,1 %) пациентов. У остальных 4 пациентов, вследствие тяжелого диффузного поражения одной из целевых артерий, препятствующего определению оптимальной зоны имплантации, от выполнения стентирования были вынуждены отказаться.

Во 2-й группе, суммарная частота интра- и ранних послеоперационных осложнений, достоверно не различалось, по сравнению с 1-й группой и составила 3,03%. Тем не менее, у 37 (56 %) пациентов из этой группы, после выполненного ЧКВ без использования внутрисосудистых методов исследования, были выявлены положительные ЭКГ-нагрузочные тесты, что может говорить о неадекватно выполненной реваскуляризации миокарда. Кроме того, низкие показатели технического

успеха реканализации ХОКА в данной группе, также могли отразиться на эффективности выполненной реваскуляризации миокарда и ухудшить, в целом, результаты проведенного лечения.

Отдаленные результаты лечения (через 12 и 24 месяца)

Отдаленные результаты исследования были прослежены у всех пациентов. Через 12 месяцев наблюдения по большим сердечно – сосудистым осложнениям (кардиальная смерть, ИМ, повторные вмешательства), достоверных различий между исследуемыми группами не получено. Все наблюдаемые в данный период времени пациенты были живы. Частота нефатального ИМ составила 1,47 и 1,5 % соответственно в 1-й и 2-й группе ($p > 0,05$), а повторных вмешательств – 2,94 и 4,5 % соответственно ($p > 0,05$).

Напротив, к 24 месяцу наблюдения по частоте больших сердечно – сосудистых осложнений, группы уже достоверно различались между собой ($p < 0,05$). При этом в анализе также учитывались осложнения, возникшие через 12 месяцев «Рисунок 4».

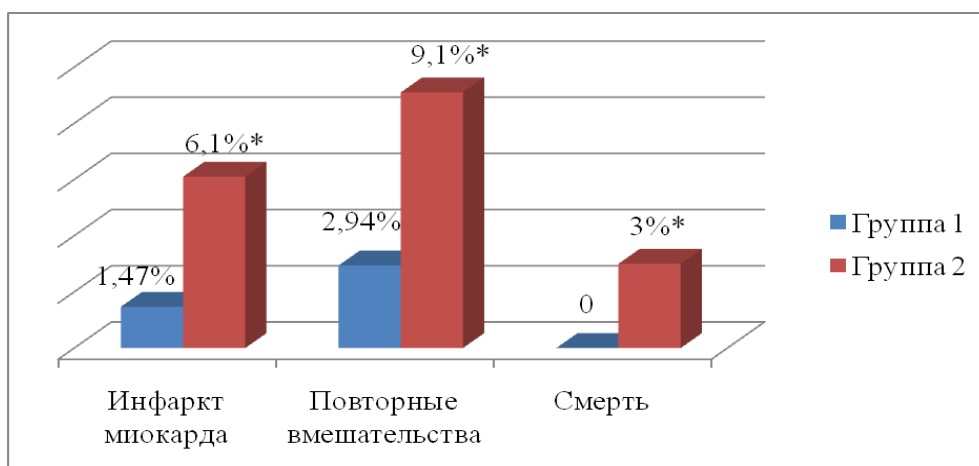


Рисунок 4 – Частота больших сердечно - сосудистых осложнений в исследуемых группах через 24 месяца наблюдения. * $p < 0,05$

Учитывая высокие показатели выполнения полной (функционально адекватной) реваскуляризации миокарда у пациентов 1-й группы, которые были достигнуты благодаря предложенному алгоритму лечения, к 24 месяцу наблюдения суммарная частота больших сердечно – сосудистых осложнений была достоверно ниже, по сравнению со 2-й группой. Так, частота нефатального ИМ составила у пациентов 2-й группы 4,4 %, кроме того, на данном этапе наблюдения 2 (3 %) пациента из этой группы умерли от ИМ. В 1-й группе летальных исходов не наблюдалось ($p < 0,05$; $\chi^2 = 5,322$). Таким образом, суммарная частота ИМ в 1 и 2-й группе составила 1,47 и 6,1%

соответственно ($p < 0,05$; $\chi^2 = 5,172$). Повторные вмешательства выполнялись у 2,94 % пациентов из 1-й группы и у 9,1 % пациентов из 2-й группы соответственно ($p < 0,05$; $\chi^2 = 8,114$).

Выживаемость, свободная от больших сердечно – сосудистых осложнений, также была достоверно выше у пациентов 1-й группы, по сравнению со 2-й группой и составила 97,1 и 90,9 % соответственно ($\chi^2 = 8,784$; $p < 0,05$).

Через 24 месяца в 1-й группе, при коронарографии, в 24 (22,6 %) стентах 2-го поколения и в 20 (16 %) стентах 3-го поколения ($p > 0,05$), наблюдались ангиографические признаки рестеноза. При выполнении ОКТ, неоинтимальная гиперплазия, суживающая просвет стента до 50 %, наблюдалась в 14 (13,2 %) стентах 2-го поколения и 13 (10,4 %) стентах 3-го поколения ($p > 0,05$). Неоинтимальная гиперплазия, суживающая просвет стента более 50% - в 8 (7,5 %) стентах 2-го поколения и 6 (4,8 %) стентах 3-го поколения. Стенты 3-го поколения показывают лучшие результаты, однако при сравнении их со второй генерацией, достоверных различий по эффективности не получено ($p > 0,05$).

Повторное вмешательство через 24 месяца наблюдения выполнялось на 6 (5,6 %) стентах 2-го поколения и 6 (4,8 %) стентах 3-го поколения. При этом достоверных различий между данными генерациями по указанному показателю не выявлено ($p > 0,05$).

Через 12 месяцев наблюдения не было отмечено достоверного увеличения ФВ ЛЖ, по сравнению с данными, полученными при трансторакальной ЭхоКГ на дооперационном этапе. При этом через 24 месяца, наблюдалось достоверное увеличение данного показателя, который составил $48,25 \pm 6,8$ % и $53,15 \pm 4,2$ % соответственно ($p = 0,0003$) «Рисунок 5».

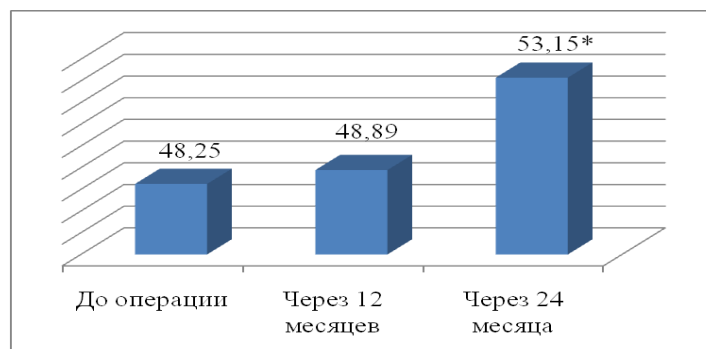


Рисунок 5 – Динамика показателей фракции выброса левого желудочка в 1-й группе

У пациентов 2-й группы, наоборот, не отмечается достоверного увеличения показателя ФВ ЛЖ, как в период наблюдения 12 месяцев, так и после 24 месяцев ($p>0,05$). Более того, через 24 месяца прослеживается тенденция к снижению ФВ ЛЖ, однако данные изменения не имеют достоверных различий. Среди одной из основных причин ухудшения глобальной сократительной способности миокарда ЛЖ можно предполагать неполную (функционально неадекватную) реваскуляризацию миокарда

ВЫВОДЫ

1. Предложенный алгоритм эндоваскулярного лечения пациентов с диффузным многососудистым поражением коронарного русла, основанный на комплексном использовании внутрисосудистых методов исследования (измерении ФРК и выполнения ОКТ), позволяет дифференцированно подходить к выбору тактики лечения, сократить количество необоснованных вмешательств и интраоперационных осложнений.

2. Непосредственные (госпитальные) результаты эндоваскулярных вмешательств у больных с диффузным, многососудистым поражением коронарных артерий, демонстрируют низкую частоту больших сердечно – сосудистых осложнений в раннем послеоперационном периоде, которая не превышала 1,5 % (с учетом выборки пациентов), благодаря достижению оптимальных критериев имплантации стента, за счет комплексного использования внутрисосудистых методов исследования. При этом отмечалось сокращение количества имплантированных стентов и протяженности стентированных сегментов.

3. Измерение фракционного резерва кровотока ФРК в целевой артерии после имплантации стента, а также предварительная оценка гемодинамической значимости стенозов в нецелевых артериях, позволяет достичь полной (функционально адекватной) реваскуляризации миокарда у 94,1 % больных. При этом у пациентов, которые были оперированы без использования метода измерения ФРК, достичь полной реваскуляризации миокарда было возможным лишь в 56 % наблюдений.

4. Комплексное использование внутрисосудистых методов исследования во время ЧКВ у пациентов с диффузным многососудистым поражением коронарного русла, а также достижение полной (функционально адекватной) реваскуляризации миокарда, способствуют достоверному снижению частоты развития ИМ и повторных вмешательств на целевом поражении в отдаленном периоде наблюдения и повышают

показатели выживаемости, свободной от сердечно – сосудистых осложнений, в сравнении с пациентами, оперированными без использования внутрисосудистых методов исследования.

5. Сравнительный анализ эффективности различных генераций стентов покрытых эверолимусом, используемых во время чрескожного коронарного вмешательства ЧКВ у больных с диффузным многососудистым поражением коронарного русла, показал низкую частоту повторных вмешательств, обусловленных рестенозом, независимо от используемой генерации, что, в целом, отражает их высокую эффективность в отдаленном периоде наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Эндоваскулярное лечение больных с диффузным многососудистым поражением коронарного русла, целесообразно выполнять с применением внутрисосудистых методов исследования (ОКТ и измерения ФРК).

2. Предварительное измерение ФРК в измененных артериях у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла позволяет исключить вмешательства на артериях с гемодинамически незначимыми стенозами и, в целом, изменить тактику лечения.

3. Измерение ФРК в диффузно измененной коронарной артерии целесообразно выполнять на фоне максимальной гиперемии, путем протяжки датчика между стенозами и последовательным измерением показателей ФРК для каждого видимого стеноза, начиная с дистального сегмента.

4. Выполнение ОКТ при эндоваскулярных вмешательствах у пациентов с диффузным многососудистым поражением коронарного русла, необходимо для объективной оценки протяженности поражения, выбора оптимальной безопасной зоны имплантации стента, подбора диаметра стента, а после процедуры стентирования – для оценки результатов вмешательства, ориентируясь на общеизвестные критерии оптимальной имплантации стента.

5. ЧКВ в целевой диффузно измененной артерии следует завершать после контрольного измерения ФРК в дистальных сегментах, с целью подтверждения функциональной адекватности выполненной реваскуляризации миокарда. При этом показатель ФРК должен превышать 0,90.

6. При верификации в целевой артерии нескольких гемодинамически значимых стенозов, необходимо выполнить сначала стентирование самого дистального значимого стеноза, а далее, после повторного измерения ФРК, решать вопрос о необходимости стентирования других стенозов.

7. ЧКВ у пациентов с диффузным многососудистым поражением коронарного русла, целесообразно выполнять с применением стентов покрытых эверолимусом последних генераций, отличающихся низкой частотой рестеноза и связанных с ним повторных вмешательств.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Боливоги, Ж.М.** Возможности повышения эффективности чрескожных коронарных вмешательств у больных ишемической болезнью сердца с диффузным многососудистым поражением коронарного русла / **Ж.М. Боливоги**, Д.А. Максимкин, А.Г. Файбушевич, З.Х. Шугушев // Креативная кардиология. – 2021. – Т. 15. – № 4. – С.482–495.
2. Максимкин, Д.А. Роль внутрисосудистых методов исследования коронарных артерий при отборе пациентов с диффузным и многососудистым поражением для реваскуляризации миокарда / Д.А. Максимкин, **Ж.М. Боливоги**, А.Г. Файбушевич [и др.] // Инновационная медицина Кубани. – 2021. – № 4. – С. 5–12.
3. Максимкин, Д.А. Отдаленные результаты чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с диффузным и многососудистым поражением коронарных артерий / Д.А. Максимкин, **Ж.М. Боливоги**, З.Х. Шугушев [и др.] // Комплексные проблемы сердечно – сосудистых заболеваний. – 2022. – Т. 11. – № 2. – С. 13-20.
4. Максимкин, Д.А. Эффективность стентов покрытых эверолимусом различных генераций на фоне функционально адекватной реваскуляризации миокарда у пациентов с диффузным и многососудистым поражением коронарных артерий / Д.А. Максимкин, **Ж.М. Боливоги**, А.Г. Чепурной [и др.] // Кардиология и сердечно – сосудистая хирургия. – 2022. – № 3. – С. 10–17.
5. Maximkin, D. Percutaneous coronary interventions in patients with left main coronary artery pseudobifurcation lesions: 5-years follow-up / D. Maximkin, Z. Shugushev, A. Faybushevich,..., **J.M. Bolivogui** // European Heart Journal. – 2021. – Vol. 42 (Suppl._1). – P.1227.

6. Maximkin, D. Effectiveness and prognostic value of intravascular imaging in patients with left main coronary artery stenosis and heart failure / D. Maximkin, Z. Shugushev, A. Faybushevich,..., **J.M. Bolivogui** // European Journal of Heart Failure. – 2021. – Vol. 23. – Suppl. S2. – P. 217.

7. Maximkin, D. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of revascularization in patients with diffuse coronary artery disease and heart failure / D. Maximkin, **J.M. Bolivogui**, Z. Shugushev [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2021. – Vol. 23. – Suppl. S2. – P. 223.

8. Maximkin, D. Effectiveness and prognostic value of intravascular imaging in patients with left main coronary artery stenosis and heart failure / D. Maximkin, Z. Shugushev, A. Chepurnoy, **J.M. Bolivogui** [et al.] // European Heart Journal. – 2021. – Vol. 42. - (Supplement_1). – P.2077.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКШ – аортокоронарное шунтирование

ДААТ – двойная антиагрегантная терапия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

ОКТ – оптическая когерентная томография

РЖД – Российские железные дороги

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФРК – фракционный резерв кровотока

ХОКА – хроническая окклюзия коронарной артерии

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧУЗ – частное учреждение здравоохранения

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ - эхокардиография