



РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Время и механизмы развития нарушений проводимости сердца при транскатетерной имплантации АК: данные интраоперационного ХМ сердечного ритма

Исходы полного бимаммарного шунтирования на работающем сердце у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий

Сравнение КШ и стентирования в зависимости от клинично-анатомического сценария по результатам одноцентрового когортного исследования

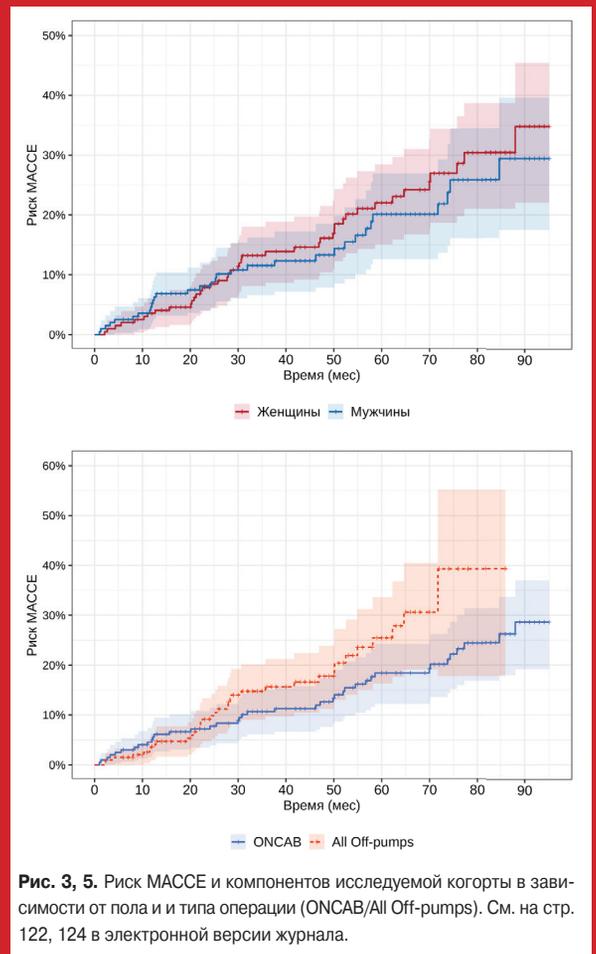
Влияние активации системной воспалительной реакции на риск развития дисфункции коронарных кондуитов и частоту сердечно-сосудистых осложнений после КШ

Непосредственные и краткосрочные результаты ЧКВ у пациентов стабильной ИБС и многососудистым поражением коронарного русла, не толерантных к АКШ

Гендерно-половые различия в исходах современной коронарной хирургии: основные результаты исследования CROWN-SAGA

Сегодня липитензия – завтра катастрофа

Белки теплового шока и прогноз исходов ХСН



В ФОКУСЕ:

Прогнозирование и реабилитация в кардиологии и кардиохирургии



Российское
кардиологическое
общество

РЕГИОНАЛЬНЫЕ КОНГРЕССЫ РКО

ПЕРМЬ
5–6 СЕНТЯБРЯ 2025

КРАСНОЯРСК
24–25 ОКТЯБРЯ 2025

НИЖНИЙ НОВГОРОД
14–15 НОЯБРЯ 2025



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

**Научно-практический рецензируемый
медицинский журнал**

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Свидетельство № 017388

Периодичность: 12 номеров в год
Установочный тираж — 7 000 экз.

**Журнал включен в Перечень ведущих
научных журналов и изданий ВАК**

**Журнал включен в Scopus, DOAJ
РИНЦ (ядро), RSCI**

Полнотекстовые версии
всех номеров размещены на сайте
Научной Электронной Библиотеки:
www.elibrary.ru

Архив номеров: www.roscardio.ru,
cardio.medi.ru/66.htm

Правила публикации авторских материалов:
[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Прием статей в журнал:
www.russjcardiol.elpub.ru

Информация о подписке:
www.roscardio.ru/ru/subscription.html

**Открытый доступ к архивам
и текущим номерам**

**Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства**

**Ответственность за достоверность
рекламных публикаций несет рекламодатель**

Отпечатано: типография "OneBook",
ООО "Сам Полиграфист",
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.
www.onebook.ru

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

Подписано в печать: 14.05.2025

Цена свободная

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 30 (4) 2025

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алесян Б. Г. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Арутюнов Г. П. (Москва) д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН
Барбараш О. Л. (Кемерово) д.м.н., профессор, академик РАН
Беленков Ю. Н. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Бойцов С. А. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Васюк Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор
Виллевалде С. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Галявич А. С. (Казань) д.м.н., профессор
Дупляков Д. В. (Самара) д.м.н., профессор
Иртюга О. Б. (Санкт-Петербург) к.м.н., доцент
Карпов Р. С. (Томск) д.м.н., профессор, академик РАН
Карпов Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор
Кобякова О. С. (Москва) д.м.н., профессор
Козилова Н. А. (Пермь) д.м.н., профессор
Конради А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН
Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Лопатин Ю. М. (Волгоград) д.м.н., профессор
Мареев В. Ю. (Москва) д.м.н., профессор
Моисеева О. М. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Недогода С. В. (Волгоград) д.м.н., профессор
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Никулина С. Ю. (Красноярск) д.м.н., профессор
Ревивили А. Ш. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Стародубов В. И. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Таратухин Е. О. (Москва) к.м.н., доцент
Чазова И. Е. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Чумакова Г. А. (Барнаул) д.м.н., профессор
Шальнова С. А. (Москва) д.м.н., профессор
Якушин С. С. (Рязань) д.м.н., профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

Адрес Редакции:

119049, Москва,
ул. Шаболовка, 23-254
e-mail: cardiojournal@yandex.ru
Тел. +7 (985) 768 43 18

Издательство:

ООО "Силицея-Полиграф"
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)
Атьков О. Ю. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Голухова Е. З. (Москва)
Готье С. В. (Москва)
Кашталап В. В. (Кемерово)
Концевая А. В. (Москва)
Космачева Е. Д. (Краснодар)
Либис Р. А. (Оренбург)
Мацкеплишвили С. Т. (Москва)
Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург)
Недбайкин А. М. (Брянск)
Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)
Олейников В. Э. (Пенза)

Палеев Ф. Н. (Москва)
Периуков И. В. (Воронеж)
Покровский С. Н. (Москва)
Попов С. В. (Томск)
Протасов К. В. (Иркутск)
Рагино Ю. И. (Новосибирск)
Скибицкий В. В. (Краснодар)
Тюрина Т. В. (Ленинградская область)
Хаишева Л. А. (Ростов-на-Дону)
Хлудеева Е. А. (Владивосток)
Чернова А. А. (Красноярск)
Чернявский А. М. (Новосибирск)
Шульман В. А. (Красноярск)
Явелов И. С. (Москва)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)
Стефан Анкер (Германия)
Салим Беркинбаев (Казахстан)
Рихард Чешка (Чешская республика)
Франческо Косентино (Италия)
Роберто Феррари (Италия)
Жан Шарль Фрушар (Франция)
Владимир Габинский (США)
Владимир Коваленко (Украина)
Мишель Комажда (Франция)
Равшанбек Курбанов (Узбекистан)
Стивен Ленц (США)

Жильбер Массар (Франция)
Маркку Ниеминен (Финляндия)
Питер Нильсон (Швеция)
Джанфранко Парати (Италия)
Михаил Попович (Молдова)
Фаусто Дж. Пинто (Португалия)
Адам Торбицки (Польша)
Ярле Вааге (Норвегия)
Панагиотис Вардас (Греция)
Маргус Виигимаа (Эстония)
Хосе-Луис Заморано (Испания)

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

Секретарь редакции *Кулаков П. А.*
e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Выпускающие редакторы *Рыжов Е. А., Рыжова Е. В.*

Научные редакторы *Добрынина Е. Ю., Таратухин Е. О.*

Ответственный переводчик *Клещенко А. С.*

Дизайн, верстка *Добрынина Е. Ю., Звёздкина В. Ю., Корякин В. Ю.*

Отдел распространения *Гусева А. Е.*
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Отдел рекламы, размещение дополнительных материалов *Абросимова Алина,*
Менеджер по работе с партнерами Российского кардиологического общества
Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005543
e-mail: partners@scardio.ru

Научный секретарь *Замятин К. А.*
e-mail: kazamyatin@yandex.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Russian Society of Cardiology

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year
Circulation — 7 000 copies

The Journal is in the List of the leading
scientific journals and publications
of the Supreme Examination Board (VAK)

The Journal is included in Scopus,
DOAJ, Russian Science Citation Index

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:
[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription:
www.rosocardio.ru/ru/subscription.html

Open Access

For information on how to request permissions
to reproduce articles/information from
this journal, please contact with publisher

The mention of trade names, commercial
products or organizations, and the inclusion
of advertisements in the journal do not imply
endorsement by editors, editorial board
or publisher

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovskiy per., 6.
www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 30 (4) 2025

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

Evgeny V. Shlyakhto (St. Petersburg) Professor, Academician RAS

ASSOCIATE EDITORS

Bagrat G. Alekyan (Moscow) Professor, Academician RAS

Grigory P. Arutyunov (Moscow) Professor, Academician RAS

Olga L. Barbarash (Kemerovo) Professor, Academician RAS

Yury N. Belenkov (Moscow) Professor, Academician RAS

Sergey A. Boytsov (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury A. Vasyuk (Moscow) Professor

Svetlana V. Villevalde (St. Petersburg) Professor

Albert S. Galyavich (Kazan) Professor

Dmitry V. Duplyakov (Samara) Professor

Olga B. Irtyuga (St. Petersburg) Docent

Rostislav S. Karpov (Tomsk) Professor, Academician RAS

Yury A. Karpov (Moscow) Professor

Olga S. Kobyakova (Moscow) Professor

Natalya A. Koziolova (Perm) Professor

Aleksandra O. Konradi (St. Petersburg) Professor, Academician RAS

Dmitry S. Lebedev (St. Petersburg) Professor

Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor

Viacheslav Yu. Mareev (Moscow) Professor

Olga M. Moiseeva (St. Petersburg) Professor

Sergey V. Nedogoda (Volgograd) Professor

Alexandr O. Nedoshivin (St. Petersburg) Professor

Svetlana Yu. Nikulina (Krasnoyarsk) Professor

Amiran Sh. Revishvili (Moscow) Professor, Academician RAS

Vladimir I. Starodubov (Moscow) Professor, Academician RAS

Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor

Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS

Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor

Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor

Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Ludmila G. Ratova (St. Petersburg)

Editorial office:

119049, Moscow,

ul. Shabolovka, 23-254

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

ADVISORY BOARD

Aligadzhi A. Abdullaev (Makhachkala)
Oleg Yu. Atkov (Moscow)
Yan L. Gabinsky (Ekaterinburg)
Elena Z. Goluhova (Moscow)
Sergey V. Gauthier (Moscow)
Vasily V. Kashtalap (Kemerovo)
Anna V. Kontsevaya (Moscow)
Elena D. Kosmachova (Krasnodar)
Roman A. Libis (Orenburg)
Simon T. Matskeplishvili (Moscow)
Evgeny N. Mikhaylov (St. Petersburg)
Andrei M. Nedbaikin (Bryansk)
Dmitry A. Ovchinnikov (St. Petersburg)
Valentin E. Oleynikov (Penza)

Philip N. Paleev (Moscow)
Igor V. Pershukov (Voronezh)
Sergey N. Pokrovskiy (Moscow)
Sergey V. Popov (Tomsk)
Konstantin V. Protasov (Irkutsk)
Yulia I. Ragino (Novosibirsk)
Vitalii V. Skibitskiy (Krasnodar)
Tatiana V. Tyurina (Leningradskaya oblast)
Larisa A. Haisheva (Rostov-on-Don)
Elena A. Khludeeva (Vladivostok)
Anna A. Chernova (Krasnoyarsk)
Alexandr M. Chernyavsky (Novosibirsk)
Vladimir A. Shulman (Krasnoyarsk)
Igor S. Yavelov (Moscow)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamyan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbayev (Kazakhstan)
Richard Ceska (Czech Republic)
Francesco Cosentino (Italy)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Gabinsky (USA)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Michel Komajda (France)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)
Steven Lentz (USA)

Gilbert Massard (France)
Markku Nieminen (Finland)
Peter Nilsson (Sweden)
Gianfranco Parati (Italy)
Mihail Popovici (Moldova)
Fausto J. Pinto (Portugal)
Adam Torbicki (Poland)
Jarle Vaage (Norway)
Panagiotis Vardas (Greece)
Margus Viigimaa (Estonia)
Jose-Luis Zamorano (Spain)

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

Secretary *Petr A. Kulakov*
e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Scientific secretary *Kirill A. Zamiatin*
e-mail: kazamyatin@yandex.ru

Assistant Managing Editors *Evgeny A. Ryzhov, Elena V. Ryzhova*

Scientific Editors *Elena Yu. Dobrynina, Evgeny O. Taratukhin*

Senior translator *Anton S. Kleschenogov*

Design, desktop publishing *Elena Yu. Dobrynina, Vladislava Yu. Zvezdkina, Valentin Yu. Korjakin*

Distribution department *Anna Guseva*
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Advertising department *Alina Abrosimova*
Tel.: 8 (812) 702-37-49 ext. 005543
e-mail: partners@scardio.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОСТРАЯ И ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Тимофеев Ю. С., Веденикин Т. Ю., Афаунова А. Р.,
Замятин Р. А., Метельская В. А., Джиоева О. Н., Иванова А. А.,
Нешкова Е. А., Покровская М. С., Драпкина О. М.

Белки теплового шока в оценке течения и прогноза
исходов хронической сердечной недостаточности
с сохраненной фракцией выброса

Мишкина А. И., Атабеков Т. А., Платонов А. С., Сазонова С. И.,
Баталов Р. Е., Завадовский К. В.

Оценка прогностической значимости и динамики
клиренса ^{99m}Tc-МИБИ и миокардиальной перфузии
у пациентов с хронической сердечной недостаточностью
и показаниями для проведения сердечной
ресинхронизирующей терапии

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Праскурничий Е. А., Дзидзария В. О., Китаева Ю. С.
Изменение липидного спектра у пациентов с острым
лейкозом после патогенетической терапии

Журавлева М. В., Гагарина Ю. В., Марин Т. В.
Оценка эффективности затрат на предотвращение
сердечно-сосудистой смерти и достижение целевого
показателя "снижение смертности населения от болезней
системы кровообращения" государственной программы
"Развитие здравоохранения" при применении препаратов
класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера
2 типа в составе лекарственной терапии хронической
болезни почек у пациентов с резистентной артериальной
гипертензией

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

Скотников А. С., Закиев В. Д., Гвоздева А. Д.,
Бектемирова Л. Г.
Сегодня липитензия — завтра катастрофа: фокус
на пожилых коморбидных больных

Медведенко И. В., Вардугина Н. Г., Маркина Н. В.,
Кузин А. И., Резвущкина Е. А.
Кардиоренальные взаимосвязи у лиц с различными
нозологическими формами кардиомиопатий

ACUTE AND CHRONIC HEART FAILURE

7 Timofeev Yu. S., Vedenikin T. Yu., Afaunova A. R.,
Zamyatin R. A., Metelskaya V. A., Dzhioeva O. N., Ivanova A. A.,
Neshkova E. A., Pokrovskaya M. S., Drapkina O. M.

Heat shock proteins in the assessment of the course
and prognosis of heart failure with preserved
ejection fraction

16 Mishkina A. I., Atabekov T. A., Platonov A. S., Sazonova S. I.,
Batalov R. E., Zavadovsky K. V.

Evaluation of predictive value and changes of ^{99m}Tc-MIBI
clearance and myocardial perfusion in patients with heart
failure and indications for cardiac resynchronization therapy

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

23 Praskurnichy E. A., Dzidzaria V. O., Kitaeva Yu. S.
Lipid profile changes in patients with acute leukemia
after pathogenetic therapy

31 Zhuravleva M. V., Gagarina Yu. V., Marin T. V.
Cost-effectiveness of using sodium-glucose cotransporter
type 2 inhibitors as a part of therapy for cardiovascular death
prevention and achieving the Reduction of Cardiovascular
Mortality indicator of the Healthcare Development state
program in patients with chronic kidney disease and resistant
hypertension

PROBLEMATIC ARTICLE

40 Skotnikov A. S., Zakiev V. D., Gvozdeva A. D.,
Bektemirova L. G.
Lipitension today — disaster tomorrow: focus on elderly
comorbid patients

50 Medvedenko I. V., Vardugina N. G., Markina N. V.,
Kuzin A. I., Rezvushkina E. A.
Cardiorenal relationships in individuals with various
cardiomyopathies

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ
В КАРДИОЛОГИИ И КАРДИОХИРУРГИИ****PROGNOSIS AND REHABILITATION
IN CARDIOLOGY AND CARDIAC SURGERY**

Баранов А. А., Быстрицкая О. А., Замараева Е. С.,
Бадоян А. Г., Хелимский Д. А., Цыденова А. Ю.,
Перегудов И. С., Филиппенко А. Г., Юсупова М. А.,
Майнгарт С. В., Федорченко А. Н., Крестьянинов О. В.
Время и механизмы развития нарушений проводимости
сердца при транскатетерной имплантации аортального
клапана: данные интраоперационного холтеровского
мониторирования сердечного ритма

Мурадов А. Г., Гринштейн Ю. И., Сакович В. А.
Исходы полного бимаммарного шунтирования
на работающем сердце у пациентов с многососудистым
поражением коронарных артерий

Голухова Е. З., Сигаев И. Ю., Керен М. А., Завалихина Т. В.,
Петросян К. В., Яхьяева К. Б., Волковская И. В., Авакова С. А.
Сравнение коронарного шунтирования и стентирования
в зависимости от клинико-анатомического сценария
по результатам ретроспективного одноцентрового
когортного исследования

Бузиашвили Ю. И., Кокшенева И. В., Камардинов Д. Х.,
Тугеева Э. Ф., Шуваев И. П., Ирасханов А. Ш., Голубев Е. П.,
Ибрагимов Р. М., Бузиашвили В. Ю., Шерстянникова О. М.
Влияние активации системной воспалительной реакции
на риск развития дисфункции коронарных кондуитов
и частоту сердечно-сосудистых осложнений после
коронарного шунтирования

Зайнобидинов Ш. Ш., Хелимский Д. А., Баранов А. А.,
Бадоян А. Г., Цыденова А. Ю., Найденов Р. А.,
Крестьянинов О. В.
Непосредственные и краткосрочные результаты
чрескожного коронарного вмешательства у пациентов
со стабильной ишемической болезнью сердца
и многососудистым поражением коронарного русла,
не толерантных к аортокоронарному шунтированию

Лилотхиа С. Х., Комаров Р. Н., Арутюнян В. Б., Белов В. А.
Гендерно-половые различия в исходах современной
коронарной хирургии: основные результаты исследования
CROWN-SAGA (Coronary Revascularization Outcomes Within
Necessary Sex And Gender Aspects)

57 Baranov A. A., Bystritskaya O. A., Zamaraeva E. S.,
Badoyan A. G., Khelimsky D. A., Tsydenova A. Yu.,
Peregudov I. S., Filippenko A. G., Yusupova M. A.,
Maingart S. V., Fedorchenko A. N., Krestyaninov O. V.
Timing and pathogenesis of heart conduction disorders
during transcatheter aortic valve implantation:
data of intraoperative Holter monitoring

66 Muradov A. G., Grinshteyn Yu. I., Sakovich V. A.
Outcomes of off-pump complete bilateral internal thoracic
artery grafting in patients with multivessel coronary artery
disease

73 Golukhova E. Z., Sigaev I. Yu., Keren M. A., Zavalikhina T. V.,
Petrosyan K. V., Yakhyaeva K. B., Volkovskaya I. V., Avakova S. A.
Comparison of coronary artery bypass grafting and stenting
depending on the clinical and anatomical scenario:
data from the retrospective single-center cohort study

81 Buziashvili Yu. I., Koksheneva I. V., Kamardinov D. Kh.,
Tugeeva E. F., Shuvaev I. P., Iraskhanov A. Sh., Golubev E. P.,
Ibragimov R. M., Buziashvili V. Yu., Sherstyannikova O. M.
Impact of systemic inflammatory response activation
on the risk of coronary conduit dysfunction and the incidence
of cardiovascular events after coronary artery bypass grafting

100 Zainobidinov Sh. Sh., Khelimskiy D. A., Baranov A. A.,
Badoyan A. G., Tsydenova A. Yu., Naidenov R. A.,
Krestyaninov O. V.
Immediate and short-term outcomes of percutaneous
coronary intervention in patients with stable and multivessel
coronary artery disease, intolerant to coronary artery bypass
grafting

110 Lilotkhia S. Kh., Komarov R. N., Arutyunyan V. B., Belov V. A.
Gender and sex differences in the outcomes of modern
coronary surgery: the main results of the Coronary
Revascularization Outcomes Within Necessary Sex
And Gender Aspects (CROWN-SAGA) study

Белки теплового шока в оценке течения и прогноза исходов хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Тимофеев Ю. С.¹, Веденикин Т. Ю.², Афаунова А. Р.¹, Замятин Р. А.¹, Метельская В. А.^{1,3}, Джиоева О. Н.^{1,4}, Иванова А. А.¹, Нешкова Е. А.¹, Покровская М. С.¹, Драпкина О. М.¹

Цель. Провести анализ взаимосвязи концентраций циркулирующих белков теплового шока (БТШ): БТШ27, БТШ70 и кардиоваскулярного БТШ (квБТШ) с течением хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) и исходами острой декомпенсации заболевания (ОДСНсФВ).

Материал и методы. Обследовано 120 больных с подтвержденным диагнозом ХСНсФВ в возрасте от 50 до 90 лет и острой декомпенсацией заболевания на момент взятия крови, а также 20 больных ХСНсФВ без клиники ОДСНсФВ. До начала лечения у пациентов проводилось взятие крови и получение сыворотки с ее последующим хранением при -80 °С для исследования биомаркеров иммуноферментным методом (реактивы компании AssayPro, США, и Cloud-Clone, Китай) на микропланшетном фотометре Thermo Multiscan FC (США). В интервале от 6 мес. до 1,5 лет у пациентов прослеживались летальные исходы.

Результаты. Медиана сывороточных уровней БТШ27, БТШ70 и квБТШ статистически значимо выше у пациентов с декомпенсированной, чем с компенсированной ХСНсФВ. Повышенные исходные уровни БТШ70 (>3,5 нг/мл) и квБТШ (>1321 пг/мл) у пациентов с ОДСНсФВ связаны с неблагоприятным прогнозом общей выживаемости. Для БТШ27 статистически значимых различий при анализе выживаемости не обнаружено.

Заключение. Выявлена связь сывороточных концентраций БТШ70 и квБТШ с неблагоприятным прогнозом общей выживаемости у пациентов с ОДСНсФВ, что позволяет рассматривать их в качестве потенциальных прогностических маркеров этого заболевания.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, белки теплового шока, БТШ, БТШ27, квБТШ, БТШ70, прогноз заболевания.

Отношения и деятельность: нет.

ID исследования: NCT06114498 (Clinical.Trials.gov).

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ города Москвы Городская клиническая больница им. В. В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы, Москва; ³ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва; ⁴ФГБОУ ВО Российский университет медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Тимофеев Ю. С.* — к.м.н., с.н.с., руководитель лаборатории изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний им. Н. В. Перовой отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-9305-6713, Веденикин Т. Ю. — зав. отделением анестезиологии-реанимации № 03 для лечения больных кардиологического

профиля, ORCID: 0000-0001-5321-676X, Афаунова А. Р. — аспирант, отдел фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0009-0007-3933-5798, Замятин Р. А. — аспирант, отдел фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0009-0002-4349-3047, Метельская В. А. — д.б.н., профессор, г.н.с. лаборатории изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний им. Н. В. Перовой отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-8665-9129, Джиоева О. Н. — д.м.н., в.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-5384-3795, Иванова А. А. — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-2812-959X, Нешкова Е. А. — н.с. лаборатории изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний им. Н. В. Перовой отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0009-0002-9463-5535, Покровская М. С. — к.б.н., в.н.с. лаборатории Банк биологического материала, ORCID: 0000-0001-6985-7131, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): YTimofeev@gnicpm.ru

БТШ — белок теплового шока, квБТШ (HSPb7) — кардиоваскулярный белок теплового шока, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, ОДСНсФВ — острая декомпенсация сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, СН — сердечная недостаточность, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФП — фибрилляция предсердий, AUC — площадь под кривой (area under curve), HR — отношение рисков, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 17.02.2025

Рецензия получена 25.03.2025

Принята к публикации 29.03.2025



Для цитирования: Тимофеев Ю. С., Веденикин Т. Ю., Афаунова А. Р., Замятин Р. А., Метельская В. А., Джиоева О. Н., Иванова А. А., Нешкова Е. А., Покровская М. С., Драпкина О. М. Белки теплового шока в оценке течения и прогноза исходов хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(4):6317. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6317. EDN YHFHWX

Heat shock proteins in the assessment of the course and prognosis of heart failure with preserved ejection fraction

Timofeev Yu. S.¹, Vedenikin T. Yu.², Afaunova A. R.¹, Zamyatin R. A.¹, Metelskaya V. A.^{1,3}, Dzhioeva O. N.^{1,4}, Ivanova A. A.¹, Neshkova E. A.¹, Pokrovskaya M. S.¹, Drapkina O. M.¹

Aim. To analyze the relationship between the concentrations of circulating heat shock proteins (HSP): HSP27, HSP70 and cardiovascular HSP (cvHSP) with the course of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and the outcomes of acute decompensated HFpEF (ADHFpEF).

Material and methods. A total of 120 patients with a confirmed diagnosis of HFpEF aged 50 to 90 years and acute decompensated HFpEF at the time of blood sampling, as well as 20 patients with HFpEF without clinical manifestations of ADHFpEF were examined. Before treatment, blood was collected from patients and

serum was obtained with subsequent storage at -80 °C for biomarker testing by the enzyme immunoassay (AssayPro, USA and Cloud-Clone, USCN) on a Thermo Multiscan FC microplate photometer (USA). Fatal outcomes were monitored in patients in the interval from 6 months to 1,5 years.

Results. The median serum levels of HSP27, HSP70 and cvHSP are significantly higher in patients with decompensated than with compensated HFpEF. Elevated baseline levels of HSP70 (>3,5 ng/ml) and cvHSP (>1321 pg/ml) in patients with ADHFpEF are associated with an unfavorable survival prognosis. For HSP27, no significant differences were found in the survival analysis.

Conclusion. An association was found between serum concentrations of HSP70 and cvHSP with an unfavorable survival prognosis in patients with ADHFpEF, which allows them to be considered as potential prognostic markers of this disease.

Keywords: heart failure with preserved ejection fraction, heat shock proteins, HSP, HSP27, cvHSP, HSP70, disease prognosis.

Relationships and Activities: none.

Trial ID: NCT06114498 (Clinical.Trials.gov).

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ²Veresaev City Clinical Hospital, Moscow; ³Russian Medical Academy of Con-

tinuous Professional Education, Moscow; ⁴Russian University of Medicine, Moscow, Russia.

Timofeev Yu. S.* ORCID: 0000-0001-9305-6713, Vedenikin T.Yu. ORCID: 0000-0001-5321-676X, Afaunova A. R. ORCID: 0009-0007-3933-5798, Zamyatin R. A. ORCID: 0009-0002-4349-3047, Metelskaya V. A. ORCID: 0000-0001-8665-9129, Dzhioeva O. N. ORCID: 0000-0002-5384-3795, Ivanova A. A. ORCID: 0000-0002-2812-959X, Neshkova E. A. ORCID: 0009-0002-9463-5535, Pokrovskaya M. S. ORCID: 0000-0001-6985-7131, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
YTimofeev@gnicpm.ru

Received: 17.02.2025 **Revision Received:** 25.03.2025 **Accepted:** 29.03.2025

For citation: Timofeev Yu. S., Vedenikin T.Yu., Afaunova A. R., Zamyatin R. A., Metelskaya V. A., Dzhioeva O. N., Ivanova A. A., Neshkova E. A., Pokrovskaya M. S., Drapkina O. M. Heat shock proteins in the assessment of the course and prognosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(4):6317. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6317. EDN YHFXWZ

Ключевые моменты

- Определение уровней белков теплового шока (БТШ) в сыворотке крови используется для биохимической оценки активности клеточного стресса.
- Повышенные концентрации БТШ70 и кардиоваскулярного БТШ (квБТШ) ассоциированы с худшим прогнозом жизни у больных, перенесших острую декомпенсацию ХСНсФВ.

Сложная патофизиология и высокая частота хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) остаются одной из главных проблем кардиологии. Распространенность этого заболевания, а также ассоциированные с ним уровни смертности и инвалидизации продолжают расти как в России, так и в мире [1-3]. Так, в Российской Федерации более половины госпитализаций, вызванных декомпенсацией сердечной недостаточности (СН), приходится на пациентов с ХСНсФВ. Декомпенсация ХСНсФВ значительно ухудшает прогноз для пациента и приводит к повышению вероятности повторных декомпенсаций и летального исхода [3]. Это подчеркивает важность разработки новых подходов к диагностике и тактике ведения пациентов с ХСНсФВ с оценкой прогноза. Согласно исследованиям, проведенным в российской популяции [4], более интенсивное наблюдение за пациентами с ХСНсФВ помогает снижать смертность от острой декомпенсации СН (ОДСН) в 3,5 раз.

Значительная гетерогенность фенотипов ХСНсФВ, а также многофакторная природа и сложность пато-

Key messages

- Determination of serum heat shock protein (HSP) levels is used for biochemical assessment of cellular stress activity.
- Elevated concentrations of HSP70 and cardiovascular HSP are associated with worse prognosis in patients who have suffered acute decompensated HFpEF.

физиологии этого заболевания обосновывают необходимость при создании моделей прогнозирования исходов у пациентов с декомпенсацией ХСНсФВ учитывать широкий спектр маркеров риска, который включает клинико-anamnestические, инструментальные и лабораторные показатели [5-7]. В связи с этим проблема поиска, апробации и внедрения в клиническую практику надежных, малоинвазивных и доступных к использованию маркеров, позволяющих оценивать риск неблагоприятных исходов при декомпенсации ХСНсФВ, сохраняет свою актуальность.

Важную роль в патогенезе СН играет клеточный стресс, который отражает реакцию клеток на воздействие различных метаболических, воспалительных, окислительных факторов и приводит к активации белков теплового шока (БТШ) [8, 9]. БТШ представляют собой семейство белков, выполняющих функцию молекулярных шаперонов для других белков клетки, участвующих в стабилизации клеточных структур, восстановлении конформации белковых молекул, предотвращении агрегации белков, восстановлении активности ферментов [8, 10]. Отличительной особенностью БТШ является их ги-

Таблица 1

Клинико-anamnestическая, инструментальная и лабораторная характеристика исследуемых больных

| Показатель | Основная группа: пациенты с ОДСНсФВ (n=120) | Контрольная группа: пациенты без ОДСНсФВ (n=20) | p |
|---|--|--|-------|
| Общая характеристика больных | | | |
| Возраст, лет (Me [Q25-Q75]) | 77,0 [69,0-85,0] | 73,0 [69,0-77,0] | 0,07 |
| Мужчины, n (%) | 34 (28,3) | 4 (20,0) | 0,310 |
| Женщины, n (%) | 84 (77,7) | 16 (80,0) | |
| Ожирение — ИМТ >30 кг/м ² , n (%) | 65 (54,2) | 9 (45,0) | 0,300 |
| ИМТ, кг/м ² ; Me [Q25-Q75] | 30,6 [26,8-35,9] | 29,7 [27,7-32,7] | 0,510 |
| ФП, n (%) | 73 (60,8) | 9 (45,0) | 0,140 |
| Частота отклика через 6 мес., % | 90 | — | — |
| Жизненный статус через 6 мес.: летальный исход, n (%) | 21 (17,5) | — | — |
| Результаты ЭхоКГ, Me [Q25-Q75] | | | |
| ФВ ЛЖ (по Симпсону), % | 56,0 [53,0-59,0] | 64,5 [60,5-66,5] | 0,001 |
| иММЛЖ, г/м ² | 116,0 [102,0-116,0] | 111,5 [98,5-123,5] | 0,230 |
| ОТС ЛЖ, мм | 0,55 [0,51-0,59] | 0,46 [0,41-0,49] | 0,001 |
| Е/А | 0,86 [0,78-1,13] | 0,87 [0,75-1,07] | 0,850 |
| Е/е' | 14,3 [12,4-16,0] | 13,1 [13,0-14,0] | 0,110 |
| Индекс объема ЛП, мм/м ² | 42,0 [39,0-47,0] | 37,0 [35,0-44,5] | 0,049 |
| Результаты лабораторных исследований, Me [Q25-Q75] | | | |
| NT-проBNP, пг/мл | 1717 [947-4395] | 265 [141-405] | 0,001 |
| Гемоглобин, г/л | 121 [101-136] | 138 [134-144] | 0,007 |
| Креатинин, мкмоль/л | 105 [79,1-131] | 70,0 [65,5-85,0] | 0,001 |
| Мочевина, ммоль/л | 8,6 [6,4-13,0] | 6,9 [4,8-7,3] | 0,01 |
| СКФ, СКД-ЕРІ, мл/мин | 55,0 [38,0-70,0] | 74,5 [65,5-80,0] | 0,001 |
| АЛТ, Ед/л | 22,0 [14,5-36,9] | 20,0 [14,0-22,0] | 0,110 |
| АСТ, Ед/л | 21,7 [17,2-35,4] | 21,0 [17,5-23,5] | 0,240 |
| Общий билирубин, мкмоль/л | 10,2 [7,5-18,3] | 13,5 [10,5-22,5] | 0,190 |
| Калий, ммоль/л | 4,15 [3,87-4,70] | 4,35 [4,05-4,50] | 0,710 |
| Уровни циркулирующих БТШ, Me [Q25-Q75] | | | |
| БТШ27, нг/мл | 0,99 [0,34-2,89] | 0,56 [0,11-1,26] | 0,05 |
| БТШ70, нг/мл | 3,17 [2,18-4,87] | 2,08 [1,69-2,50] | 0,001 |
| квБТШ, пг/мл | 1068 [931-1222] | 614 [551-781] | 0,001 |

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, БТШ — белок теплового шока, иММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, квБТШ — кардиоваскулярный белок теплового шока, ЛП — левое предсердие, ОДСНсФВ — острая декомпенсация сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, ОТС ЛЖ — относительная толщина стенок левого желудочка, СКФ по СКД-ЕРІ — скорость клубочковой фильтрации по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ЭхоКГ — эхокардиография, Е/А — отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения трансмитрального кровотока, Е/е' — отношение максимальных скоростей раннего наполнения трансмитрального кровотока и движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу, Me [Q25-Q75]) — медиана [интерквартильный размах], NT-проBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

перэкспрессия под влиянием таких стрессовых факторов, как тепловое воздействие, интоксикация, воспалительная реакция и тканевая гипоксия [11].

Клеточный стресс в миокарде, возникающий в ответ на многочисленные физиологические или патологические воздействия, нарушает белковый гомеостаз и вызывает аномальное сворачивание клеточных белков. Патологически измененные белки подвергаются воздействию БТШ; если шаперонной системе не удастся вернуть денатурированные белки в нормальное состояние, происходит декомпенсация, в ходе которой развиваются порочные круги, в частности, из-за гиперсекреции БТШ, усиливающей хроническое воспаление [12-17].

Наиболее изученными биомаркерами клеточного стресса являются БТШ27, относящийся к низкомолекулярным "малым" БТШ и участвующий в АТФ-независимом звене и БТШ70 — высокомолекулярный БТШ, участвующий в АТФ-зависимом ответе на клеточный стресс [18-20]. Интересным в контексте кардиоваскулярных заболеваний является кардиоваскулярный БТШ (квБТШ, или БТШb7), который обладает кардиоспецифичностью и является шапероном актиновых микрофиламентов; до недавних пор данный белок исследовался, главным образом, на экспериментальных моделях [21].

Учитывая значение клеточного стресса в патогенезе СН, можно полагать, что перспективным на-

правлением является изучение способности БТШ прогнозировать персонализированный риск неблагоприятных исходов декомпенсированной ХСНсФВ.

Цель работы: провести анализ взаимосвязи концентраций циркулирующих БТШ: БТШ27, БТШ70 и квБТШ с течением ХСНсФВ и исходами острой декомпенсации заболевания.

Материал и методы

В исследование включено 120 пациентов с острой декомпенсацией ХСНсФВ (ОДСНсФВ), проходивших лечение в ГБУЗ "Городская клиническая больница им. В. В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы" в период с 02.10.2023 по 24.07.2024, составивших основную группу. В контрольную группу вошло 20 больных ХСНсФВ без ОДСНсФВ, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами основной группы (табл. 1).

Критерии включения в основную группу: пациенты в возрасте от 50 до 90 лет, подписавшие информированное согласие, с диагнозом ОДСНсФВ. Диагноз ОДСНсФВ устанавливался по критериям, описанным в клинических рекомендациях [22], а именно: свойственные для диастолической дисфункции симптомы и признаки СН, структурные и/или функциональные изменения сердца; признаки ОДСНсФВ, при которой усугубляются симптомы и признаки СН с нарастанием одышки, застойных явлений, ортопноэ, появлением клиники "сердечной астмы" и/или отека легких на фоне какого-либо триггера, например, колебаний артериального давления или нарушений сердечного ритма и проводимости, таких как пароксизм фибрилляции предсердий (ФП) или брадикардия; повышение концентрации N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) >900 пг/мл у больных 50-75 лет и >1800 пг/мл у больных >75 лет.

Критерии включения в контрольную группу: пациенты в возрасте от 50 до 90 лет, подписавшие информированное согласие, с установленным диагнозом ХСНсФВ без признаков острой декомпенсации.

Исследование было проведено в соответствии с критериями Хельсинкской декларации. Оно получило одобрение локального этического комитета ФГБУ "НМИЦ терапии и профилактической медицины" Минздрава России (протокол № 04-05/23 от 18.09.2023г). Проект, в рамках которого осуществляется данное исследование, зарегистрирован в системе Clinical.Trials.gov под регистрационным номером NCT06114498.

Пациентам, участвующим в исследовании, выполнялась трансторакальная эхокардиография по стандартному протоколу с измерением следующих параметров: фракция выброса левого желудочка (%) по Симпсону, индекс массы миокарда левого желудочка (г/м²), относительная толщина стенок левого

желудочка (мм), отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения трансмитрального кровотока (E/A), отношение максимальных скоростей раннего наполнения трансмитрального кровотока и движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу (E/e'), индекс объема левого предсердия (мм/м²).

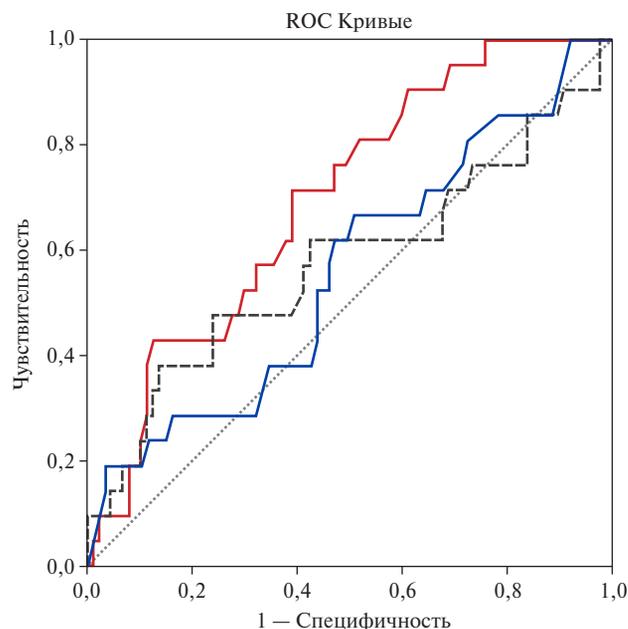
Рутинные лабораторные анализы включали определение уровней NT-proBNP, гемоглобина, креатинина, мочевины, расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего билирубина и калия. Клинический анализ крови проводился на гематологическом анализаторе BC-6800 Plus (Mindray, Китай), биохимические исследования выполнялись на анализаторе BS-800M1 (Mindray, Китай). Концентрация NT-proBNP в сыворотке крови определялась на анализаторе Maglumi 2000 (Snibe, Китай).

Взятие крови осуществлялось вакуумной системой Monovette Serum S (Sardstedt, Германия) из кубитальной вены до какого-либо терапевтического вмешательства. Через 30 мин после забора крови она центрифугировалась с ускорением 2000 g в течение 10 мин, после этого сыворотка крови алиquotировалась в 4 пластиковые криопробирки по 800 мкл и передавалась на ответственное хранение в "Банк биологического материала" ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Уровни БТШ определяли методом иммуноферментного анализа: БТШ27 — с использованием стандартизованной тест-системы Human Heat Shock Protein 27 AssayMax ELISA Kit (Assay Pro, США), квБТШ и БТШ70 — с помощью наборов реагентов компании Cloud-Clone (КНР): ELISA Kit for Heat Shock Protein Beta 7 и ELISA Kit for Heat Shock Protein 70. Аналитическая чувствительность наборов полностью соответствовала для количественного определения БТШ в сыворотке крови; так минимальная определяемая концентрации для БТШ27 составила 0,16 нг/мл, БТШ70 — 1,33 нг/мл, квБТШ — 122 пг/мл. Определение всех аналитов осуществлялась в нативной сыворотке без дополнительных разведений. Исследование проводилось в полуавтоматическом режиме с промывкой иммуноферментных микропланшет на вошере Anthos Fluido (Biochrom, Великобритания), с инкубацией согласно указанному производителем режиму на термошейкере PST-60HL (Biosan/Вектор-Бест, Латвия/Россия). Регистрация финальной адсорбции выполнялась с использованием микропланшетного ридера Multiskan FC (Thermo, США) на длине волны 450 нм (референсная длина 620 нм), проходящего ежегодные метрологические проверки. Калибровка и расчет концентраций БТШ осуществлялись с применением программного обеспечения анализатора SkanIt RE 7.0.2 (Thermo Fisher Scientific, США), результаты калибровки и вычисле-

ний проверялись с помощью стороннего калибровочного калькулятора Arigobio GainData (Китай).

Больные ХСНсФВ получали лечение основно-го и сопутствующих заболеваний согласно актуальным клиническим рекомендациям [22]. В группе ОДСНсФВ на момент поступления пациенты получали: блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — 89,17%, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа — 10,08%, пероральные антикоагулянты — 50,83%, β-адреноблокаторы — 55,83% и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (15,83%). В стационаре проводилась в/в терапия фуросемидом в дозировке 40-400 мг/сут. в зависимости от тяжести заболевания у 90,83% больных, остальные 9,17% больных получали пероральную терапию диуретиками. В группе пациентов с компенсированной ХСНсФВ также большинство пациентов получали блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — 95,0% и β-адреноблокаторы — 90,0%, диуретики — 55,0%, пероральные антикоагулянты — 40,0%, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и антиагреганты — 20,0%. Перед выпиской из стационара пациентам назначалась терапия, соответствующая актуальным клиническим рекомендациям согласно имеющимся заболеваниям. Через полгода с момента первого контакта и взятия образцов сыворотки крови проводилось уточнение жизненного статуса пациента. С этой целью использовался специальный скрипт (анкета), которая заполнялась во время телефонного контакта с пациентом или его родственником. В случае невозможности установить контакт с пациентом или его родственником, использовались данные из Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС). В качестве первичной конечной точки исследования была выбрана смерть от всех причин. Из 120 пациентов, включенных в исследование, конечной точки исследования через 6 мес. наблюдения достиг 21, из них 18 случаев смерти по причине повторной ОДСНсФВ, 2 — по причине острой недостаточности мозгового кровообращения и 1 случай смерти от новой коронавирусной инфекции. Частота отклика в исследовании составила 90%. Все пациенты наблюдались до 6 мес. (±10 дней), у части пациентов конечная точка достигалась ранее, а по части больных были получены данные о жизненном статусе через 1,5 года, таким образом, медиана периода наблюдения составила 183 дня.

Статистический анализ полученных результатов проводился в программе Statistica 10 (Statsoft) и SPSS (IBM). Для попарного сравнения непрерывных (количественных) переменных применялся непараметрический метод Манна-Уитни. Сравнение различий частот категориальных переменных анализировалось с использованием двухстороннего точного критерия Фишера. Для оценки потенциальной эффективности биомаркеров проводилось построение графи-



Источник кривой
 — БТШ27, нг/мл
 — БТШ70, нг/мл
 - - - квБТШ, пг/мл
 Опорная линия

| Показатель | Площадь под кривой (AUC) | ДИ 95% |
|--------------|--------------------------|--------------------|
| БТШ27 | 0,559 | 0,419-0,699 |
| БТШ70 | 0,695 | 0,580-0,810 |
| квБТШ | 0,574 | 0,419-0,729 |

Рис. 1. Результаты ROC-анализа сравнения больных ХСНсФВ в зависимости от исходов (умершие vs выжившие на срок 6 мес.).

Сокращения: БТШ — белок теплового шока, ДИ — 95% доверительный интервал, квБТШ — кардиоваскулярный белок теплового шока, AUC — площадь под кривой (area under curve), ROC-кривая — Receiver Operator Characteristic.

ков чувствительности в зависимости от значения (1-специфичность) с использованием ROC-анализа (Receiver operating characteristic), включающего расчет площади под кривой (AUC — area under curve) и выбор оптимальных пороговых уровней с использованием максимального коэффициента Юдена (Jmax). Анализ выживаемости проводился методом построения кривых Каплан-Мейера (Kaplan-Mayer) с оценкой различий с применением логрангового критерия (Log-rank). Для анализа потенциальных факторов, ассоциированных со снижением выживаемости, дополнительно проводился регрессионный анализ с помощью модели пропорциональных рисков Кокса (Cox hazards regression model) с расчетом отношения рисков (HR — hazard ratio). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Концентрации БТШ были определены в сыворотке крови 140 больных. У пациентов с ОДСНсФВ медианы уровня БТШ70 и квБТШ в сыворотке крови были статистически значимо выше, чем у пациентов

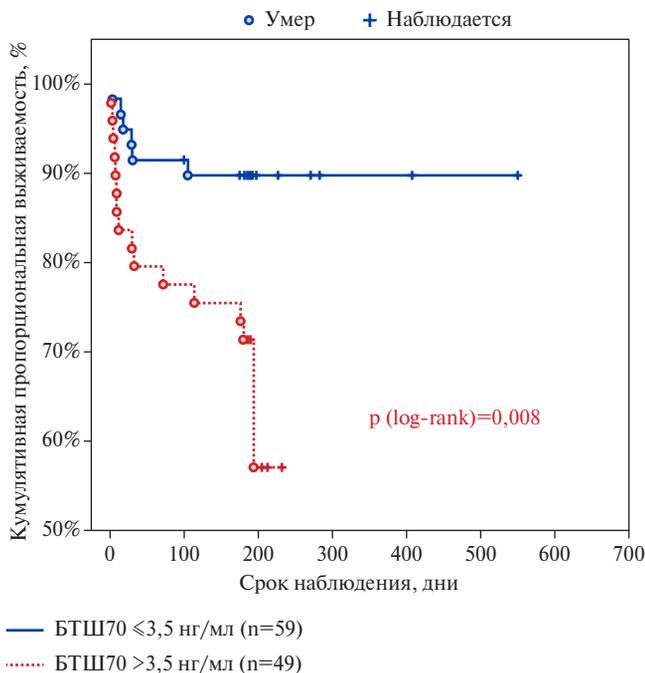


Рис. 2. Кривые выживаемости больных после острой декомпенсации ХСНсФВ в зависимости от исходного уровня БТШ70.
Сокращения: БТШ — белок теплового шока, log-rank — непараметрический критерий, используемый для сравнения двух кривых выживаемости.

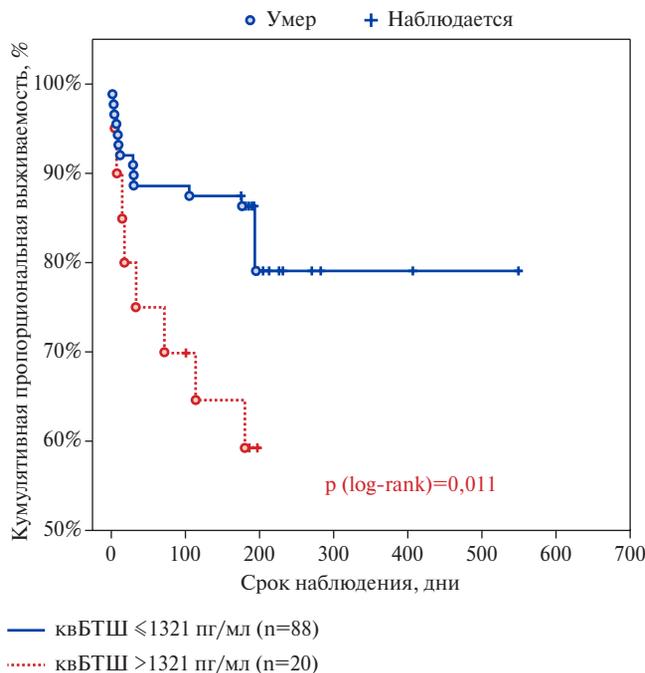


Рис. 3. Кривые выживаемости больных после ОДСНсФВ в зависимости от исходного уровня квБТШ.
Сокращения: квБТШ — кардиоваскулярный белок теплового шока, log-rank — непараметрический критерий, используемый для сравнения двух кривых выживаемости.

Таблица 2

Результаты анализа пропорциональных рисков Кокса у больных, перенесших ОДСНсФВ

| Переменные в модели Кокса | HR (95,0% ДИ) | p |
|-------------------------------------|----------------------|-------|
| Возраст, лет | 0,988 (0,937-1,042) | 0,665 |
| ИМТ, кг/м ² | 1,031 (1,002-1,062) | 0,038 |
| Сахарный диабет 2 типа (есть/нет) | 1,433 (0,510-4,028) | 0,495 |
| ИБС (есть/нет) | 2,195 (0,559-8,619) | 0,260 |
| Окружность талии, см | 1,000 (0,948-1,055) | 0,997 |
| Окружность бедер, см | 1,014 (0,958-1,074) | 0,630 |
| Отеки нижних конечностей (есть/нет) | 4,208 (0,488-36,303) | 0,191 |
| Ортопноэ (есть/нет) | 5,097 (0,611-42,497) | 0,132 |
| БТШ27 (высокий/низкий) | 1,592 (0,501-5,060) | 0,431 |
| БТШ70 (высокий/низкий) | 3,947 (1,130-13,784) | 0,031 |
| квБТШ (высокий/низкий) | 3,502 (1,109-11,063) | 0,033 |
| ФВ ЛЖ, % (Simpson) | 0,942 (0,834-1,064) | 0,337 |
| Толщина эпикардального жира, мм | 0,850 (0,611-1,181) | 0,333 |

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, БТШ — белок теплового шока, квБТШ — кардиоваскулярный белок теплового шока, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, HR — hazard ratio, отношение рисков, для отношения интенсивностей риска в экспериментальной и контрольной группах.

с компенсированной ХСНсФВ (3,17 vs 2,08 нг/мл, p=0,001) и квБТШ (1068 vs 614 пг/мл, p=0,001), тогда как различия по уровню БТШ27 статистической значимости не достигли (табл. 1).

Для анализа взаимосвязи концентраций циркулирующих БТШ с исходами ОДСНсФВ было проведено сравнение исходных уровней (полученных в кро-

ви, взятой при первом наблюдении) анализируемых БТШ в группе больных с ОДСНсФВ в зависимости от жизненного статуса, оценённого через 6 мес. Исходная медиана концентрации БТШ27 у больных, достигших конечной точки, составила 1,30 [0,41-4,58] vs 0,77 [0,33-2,76] нг/мл в группе выживших, однако различия не достигли статистической значимости

($p=0,4$). Не было выявлено статистически значимых различий и по медиане квБТШ — 1117 [928-1378] vs 1039 [905-1185] пг/мл ($p=0,29$) между группами умерших и выживших. В то же время по исходным сывороточным концентрациям высокомолекулярного БТШ70 были обнаружены статистически значимые различия между группой больных, достигших конечной точки, — 4,15 [3,11-6,09] нг/мл и группой выживших — 2,89 [2,09-4,57] нг/мл, $p=0,005$. Для расчета пороговых уровней БТШ, которые были использованы в дальнейшем анализе выживаемости, был проведен ROC анализ (рис. 1).

Наибольшая AUC была характерна для БТШ70, тогда как для других биомаркеров AUC была существенно ниже. Полученные с использованием максимального индекса Юдена пороговые уровни составили для БТШ27 — 0,72 нг/мл ($J_{max}=0,161$), для БТШ70 — 3,5 нг/мл ($J_{max}=0,323$), квБТШ — 1321 пг/мл ($J_{max}=0,243$).

С целью учета неполных (цензурированных) наблюдений нами проводился анализ выживаемости методом Каплана-Мейера, который показал наличие статистически значимых различий кумулятивной пропорциональной выживаемости больных ОДСНсФВ в зависимости от рассчитанных пороговых значений для БТШ70 ($p \log\text{-rank}=0,008$) (рис. 2). Выживаемость больных ОДСНсФВ с исходным уровнем БТШ70 $\leq 3,5$ нг/мл составила 90,7% на сроке 3 мес. и 87,3% на сроке 6 мес., тогда как у больных с гиперсекрецией БТШ70 $> 3,5$ нг/мл прогноз был менее благоприятный — выживаемость на сроке 3 мес. — 77,6%, на сроке 6 мес. — 72,4%.

Для БТШ27 статистически значимых различий при анализе выживаемости получено не было ($p \log\text{-rank}=0,17$), тогда как для квБТШ были выявлены статистически значимые различия ($p \log\text{-rank}=0,011$) выживаемости в зависимости от уровней маркера (рис. 3). Так, 3- и 6-месячная выживаемость у больных с уровнем квБТШ ≤ 1321 пг/мл составила 88,1 и 85,2%, соответственно, тогда как в группе с высокими концентрациями квБТШ > 1321 пг/мл кумулятивная пропорциональная выживаемость на данных сроках была ниже и составила, соответственно, 70,0 и 59,5%.

Регрессионный анализ с использованием модели Кокса, включающий ряд клинических факторов и уровни БТШ (табл. 2), также показал, что факторами прогноза, статистически значимо ассоциированными со снижением выживаемости больных ОДСНсФВ, являются повышенный уровень БТШ70: HR [95% доверительный интервал (ДИ)] = 3,95 [1,13-13,78], $p=0,031$ и квБТШ: HR [95% ДИ] = 3,50 [1,11-11,06], $p=0,033$, а также индекс массы тела (ИМТ): HR [95% ДИ] = 1,03 [1,02-1,06], $p=0,038$.

Как видно из таблицы 2, в число значимых переменных в модель вошли БТШ70 и квБТШ и ИМТ, однако HR для ИМТ оказалось достаточно низким.

Обсуждение

Сердечная недостаточность — заболевание со сложной и не до конца изученной патофизиологией. За последние десятилетия наше понимание ключевых механизмов, участвующих в развитии и прогрессировании СН, эволюционировало от "простой" гемодинамической проблемы через нейрогормональные нарушения и воспалительные процессы до сложной мультиорганной дисфункции, сопровождающейся недостаточной перфузией органов и систем. Именно поэтому в настоящее время актуален поиск новых биомолекул, которые могут представлять ценность для стратификации риска, раннего выявления, и прогнозирования осложнений течения заболевания, однако реальное клиническое значение имеют лишь немногие из них.

В рамках настоящей работы проанализирован комплекс БТШ, характеризующих системный биохимический ответ на клеточный стресс у больных с ОДСНсФВ. Исследование является продолжением нашей предыдущей работы, в которой изучался комплекс БТШ27, БТШ70 и квБТШ в сыворотке крови у пациентов при компенсированной ХСНсФВ и ОДСНсФВ, в котором, однако, не оценивалось прогностическое значение БТШ. Так, в работе [23] было показано, что концентрации БТШ у пациентов с ОДСНсФВ статистически значимо выше, чем у стабильных пациентов с ХСНсФВ; была выявлена прямая связь выраженности венозного застоя с уровнями БТШ27 и квБТШ.

Среди близких по тематике работ отдельного внимания заслуживает исследование Traxler D, et al., в котором оценивали уровень циркулирующего БТШ27 в плазме крови у пациентов со стабильной СН [24]. Результаты показали, что БТШ27 является независимым предиктором сердечно-сосудистой смерти или незапланированной госпитализации, связанной с СН, при уровне БТШ27, превышающем медиану 3820 пг/мл. Уровни БТШ27 у пациентов, перенесших сердечно-сосудистые события, составили 4214 пг/мл, в то время как у больных без таких событий они были значительно ниже — 3444 пг/мл. Стоит отметить, что в настоящем исследовании статистически значимых различий в зависимости от исхода заболевания и исходной концентрацией БТШ27 получено не было. В то же время, в отличие от исследования [24], мы анализировали не все фенотипы СН, а только ХСНсФВ. В ряде работ изучали связь уровней циркулирующих БТШ с ФП. Так, в исследовании, проведенном Ни YF, et al., было показано, что более высокий уровень БТШ27 был фактором, который ассоциировался с поддержанием синусового ритма после проведенной катетерной абляции [25]. В другом исследовании сывороточные уровни БТШ27, БТШ70, квБТШ у пациентов с различными формами ФП, обратившихся для проведения электрической кардио-

версии или катетерной аблации, анализировались до вмешательства и через 3, 6 и 12 мес. после него. Связи между исходными уровнями БТШ27, БТШ70, квБТШ и наличием ФП, стадией ФП или вероятностью рецидива ФП выявить не удалось, однако уровень БТШ27 был повышен в образцах сыворотки пациентов с рецидивом ФП в течение года после оперативного вмешательства; это позволило авторам предположить, что уровень БТШ27 может предсказывать рецидив ФП после катетерного лечения [26].

В ряде работ оценивали прогностический потенциал БТШ70. Так, в исследовании Rigoropoulos AG, et al. изучали взаимосвязь циркулирующего БТШ70 с рецидивом симптоматической ФП в течение 1 года. Показано, что повышенный уровень БТШ70 с пороговым значением $\geq 0,65$ нг/мл оказался независимым фактором, связанным с рецидивом ФП [27]. В другой работе, проведенной Desai SR, et al., оценивался 5-летний риск смерти от всех причин, от сердечно-сосудистых причин и риск нефатального инфаркта миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Модель прогнозирования риска включала 6 биомаркеров, в т.ч. и БТШ70. Уровень БТШ70 $> 11,3$ нг/мл был связан с более высокой частотой развития нежелательных событий. Авторы подчеркивают, что интеграция нескольких биомаркеров с клиническими переменными улучшает оценку сердечно-сосудистого риска у пациентов с ИБС [28]. Данный результат согласуется с нашими данными, однако следует отметить, что в настоящей работе исследовалась более узкая группа пациентов, а именно, с ОДСНсФВ. Полученное нами пороговое значение 3,5 нг/мл для БТШ70 ниже, чем в упомянутой работе [28], что может быть связано как с различиями используемых тест-систем, различиями в диагнозах исследуемых больных — в нашем исследовании это была группа больных ОДСНсФВ, тогда как в исследовании Rigoropoulos AG, et al. были пациенты с ФП без сопутствующих заболеваний, которые могли осложнить течение ФП, таких как ИБС, хроническая или острая СН. Таким образом,

в литературе описан ряд ассоциаций БТШ с наличием заболевания, тяжестью и прогнозом течения ряда сердечно-сосудистых заболеваний; в то же время нами при исследовании БТШ70, БТШ27 и квБТШ в группе больных ОДСНсФВ впервые была показана связь гиперсекреции БТШ70 и квБТШ с неблагоприятным прогнозом в отношении выживаемости после ОДСНсФВ.

Ограничения исследования. Настоящая работа носит пилотный характер и имеет ряд ограничений, включающих относительно небольшой объем выборки и малую продолжительность наблюдения. Отклик исследования достаточно высок (90%), однако часть пациентов через 6 мес. на контакт не вышла. В качестве первичной конечной точки была выбрана смерть от всех причин. Данный показатель включает в себя как смерть от сердечно-сосудистой патологии, так и от любых других причин, что требует дополнительных исследований с большим объемом выборки с дифференцировкой причин смерти.

Заключение

Проведенный анализ показал различия в сывороточных уровнях БТШ70 и квБТШ у больных с компенсированной ХСНсФВ и ОДСНсФВ. При этом у больных с ОДСНсФВ повышенные уровни БТШ70 $> 3,5$ нг/мл и квБТШ > 1321 пг/мл были ассоциированы с неблагоприятным прогнозом в отношении смерти от всех причин. Полученные в настоящей работе результаты демонстрируют, что гиперсекреция БТШ в кровотоке может свидетельствовать о декомпенсации заболевания, его неблагоприятном течении, что предположительно может быть связано с выраженностью ответа на клеточный стресс, возникающий при повреждении внутриклеточных структур в результате хронического воспаления и тканевой гипоксии, играющих роль в патогенезе ХСНсФВ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Liu M, Fang F, Yu C-M. Noncardiac Comorbidities in Heart Failure With preserved ejection fraction — commonly ignored fact. *Circ J*. 2015;79(5):954-9. doi:10.1253/circj.CJ-15-0056.
- Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. American Heart Association Advocacy Coordinating Committee; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Stroke Council. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):606-19. doi:10.1161/HNF.0b013e318291329a.
- Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologija*. 2021;61(4):4-14. (In Russ.) Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА—ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
- Vinogradova NG, Polyakov DS, Fomin IV. The risks of re-hospitalization of patients with heart failure with prolonged follow-up in a specialized center for the treatment of heart failure and in real clinical practice. *Kardiologija*. 2020;60(3):59-69. (In Russ.) Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Фомин И.В. Риски повторной госпитализации пациентов с ХСН при длительном наблюдении в специализированном центре лечения ХСН и в реальной клинической практике. *Кардиология*. 2020;60(3):59-69. doi:10.18087/cardio.2020.3.n1002.
- Oikonomou E, Vogiatzi G, Tsalamandris S, et al. Non-natriuretic peptide biomarkers in heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Biomark Med*. 2018;12(7):783-97. doi:10.2217/bmm-2017-0376.
- Nikiforova TA, Shchekochikhin Dlu, Lomonosova AA, et al. Biomarkers role in the first decompensation of chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: 2-year follow-up. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2017;10(6):46-51. (In Russ.) Никифорова Т.А., Щечкочкин Д.Ю., Ломоносова А.А. и др. Значение биомаркеров при первой декомпенсации хронической сердечной

- недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: результаты двухлетнего наблюдения. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2017;10(6):46-51. doi:10.17116/kardio201710646-51.
7. Ivanova AA, Dzhioeva ON, Lavrenova EA, et al. Diagnostic challenges of heart failure with preserved ejection fraction: focus on echocardiography. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(5):3565. (In Russ.) Иванова А. А., Джиоева О. Н., Лавренова Е. А. и др. Сложные вопросы диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на эхокардиографические исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(5):3565. doi:10.15829/1728-8800-2023-3565.
 8. Rodríguez-Iturbe B, Johnson RJ. Heat shock proteins and cardiovascular disease. *Physiol Int*. 2018;105(1):19-37. doi:10.1556/2060.105.2018.14.
 9. Kotova YuA, Zulkova AA. Study of markers of endothelial damage, oxidative and cellular stress in patients with IHD and concomitant obesity. *Journal of New Medical Technologies*. 2021;28(2):25-8. (In Russ.) Котова Ю. А., Зуйкова А. А. Изучение маркеров повреждения эндотелия, окислительного и клеточного стресса у больных ИБС и сопутствующим ожирением. *Вестник новых медицинских технологий*. 2021;28(2):25-8. doi:10.24412/1609-2163-2021-2-25-28.
 10. Metelskaya VA, Timofeev YuS, Neshkova EA, et al. Inflammatory aging. Part 1. The principal biochemical mechanisms. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2024;27(12):145-50. (In Russ.) Метельская В. А., Тимофеев Ю. С., Нешкова Е. А. и др. Воспалительное старение. Часть 1. Основные биохимические механизмы. *Профилактическая медицина*. 2024;27(12):145-50. doi:10.17116/profmed202427121145.
 11. Hu C, Yang J, Qi Z, et al. Heat shock proteins: Biological functions, pathological roles, and therapeutic opportunities. *MedComm (2020)*. 2022;3(3):e161. doi:10.1002/mco2.161.
 12. Drapkina OM. The specific features of synthesis of heat shock proteins in patients with postinfarct atherosclerosis. *Klin Med (Mosk)*. 2004;82(9):25-8.
 13. Zhou B, Tian R. Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure. *J Clin Invest*. 2018;128(9):3716-26. doi:10.1172/JCI120849.
 14. Gankovskaya LV, Ponasenko OA, Svitich OA. Role of heat shock protein 70 in pathogenesis of cardiovascular pathology. *Medical Immunology*. 2019;21(2):201-8. (In Russ.) Ганковская Л. В., Понасенко О. А., Свитич О. А. Роль белка теплового шока 70 в патогенезе сердечно-сосудистой патологии. *Медицинская иммунология*. 2019;21(2):201-8. doi:10.15789/1563-0625-2019-2-201-208.
 15. Shan Q, Ma F, Wei J, et al. Physiological Functions of Heat Shock Proteins. *Curr Protein Pept Sci*. 2020;21(8):751-60. doi:10.2174/1389203720666191111113726.
 16. Dubrez L, Causse S, Borges Bonan N, et al. Heat-shock proteins: chaperoning DNA repair. *Oncogene*. 2020;39(3):516-29. doi:10.1038/s41388-019-1016-y.
 17. Sklifasovskaya AP, Blagonravov M, Ryabinina A, et al. The role of heat shock proteins in the pathogenesis of heart failure (Review). *Int J Mol Med*. 2023;52(5):106. doi:10.3892/ijmm.2023.5309.
 18. Kovács D, Kovács M, Ahmed S, et al. Functional diversification of heat shock factors. *Biol Futur*. 2022;73(4):427-39. doi:10.1007/s42977-022-00138-z.
 19. Kurup MK, Huyen CM, Kelly JH, et al. The heat shock response and small molecule regulators. *Eur J Med Chem*. 2021;226:113846. doi:10.1016/j.ejmech.2021.113846.
 20. Muranova LK, Shatov VM, Gusev NB. Role of Small Heat Shock Proteins in the Remodeling of Actin Microfilaments. *Biochemistry (Mosc)*. 2022;87(8):800-11. doi:10.1134/S0006297922080119.
 21. Wu T, Mu Y, Bogomolovas J, et al. HSPB7 is indispensable for heart development by modulating actin filament assembly. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(45):11956-61. doi:10.1073/pnas.1713763114.
 22. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
 23. Timofeev YuS, Afaunova AR, Ivanova AA, et al. Interaction of serum heat shock proteins' levels with the severity of venous congestion in patients with acute decompensated heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(6):4037. (In Russ.) Тимофеев Ю. С., Афаунова А. Р., Иванова А. А. и др. Связь сыровоточных уровней белков теплового шока с выраженностью венозного застоя у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(6):4037. doi:10.15829/1728-8800-2024-4037.
 24. Traxler D, Lainscak M, Simader E, et al. Heat shock protein 27 acts as a predictor of prognosis in chronic heart failure patients. *Clin Chim Acta*. 2017;473:127-32. doi:10.1016/j.cca.2017.08.028.
 25. Hu YF, Yeh HI, Tsao HM, et al. Electrophysiological correlation and prognostic impact of heat shock protein 27 in atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(2):334-40. doi:10.1161/CIRCEP.111.965996.
 26. Marion DMSV, Lanters EAH, Ramos KS, et al. Evaluating Serum Heat Shock Protein Levels as Novel Biomarkers for Atrial Fibrillation. *Cells*. 2020;16(9):2105. doi:10.3390/cells9092105.
 27. Rigopoulos AG, Kalogeropoulos AS, Tsoporis JN, et al. Heat Shock Protein 70 Is Associated With Cardioversion Outcome and Recurrence of Symptomatic Recent Onset Atrial Fibrillation in Hypertensive Patients. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2021;77(3):360-9. doi:10.1097/FJC.0000000000000962.
 28. Desai SR, Dhindsa DS, Ko YA, et al. Aggregate Clinical and Biomarker-Based Model Predicts Adverse Outcomes in Patients With Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 2023;203:315-24. doi:10.1016/j.amjcard.2023.06.115.

Оценка прогностической значимости и динамики клиренса ^{99m}Tc -МИБИ и миокардиальной перфузии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и показаниями для проведения сердечной ресинхронизирующей терапии

Мишкина А. И., Атабеков Т. А., Платонов А. С., Сазонова С. И., Баталов Р. Е., Завадовский К. В.

Цель. Исследовать значимость показателя скорости вымывания ^{99m}Tc -МИБИ из миокарда, как скintiграфического маркера митохондриальной дисфункции, в прогнозе эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ), а также оценить отдаленное влияние СРТ на клиренс ^{99m}Tc -МИБИ и миокардиальную перфузию.

Материал и методы. В исследование было включено 30 пациентов с хронической сердечной недостаточностью неишемической природы и показаниями для проведения СРТ. Пациентам перед СРТ выполняли перфузионную скintiграфию миокарда (ПСМ) с ^{99m}Tc -МИБИ в состоянии покоя. Для оценки скорости вымывания ^{99m}Tc -МИБИ сканирование выполняли дважды (через 1 ч и 3 ч). Кроме того, оценивали выраженность дефектов перфузии, сократимость и механическую диссинхронию левого желудочка (ЛЖ). Всех пациентов повторно госпитализировали через полгода для оценки эффективности лечения и проведения ПСМ для оценки динамики скintiграфических показателей. По данным эхокардиографии пациентов подразделяли на группы респондеров и нереспондеров, критерием положительного ответа на СРТ являлось снижение конечно-систолического объема ЛЖ на $\geq 15\%$ и/или увеличение фракции выброса ЛЖ на $\geq 10\%$.

Результаты. Из всех пациентов, вошедших в группу исследования, 23 (77%) были респондерами СРТ. В данной группе пациентов исходные индексы сократимости ЛЖ были более высокими, а механическая диссинхрония сердца менее выражена по сравнению с нереспондерами. Между пациентами, ответившими и не ответившими на СРТ, не было выявлено статистически значимых различий скорости вымывания ^{99m}Tc -МИБИ и выраженности дефекта перфузии ЛЖ. При оценке динамики скintiграфических показателей через 6 мес. после СРТ только в группе респондеров отмечается статистически значимое уменьшение размера дефекта перфузии через 6 мес. после СРТ с 6 (3-9) баллов до 3 (3-4) баллов, $p=0,0001$, в отличие от нереспондеров: с 5 (4-8) до 6 (4-7), $p=0,55$. Тогда как клиренс ^{99m}Tc -МИБИ снижается в обеих группах.

Заключение. Исходные значения скорости вымывания ^{99m}Tc -МИБИ не продемонстрировали прогностической значимости в определении положительного ответа после СРТ. Данное интервенционное вмешательство положительно влияет на перфузию и сократимость ЛЖ.

Ключевые слова: сердечная ресинхронизирующая терапия, ^{99m}Tc -метоксизобутил-изонитрил, скорость вымывания ^{99m}Tc -МИБИ, перфузионная скintiграфия миокарда.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-75-01086, <https://rscf.ru/project/23-75-01086/>.

ID исследования: NCT03667989 (ClinicalTrials.gov).

Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Мишкина А. И.* — н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0001-9453-1635, Атабеков Т. А. — врач-сердечно-сосудистый хирург отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-2645-4142, Платонов А. С. — лаборант-исследователь лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0009-0002-5773-733X, Сазонова С. И. — руководитель лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0003-2799-3260, Баталов Р. Е. — руководитель лаборатории высоких технологий диагностики и лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0003-1415-3932, Завадовский К. В. — руководитель отдела лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-1513-8614.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): anna123.2013@gmail.com

БЛНПГ — блокада левой ножи пучка Гиса, ВМИ — время максимального изгнания, ЛЖ — левый желудочек, МСН — максимальная скорость наполнения, ПСМ — перфузионная скintiграфия миокарда, РФП — радиофармпрепарат, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиографическая, ЭхоКГ — эхокардиография, ^{99m}Tc -МИБИ — ^{99m}Tc -метоксизобутил-изонитрил, НВW — ширина фазовой гистограммы, PSD — фазовое стандартное отклонение.

Рукопись получена 14.02.2025

Рецензия получена 27.03.2025

Принята к публикации 29.03.2025



Для цитирования: Мишкина А. И., Атабеков Т. А., Платонов А. С., Сазонова С. И., Баталов Р. Е., Завадовский К. В. Оценка прогностической значимости и динамики клиренса ^{99m}Tc -МИБИ и миокардиальной перфузии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и показаниями для проведения сердечной ресинхронизирующей терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(4):6312. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6312. EDN NUBVTI

Evaluation of predictive value and changes of ^{99m}Tc -MIBI clearance and myocardial perfusion in patients with heart failure and indications for cardiac resynchronization therapy

Mishkina A. I., Atabekov T. A., Platonov A. S., Sazonova S. I., Batalov R. E., Zavadovsky K. V.

Aim. To study the significance of ^{99m}Tc -MIBI washout rate as a scintiographic marker of mitochondrial dysfunction in predicting the effectiveness of cardiac resynchronization therapy (CRT), and to evaluate the long-term effect of CRT on ^{99m}Tc -MIBI clearance and myocardial perfusion.

Material and methods. The study included 30 patients with heart failure of non-ischemic origin and indications for CRT. Before CRT, patients underwent

^{99m}Tc -MIBI myocardial perfusion scintiography (MPS) at rest. To assess the ^{99m}Tc -MIBI washout rate, scanning was performed twice (after 1 hour and 3 hours). In addition, we assessed the severity of perfusion defects, contractility and mechanical desynchrony of the left ventricle (LV). All patients were rehospitalized after six months to assess the effectiveness of treatment and to perform MPS to assess the changes of scintiographic parameters. According to echocardiography

data, patients were divided into responders and non-responders. The criterion for a positive response to CRT was a decrease in LV end-systolic volume by 15% or more and/or an increase in LV ejection fraction by 10% or more.

Results. Of all patients included in the study group, 23 (77%) were CRT responders. In this group of patients, the initial LV contractility indices were higher, and mechanical cardiac desynchrony was less pronounced compared to non-responders. There were no significant differences in the ^{99m}Tc -MIBI washout rate and the severity of LV perfusion defect between responders and non-responders. Only in the responder group a significant decrease in the perfusion defect size was noted 6 months after CRT from 6 (3-9) points to 3 (3-4) points ($p=0,0001$), in contrast to non-responders (from 5 (4-8) to 6 (4-7), $p=0,55$). ^{99m}Tc -MIBI clearance decreased in both groups.

Conclusion. Baseline ^{99m}Tc -MIBI washout rates did not demonstrate predictive value in determining CRT responders. This intervention has a positive effect on LV perfusion and contractility.

Keywords: cardiac resynchronization therapy, ^{99m}Tc -methoxy-isobutyl-isonitrile, ^{99m}Tc -MIBI washout rate, myocardial perfusion scintigraphy.

Relationships and Activities. The study was supported by the Russian Science Foundation grant № 23-75-01086, <https://rscf.ru/project/23-75-01086/>.

Trial ID: NCT03667989 (ClinicalTrials.gov).

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Mishkina A. I.* ORCID: 0000-0001-9453-1635, Atabekov T. A. ORCID: 0000-0003-2645-4142, Platonov A. S. ORCID: 0009-0002-5773-733X, Sazonova S. I. ORCID: 0000-0003-2799-3260, Batalov R. E. ORCID: 0000-0003-1415-3932, Zavadovsky K. V. ORCID: 0000-0002-1513-8614.

*Corresponding author:
anna123.2013@gmail.com

Received: 14.02.2025 **Revision Received:** 27.03.2025 **Accepted:** 29.03.2025

For citation: Mishkina A. I., Atabekov T. A., Platonov A. S., Sazonova S. I., Batalov R. E., Zavadovsky K. V. Evaluation of predictive value and changes of ^{99m}Tc -MIBI clearance and myocardial perfusion in patients with heart failure and indications for cardiac resynchronization therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(4):6312. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6312. EDN NUBVTI

Ключевые моменты

- Сцинтиграфический индекс скорости вымывания ^{99m}Tc -МИБИ из миокарда левого желудочка (ЛЖ) не продемонстрировал прогностической значимости в определении положительного ответа после сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью неишемического генеза.
- СРТ положительно влияет не только на сократимость миокарда ЛЖ, но и на миокардиальную перфузию, что проявляется снижением размеров дефекта перфузии, скорости вымывания и механической диссинхронии ЛЖ.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является важной медицинской и социальной проблемой. В настоящее время прогноз у больных с ХСН остается неблагоприятным, а смертность высокой [1]. Одним из наиболее эффективных методов лечения пациентов с ХСН и нарушением внутрисердечной проводимости является сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) [2]. Проведенные ранее исследования показали, что СРТ не только нивелирует диссинхронное сокращение стенок сердца, но и оказывает положительное влияние на многие молекулярно-клеточные процессы, протекающие в сердечной мышце [3]. В то же время у части пациентов СРТ не приводит к ожидаемому улучшению функции сердца, что подчеркивает необходимость поиска новых предикторов успешности терапии [4].

Для этих целей перспективным является метод электрокардиографической (ЭКГ) синхронизирован-

Key messages

- ^{99m}Tc -MIBI washout rate from the left ventricular (LV) myocardium did not demonstrate predictive value in determining a positive response after cardiac resynchronization therapy (CRT) in patients with heart failure of non-ischemic origin.
- CRT has a positive effect not only on LV myocardial contractility, but also on myocardial perfusion, which is manifested by a decrease in perfusion defect size, washout rate, and mechanical desynchrony.

ной перфузионной сцинтиграфии миокарда (ПСМ) с ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрилом (^{99m}Tc -МИБИ), который позволяет оценить не только кровоснабжение миокарда левого желудочка (ЛЖ), но и получить дополнительные данные о его функциональном состоянии [5]. Кроме того, использование отсроченной записи сцинтиграмм дает возможность оценить скорость вымывания радиофармпрепарата (РФП) из сердечной мышцы. Увеличение данного показателя ассоциировано с митохондриальной дисфункцией тканей сердца, поскольку одним из составляющих механизма аккумуляции ^{99m}Tc -МИБИ является его проникновение и фиксация в митохондриях согласно их мембранному электрическому потенциалу. Повреждение структуры митохондрий, характерное для ХСН, не позволяет ^{99m}Tc -МИБИ надолго фиксироваться в клетке [6].

В литературе представлено ограниченное количество работ, направленных на изучение клиренса ^{99m}Tc -МИБИ из миокарда у пациентов с ХСН неишемического генеза. Ранее было показано, что увеличе-

ние скорости вымывания ^{99m}Tc-МИБИ взаимосвязано с прогрессированием ХСН, и ассоциировано с неблагоприятным прогнозом в этой группе пациентов [7]. На данный момент в литературе нет данных о значимости маркеров митохондриальной функции в прогнозе СРТ.

Целью нашей работы явилось исследование значимости показателя скорости вымывания ^{99m}Tc-МИБИ из миокарда в прогнозе эффективности СРТ, а также оценка отдаленного влияния СРТ на клиренс ^{99m}Tc-МИБИ и миокардиальную перфузию у пациентов с ХСН неишемической этиологии.

Материал и методы

В исследование были включены пациенты с ХСН неишемической этиологии с показаниями для проведения СРТ. Критерии включения в группу: ХСН II и III функционального класса (ФК) (NYHA) [2], оптимальная медикаментозная терапия, снижение фракции выброса ЛЖ ≤35%, по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), ширина комплекса QRS >150 мс, полная блокада левой ножи пучка Гиса (БЛНПГ).

Критерии исключения: наличие в анамнезе ишемической болезни сердца и стенозирующего атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным коронарографии, острого инфаркта миокарда, психическая или физическая неспособность участвовать в исследовании.

Перед СРТ всем пациентам выполняли стандартные лабораторно-инструментальные обследования, включающие ПСМ в состоянии покоя для оценки скорости вымывания ^{99m}Tc-МИБИ, перфузии и сократимости сердца. Через 6 мес. после интервенционного лечения всем пациентам проводили ЭхоКГ и ПСМ в покое для оценки динамики исследуемых показателей.

Первичной конечной точкой являлся положительный ответ на СРТ, который определяли по данным ЭхоКГ как снижение конечно-систолического объема ЛЖ на ≥15% и/или увеличение фракции выброса ЛЖ на ≥10% от исходного.

Исследование было проведено в соответствии с этическими нормами, изложенными в Хельсинкской декларации, и одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 232 от 26.10.2022). Все пациенты дали согласие на участие в исследовании. Сцинтиграфические исследования были выполнены на базе Центра коллективного пользования научно-исследовательского оборудования "Медицинская геномика" Томского НИМЦ.

ПСМ в состоянии покоя выполняли на однофотонном эмиссионном компьютерном томографе Discovery NM/CT 850 (GE Healthcare, США). Изображения были получены в томографическом режиме, использовали высокоразрешающий низкоэнергетический коллиматор. Осуществляли ранее

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

| Характеристики | Группа (n=30) |
|--|---------------------------------|
| Возраст, лет | 63 (61-67) |
| Мужской пол, n (%) | 17 (57%) |
| ИМТ | 26,1 (24,5-28,4) |
| ФК ХСН (NYHA), n (%) | II — 20 (67%) III — 10 (33%) |
| ТШХ, шагов | 321 (260-350) |
| QRS, мс | 170 (162-180) |
| Эхокардиография | |
| КДО ЛЖ, мл | 227 (203-230) |
| КСО ЛЖ, мл | 154 (140-175) |
| ФВ ЛЖ, % | 30 (29-33) |
| Медикаментозная терапия | |
| Бета-блокаторы | 28 (93%) |
| Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента | 9 (30%) |
| Антагонисты рецепторов ангиотензина II | 7 (23%) |
| Антагонисты рецепторов ангиотензина II в комбинации с ингибиторами неприлизина | 11 (37%) |
| Антагонисты минералокортикоидных рецепторов | 24 (80%) |
| Петлевые диуретики | 14 (47%) |
| Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 | 13 (43%) |
| Амиодарон | 10 (33%) |

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ТШХ — тест шестиминутной ходьбы, ФВ — фракция выброса, ФК ХСН — функциональный класс хронической сердечной недостаточности, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

и отсроченное сканирование: через 1 ч и 3 ч после введения 555-740 МБк ^{99m}Tc-МИБИ (Технетрил, Диамед, Россия). Исследование проводили с ЭКГ-синхронизацией (16 фреймов за сердечный цикл). Для постобработки сцинтиграфических изображений использовали специализированную рабочую станцию (Xeleris 4.0; GE Healthcare, Израиль) и программное обеспечение 4DM SPECT (INVIA Medical Imaging Solutions, США). Оценивали сцинтиграфические индексы механической диссинхронии ЛЖ: фазовое стандартное отклонение (PSD, Phase standard deviation), ширину фазовой гистограммы (НВW, Phase histogram bandwidth). Кроме того, оценивали сократимость ЛЖ: систолическое движение и утолщение стенки ЛЖ, максимальную скорость изгнания, максимальную скорость наполнения (МСН), время максимального накопления; ВМИ — время максимального изгнания.

Для определения скорости вымывания ^{99m}Tc-МИБИ из миокарда обработку томосцинтиграмм проводили с использованием программного обеспечения Volumetrics MI (GE Healthcare, Израиль). Методика расчета скорости вымывания ^{99m}Tc-МИБИ подробно описана в ранее опубликованной работе [8].

Статистическую обработку результатов проводили в программном пакете MedCalc 12.1.14.0. Коли-

Таблица 2

Сопоставление клинических и инструментальных характеристик пациентов в группах респондеров и нереспондеров

| Характеристики | Респондеры (n=23) | Нереспондеры (n=7) | Уровень значимости |
|--|--------------------------------|-------------------------------|--------------------|
| Возраст, лет | 62 (59-67) | 61 (50-67) | 0,77 |
| Мужской пол, n (%) | 13 (56%) | 4 (57%) | 0,75 |
| ИМТ | 28 (25,9-31,1) | 26 (24,2-34,9) | 0,68 |
| ФК ХСН (НУНА), n (%) | II — 15 (65%) III — 8 (35%) | II — 7 (72%) III — 2 (28%) | 0,3 |
| ТШХ, шагов | 322 (296-350) | 270 (207-362) | 0,16 |
| QRS, мс | 170 (162-180) | 170 (166-170) | 0,78 |
| Эхокардиография | | | |
| КДО ЛЖ, мл | 233 (228-250) | 246 (183-318) | 0,77 |
| КСО ЛЖ, мл | 169 (154-182) | 169 (119-240) | 0,8 |
| ФВ ЛЖ, % | 30 (28-31) | 28 (25-35) | 0,97 |
| Перфузионная сцинтиграфия миокарда | | | |
| Дефект перфузии в покое, баллы | 6 (4-6) | 5 (4-8) | 0,8 |
| Скорость вымывания ^{99m} Tc-МИБИ, % | 10,7 (8-13,9) | 11,9 (10-16,8) | 0,81 |
| МСИ, КДО/с | 1,04 (0,99-1,2) | 1,49 (0,87-1,75) | 0,66 |
| МСН, КДО/с | 0,97 (0,9-0,99) | 0,84 (0,56-0,96) | 0,03 |
| ВМН, мс | 178 (117-255) | 210 (139-237) | 0,38 |
| ВМИ, мс | 254 (170-275) | 160 (107-257) | 0,04 |
| Движение стенок ЛЖ, мм | 2,55 (2,33-3,1) | 2,35 (1,8-3,3) | 0,34 |
| Утолщение стенок ЛЖ, % | 26 (24,3-26,9) | 28 (21,6-42,9) | 0,26 |
| PSD, градусы | 61,6 (56,9-66,9) | 70 (67,3-76) | 0,03 |
| НВW, градусы | 295 (273-313,1) | 316,8 (284,2-318,7) | 0,45 |

Сокращения: ВМИ — время максимального изгнания, ВМН — время максимального накопления, ИМТ — индекс массы тела, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МСИ — максимальная скорость изгнания, МСН — максимальная скорость наполнения, ТШХ — тест шестиминутной ходьбы, ФВ — фракция выброса, ФК ХСН — функциональный класс хронической сердечной недостаточности, ^{99m}Tc-МИБИ — ^{99m}Tc-метокси-изобутил-изонитрил, НВW — ширина фазовой гистограммы, НУНА — Нью-Йоркская ассоциация сердца, PSD — фазовое стандартное отклонение.

чественные признаки представлены как медиана и квартили Me (Q25 — Q75). Категориальные показатели представлены абсолютными (n) и относительными (%) частотами встречаемости. Статистическую значимость межгрупповых различий оценивали в соответствии с непараметрическими критериями Манна-Уитни или Вилкоксона. Категориальные показатели сравнивались с помощью точного критерия Фишера. Для оценки прогностической значимости использовали логистический регрессионный анализ с расчётом отношения шансов и 95% доверительно-го интервала. Статистически значимыми считались различия при p<0,05.

Все этапы работы были выполнены при поддержке гранта Российского научного фонда, Соглашение № 23-75-01086.

Результаты

В исследование были включены 30 больных ХСН II и III ФК (НУНА) неишемической этиологии и БЛНПГ, средний возраст 63 (61-67) года; женщин — 13 (43%), мужчин — 17 (57%). Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

По данным ПСМ, во всей группе пациентов с ХСН перед СРТ скорость вымывания ^{99m}Tc-МИБИ составила 11,1 (9,1-14,2)%. Среднее значение размера дефекта перфузии составило 5 (5-6) баллов, при этом у большинства пациентов они локализовались в области верхушки и межжелудочковой перегородки.

Из всех пациентов, вошедших в группу исследования, 23 (77%) были респондерами СРТ. Пациенты групп респондеров и нереспондеров были сопоставимы по исходным клинико-демографическим характеристикам (табл. 2) и различались по исходными сцинтиграфическими индексами сократимости и механической диссинхронии ЛЖ. У респондеров индексы сократимости ЛЖ (МСН; ВМИ) были более высокими, по сравнению с нереспондерами, а механическая диссинхрония ЛЖ (PSD) была менее выражена в группе респондеров. Между пациентами, ответившими и не ответившими на ресинхронизирующую терапию, не было выявлено статистически значимых различий скорости вымывания ^{99m}Tc-МИБИ и размера дефекта перфузии ЛЖ. По данным проведенного логистического регрессионного анализа, PSD был единственным прогностическим критерием ответа на СРТ (отношение шансов 0,94, 95% доверительный интервал: 0,88-0,99, p=0,02).

При оценке динамики сцинтиграфических показателей через 6 мес. после СРТ во всей группе пациентов отмечалось уменьшение размеров дефектов перфузии ЛЖ, снижение выраженности механической диссинхронии и скорости вымывания ^{99m}Tc-МИБИ из миокарда (табл. 3). На рисунке 1 представлен клинический пример уменьшения дефекта

перфузии в области межжелудочковой перегородки и передней стенки ЛЖ через 6 мес. после СРТ.

При сравнении данных ПСМ, выполненной через 6 мес. после СРТ (рис. 2), у пациентов-респондеров по сравнению с нереспондерами были отмечены более низкие значения скорости вымывания ^{99m}Tc-МИБИ из миокарда ЛЖ: 7,6 (5,4-9,5) vs 9,3 (8,1-12)%, p=0,02, соответственно, а также менее выраженные дефекты перфузии миокарда ЛЖ: 3 (3-4) vs 6 (4-7) баллов, p=0,001. Механическая диссинхрония была менее выражена у респондеров: PSD 42,5 (25,6-58,3) vs 67,3 (56,5-68,4) град., p=0,003, НВW 140 (93,6-230) vs 273 (244-316) град., p=0,0014, а также индекс движения стенки ЛЖ был выше у респондеров 3,9 (3,1-6,1) vs 2,4 (1,7-4,5) мм.

Внутригрупповой анализ показал, что только в группе респондеров отмечается статистически значимое уменьшение размера дефекта перфузии через 6 мес. после СРТ с 6 (3-9) баллов до 3 (3-4) баллов, $p=0,0001$, в отличие от нереспондеров: с 5 (4-8) до 6 (4-7), $p=0,55$. Тогда как клиренс ^{99m}Tc -МИБИ снижается в обеих группах пациентов: у респондеров с 10,8 (8,8-13) до 7,6 (5,4-9,5)%, $p=0,001$, а у нереспондеров с 11,9 (10,5-14,4) до 9 (7,9-12,8)%, $p=0,03$.

Таблица 3
Динамика скintiграфических показателей через 6 мес. после СРТ

| Характеристики | Исходно (n=30) | 6 мес. после СРТ (n=30) | Уровень значимости |
|---|------------------|-------------------------|--------------------|
| Дефект перфузии в покое, баллы | 5 (5-6) | 4 (3-4) | 0,001 |
| Скорость вымывания ^{99m}Tc -МИБИ, % | 11,1 (9,1-14,2) | 8,8 (5,8-9,8) | 0,0001 |
| МСИ, КДО/с | 1,54 (1,3-1,72) | 1,63 (1,46-1,88) | <0,0001 |
| МСН, КДО/с | 1 (0,96-1,27) | 1,31 (1,08-1,5) | 0,0002 |
| ВМН, мс | 194 (161-229) | 199 (136-230) | 0,5 |
| ВМИ, мс | 219 (172-247) | 232 (159-310) | 0,4 |
| Движение стенок ЛЖ, мм | 3,3 (2,7-3,7) | 3,8 (2,6-4,98) | <0,0001 |
| Утолщение стенок ЛЖ, % | 27,9 (26,7-30,1) | 35,4 (30-35,8) | 0,0008 |
| PSD, градусы | 65,9 (58,8-71,3) | 45 (36-58,3) | <0,001 |
| НВW, градусы | 302,4 (281-317) | 190 (122,4-244) | <0,001 |

Сокращения: ВМИ — время максимального изгнания, ВМН — время максимального накопления, КДО — конечно-диастолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МСИ — максимальная скорость изгнания, МСН — максимальная скорость наполнения, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ^{99m}Tc -МИБИ — ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрил, НВW — ширина фазовой гистограммы, PSD — фазовое стандартное отклонение.

Обсуждение

По результатам исследования было установлено, что исходные скintiграфические индексы нарушения перфузии миокарда и скорости вымывания ^{99m}Tc -МИБИ не различаются между пациентами респондерами и нереспондерами. Через полгода после ресинхронизирующей терапии у пациентов с ХСН неишемической этиологии отмечалось улучшение миокардиальной перфузии, сократительной способности сердца, а также снижение скорости вымывания РФП из миокарда ЛЖ и механической диссинхронии ЛЖ.

Ранее было показано, что у пациентов с ХСН увеличивается клиренс ^{99m}Tc -МИБИ из миокарда, и его выраженность взаимосвязана с тяжестью ХСН и механической диссинхронией [8]. В нашей работе, несмотря на значимо более медленное вымывание РФП из кардиомиоцитов у респондеров СРТ, исходные значения данного показателя статистически значимо не различались в группах респондеров и нереспондеров: 10,7 (8-13,9) vs 11,9 (10-16,8)%, $p=0,81$. Это свидетельствует о том, что показатель скорости вымывания ^{99m}Tc -МИБИ из миокарда не может быть использован в качестве предиктора эффективности интервенционного вмешательства.

В нашей работе респондеры СРТ характеризовались более высокими индексами сократимости ЛЖ (МСН, ВМИ) и меньшей механической диссинхронией ЛЖ (PSD). Результаты работ, направленных на изучение прогностической значимости скintiграфических показателей сократимости ЛЖ у кандидатов на СРТ, являются противоречивыми [5, 9].

По сравнению с литературными данными, в нашей работе были получены более низкие значения скорости вымывания ^{99m}Tc -МИБИ у пациентов с ХСН [6]. Это может быть связано с тем, что метод оценки клиренса ^{99m}Tc -МИБИ не стандартизирован:

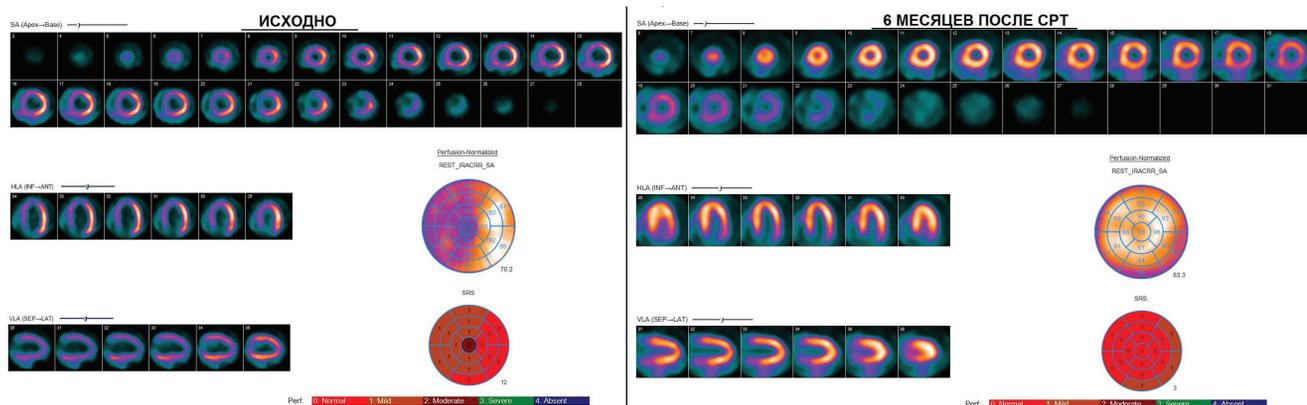


Рис. 1. Перфузионные скintiграммы пациента М., 70 лет с ХСН III ФК (NYHA) и БЛНПГ, выполненные перед СРТ (дефект перфузии 12 баллов) и через 6 мес. после вмешательства (дефект перфузии 3 балла).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращение: СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия.

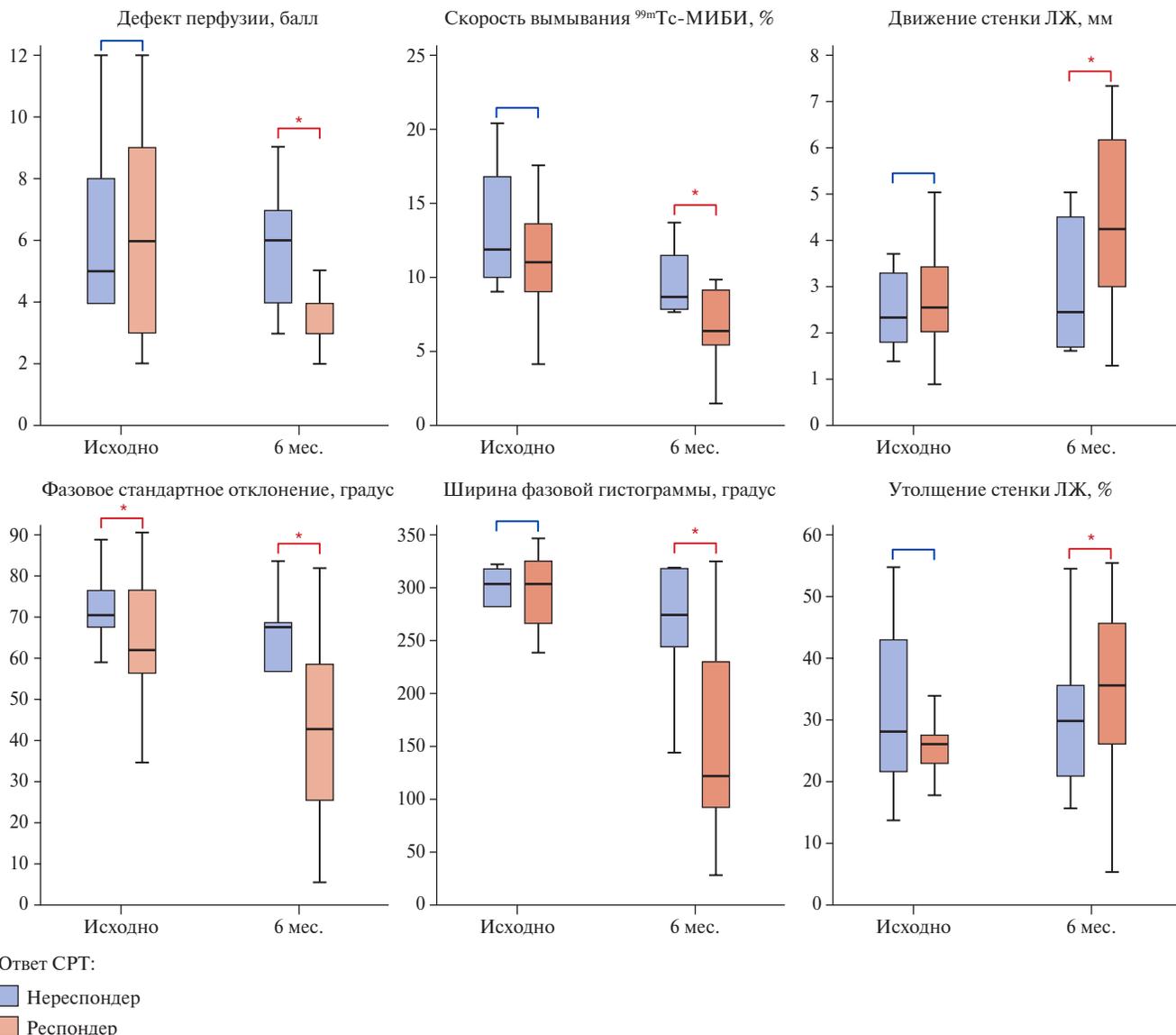


Рис. 2. Сравнение скintiграфических показателей в группах респондеров и нереспондеров исходно и через 6 мес. после СРТ.

Примечание: * — уровень значимости $p < 0,05$.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия.

используются различные протоколы записи и формулы для вычисления скорости вымывания РФП. В нашей работе для расчета средних значений накопления индикатора в миокарде ЛЖ мы использовали томографические изображения, а не планарные, как в большинстве других исследований.

За последние годы большое количество научных работ было направлено на поиск новых критериев для улучшения отбора пациентов на СРТ. В настоящее время увеличивается количество исследований, направленных на изучение влияния СРТ на функциональное состояние сердца [3], в т.ч. и с использованием визуализирующих методик.

В работе Wang C, et al. [10] было продемонстрировано, что у пациентов с ХСН после СРТ умень-

шается размер рубца в миокарде ЛЖ, оцененного по данным ЭКГ-синхронизированной ПСМ в покое. В данной работе группа пациентов, в которой наблюдалось уменьшение размеров дефекта перфузии, характеризовалась более выраженной диссинхронией ЛЖ (PSD и HBW) и высоким индексом утолщения стенки ЛЖ по данным ПСМ. По результатам нашей работы также было выявлено значимое снижение размеров дефектов перфузии ЛЖ через 6 мес. после СРТ у пациентов с ХСН неишемической этиологии.

Одной из причин уменьшения размеров дефектов перфузии после СРТ может являться устранение межжелудочковой диссинхронии после интервенционного вмешательства. Так как для большинства пациентов с БЛНПГ характерны нарушения мио-

кардиальной перфузии, локализованные в области межжелудочковой перегородки, что обусловлено нарушением сократимости и задержкой диастолы в данной области [11].

Считается, что при ишемической кардиомиопатии нарушение миокардиальной перфузии обусловлено наличием диффузного миокардиального фиброза [12]. В экспериментальной работе Wang J, et al. [13] было продемонстрировано, что наряду с уменьшением диссинхронии ЛЖ после СРТ, обратное ремоделирование сердца способствует ингибированию фиброза миокарда. Было выявлено восстановление диаметра кардиомиоцитов и объемной доли коллагена по данным гистологического анализа. Биохимические маркеры миокардиального фиброза также восстановились до нормальных значений после ресинхронизирующей терапии.

Кроме того, одной из возможных причин уменьшения дефектов перфузии после СРТ может являться улучшение митохондриальной функции, что сопровождается увеличением захвата РФП кардиомиоцитами. В нашей работе, помимо уменьшения размера дефекта перфузии в миокарде ЛЖ после СРТ, было отмечено снижение скорости вымывания ^{99m}Tc -МИБИ с 11,1 (9,1-14,2) до 8,8 (5,8-9,8)%, $p=0,0001$, что может указывать на улучшение функции митохондрий.

Ранее было показано, что увеличение дефектов перфузии на поздних перфузионных сканах ассоциировано с наличием участков отсроченного контра-

стирования на магнитно-резонансных томограммах сердца у пациентов с ХСН неишемической этиологии [14]. Авторы делают выводы, что даже в зонах минимальных фиброзных изменений, характерных для неишемической кардиомиопатии, имеет место нарушение митохондриальной функции.

Ограничения исследования. Ограничением нашего исследования является то, что оно было одноцентровое, нерандомизированное и включало небольшую группу пациентов и короткий период наблюдения.

Заключение

Исходные значения скорости вымывания ^{99m}Tc -МИБИ не продемонстрировали прогностической значимости в определении положительного ответа после СРТ. Данное интервенционное вмешательство положительно влияет на перфузию и сократимость ЛЖ, что проявляется снижением размеров дефекта перфузии, скорости вымывания и механической диссинхронии ЛЖ по данным ПСМ через 6 мес. после интервенционного лечения. Необходимы дальнейшие исследования, включающие больше пациентов, в т.ч. и с ишемической кардиомиопатией, для определения прогностической роли скинтиграфического маркера митохондриальной дисфункции у пациентов-кандидатов на СРТ.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-75-01086, <https://rscf.ru/project/23-75-01086/>.

Литература/References

- Garganeva AA, Bauer VA, Borel KN. The pandemic of the XXI century: chronic heart failure is the burden of the modern society. *Epidemiology (literature review)*. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2014;29(3):8-12. (In Russ.) Гарганева А.А., Бауэр В.А., Борель К.Н. Пандемия XXI века: хроническая сердечная недостаточность — бремя современного общества. Эпидемиологические аспекты (обзор литературы). Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2014;29(3):8-12. doi:10.29001/2073-8552-2014-29-3-8-12.
- 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5159. (In Russ.) 2021 Рекомендации ESC по электрокардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии. Российский кардиологический журнал. 2022;27(7):5159. doi:10.15829/1560-4071-2022-5159.
- Kirk JA, Kass DA. Cellular and Molecular Aspects of Dyssynchrony and Resynchronization. *Heart Fail Clin*. 2017;13(1):29-41. doi:10.1016/j.hfc.2016.07.003.
- Zhu H, Zou T, Zhong Y, et al. Prevention of non-response to cardiac resynchronization therapy: Points to remember. *Heart Fail. Rev*. 2020;25:269-75. doi:10.1007/s10741-019-09834-w.
- Zavadovsky KV, Saushkin VV, Varlamova YuV, et al. Mechanical Dyssynchrony for Prediction of the Cardiac Resynchronization Therapy Response in Patients with Dilated Cardiomyopathy. *Kardiologia*. 2021;61(7):14-21. (In Russ.) Завадовский К.В., Саушкин В.В., Варламова Ю.В. и др. Механическая диссинхрония в прогнозе ответа на ресинхронизирующую терапию у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. *Кардиология*. 2021;61(7):14-21. doi:10.18087/cardio.2021.7.n1420.
- Gulya MO, Zavadovsky KV. ^{99m}Tc -MIBI washout rate as a marker of myocardial mitochondrial dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):509-28. (In Russ.) Гуля М.О., Завадовский К.В. Скорость вымывания ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрила как маркер митохондриальной дисфункции миокарда: систематический обзор и метаанализ. *DigitalDiagnosics*. 2023;4(4):509-28. doi:10.17816/DD568668.
- Kato T. Analysis of Cardiac Metabolic Remodeling in Heart Failure Using Nuclear Medicine and Its Application: Japanese Society of Nuclear Cardiology Award. *Ann Nucl Cardiol*. 2020;6(1):91-4. doi:10.17996/anc.20-00112.
- Mishkina AI, Atabekov TA, Sazonova SI, et al. Relationship between left ventricular mechanical dyssynchrony and accelerated ^{99m}Tc -MIBI clearance in patients with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(6):5879. (In Russ.) Мишкина А.И., Атабеков Т.А., Сазонова С.И. и др. Изучение взаимосвязи механической диссинхронии левого желудочка и повышенного клиренса ^{99m}Tc -МИБИ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2024;29(6):5879. doi:10.15829/1560-4071-2024-5879.
- Peix A, Karthikeyan G, Massardo T, et al. Value of intraventricular dyssynchrony assessment by gated-SPECT myocardial perfusion imaging in the management of heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy (VISION-CRT). *J Nucl Cardiol*. 2021;28(1):55-64. doi:10.1007/s12350-018-01589-5.
- Wang CY, Hung GU, Lo HC, et al. Clinical impacts of scar reduction on gated myocardial perfusion SPECT after cardiac resynchronization therapy. *J Nucl Cardiol*. 2022;29(5):2571-9. doi:10.1007/s12350-021-02722-7.
- Hedeer F, Ostenfeld E, Hedén B, et al. To what extent are perfusion defects seen by myocardial perfusion SPECT in patients with left bundle branch block related to myocardial infarction, ECG characteristics, and myocardial wall motion? *J Nucl Cardiol*. 2021;28(6):2910-22. doi:10.1007/s12350-020-02180-7.
- Chen Z, Sohal M, Sammut E, et al. Focal But Not Diffuse Myocardial Fibrosis Burden Quantification Using Cardiac Magnetic Resonance Imaging Predicts Left Ventricular Reverse Modeling Following Cardiac Resynchronization Therapy. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2016;27(2):203-9. doi:10.1111/jce.12855.
- Wang J, Gong X, Chen H, et al. Effect of Cardiac Resynchronization Therapy on Myocardial Fibrosis and Relevant Cytokines in a Canine Model With Experimental Heart Failure. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28(4):438-45. doi:10.1111/jce.13171.
- Yamanaka M, Takao S, Otsuka H, et al. The Utility of a Combination of ^{99m}Tc -MIBI Washout Imaging and Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Cardiomyopathy. *Ann Nucl Cardiol*. 2021;7(1):8-16. doi:10.17996/anc.21-00124.

Изменение липидного спектра у пациентов с острым лейкозом после патогенетической терапии

Праскурничий Е. А.¹, Дзидзария В. О.², Китаева Ю. С.³

Цель. Изучить динамику изменений липидного спектра у пациентов с острым лейкозом, получивших патогенетическую терапию.

Материал и методы. В исследование включено 13 пациентов с диагнозом острый лейкоз, которым проводилась патогенетическая терапия, включающая схемы полихимиотерапии и аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток. Медиана возраста составила 40 лет. Всем пациентам исследуемой группы проводилась оценка липидного спектра, а также проводилась оценка функции печени и почек в момент установления диагноза, окончания курсов полихимиотерапии, а также после проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Результаты. Показатели общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности и липопротеинов низкой плотности в исследуемых группах статистически значимо изменяются в динамике на разных этапах лечения. Значения общего холестерина имеют более высокий риск повышения у пациентов с острым лейкозом на этапах окончания полихимиотерапии и после проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток по сравнению с дебютом заболевания. У пациентов с острым лейкозом достоверно чаще отмечено повышение уровня общего холестерина и триглицеридов к этапу окончания полихимиотерапии и после проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Обсуждение. Повышение сердечно-сосудистого риска у пациентов с острыми лейкозами, получающих патогенетическую терапию, включающую аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, связано с высокой токсичностью проводимых противоопухолевых схем, а также является следствием неопластического процесса. Гиполипидемия в дебюте заболевания острым лейкозом связана в первую очередь с повышенным потреблением их неопластическими клетками. Нарушение функции печени и снижение скорости клубочковой фильтрации на этапах лечения острым лейкозом в большей степени ассоциируется с высокотоксичными схемами проводимой противоопухолевой терапии.

Заключение. У пациентов с острым лейкозом на разных этапах патогенетического лечения, включающего полихимиотерапию и аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, развитие нарушений липидного обмена является патогенетической основой для формирования сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: острый лейкоз, дислипидемия, полихимиотерапия, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва; ²ФГБУ Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА, Москва; ³ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Россия.

Праскурничий Е. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, ORCID: 0000-0002-9523-5966, Дзидзария В. О.* — аспирант кафедры терапии, ORCID: 0009-0000-3389-0626, Китаева Ю. С. — к.м.н., ассистент кафедры преледвтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-4092-6305.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): vera-dzidzaria@mail.ru

аллоТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, АЛТ — аланинаминотрансфераза, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, ОЛ — острый лейкоз, ПХТ — полихимиотерапия, РТПХ — реакция трансплантат против хозяина, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ХБП — хроническая болезнь почек, ЩФ — щелочная фосфатаза.

Рукопись получена 18.04.2024

Рецензия получена 02.09.2024

Принята к публикации 01.10.2024



Для цитирования: Праскурничий Е. А., Дзидзария В. О., Китаева Ю. С. Изменение липидного спектра у пациентов с острым лейкозом после патогенетической терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(4):5910. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5910. EDN DNYXTF

Lipid profile changes in patients with acute leukemia after pathogenetic therapy

Praskurnichy E. A.¹, Dzidzaria V. O.², Kitaeva Yu. S.³

Aim. To study changes in lipid profile in patients with acute leukemia who received pathogenetic therapy.

Material and methods. The study included 13 patients diagnosed with acute leukemia who underwent pathogenetic therapy, including multiagent chemotherapy and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. The median age was 40 years. All patients in the study group underwent an assessment of lipid profile, as well as an assessment of liver and kidney function at the time of diagnosis, the end of chemotherapy courses, and after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Results. Total cholesterol, triglyceride, very low-density lipoprotein and low-density lipoprotein values in the study groups significantly change over time at different stages of treatment. Total cholesterol values have a higher risk of increasing in patients with acute leukemia at the end of chemotherapy and after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation compared to the disease onset. Patients with acute leukemia significantly more often have an increase in total cholesterol and triglyceride levels by the end of chemotherapy and after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Discussion. Increased cardiovascular risk in patients with acute leukemia receiving pathogenetic therapy, including allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, is associated with high antitumor therapy toxicity, and is also a consequence of the neoplastic process. Hypolipidemia at the onset of acute leukemia is primarily associated with their increased consumption by neoplastic cells. Impaired liver function and decreased glomerular filtration rate during treatment of acute leukemia are largely associated with highly toxic regimens of antitumor therapy.

Conclusion. In patients with acute leukemia at different stages of pathogenetic treatment, including polychemotherapy and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, the development of lipid metabolism disorders is the pathogenetic basis for the formation of cardiovascular complications.

Keywords: acute leukemia, dyslipidemia, multiagent chemotherapy, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Relationships and Activities: none.

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ²State Research Center — Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow; ³Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia.

Praskurnichy E. A. ORCID: 0000-0002-9523-5966, Dzidzaria V. O.* ORCID: 0009-0000-3389-0626, Kitaeva Yu. S. ORCID: 0000-0002-4092-6305.

*Corresponding author: vera-dzidzaria@mail.ru

Received: 18.04.2024 Revision Received: 02.09.2024 Accepted: 01.10.2024

For citation: Praskurnichy E. A., Dzidzaria V. O., Kitaeva Yu. S. Lipid profile changes in patients with acute leukemia after pathogenetic therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(4):5910. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5910. EDN DNYXTF

Ключевые моменты

- У пациентов с острыми лейкозами на этапах окончания полихимиотерапии и после проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток происходят изменения в липидном спектре, характеризующиеся повышением общего холестерина за счет увеличения липопротеинов низкой плотности и снижения липопротеинов высокой плотности, а также повышением уровня триглицеридов, что обусловлено, вероятно, проводимой патогенетической терапией, включающей цитостатические препараты, и влиянием ее на функциональное состояние ткани печени.

Поздние сердечно-сосудистые осложнения (ССО) происходят у пациентов с острыми лейкозами (ОЛ), как правило, через несколько лет после успешного завершения патогенетической терапии, включающей применение цитостатических препаратов и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК).

Как известно, наиболее частыми осложнениями от проводимой патогенетической терапии являются те, которые в первую очередь зависят от кумулятивной дозы, количества и способа введения химиотерапевтических препаратов [1]. Нарушение липидного статуса сопровождается многими заболеваниями, в т.ч. ОЛ. Дислипидемии при ОЛ характеризуются повышением общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛНП), что выступает в качестве патогенетической основы атеросклеротического процесса [1].

Системные нарушения липидного статуса у пациентов с ОЛ происходят как правило за счет снижения липопротеинов высокой плотности (ЛВП) сыворотки крови. При этом повышение содержания липидов отмечается в тканях, окружающих опухолевые клетки [2]. Данные механизмы связаны в первую очередь с увеличенной абсорбцией холестерина из циркуляции, стимуляцией эндогенного его синтеза, а также с ограничением выброса избыточного холестерина из опухолевых клеток. Однако метаболизм липидов

Key messages

- Patients with acute leukemia at the end of chemotherapy and after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation experience changes in lipid profile, characterized by an increase in total cholesterol due to an increase in low-density lipoproteins and a decrease in high-density lipoproteins, as well as an increase in triglyceride levels. This is probably due to the pathogenetic therapy being carried out, including cytostatic agents and its effect on liver function.

в опухоли ускорен, что связано с повышенной частотой деления опухолевых клеток и обусловлено синтезом липидных компонентов цитоплазматической мембраны [2]. Повышение уровней атерогенных фракций холестерина в данных условиях ассоциируется с повышением ССО.

При этом несмотря на возраст пациентов с ОЛ, они находятся в группе риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что может быть обусловлено различными факторами, в т.ч. развитием дислипидемии. У пациентов с ОЛ на фоне патогенетической терапии при оценке сердечно-сосудистого риска (ССР) необходимо учитывать не только классические факторы риска (пол, возраст, отягощенную наследственность, образ жизни, сопутствующие заболевания), но и возможность развития атеросклероза на фоне нарушения метаболических процессов в организме. Методы профилактики ССО в данной группе пациентов должны учитывать особенности измененного метаболизма у них на фоне влияния лекарственных веществ, необходимо своевременное определение развития факторов риска и проведение мер по их предупреждению.

Как известно из многочисленных исследований, выживаемость после проведения аллоТГСК пациентам с ОЛ выше, чем при применении стандартных схем полихимиотерапии (ПХТ) [3]. При этом осложнения, развивающиеся у данной категории лиц, получивших дополнительно к стандартной противоопухолевой терапии аллоТГСК, в посттрансплантационном периоде оказывают существенное влияние

Таблица 1

Характеристика пациентов исследуемой группы

| Параметры | Группа |
|---|---------------------|
| Количество пациентов | 13 |
| Пол | |
| Мужской | 6 (46%) |
| Женский | 7 (54%) |
| Медиана возраста, лет | 40 |
| ОЛЛ | 6 (46%) |
| ОМЛ | 7 (54%) |
| Рост, см | 169 [151; 196] |
| Вес, кг | 73 [46; 124] |
| ИМТ, кг/м ² | 25,6 [17,79; 37,11] |
| Срок от момента дебюта заболевания до аллоТГСК, мес. | 10 [4; 21] |
| HLA-совместимая: | |
| Родственная | 3 (23%) |
| Неродственная | 4 (31%) |
| Гаплодентичная | 6 (46%) |
| Режим кондиционирования: | |
| Бусульфан + флюдарабин 8 | 3 |
| Бусульфан + флюдарабин 10 | 4 |
| Бусульфан + флюдарабин 12 | 6 |
| Профилактика острой РТПХ: | |
| Циклоспорин А + метотрексат | 2 |
| Такролимус + циклофосфан (Д+3, +4) + микофенолата мофетил | 11 |
| Источник трансплантата: | |
| Периферические стволовые клетки крови | 100% |

Сокращения: аллоТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ИМТ — индекс массы тела, ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз, ОМЛ — острый миелобластный лейкоз, РТПХ — реакция трансплантат против хозяина.

на продолжительность и качество жизни пациентов [3]. При этом в настоящее время мало работ, изучающих влияние комплексного противоопухолевого лечения, включающего аллоТГСК, на липидный профиль. Проведение исследований важно для выявления потенциальной взаимосвязи гиперлипидемии и летального исхода в будущем у пациентов с ОЛ, получивших стандартные схемы ПХТ и аллоТГСК, что необходимо для обоснования целесообразности ранних диагностических и профилактических мероприятий.

Поскольку выживаемость пациентов с ОЛ увеличивается, вопрос развития поздних ССО остается весьма актуальным. Кардиометаболические нарушения у данной категории пациентов являются важной проблемой в течение и после проведения терапии ОЛ.

Цель: изучить динамику изменений липидного спектра у пациентов с ОЛ, получивших патогенетическую терапию.

Материал и методы

В исследование включено 13 пациентов, которые наблюдались с момента установления диагноза до завершения патогенетической терапии, включающей

Таблица 2

Характеристика сопутствующих заболеваний в исследуемой группе

| Сопутствующие заболевания/осложнения | Количество выявленных случаев |
|--|-------------------------------|
| Артериальная гипертензия | 4 (31%) |
| Сахарный диабет 2 типа | 1 (8%) |
| Атеросклероз периферических артерий и коронарных артерий | 1 (8%) |
| Хроническая болезнь почек | 2 (15%) |
| Ожирение | 5 (38%) |
| Хроническое РТПХ: | |
| Кожи | 10 (77%) |
| Легкие | 3 (23%) |
| Кишечник | 2 (15%) |
| Печень | 7 (54%) |
| Мышцы и суставы | 1 (8%) |
| Нервная ткань | 2 (15%) |

Сокращение: РТПХ — реакция трансплантат против хозяина.

схемы ПХТ и аллоТГСК. Диагноз ОЛ установлен на основании клинико-лабораторных данных: степени выраженности цитопении и инфильтрации костного мозга опухолевыми клетками. Верификация варианта ОЛ проводилась с помощью иммунофенотипического, цитогенетического и молекулярно-генетического исследования костного мозга.

В исследование включались пациенты с ОЛ, имеющие показания к проведению аллоТГСК в дебюте заболевания, старше 18 лет. Лица, не достигшие клинико-гематологической ремиссии на этапах ПХТ и не получившие аллоТГСК, из исследования исключались.

Все участники исследования не получали липид-снижающей терапии на всех этапах патогенетической терапии, а также дали письменное информированное согласие на участие в исследовании, одобренном на заседании локального этического комитета (протокол № 157 от 18.01.2023).

Как показано в таблице 1, в исследуемую группу вошли 6 мужчин (46%) и 7 женщин (54%). Медиана возраста на момент дебюта заболевания составила 40 лет. Все пациенты получали стандартные схемы ПХТ, а также перенесли аллоТГСК. Источником трансплантата у всех исследуемых пациентов являлись периферические стволовые клетки крови. Большинство больных в качестве профилактики острой реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) получили схемы с циклофосфамидом на +3 и +4 сут., такролимусом и микофенолата мофетил — с +5 сут. В качестве режима кондиционирования все пациенты получили бусульфан-содержащие схемы. Медиана наблюдения после завершения патогенетической терапии составила 15 мес. (от 6 мес. до 48 мес.).

Таблица 3

Динамика параметров липидного спектра у пациентов с ОЛ на разных этапах терапии

| Параметр | Дебют ОЛ | После ПХТ | После ПХТ и аллоТГСК | p |
|--------------------------|-----------|-----------|----------------------|-----------------|
| | 1 | 2 | 3 | |
| Количество пациентов | 13 | 13 | 13 | — |
| Общий холестерин: | | | | $p_{1-2}=0,003$ |
| Норма | 12 (92%) | 6 (46%) | 5 (38%) | $p_{1-3}=0,003$ |
| Повышение | 1 (8%) | 7 (54%) | 8 (62%) | $p_{2-3}=1,000$ |
| Триглицериды: | | | | $p_{1-2}=0,003$ |
| Норма | 13 (100%) | 6 (46%) | 7 (54%) | $p_{1-3}=0,003$ |
| Повышение | 0 (0%) | 7 (54%) | 6 (46%) | $p_{2-3}=1,000$ |
| ЛВП: | | | | $p_{1-2}=0,273$ |
| Норма | 10 (77%) | 7 (54%) | 8 (62%) | $p_{1-3}=0,273$ |
| Снижение | 3 (23%) | 6 (46%) | 5 (38%) | $p_{2-3}=1,000$ |
| КА: | | | | $p_{1-2}=0,219$ |
| Норма | 8 (62%) | 4 (31%) | 5 (38%) | $p_{1-3}=0,219$ |
| Повышение | 5 (38%) | 9 (69%) | 8 (62%) | $p_{2-3}=1,000$ |
| не-ЛВП: | | | | $p_{1-2}=0,165$ |
| Норма | 8 (62%) | 3 (23%) | 10 (77%) | $p_{1-3}=0,096$ |
| Повышение | 5 (38%) | 10 (77%) | 3 (23%) | $p_{2-3}=0,435$ |
| ЛОНП: | | | | $p_{1-2}=0,040$ |
| Норма | 13 (100%) | 9 (69%) | 10 (77%) | $p_{1-3}=0,040$ |
| Повышение | 0 (0%) | 4 (31%) | 3 (23%) | $p_{2-3}=1,000$ |
| ЛНП: | | | | $p_{1-2}=0,018$ |
| Норма | 13 (100%) | 9 (69%) | 8 (62%) | $p_{1-3}=0,018$ |
| Повышение | 0 (0%) | 4 (31%) | 5 (38%) | $p_{2-3}=1,000$ |

Примечание: p_{1-2} — отражает различия между 1 и 2 группами, p_{2-3} — отражает различия между 2 и 3 группами, p_{1-3} — отражает различия между 1 и 3 группами.
Сокращения: аллоТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, КА — коэффициент атерогенности, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, ОЛ — острый лейкоз, ПХТ — полихимиотерапия, не-ЛВП — не липопротеины высокой плотности.

Сопутствующие заболевания пациентов с ОЛ, получивших патогенетическую терапию, включающую аллоТГСК, представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, в исследуемой группе 4 пациента (31%) были с артериальной гипертензией и 5 пациентов (38%) — с ожирением. Такие нозологические формы, как сахарный диабет 2 типа и атеросклероз периферических артерий, встречаются в единичном количестве. Хроническая РТПХ отмечена у 13 пациентов (100%), из которых распространенная форма у 7 пациентов (54%), локальные формы — у 6 пациентов (46%).

Всем пациентам исследуемой группы проводилась оценка липидного спектра, а также проводилась оценка функции печени и почек в момент установления диагноза, окончания курсов ПХТ, а также после проведения аллоТГСК. Исследование липидного профиля выполнялось на биохимическом анализаторе ILab Taurus (Instrumentation Laboratory S.P.A., Италия). Определялся уровень общего холестерина, ЛНП, ЛВП, триглицеридов (ТГ), холестерина не-ЛВП, коэффициент атерогенности. Всем участникам исследования проведен забор биохимического анализа крови с оценкой показателей аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатамино-трансферазы, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-

глутамилтранспептидазы, креатинина. Произведен расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКD-EPI [4].

Проведено измерение антропометрических данных пациентов с расчётом индекса массы тела (ИМТ). Расчет ИМТ проводился по формуле Кетле, $ИМТ = m \text{ (кг)} / (h \text{ (м)})^2$ [5].

Для расчета статистической значимости взаимосвязи между выявленными данными применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена (rS). Статистически значимыми считались показатели при $p \leq 0,05$.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Рассмотрим влияние проводимой противоопухолевой терапии на изучаемые параметры липидного спектра у пациентов с ОЛ в зависимости от этапа лечения. Динамика изменений показателей липидограммы в изучаемой группе показана в таблице 3.

Как показано в таблице 3, значения общего холестерина, ТГ, липопротеины очень низкой плотности (ЛОНП) и ЛНП в исследуемых группах статистиче-

Таблица 4

Параметры липидного спектра у пациентов с ОЛ на разных этапах терапии

| Параметр | Дебют ОЛ | После ПХТ | После ПХТ и аллоТГСК | p |
|---------------------------|------------------|-------------------|----------------------|---|
| | 1 | 2 | 3 | |
| Количество пациентов | 13 | 13 | 13 | — |
| Общий холестерин | 4,6 [4,1; 5,1] | 5,4 [4,7; 6,3] | 5,5 [5,0; 6,3] | p ₁₋₂ =0,031 p ₁₋₃ =0,016 p ₂₋₃ =1,000 |
| Триглицериды | 1,2 [0,86; 1,5] | 1,86 [1,02; 1,49] | 1,38 [1,07; 2,23] | p ₁₋₂ =0,016 p ₁₋₃ =0,031 p ₂₋₃ =1,000 |
| ЛВП | 1,28 [1,2; 1,4] | 1,38 [1,02; 1,49] | 1,38 [1,04; 1,55] | p ₁₋₂ =0,508 p ₁₋₃ =0,727 p ₂₋₃ =1,000 |
| Коэффициент атерогенности | 2,7 [2,3; 3,3] | 3,2 [2,9; 3,5] | 3,1 [2,6; 3,4] | p ₁₋₂ =0,219 p ₁₋₃ =0,453 p ₂₋₃ =1,000 |
| не-ЛВП | 3,26 [2,1; 3,8] | 4,09 [3,25; 4,62] | 4,41 [3,63; 4,75] | p ₁₋₂ =0,125 p ₁₋₃ =0,052 p ₂₋₃ =1,000 |
| ЛОНП | 0,58 [0,4; 0,78] | 0,86 [0,49; 1,07] | 0,63 [0,49; 1,03] | p ₁₋₂ =0,125 p ₁₋₃ =0,250 p ₂₋₃ =1,000 |
| ЛНП | 3,4 [2,68; 3,56] | 2,89 [2,71; 4,06] | 3,13 [2,77; 4,13] | p ₁₋₂ =0,125 p ₁₋₃ =0,062 p ₂₋₃ =1,000 |

Примечание: p₁₋₂ — отражает различия между 1 и 2 группами, p₂₋₃ — отражает различия между 2 и 3 группами, p₁₋₃ — отражает различия между 1 и 3 группами.
Сокращения: аллоТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, КА — коэффициент атерогенности, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, ОЛ — острый лейкоз, ПХТ — полихимиотерапия, не-ЛВП — не липопротеины высокой плотности.

ски значительно изменяются в динамике на разных этапах лечения. При этом по параметрам ЛВП, не-ЛВП и коэффициента атерогенности у пациентов с ОЛ не выявлено значимых отличий с момента дебюта заболевания до окончания ПХТ и после аллоТГСК. Таким образом, пациенты с ОЛ на этапе окончания ПХТ и после проведения аллоТГСК имели более высокий риск повышения таких показателей липидограммы, как общий холестерин, ТГ, ЛОНП и ЛНП, по сравнению с этапом дебюта заболевания.

Проведено сравнение показателей липидного спектра у пациентов с ОЛ с момента дебюта заболевания до окончания ПХТ и проведения аллоТГСК, что представлено в таблице 4.

Как показано в таблице 4, значения общего холестерина выше у пациентов с ОЛ на этапах окончания ПХТ и после проведения аллоТГСК по сравнению с дебютом заболевания. При сопоставлении показателей ТГ выявлено значимое повышение уровня с момента дебюта заболевания до окончания ПХТ и после проведения аллоТГСК, причем различий в динамике данного параметра не отмечено. При этом не выявлены достоверные различия показателей ЛВП, не-ЛВП и ЛНП у пациентов от дебюта заболевания до завершения противоопухолевой терапии, включающей проведения аллоТГСК. Таким

образом, у пациентов с ОЛ достоверно чаще отмечено повышение уровня общего холестерина и ТГ к моменту окончания ПХТ и после проведения аллоТГСК.

Следовательно, у пациентов с ОЛ на этапах окончания ПХТ и после проведения аллоТГСК происходят изменения в липидном спектре, характеризующиеся повышением общего холестерина за счет увеличения ЛНП и снижения ЛВП, а также повышением уровня ТГ, что обусловлено, вероятно, проводимой патогенетической терапией, включающей цитостатические препараты, и влиянием ее на функциональное состояние ткани печени.

Как известно, все цитостатические препараты метаболизируются в ткани печени и выводятся почками. Повреждающее действие химиотерапевтических лекарственных средств обусловлено накоплением их в ткани печени к моменту окончания ПХТ и после проведения аллоТГСК. При этом токсическое воздействие цитостатических препаратов приводит к повреждению ткани почек, в результате влияния их на паренхиму почек (канальцы и клубочки почек) [6].

Нами проведен корреляционный анализ между показателями липидного спектра и биохимическими показателями оценки функции печени и СКФ у пациентов с ОЛ на разных этапах лечения (рис. 1).

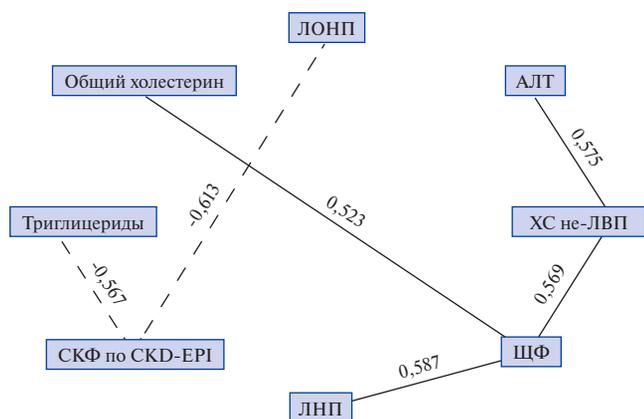


Рис. 1. Корреляционная связь между показателями липидного спектра и биохимическими показателями оценки функции печени.

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХС не-ЛВП — холестерин не липопротеинов высокой плотности, ЩФ — щелочная фосфатаза.

Как видно из рисунка 1, выявлена корреляционная связь между уровнем АЛТ, ЩФ и показателями ЛНП, не-ЛВП и общим холестерином у пациентов с ОЛ на этапах с дебюта заболевания и после проведения аллоТГСК: $R_{\text{ЛНП-ЩФ}}=0,587$, $R_{\text{не-ЛВП-ЩФ}}=0,669$, $R_{\text{не-ЛВП-АЛТ}}=0,575$, $R_{\text{общий холестерин-ЩФ}}=0,523$ ($|R|>0,5$). У пациентов с ОЛ отмечена корреляционная зависимость параметров ТГ и ЛОНП с показателем СКФ в динамике на разных этапах лечения: $R_{\text{ЛОНП-СКФ}}=-0,613$, $R_{\text{ТГ-СКФ}}=-0,567$. Иными словами, у пациентов с ОЛ в период с дебюта заболевания до окончания патогенетической терапии, включающей аллоТГСК, происходит изменение показателей липидного спектра в зависимости от уровня значений ЩФ и АЛТ, а также показателя СКФ.

Таким образом, у пациентов с впервые выявленным ОЛ до момента окончания патогенетической терапии, включающей цитостатические препараты и проведение аллоТГСК, состояние липидного обмена подвергается изменениям, характеризующимся повышением общего холестерина, ТГ и ЛНП, а также снижением ЛВП. Выявленные изменения, вероятно, связаны с токсическим влиянием химиотерапевтических лекарственных средств на морфофункциональные состояния ткани печени и почек.

Обсуждение

Повышение ССР у пациентов с ОЛ, получающих патогенетическую терапию, включающую цитостатические препараты и аллоТГСК, связано с высокой токсичностью проводимых противоопухолевых схем, а также является следствием неопластического процесса.

По данным нашей работы, пациенты с впервые диагностированным ОЛ имеют сопоставимые с воз-

растными изменениями показатели липидограммы; рисков, имеющих атерогенную направленность, не выявлено. Изменение липидного профиля у данной категории пациентов со снижением общего холестерина, ТГ, ЛНП связано с повышенной пролиферацией опухолевых клеток и активным включением ими липидов. Повышение уровня общего холестерина в сыворотке крови не выявлено, но отмечено его повышение в лимфоцитах. Следовательно, низкие показатели общего холестерина у пациентов с впервые диагностированным ОЛ связаны с ростом неопластического процесса и могут оцениваться как маркер прогноза опухолевой активности клеток [3]. Метаболические процессы в опухолевых клетках всегда ускорены, что связано с высокой скоростью деления неопластических клеток. При достижении клиничко-гематологического ответа показатели липидограммы, как правило, нормализуются.

У пациентов с ОЛ, получивших курсы ПХТ в индукционном режиме, наблюдается повышение показателей липидограммы (общий холестерин, ТГ, ЛНП). Тяжелая гиперлипидемия при проведении индукционных курсов цитостатической терапии является транзиторной и доброкачественной [3]. Следовательно, у пациентов с ОЛ на этапе окончания индукционной терапии значимо чаще уровень общего холестерина и ТГ выше, чем на этапе установления диагноза.

Повышение показателей липидограммы у пациентов с ОЛ после аллоТГСК может возникнуть в результате развития РТПХ. Однако в нашей работе значимых различий показателей липидов крови между этапами применения ПХТ и аллоТГСК не отмечено, при этом у 7 пациентов (53%) после аллоТГСК наблюдается хроническая РТПХ с поражением печени различной степени выраженности. Таким образом, при сравнении показателей липидного профиля у пациентов с ОЛ в дебюте заболевания, после окончания курсов ПХТ и аллоТГСК наблюдается значительно чаще повышение общего холестерина, ЛНП и показателя не-ЛВП, а также тенденция к снижению показателей ЛВП, что, вероятно, связано с высокотоксичными схемами применяемого лечения.

Анемия при ОЛ, формирующаяся в момент дебюта заболевания и в период проведения курсов ПХТ, сопровождается тканевой гипоксией и проявляется дисфункцией печени, что приводит к нарушению ее синтетической функции. Нарушение образования липидов в печени сопряжено со снижением концентрации их в сыворотке крови. Последнее объясняет наличие корреляции между показателями липидного спектра и биохимическими данными, характеризующими функционирование печени [7].

Известно, что среди препаратов, используемых в лечении пациентов с лейкозами, изменения липидного спектра могут индуцировать глюкокортико-

стероиды, которые увеличивают уровень ТГ, ЛОНП и снижение ЛВП, и ингибиторы кальциневрина, повышающие уровень ЛНП [7]. Глюкокортикостероиды, используемые для профилактики хронической РТПХ, влияют на липидный обмен, увеличивая их выработку в гепатоцитах путем активной экспрессии синтазы жирных кислот, а также способствуют превращению преадипоцитов в зрелые адипоциты, приводя к гиперплазии жировой ткани [7].

Об участии снижения функции почек в процессах атерогенеза свидетельствуют корреляционные связи, выявленные между уровнем липидов и СКФ. В работе Mondal E, et al. (2021) определяется повышение уровня ТГ и снижение ЛВП у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) [8]. При ОЛ поражение ткани почек может диагностироваться в дебюте заболевания и быть результатом инфильтрации их опухолевыми клетками. Однако по немногочисленным литературным публикациям примерно в 45% случаев ОЛ определяется поражение почечной ткани лейкоцитами [9]. При этом нефропатия чаще протекает бессимптомно, а почечная недостаточность в первую очередь связана с дисбалансом электролитов и ацидозом [8, 9].

Повышение уровня липидов при ХБП на фоне уремии может быть обусловлено нарушением активности триглицеридлипазы печени и липазы, в результате имеет место изменение катаболизма ТГ [10]. Так, при снижении СКФ было отмечено усиленное окисление ЛВП, что проявляется снижением его уровня [10].

Анализируя данные нашего исследования, можно констатировать, что гиполипидемия в дебюте заболевания ОЛ связана в первую очередь с повышенным потреблением их неопластическими клетками. Нарушение функции печени и снижение СКФ на этапах лечения ОЛ в большей степени ассоциируется с высокотоксичными схемами проводимой противоопухолевой терапии.

К одному из факторов, влияющих на липидный обмен при патогенетическом лечении ОЛ, относится повреждающее влияние химиотерапевтических лекарственных средств на ткань печени. При этом повреждение печени может осуществляться путем прямого влияния цитостатических препаратов и их метаболитов на гепатоциты, усугубляя токсическое повреждающее действие на ткань. Отмечено, что повышение активности печеночных ферментов, снижение метаболизма лекарственных средств — способствует замедленному выведению их из организма и увеличению времени их неблагоприятного воздействия на печеночную ткань [10].

У пациентов с ОЛ в современных схемах патогенетической терапии, цитостатические препараты, могут оказывать повреждающее действие на ткань почек, приводя к острому или хроническому по-

вреждению. Высокие дозы химиотерапевтических препаратов влияют на почечную ткань, посредством прямого токсического влияния цитостатических препаратов, повреждая проксимальные канальцы, реже — дистальные канальцы и клубочки. У пациентов с ОЛ, получивших аллоТГСК, вероятно развитие повреждающего действия по типу острого тубулярного некроза, изолированной тубулопатии, кристаллической нефропатии, а также острых и хронических интерстициальных нефритов [6]. Как известно, повреждение почечных канальцев приводит к снижению СКФ с последующим развитием ХБП, повышением ТГ и снижением ЛВП [8].

Появление современных методов лечения ОЛ положительно отражается на прогнозе для жизни этих пациентов, однако применение высоких доз цитостатических препаратов отрицательно сказывается на метаболических процессах и может приводить к возникновению различных осложнений, в т.ч. ССО. При этом важно отметить, что ССР у пациентов с ОЛ, перенесших аллоТГСК, недооценен, и это связано с тем, что крупные исследования в данной области не проводились.

Можно сделать вывод, что, несмотря на достаточно молодой возраст пациентов, они относятся к группе риска развития ССЗ, что может быть обусловлено различными факторами, в т.ч. развитием дислипидемии. У пациентов с ОЛ на фоне патогенетической терапии при оценке ССР необходимо учитывать не только классические факторы риска (пол, возраст, отягощенную наследственность, образ жизни, сопутствующие заболевания), но и возможность развития преждевременного атеросклероза на фоне нарушения метаболических процессов в организме. Методы профилактики ССО в данной группе пациентов должны учитывать особенности измененного метаболизма у них на фоне влияния лекарственных веществ, необходимо своевременное определение развития факторов риска и проведение мер по их предупреждению.

Пациенты с ОЛ имеют общеизвестные факторы риска развития ССО, такие как наследственная предрасположенность, хронические заболевания (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, заболевания почек), наличие факта курения в анамнезе. Однако они имеют и дополнительные факторы риска, приводящие к развитию сердечно-сосудистых событий, такие как применение цитостатических препаратов и аллоТГСК. В работе Battiwalla M, et al. (2017) показано, что у пациентов, получивших дополнительно к стандартным курсам ПХТ аллоТГСК, в 7,5% раз повышен риск развития ССО в течение 15 лет [11].

Повышение общего холестерина и его атерогенных фракций более характерно для молодых пациентов с ОЛ, получивших все варианты патогенетической терапии. Развиваются системные нарушения

липидного обмена за счет понижения уровня общего холестерина и ЛВП сыворотки крови [12]. Отмечено, что повышение холестерина у пациентов с ОЛ обусловлено в первую очередь высокой скоростью поглощения миелоидными и лимфоидными опухолевыми клетками эфиров холестерина, содержащихся в ЛВП [3]. Данные изменения ассоциируются с рядом механизмов: увеличением абсорбции общего холестерина из циркуляции, стимуляцией его эндогенного синтеза, а также с блокированием его излишнего выброса из клеток при опухолевой трансформации за счет синтеза липидных компонентов цитоплазматической мембраны клеток [3]. Изменение фракций липидов, особенно изменение уровня холестерина, характерно для пациентов с ОЛ [3].

У пациентов с лейкозом определяется снижение ЛВП в сыворотке крови, при этом в некоторых случаях в самой бластной клетке и рядом расположенной здоровой ткани их содержание увеличивается, что, вероятно, связано с повышенным потреблением липидов из крови опухолевыми клетками [3]. Отмечено, что уровень холестерина у пациентов с ОЛ значительно ниже, чем у пациентов с солидными опухолями, этот факт объясняется повышением активности ретикуло-эндотелиальной системы [2, 3].

Повреждающее действие химиотерапевтических препаратов на эндотелий сосудов приводит к ранне-

му проявлению атеросклеротических изменений на сосудистой стенке и увеличивает риск развития ССО в позднем посттрансплантационном периоде.

Кардиотоксическое действие цитостатических препаратов у пациентов с ОЛ широко известно, однако вопросы контроля атерогенных нарушений у данного круга лиц изучены недостаточно. Как известно, проведение аллоТГСК в несколько раз повышает риск развития ССО у этих пациентов. При этом нарушения липидного обмена являются одним из факторов риска развития ССЗ, что определяет актуальность внедрения и определения содержания профилактических программ [13].

Заключение

У пациентов с ОЛ на разных этапах патогенетического лечения, включающего ПХТ и аллоТГСК, развитие дислипидемических нарушений является патогенетической основой для формирования ССО. Идентификация нарушений липидного спектра крови у данной категории пациентов позволяет формировать основу для раннего целенаправленного выявления факторов риска ССЗ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Vicena MV, Ageev FT, Gilyarov MYu, et al. Practical recommendations for the correction of cardiovascular toxicity of antitumor drug therapy. Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO. 2021;11(3s2-2):78-98. (In Russ.) Вицена М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю. и др. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2021;11(3s2-2):78-98. doi:10.18027/2224-0507-2021-11-3s2-41.
- Vladimirova SG, Tarasova LN. Lipid metabolism in patients with oncohematological diseases. Therapeutic archive. 2016;88(3):116-20. (In Russ.) Владимировна С.Г., Тарасова Л.Н. Липидный обмен у больных онкогематологическими заболеваниями. Терапевтический архив. 2016;88(3):116-20. doi:10.17116/terarkh2015883116-120.
- Bis G, Szlasa W, Sondaj K, et al. Lipid Complications after Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) in Pediatric Patients. Nutrients. 2020;12(9):2500. doi:10.3390/nu12092500.
- Shahbaz H, Gupta M. Creatinine Clearance. 2023. In: StatPearls Publishing. 2024.
- Pyastolova NB. Quetelet Index as a tool for assessing the physical state of the organism. Physical culture. Sport. Tourism. Motor recreation. 2020;4:43-7. (In Russ.) Пястолова Н.Б. Индекс Кетле как инструмент оценки физического состояния организма. Физическая культура. Спорт. Туризм. Двигательная рекреация. 2020;4:43-7. doi:10.24411/2500-0365-2020-15406.
- Smirnov KA, Dobronravov VA. Acute kidney injury during hematopoietic stem cell transplantation. Nephrology. 2014;6:26-42. (In Russ.) Смирнов К.А., Добронравов В.А. Острое повреждение почек при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Нефрология. 2014;6:26-42. doi:10.24884/1561-6274-2014-18-6-66-73.
- Niyozova SK. Hepatotoxic syndrome against the background of polychemotherapy for solid tumors and modern possibilities for its correction (literature review). Bulletin of science and education. 2019;17:71. (In Russ.) Ниёзова Ш.Х. Гепатотоксический синдром на фоне полихимиотерапии солидных опухолей и современные возможности его коррекции (обзор литературы). Вестник науки и образования. 2019;17:71.
- Mondal E, Khan MM, Hossain MI, et al. The Pattern of Lipid Profile in Patients with Chronic Kidney Disease. Mymensingh Med J. 2021;30(1):48-55.
- Nakano T, Tanaka S, Tsuruya K, Kitazono T. Relationship between serum lipid concentrations and impaired renal function in patients with chronic kidney disease: the Fukuoka Kidney Disease Registry Study. Clin Exp Nephrol. 2021;25(4):385-93. doi:10.1007/s10157-020-02000-9.
- Lebedeva EN, Vyalkova AA, Afonina SN, Chesnokova SA. Dyslipidemia as a pathogenetic factor in the progression of chronic kidney disease. Nephrology. 2019;23(5):56-64. (In Russ.) Лебедева Е.Н., Вялкова А.А., Афонина С.Н., Чеснокова С.А. Дислипидемия как патогенетический фактор прогрессирования хронической болезни почек. Нефрология. 2019;23(5):56-64. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-56-64.
- Battiwalla M, Tichelli A, Majhail NS. Long-Term Survivorship after Hematopoietic Cell Transplantation: Roadmap for Research and Care. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23(2):184-92. doi:10.1016/j.bbmt.2016.11.004.
- Liu Y, Ma M, Li L, et al. Association between sensitivity to thyroid hormones and dyslipidemia in patients with coronary heart disease. Endocrine. 2023;79(3):459-68. doi:10.1007/s12020-022-03254-x.
- Alieva AS, Reutova OV, Pavlyuk EI, et al. Implemented models and perspectives of managing lipid metabolism disorders. Concept of rare lipid disease centers. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(6):4538. (In Russ.) Алиева А.С., Реутова О.В., Павлюк Е.И. и др. Реализованные модели и перспективы управления нарушениями липидного обмена. Концепция центров по редким заболеваниям в липидологии. Российский кардиологический журнал. 2021;26(6):4538. doi:10.15829/1560-4071-2021-4538.



Оценка эффективности затрат на предотвращение сердечно-сосудистой смерти и достижение целевого показателя "снижение смертности населения от болезней системы кровообращения" государственной программы "Развитие здравоохранения" при применении препаратов класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа в составе лекарственной терапии хронической болезни почек у пациентов с резистентной артериальной гипертензией

Журавлева М. В.^{1,2}, Гагарина Ю. В.², Марин Т. В.²

Цель. Оценка эффективности затрат на предотвращение сердечно-сосудистой смерти и достижения целевого показателя "снижение смертности населения от болезней системы кровообращения (БСК)" государственной программы "Развитие здравоохранения" при применении препаратов класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2) для лечения хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с резистентной артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. Целевая популяция — российские коморбидные пациенты с ХБП и резистентной АГ. Численность популяции 263303 человека определена на основании российских статистических данных, литературных источников и принятых в исследовании допущений. Для прогнозирования исхода "сердечно-сосудистая смерть" использован метод параметрического моделирования на основании опубликованных данных клинических исследований. Рассчитывалась величина затрат на лекарственные препараты, необходимая для предотвращения одной сердечно-сосудистой смерти, а также для достижения одного % целевого показателя по снижению смертности от БСК при применении препаратов класса иНГЛТ2 в целом по стране и отдельно в каждом регионе.

Результаты. Затраты на обеспечение терапии ХБП у пациентов с резистентной АГ работоспособного возраста, которым показана терапия препаратами группы иНГЛТ2 (263303 пациента) в 2025г оказались равными 7,6 млрд руб. Применение стандартной терапии с препаратами иНГЛТ2 у целевой группы пациентов позволило уже в первый год предотвратить 2273 случая сердечно-сосудистой смерти, что обеспечит достижение целевого показателя "снижение смертности от БСК" государственной программы "Развитие здравоохранения" на 9,9%.

Заключение. Соотношение дополнительных затрат к добавленным годам жизни составило 2,49 млн руб., что не превышает 3-кратное значение внутреннего валового продукта на душу населения (3,51 млн руб.) и говорит о экономической целесообразности расширения практики применения препаратов класса иНГЛТ2 для терапии ХБП у пациентов с резистентной АГ.

Ключевые слова: дапаглитозин, целевой показатель, смертность от болезней системы кровообращения, хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, государственная программа "Развитие здравоохранения".

Отношения и деятельность. Публикация результатов исследования при поддержке компании АстраЗенека Фармасьютикалз. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

¹ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России, Москва; ²ФГАОУ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия.

Журавлева М. В.* — д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-9198-8661, Гагарина Ю. В. — ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-4459-3034, Марин Т. В. — доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-8974-4457.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
doc@pharmset.ru

АГ — артериальная гипертензия, БСК — болезни системы кровообращения, ГП — государственная программа, ДИ — доверительный интервал, иНГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ОР — отношение рисков, РФ — Российская Федерация, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая смерть, СТ — стандартная терапия, ХБП — хроническая болезнь почек.

Рукопись получена 27.01.2025

Рецензия получена 24.03.2025

Принята к публикации 10.04.2025



Для цитирования: Журавлева М. В., Гагарина Ю. В., Марин Т. В. Оценка эффективности затрат на предотвращение сердечно-сосудистой смерти и достижение целевого показателя "снижение смертности населения от болезней системы кровообращения" государственной программы "Развитие здравоохранения" при применении препаратов класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа в составе лекарственной терапии хронической болезни почек у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(4):6330. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6330. EDN YCVRNM

Cost-effectiveness of using sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors as a part of therapy for cardiovascular death prevention and achieving the Reduction of Cardiovascular Mortality indicator of the Healthcare Development state program in patients with chronic kidney disease and resistant hypertension

Zhuravleva M. V.^{1,2}, Gagarina Yu. V.², Marin T. V.²

Aim. To assess cost-effectiveness of using sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2) inhibitors as a part of therapy for cardiovascular death prevention and achieving the Reduction of Cardiovascular Mortality indicator of the Healthcare Development state program in patients with chronic kidney disease (CKD) and resistant hypertension (RH).

Material and methods. The target population is Russian comorbid patients with CKD and RH. The population size of 263303 people was determined based on Russian statistical data, literary sources and assumptions adopted in the study. To predict cardiovascular death, parametric modeling was used based on published clinical trial data. We calculated the drug costs required to prevent one cardiovascular death, as

well as to achieve a target indicator for reducing cardiovascular mortality by one percent when using SGLT2 inhibitors in Russia as a whole and separately in each region.

Results. The costs of CKD therapy in working-age patients with RH, who are indicated for therapy with SGLT2 inhibitors (n=263303) in 2025 were RUB 7,6 billion. The use of standard therapy with SGLT2 inhibitors in the target group of patients will prevent 2273 cardiovascular death cases in the first year, which will ensure the achievement of the Reduction of Cardiovascular Mortality indicator of the Healthcare Development state program by 9,9%.

Conclusion. The ratio of additional costs to life years gained was RUB 2,49 million, which does not exceed 3 times the gross domestic product per capita (RUB 3,51 million) and indicates the economic feasibility of SGLT2 inhibitor therapy for CKD in patients with RH.

Keywords: dapagliflozin, target indicator, cardiovascular mortality, chronic kidney disease, hypertension, Healthcare Development state program.

Relationships and Activities. Publication of the study results was supported by AstraZeneca Pharmaceuticals. In preparing the article, the authors maintained independent opinions.

¹Center for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow; ²Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Zhuravleva M. V.* ORCID: 0000-0002-9198-8661, Gagarina Yu. V. ORCID: 0000-0002-4459-3034, Marin T.V. ORCID: 0000-0002-8974-4457.

*Corresponding author:
doc@pharmset.ru

Received: 27.01.2025 **Revision Received:** 24.03.2025 **Accepted:** 10.04.2025

For citation: Zhuravleva M. V., Gagarina Yu. V., Marin T. V. Cost-effectiveness of using sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors as a part of therapy for cardiovascular death prevention and achieving the Reduction of Cardiovascular Mortality indicator of the Healthcare Development state program in patients with chronic kidney disease and resistant hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(4):6330. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6330. EDN YCVRNM

Хроническая болезнь почек (ХБП) является прогрессирующим заболеванием, для которого характерно снижение или полное прекращение выделительной функции почек на протяжении ≥ 3 месяцев¹.

Распространенность ХБП составляет от 12% до 18% от всей популяции и сопоставима с такими заболеваниями, как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность. В Российской Федерации (РФ) ХБП страдают ~19 млн человек (13,4% населения), при этом снижение функции почек наблюдается у 36% лиц в возрасте старше 60 лет, у лиц трудоспособного возраста снижение функции отмечается в 16% случаев, а при наличии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) его частота возрастает до 26%¹. В частности, артериальная гипертензия (АГ) является одной из частых причин развития ХБП¹. При этом отмечается и обратная связь — у пациентов с ХБП распространенность резистентной АГ может достигать до 30%, в то время как в общей популяции истинная резистентная АГ встречается не более, чем в 10% случаев [1].

Больные с ХБП в 10-20 раз чаще умирают от ССЗ [2]. ХБП часто приводит к полной потере функции почек, что требует дорогостоящей заместительной почечной терапии: диализа или пересадки почки. В настоящее время диализ проводится 60 тыс. российских пациентов, при общем числе нуждающихся — 100 тыс. в год. Ежегодно в РФ проводится 1500 операций по пересадке почки, при общей потребности в 20 тыс. операций в год. Социально-экономическое бремя ХБП, по оценке 2014г, составляет 451 млрд руб. [3]. В данной работе подчеркивается, что основой ущерб в разрезе всей популяции пациентов с ХБП связан с заболеваниями на ранних стадиях, причем значительный вклад

в структуру высокого бремени ХБП вносит развитие осложнений — сопутствующих хронических заболеваний сердечно-сосудистой и нервной системы: инфаркта, АГ и инсульта [4].

Таким образом, только АГ и ХБП являются причиной суммарных экономических потерь от 1 до 1,3 триллион рублей ежегодно, вызывая взаимный отрицательный эффект на прогрессирование каждого из заболеваний и ускоренное развитие осложнений [5].

Пациенты с АГ и ХБП в настоящее время не обеспечиваются льготными лекарственными средствами на амбулаторном этапе. Но именно амбулаторное лечение обеих патологий имеет решающее значение с точки зрения предотвращения или значительного замедления развития осложнений.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2) хорошо зарекомендовали себя при лечении сахарного диабета 2 типа, у некоторых препаратов данного класса отмечены существенные положительные эффекты в отношении хронической сердечной недостаточности и ХБП [6-9]. Согласно результатам исследования DAPA-CKD, где 96% пациентов страдали АГ, дапаглифлозин снижал риски развития почечных и сердечно-сосудистых осложнений, а также снижал общую смертность среди пациентов с диабетической и недиабетической ХБП [6, 10].

Таким образом, описанное выше бремя ХБП и АГ делает необходимым проведение клинико-экономической оценки влияния препаратов класса иНГЛТ2 для лечения ХБП на улучшение показателей смертности в коморбидной когорте с резистентной АГ в условиях РФ.

Цель исследования: оценка эффективности затрат на предотвращение сердечно-сосудистой смерти (ССС) и достижения целевого показателя "снижение смертности населения от болезней системы кровообращения (БСК)" государственной программы (ГП)

¹ Клинические рекомендации "Хроническая болезнь почек" (ХБП) Ссылка: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_3. (20.01.2025).

Таблица 1

Структура пациентов с ХБП в РФ и целевой когорты исследования

| Распределение по стадиям ХБП | Стадия ХБП | | | | | |
|--|------------|-------|-------|-------|-------|------|
| | 1 | 2 | 3a | 3b | 4 | 5 |
| В российской популяции [18] | 10,0% | 38,3% | 15,2% | 21,3% | 9,2% | 6,0% |
| Рассмотрено в работе (расчетная величина)* | | | 79,9% | | 20,1% | |

Примечание: * — оценка получена в результате перенормирования долевых значений 3-4 ст.

Сокращение: ХБП — хроническая болезнь почек.

"Развитие здравоохранения" при применении препаратов класса иНГЛТ2 для лечения ХБП у пациентов с резистентной АГ.

Методология исследования

Общая характеристика исследования и определение численности целевой популяции пациентов

Для оценки влияния применения препаратов группы иНГЛТ2 на сердечно-сосудистую смертность был проведен литературный поиск, в рамках которого был обнаружен ряд сетевых метаанализов, показавших сопоставимые данные по снижению риска ССС на терапии препаратами группы иНГЛТ2. Так, в сетевом метаанализе Reyes-Farias CI, et al. отношение рисков (ОР) наступления ССС в случае применения препаратов класса иНГЛТ2 составило 0,86 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,81-0,91) [11], в сетевых метаанализах Patel S, et al. и Chen X, et al. ОР наступления ССС также составило 0,86 (95% ДИ: 0,81-0,92) [7, 8]. В настоящей работе был использован метаанализ Reyes-Farias CI, et al. [11], который отличался от прочих найденных источников информации о клинической эффективности тем, что включал в себя результаты применения иНГЛТ2 не только в клинических испытаниях, изучающих ХБП, но и другие исследования иНГЛТ2, где пациенты с ХБП также были представлены. Допускалось, что вышеописанный дизайн выполнения метаанализа является наиболее оптимальным для решаемых задач в рамках данного исследования.

Вероятность наступления ССС, равно как и смерти от любой причины, зависит от стадии ХБП [9, 12]. В исследованиях, на основании которых была проведена оценка влияния препаратов группы иНГЛТ2 на показатели вероятности ССС, наиболее многочисленной популяцией являлись пациенты 3-4 стадии ХБП: DAPA SKD — 87%; EMPA KIDNEY — 78%; CREDENCE — 60% [6, 13, 14], поэтому в настоящей работе были исключены пациенты на 1-2-й и 5-й стадий ХБП, что являлось допущением исследования.

В качестве целевой популяции исследования были выбраны российские пациенты с коморбидной патологией, включающей ХБП и резистентную АГ. Согласно данным, представленным в исследовании Котенко О. Н. и др. [15], распространенность ХБП в зарегистрированной популяции РФ составляет

1,6%. Исходя из численности постоянного населения РФ на 1 января 2024г², расчетное количество пациентов с ХБП достигает 2338413 человек.

Для анализа распределения пациентов по стадиям ХБП были использованы данные из работы Котенко О. Н. и др. (табл. 1) [15]. При этом пациенты с ХБП стадий 3a и 3b были объединены в одну группу — ХБП 3 стадии. В результате, численность пациентов с ХБП 3-4 стадии составила 1068655 человек.

Согласно исследованию Thomas G, et al. [16], доля пациентов с резистентной АГ среди больных ХБП варьируется в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ): при СКФ <30 мл/мин/1,73 м² она составляет 54,2%, а при СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м² — 39,4%. Применив эти показатели к рассчитанной численности пациентов с ХБП 3-4 стадии, было установлено, что количество пациентов с ХБП 3-4 стадии и резистентной АГ составляет 526606 человек.

В настоящей работе, принимая в расчет, что экстраполяция данных регистра может приводить к завышенной оценке численности пациентов в реальной практике, а также невозможность единомоментно включить всю популяцию пациентов в новую программу лекарственного обеспечения, было сделано консервативное допущение о том, что численность целевых пациентов с ХБП 3-й и 4-й стадии, которым назначение терапии препаратами иНГЛТ2 могло принести дополнительную пользу, составит половину от расчетной, а именно 205002 и 58301 человек, соответственно (суммарно — 263303).

Аналогичным образом в данной работе проводился расчет целевой популяций пациентов с ХБП 3-4 стадии, которым может быть показана терапия препаратами класса иНГЛТ2 в каждом отдельном регионе РФ. При этом количество пациентов вычислено исходя из общей популяции пациентов пропорционально населению региона на 1 января 2024г².

Расчет достижения целевого показателя "снижение смертности населения от БСК" при применении различных видов терапии

На момент написания статьи в рамках ГП "Развитие здравоохранения" известен был только целевой

² Витрина статистических данных. Численность постоянного населения на 1 января. Ссылка: <https://showdata.gks.ru/report/278928/>. (20.01.2025).

Таблица 2

Расчет вероятности наступления ССС и смерти от любой причины в течение одного цикла модели Маркова на СТ

| Стадия | ССС | | | Смерть от всех причин | | |
|-----------|--------------------------------|------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------|------------------------------|
| | Смертность на 100 пациенто-лет | Смертность за 1/4 мес. | Вероятность смерти, 1/4 мес. | Смертность на 100 пациенто-лет | Смертность за 1/4 мес. | Вероятность смерти, 1/4 мес. |
| ХБП 3 ст. | 6,10 | 0,0013 | 0,13% | 13,30 | 0,0028 | 0,28% |
| ХБП 4 ст. | 11,40 | 0,0024 | 0,24% | 28,60 | 0,0060 | 0,59% |

Сокращения: ССС — сердечно-сосудистая смерть, ХБП — хроническая болезнь почек.

Таблица 3

Расчет вероятности наступления ССС и смерти от любой причины в течение одного цикла модели Маркова на терапии препаратами иНГЛТ2 в добавление к СТ

| Стадия | ССС | | | Смерть от всех причин | | |
|-----------|---|------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------|------------------------------|
| | Смертность на 100 пациенто-лет (расчетные данные на основании ОР) | Смертность за 1/4 мес. | Вероятность смерти, 1/4 мес. | Смертность на 100 пациенто-лет | Смертность за 1/4 мес. | Вероятность смерти, 1/4 мес. |
| ХБП 3 ст. | 5,25 | 0,0011 | 0,11% | 11,57 | 0,0024 | 0,24% |
| ХБП 4 ст. | 9,80 | 0,0020 | 0,20% | 24,88 | 0,0052 | 0,52% |

Сокращения: ОР — отношение рисков, ССС — сердечно-сосудистая смерть, ХБП — хроническая болезнь почек.

показатель смертности населения от БСК к 2030г — 450 смертей от БСК на 100 тыс. населения³. Для расчета целевых показателей национального проекта "Развитие здравоохранения" в промежуточные годы была использована методология, описанная в работе Журавлева М. В. и др. [17]. Основываясь на данных о численности постоянного населения в РФ на 1 января 2024г² и целевых показателей национального проекта "Развитие здравоохранения" "снижение смертности населения от БСК" на 2025г³, рассчитывались абсолютные значения целевых показателей по снижению смертности от БСК за 2025г.

Была разработана модель Маркова, позволяющая оценить вероятность наступления ССС, смерти от любой причины, а также понесенные затраты на лекарственную терапию среди пациентов с АГ и ХБП 3-4 стадии. Длительность цикла в модели составила 1/4 месяца (365,25/48=7,6 дня). Ввиду отсутствия релевантных российских данных, вероятности наступления ССС и смерти от любой причины в течение одного цикла модели Маркова в зависимости от стадии ХБП были рассчитаны на основании результатов обсервационного когортного исследования первичной медицинской помощи в Дании в 2001-2015гг, включавшего 171133 пациента [9]. В исследовании оценивалось количество случаев ССС и смерти от любой причины в зависимости от стадии ХБП за

100 пациенто-лет. Исходя из предположения равномерной смертности на всем временном промежутке было рассчитано количество смертей в течение 1 цикла модели Маркова. После чего была рассчитана вероятность наступления смерти в течение одного цикла по формуле:

$$p = 1 - e^{-r} \text{ (формула 1),}$$

где p — вероятность наступления события за 1 цикл Маркова, r — частота наступления событий за 1 цикл Маркова.

Результаты расчетов вероятности наступления ССС и смерти от любой причины в течение 1 цикла модели Маркова для пациентов, получающих стандартную терапию (СТ), представлены в таблице 2.

Вероятность наступления ССС и смерти от любой причины среди пациентов с ХБП, получающих терапию препаратами группы иНГЛТ2, была рассчитана, как уже описывалось выше, на основании сетевого метаанализа Reyes-Farias CI, et al., согласно которому ОР для наступления ССС и смерти от любой причины составило 0,86 (95% ДИ: 0,81-0,91) и 0,87 (95% ДИ: 0,79-0,94) [11]. Вероятность наступления ССС и смерти от любой причины в течение 1 цикла модели Маркова для пациентов, получающих терапию препаратами класса иНГЛТ2 в добавлении к СТ, приведена в таблице 3.

Величина затрат на терапию препаратами класса иНГЛТ2 рассчитывалась только для препаратов, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, имеющих зарегистрированное показание ХБП и разрешенных

³ Постановление Правительства РФ от 26 декабря 2017г № 1640 "Об утверждении государственной программы Российской Федерации "Развитие здравоохранения" (с изменениями и дополнениями). <http://government.ru/docs/all/115006/>. (20.01.2025).

Таблица 4

Расчет затрат на терапию препаратами класса иНГЛТ2

| Препарат (МНН) | Величина затрат на 1 год терапии, руб. | Величина затрат на 1/4 мес., руб. | Распределение долей препаратов | Взвешенные затраты на 1/4 мес. терапии, руб. |
|----------------|--|-----------------------------------|--------------------------------|--|
| Дапаглифлозин | 29028,38 | 604,76 | 50% | 645,37 |
| Эмпаглифлозин | 32927,07 | 685,98 | 50% | |

Сокращение: МНН — международное нормализованное отношение.

Таблица 5

Оценка затрат на достижение 1% целевого показателя "снижение смертности населения от БСК" в случае применения иНГЛТ2 для лечения ХБП у пациентов с резистентной АГ в 2025г в РФ

| Показатель | Значение |
|--|----------|
| Возможное количество предотвращенных ССС в течение года, чел. | 2258 |
| Величина затрат на лекарственные препараты в течение года, млн руб. | 7595,7 |
| % достижения целевого показателя | 10,6% |
| Величина затрат необходимая для достижения 1% снижения смертности от ССЗ, млн руб. | 717,7 |
| Возможное количество предотвращенных смертей от любой причины в течение года, чел. | 4748 |

Сокращения: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая смерть.

к реализации на территории РФ на дату написания статьи (25.11.2024), это были только оригинальные дапаглифлозин и эмпаглифлозин. При этом отпускные цены на препараты дапаглифлозин и эмпаглифлозин рассчитывались с учетом НДС 10% (табл. 4). Допускалось, что оба препарата будут назначаться с одинаковой вероятностью. Средневзвешенные затраты на 1 цикл терапии препаратами класса иНГЛТ2 (7,6 дня) составили 645,37 руб. (табл. 4). Расчет затрат на СТ не производился, т.к. она присутствует и в текущей практике терапии пациентов с ХБП и в предполагаемой в случае применения препаратов иНГЛТ2 и не влияет на результаты исследования.

Количество ССС, которые возможно предотвратить при применении препаратов класса иНГЛТ2 в дополнение к СТ ХБП, а также необходимые для этого затраты на препараты иНГЛТ2, рассчитывали исходя из разности вероятностей наступления ССС и смерти от любой причины в конце цикла в случае применения СТ и СТ с применением иНГЛТ2 (СТ+иНГЛТ2).

Количество смертей, которые возможно дополнительно предотвратить при добавлении дапаглифлозина или эмпаглифлозина к СТ, рассчитывалось по формуле:

$$D = \sum_{j=1}^N P * (HSt_j - HCd_j),$$

где D — количество дополнительно предотвращенных смертей, N — рассматриваемый временной горизонт моделирования в количестве циклов, P — количество взрослых пациентов с подтвержденным диагнозом ХБП 3-4 стадии, которым показана терапия препаратами класса иНГЛТ2, HSt_j — вероятность

наступления смерти от ССЗ при СТ в j-й цикл согласно параметрической модели, HCd_j — вероятность наступления смерти от ССЗ при терапии препаратами класса иНГЛТ2 в дополнение к СТ в j-й цикл согласно модели Маркова.

Влияние применения препаратов сравнения на достижение целевого показателя "снижение смертности населения от БСК" рассчитывалось как доля смертей, которые возможно предотвратить при применении препаратов класса иНГЛТ2 в дополнение к СТ, по отношению к общему количеству смертей от БСК, которые необходимо предотвратить для выполнения целевого показателя "снижение смертности населения от БСК" в отчетном году.

Далее рассчитывалась величина затрат, необходимая для предотвращения одной ССС, а также затраты, необходимые для достижения 1% целевого показателя по снижению смертности от БСК в целом по стране и отдельно в каждом регионе.

Исследование выполнено без участия пациентов, на основании литературных данных, практика информированного согласия пациентов в данном случае неприменима, одобрения этического комитета не требуется.

Результаты

Затраты, необходимые на обеспечение терапии ХБП у пациентов с резистентной АГ, которым показана терапия препаратами группы НГЛТ2 (263303 пациента), в 2025г оказались равными 7,6 млрд руб. При этом применение СТ с препаратами иНГЛТ2 у целевой группы пациентов позволит уже в первый год предотвратить 2258 случаев ССС, что обеспечит достижение целевого показателя "снижение смерт-

Таблица 6

Оценка затрат на достижение 1% целевого показателя "снижение смертности населения от БСК" в случае применения иНГЛТ2 для лечения ХБП у пациентов с резистентной АГ в 2025г в регионах РФ

| Регион | Возможное количество предотвращенных исходов ССС в течение 2025г, чел. | Величина затрат на ЛП в течение 2025г, млн руб. | % достижения целевого показателя в 2025г | Величина затрат для достижения 1% снижения смертности от ССЗ в 2025г, млн руб. | Возможное количество предотвращенных исходов смерти от любой причины в течение 2025г, чел. |
|--|--|---|--|--|--|
| Российская Федерация | 2258 | 7595,74 | 10,6% | 717,67 | 4748 |
| Алтайский край | 33 | 109,94 | 9,0% | 12,21 | 69 |
| Амурская область | 12 | 38,98 | 9,8% | 3,97 | 24 |
| Архангельская область (кроме Ненецкого автономного округа) | 15 | 49,68 | 8,3% | 6,02 | 31 |
| Астраханская область | 15 | 49,19 | 9,8% | 5,01 | 31 |
| Белгородская область | 23 | 77,99 | 7,7% | 10,09 | 49 |
| Брянская область | 18 | 59,37 | 8,5% | 6,96 | 37 |
| Владимирская область | 20 | 68,08 | 7,4% | 9,25 | 43 |
| Волгоградская область | 38 | 127,53 | 8,4% | 15,14 | 80 |
| Вологодская область | 17 | 58,28 | 7,8% | 7,50 | 36 |
| Воронежская область | 35 | 118,15 | 9,8% | 12,11 | 74 |
| Еврейская автономная область | 2 | 7,58 | 7,8% | 0,98 | 5 |
| Забайкальский край | 15 | 51,16 | 10,1% | 5,05 | 32 |
| Ивановская область | 14 | 47,08 | 9,4% | 5,01 | 29 |
| Иркутская область | 36 | 121,12 | 8,9% | 13,62 | 76 |
| Кабардино-Балкарская Республика | 14 | 47,06 | 14,6% | 3,23 | 29 |
| Калининградская область | 16 | 53,73 | 10,7% | 5,01 | 34 |
| Калужская область | 17 | 55,53 | 10,1% | 5,52 | 35 |
| Камчатский край | 4 | 15,02 | 8,8% | 1,72 | 9 |
| Карачаево-Черкесская Республика | 7 | 24,34 | 17,2% | 1,41 | 15 |
| Кемеровская область | 39 | 132,41 | 9,2% | 14,46 | 83 |
| Кировская область | 17 | 58,72 | 7,9% | 7,40 | 37 |
| Костромская область | 9 | 29,43 | 6,8% | 4,34 | 18 |
| Краснодарский край | 90 | 303,15 | 11,3% | 26,87 | 189 |
| Красноярский край | 44 | 147,92 | 10,5% | 14,13 | 92 |
| Курганская область | 12 | 39,13 | 9,9% | 3,94 | 24 |
| Курская область | 16 | 55,14 | 10,6% | 5,18 | 34 |
| Ленинградская область | 31 | 105,80 | 16,0% | 6,59 | 66 |
| Липецкая область | 17 | 58,01 | 9,0% | 6,42 | 36 |
| Магаданская область | 2 | 6,93 | 10,8% | 0,64 | 4 |
| г. Москва | 203 | 683,42 | 13,5% | 50,79 | 427 |
| Московская область | 134 | 449,62 | 13,3% | 33,84 | 281 |
| Мурманская область | 10 | 34,12 | 9,7% | 3,53 | 21 |
| Ненецкий автономный округ | 1 | 2,19 | 16,3% | 0,13 | 1 |
| Нижегородская область | 47 | 159,05 | 7,3% | 21,76 | 99 |
| Новгородская область | 9 | 29,70 | 7,1% | 4,17 | 19 |
| Новосибирская область | 43 | 144,98 | 9,0% | 16,14 | 91 |
| Омская область | 28 | 94,49 | 9,8% | 9,62 | 59 |
| Оренбургская область | 28 | 95,04 | 8,5% | 11,17 | 59 |
| Орловская область | 11 | 35,99 | 6,6% | 5,48 | 22 |
| Пензенская область | 19 | 64,24 | 7,6% | 8,44 | 40 |
| Пермский край | 39 | 129,68 | 9,1% | 14,19 | 81 |
| Приморский край | 28 | 93,88 | 8,6% | 10,96 | 59 |
| Псковская область | 9 | 30,20 | 5,7% | 5,28 | 19 |
| Республика Адыгея | 8 | 26,02 | 10,0% | 2,59 | 16 |
| Республика Алтай | 3 | 10,95 | 14,2% | 0,77 | 7 |
| Республика Башкортостан | 63 | 211,23 | 13,0% | 16,21 | 132 |

Таблица 6. Продолжение

| Регион | Возможное количество предотвращенных исходов ССС в течение 2025г, чел. | Величина затрат на ЛП в течение 2025г, млн руб. | % достижения целевого показателя в 2025г | Величина затрат для достижения 1% снижения смертности от ССЗ в 2025г, млн руб. | Возможное количество предотвращенных исходов смерти от любой причины в течение 2025г, чел. |
|--|--|---|--|--|--|
| Республика Бурятия | 15 | 50,51 | 12,7% | 3,97 | 32 |
| Республика Дагестан | 50 | 167,98 | 28,9% | 5,82 | 105 |
| Республика Ингушетия | 8 | 27,40 | 42,9% | 0,64 | 17 |
| Республика Калмыкия | 4 | 13,86 | 13,7% | 1,01 | 9 |
| Республика Карелия | 8 | 27,23 | 6,9% | 3,94 | 17 |
| Республика Коми | 11 | 37,45 | 9,4% | 4,00 | 23 |
| Республика Крым | 30 | 99,24 | 9,5% | 10,39 | 62 |
| Республика Марий Эл | 10 | 34,81 | 13,4% | 2,59 | 22 |
| Республика Мордовия | 12 | 39,80 | 13,9% | 2,86 | 25 |
| Республика Саха (Якутия) | 15 | 52,06 | 16,6% | 3,13 | 33 |
| Республика Северная Осетия-Алания | 10 | 35,28 | 10,8% | 3,26 | 22 |
| Республика Татарстан | 62 | 208,04 | 11,6% | 17,89 | 130 |
| Республика Тыва | 5 | 17,54 | 20,1% | 0,87 | 11 |
| Республика Хакасия | 8 | 27,45 | 10,1% | 2,72 | 17 |
| Ростовская область | 64 | 215,81 | 9,2% | 23,38 | 135 |
| Рязанская область | 17 | 56,25 | 8,8% | 6,42 | 35 |
| Самарская область | 48 | 162,56 | 11,6% | 13,96 | 102 |
| г. Санкт-Петербург | 86 | 290,93 | 11,0% | 26,47 | 182 |
| Саратовская область | 37 | 123,96 | 9,7% | 12,78 | 77 |
| Сахалинская область | 7 | 23,78 | 18,6% | 1,28 | 15 |
| Свердловская область | 65 | 219,46 | 8,9% | 24,55 | 137 |
| г. Севастополь | 9 | 29,18 | 11,7% | 2,49 | 18 |
| Смоленская область | 13 | 44,90 | 7,8% | 5,78 | 28 |
| Ставропольский край | 45 | 150,00 | 12,0% | 12,51 | 94 |
| Тамбовская область | 15 | 49,70 | 9,1% | 5,48 | 31 |
| Тверская область | 19 | 62,35 | 6,9% | 9,05 | 39 |
| Томская область | 16 | 54,23 | 11,7% | 4,64 | 34 |
| Тульская область | 23 | 76,46 | 9,8% | 7,80 | 48 |
| Тюменская область без автономных округов | 25 | 83,96 | 13,0% | 6,46 | 52 |
| Удмуртская Республика | 22 | 74,56 | 10,7% | 7,00 | 47 |
| Ульяновская область | 18 | 60,95 | 8,0% | 7,60 | 38 |
| Хабаровский край | 20 | 66,43 | 9,7% | 6,83 | 42 |
| Ханты-Мансийский автономный округ — Югра | 27 | 91,44 | 24,3% | 3,77 | 57 |
| Челябинская область | 52 | 176,49 | 12,0% | 14,73 | 110 |
| Чеченская Республика | 24 | 80,71 | 36,9% | 2,19 | 50 |
| Чувашская Республика | 18 | 60,65 | 10,7% | 5,65 | 38 |
| Чукотский автономный округ | 1 | 2,50 | 14,8% | 0,17 | 2 |
| Ямало-Ненецкий автономный округ | 8 | 26,82 | 28,5% | 0,94 | 17 |
| Ярославская область | 18 | 61,72 | 9,8% | 6,29 | 39 |

Сокращения: ЛП — лекарственный препарат, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая смерть.

ности от БСК" ГП "Развитие здравоохранения" на 10,6% (табл. 5). Аналогично были рассчитаны необходимые затраты и влияние применения терапии препаратами класса иНГЛТ2 на достижение целевого показателя "снижение смертности от БСК" в каждом отдельном регионе РФ (табл. 6).

Исходя из затрат, необходимых для обеспечения всех пациентов с ХБП и коморбидной резистентной АГ, которым может быть показана терапия препаратами группы иНГЛТ2 в 2025г, а также количества предотвращённых случаев смерти, величина затрат, необходимых для предотвращения 1 случая ССС

и смерти от любой причины, составила 3,36 млн руб. и 1,60 млн руб., соответственно.

Соотношение дополнительных затрат к добавленным годам жизни составило 2,49 млн руб., что не превышает 3-кратное значение ВВП на душу населения (3,51 млн руб.)⁴ и говорит об экономической целесообразности расширения практики применения препаратов класса НГЛТ2 для терапии ХБП у пациентов с резистентной АГ. Полученные результаты одинаково применимы как в стране в целом, так и к отдельным регионам.

Полученные в данном исследовании результаты могут быть интересны в сравнительной перспективе с таковыми, полученными в анализе Мухромовой П.А. и др. [18], где оценивалась целесообразность включения препаратов группы ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9, алирокумаб, эволокумаб) в перечень для амбулаторного обеспечения пациентов после перенесенного сердечно-сосудистого события. Так, в их исследовании дополнительные затраты за 1 добавленный год жизни составили 5,47 млн руб., а затраты для предотвращения 1 случая ССС — 49,9 млн руб., что существенно превышает значения, полученные в нашем исследовании. Однако сравнительная трактовка результатов требует осторожности ввиду различий горизонтов анализа, структуры затрат и других методологических особенностей исследований.

Таким образом, учитывая вышесказанное, представляется целесообразным максимально широкое применение дапаглифлозина или эмпаглифлозина для терапии ХБП у коморбидных с резистентной АГ.

Ограничения исследования. В исследовании использовались результаты иностранных клинических исследований, потому в работе сделано допущение что российская популяция пациентов соответствует таковой в клинических исследованиях.

Во-вторых, в силу отсутствия в открытом доступе данных реальной клинической практики в РФ о ССС в зависимости от стадии ХБП в работе были

использованы результаты данных реальной практики в Дании.

В-третьих, в работе было сделано допущение о равном ОР снижения смертности при назначении терапии препаратами класса иНГЛТ2 для различных стадий ХБП.

Также, исходя из отсутствия данных для пациентов с ХБП и коморбидной резистентной АГ, допускалось, что эффективность препаратов класса иНГЛТ2 в смешанной группе пациентов из используемого в качестве источника эффективности метаанализа является сопоставимой.

Данные допущения могут оказать определенное влияние на количественные результаты настоящего исследования, но качественные выводы находятся вне их влияния.

Заключение

Применение препаратов класса иНГЛТ2 (дапаглифлозин или эмпаглифлозин) для терапии коморбидных пациентов с ХБП и резистентной АГ работоспособного возраста в 2025г позволит предотвратить 2258 случаев ССС, что обеспечит достижение целевого показателя "снижение смертности от БСК" ГП "Развитие здравоохранения" на 10,6%. Кроме того, применение дапаглифлозина или эмпаглифлозина позволит дополнительно предотвратить 4748 случаев смерти от всех причин. Затраты на предотвращение 1 случая ССС и смерти от любой причины равны 3,36 млн руб. и 1,60 млн руб. Соотношение дополнительных затрат к добавленным годам жизни составило 2,49 млн руб., что не превышает 3-кратное значение ВВП на душу населения (3,51 млн руб.). Таким образом, применение дапаглифлозина или эмпаглифлозина для лечения пациентов с ХБП и резистентной АГ является экономически целесообразным и может быть рекомендовано для применения в условиях российской системы здравоохранения.

Отношения и деятельность. Публикация результатов исследования при поддержке компании Астразенека Фармасьютикалз. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

⁴ Валовой внутренний продукт на душу населения (в текущих ценах, руб.) 2011-2023гг. Ссылка: <https://rosstat.gov.ru/statistics/accounts>. (20.01.2025).

Литература/References

- Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(9):6117. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6117. doi:10.15829/1560-4071-2024-6117. EDN GUEWLU.
- Yan AT, Yan RT, Tan M, et al. Treatment and one-year outcome of patients with renal dysfunction across the broad spectrum of acute coronary syndromes. Can J Cardiol. 2006; 22(2):115-20. doi:10.1016/s0828-282x(06)70249-5.
- Yagudina RI, Serpik VG, Abdrashitova GT, Kotenko ON. The economic burden of chronic kidney disease in the Russian Federation. Pharmacoeconomics: theory and practice. 2014;2(4):40-5. (In Russ.) Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Абдрашитова Г.Т. и др. Экономическое бремя хронической болезни почек в Российской Федерации. Фармакоэкономика: теория и практика. 2014;2(4):40-5. doi:10.30809/phe.4.2014.5.
- McCullough PA, Li S, Jurkovic CT, et al. CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. Am J Kidney Dis. 2008;51(4 Suppl 2):S38-45. doi:10.1053/j.ajkd.2007.12.017.
- Balanova YuA, Kontsevaya AV, Myrzamatova AO, et al. The economic damage caused by arterial hypertension due to its contribution to morbidity and mortality from major chronic noncommunicable diseases in the Russian Federation. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(3):415-23. (In Russ.) Баланова Ю.А., Концевая А.В., Мырзаматова А.О. и др. Экономический ущерб от артериальной гипертензии, обусловленный ее вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(3):415-23. doi:10.20996/1819-6446-2020-05-03.

6. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1436-46.
7. Patel SM, Kang YM, Im K, et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Major Adverse Cardiovascular Outcomes: A SMART-C Collaborative Meta-Analysis. *Circulation.* 2024;149(23):1789-801. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.124.069568.
8. Chen X, Wang J, Lin Y, et al. Cardiovascular outcomes and safety of SGLT2 inhibitors in chronic kidney disease patients. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1236404. doi:10.3389/fendo.2023.1236404.
9. Borg R, Kriegbaum M, Grand MK, et al. Chronic kidney disease in primary care: risk of cardiovascular events, end stage kidney disease and death. *BMC Prim Care.* 2023;24(1):128. doi:10.1186/s12875-023-02077-7.
10. Wheeler DC, Stefánsson BV, Batiushin M, et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(10):1700-11. doi:10.1093/ndt/gfaa234.
11. Reyes-Farias CI, Reategui-Diaz M, Romani-Romani F, et al. The effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with chronic kidney disease with or without type 2 diabetes mellitus on cardiovascular and renal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2023;18(11):e0295059. doi:10.1371/journal.pone.0295059.
12. Kofod DH, Carlson N, Ballegaard EF, et al. Cardiovascular mortality in patients with advanced chronic kidney disease with and without diabetes: a nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2023;22(1):140. doi:10.1186/s12933-023-01867-8.
13. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2022;388:117-27. doi:10.1056/NEJMoa2204233.
14. Perkovic V, Jardine MJ, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-306. doi:10.1056/NEJMoa1811744.
15. Kotenko ON, Omelyanovsky VV, Ignatieva VI, et al. The cost of chronic kidney disease in the Russian Federation. *Clinical nephrology.* 2021;4:30-8. (In Russ.) Котенко О.Н., Омеляновский В.В., Игнатьева В.И. и др. Стоимость хронической болезни почек в РФ. *Клиническая нефрология.* 2021;4:30-8.
16. Thomas G, Xie D, Chen HY, et al. Treatment Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease: Report From the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Hypertension.* 2016;67(2):387-96.
17. Zhuravleva MV, Nedogoda SV, Gagarina YuV, Marin TV. Cost-effectiveness of dapagliflozin as part of various treatment regimens for prevention of cardiovascular death and achieving the target indicator "Reduction of cardiovascular mortality" of the State Program "HealthCare Development" in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(7):6027. (In Russ.) Журавлева М.В., Недогода С.В., Гагарина Ю.В. и др. Оценка эффективности затрат на предотвращение сердечно-сосудистой смерти и достижение целевого показателя "снижение смертности населения от БСК" Государственной программы "Развитие здравоохранения" при применении дапаглифлозина в составе различных схем терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(7):6027. doi:10.15829/1560-4071-2024-6027. EDN ZIARUH.
18. Mukhortova PA, Bessonova TO, Teryan RA, et al. A clinical and economic assessment of the feasibility of including PCSK9 inhibitors in the list of medicines for preferential outpatient drug provision (list "23 INN") for secondary prevention of cardiovascular events. *Medical technologies. Assessment and selection.* 2022;(4):51-62. (In Russ.) Мухортова П.А., Бессонова Т.О., Терян Р.А. и др. Клинико-экономическая оценка целесообразности включения ингибиторов PCSK9 в перечень лекарственных препаратов для льготного лекарственного обеспечения в амбулаторных условиях (перечень "23 МНН") для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2022;(4):51-62.



Сегодня липитензия — завтра катастрофа: фокус на пожилых коморбидных больных

Скотников А. С.^{1,2}, Закиев В. Д.³, Гвоздева А. Д.⁴, Бектемирова Л. Г.⁵

У пациентов в пожилом и старческом возрасте часто встречается сочетание артериальной гипертензии и атерогенной дислипидемии, которые как по отдельности, так и в сочетании ("липитензия") ассоциированы с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. В клинической практике важен не просто сам возраст, а наличие у пациентов гериатрических синдромов, в частности, синдрома старческой астении, который характеризуется высоким риском развития неблагоприятных исходов для здоровья и смерти, а также потери автономности. В настоящей статье представлены актуальные данные об эффективности и безопасности антигипертензивной и гиполипидемической терапии у пожилых пациентов, а также обсуждается тезис, согласно которому регулярный приём многоцелевых политаблеток, содержащих в себе фиксированную комбинацию амлодипина, периндоприла и аторвастатина, позволяет повысить приверженность к терапии, а также обеспечить баланс между эффективностью и безопасностью лечения пожилых коморбидных пациентов с рядом гериатрических синдромов, терапия которых традиционно связана с вынужденной полипрагмазией и бесконтрольным приёмом лекарственных препаратов.

Ключевые слова: коморбидность, липитензия, пожилой и старческий возраст, старческая астения, полипрагмазия, многоцелевая политаблетка.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; ²ФГБОУ ВО Российский государственный социальный университет, Москва; ³ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова (Пироговский университет) Минздрава России, ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва; ⁴ГБУЗ Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С. П. Боткина ДЗМ, Москва; ⁵ФКУЗ Главный клинический госпиталь МВД РФ, Москва, Россия.

Скотников А. С.* — к. м. н., доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии, к. м. н., доцент, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0002-8856-3638, Закиев В. Д. — м. н. с. лаборатории изучения геропротекторов и клинических исследований, ORCID: 0000-0003-4027-3727, Гвоздева А. Д. — к. м. н., н. с., ORCID: 0000-0002-5684-9842, Бектемирова Л. Г. — врач-терапевт, ORCID: 0000-0002-6932-0729.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): skotnikov.as@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БКК — блокаторы кальциевых каналов, ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, САД — систолическое артериальное давление, ССА — синдром старческой астении, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, MACE — серьезное сердечно-сосудистое событие.

Рукопись получена 28.02.2025

Рецензия получена 23.03.2025

Принята к публикации 10.04.2025



Для цитирования: Скотников А. С., Закиев В. Д., Гвоздева А. Д., Бектемирова Л. Г. Сегодня липитензия — завтра катастрофа: фокус на пожилых коморбидных больных. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(4):6340. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6340. EDN HQWBFJ

Lipitension today — disaster tomorrow: focus on elderly comorbid patients

Skotnikov A. S.^{1,2}, Zakiev V. D.³, Gvozdeva A. D.⁴, Bektemirova L. G.⁵

In elderly and senile patients, a combination of hypertension and atherogenic dyslipidemia is often encountered, which, both separately and in combination ("lipitension"), are associated with a high risk of cardiovascular events. In clinical practice, it is not just the age itself that is important, but the presence of geriatric syndromes in patients. In particular, frailty is characterized by a high risk of adverse outcomes and death, as well as loss of autonomy. This article presents current data on the efficacy and safety of antihypertensive and lipid-lowering therapy in elderly patients. It also discusses the thesis that fixed-dose combination of amlodipine, perindopril and atorvastatin can increase adherence to therapy and ensure a balance between the efficacy and safety of treatment in elderly comorbid patients with a number of geriatric syndromes. The treatment of such patients is traditionally associated with polypharmacy and uncontrolled use of medications.

Keywords: comorbidity, lipitension, elderly and senile age, frailty, polypharmacy, multi-purpose poly pill.

Relationships and Activities: none.

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ²Russian State Social University, Moscow; ³Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Center, Moscow; ⁴Botkin Multidisciplinary Research and Clinical Center, Moscow; ⁵Main Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs, Moscow, Russia.

Skotnikov A. S.* ORCID: 0000-0002-8856-3638, Zakiev V. D. ORCID: 0000-0003-4027-3727, Gvozdeva A. D. ORCID: 0000-0002-5684-9842, Bektemirova L. G. ORCID: 0000-0002-6932-0729.

*Corresponding author: skotnikov.as@mail.ru

Received: 28.02.2025 **Revision Received:** 23.03.2025 **Accepted:** 10.04.2025

For citation: Skotnikov A. S., Zakiev V. D., Gvozdeva A. D., Bektemirova L. G. Lipitension today — disaster tomorrow: focus on elderly comorbid patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(4):6340. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6340. EDN HQWBFJ

Артериальная гипертензия (АГ) — одно из самых часто встречающихся заболеваний у пожилых пациентов. Согласно данным Фремингемского исследо-

вания, к 60 годам АГ развивается примерно у 60% населения, а к 70 годам ее распространенность достигает 65% у мужчин и 75% у женщин. В этом же

Таблица 1

Некоторые ранние исследования по оценке эффективности антигипертензивной терапии у пожилых пациентов

| Название | Дизайн | Популяция | Вмешательства | Целевое АД | Основные результаты |
|---|--|---|---|--|--|
| EWPHE (European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly), 1985г [7] | рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование | 840 пациентов ≥60 лет (средний возраст — 72 года) с САД 160-239 мм рт.ст., ДАД 90-119 мм рт.ст. Период наблюдения составил 4,7 лет | Гидрохлоротиазид 25 мг/сут. + триамтерен 50 мг/сут. vs плацебо. Если целевое АД не было достигнуто через 4 нед. в обе добавляли метилдопу 250-2000 мг/сут. | <160/90 мм рт.ст. | в "intention-to-treat" анализе незначимое снижение частоты общей смерти (-9%, p=0,41), но значимое снижение сердечно-сосудистой смерти (-27%, p=0,037), которая обусловлена в первую очередь снижением смерти от осложнений заболеваний сердца (-38%, p=0,036) |
| HEP (Hypertension in the Elderly in Primary Care Trial), 1986г [8] | рандомизированное простое слепое | 884 пациента 60-79 лет (средний возраст 68,8) с САД 170-279 мм рт.ст. и ДАД 105-120 мм рт.ст. Средний период наблюдения 4,5 года | Атенолол 100 мг/сут. ± бендрофлуметиазид 5 мг/сут. ± метилдопа 500 мг/сут. ± нифедипин 20 мг/сут. vs нет лечения | <170/105 мм рт.ст. | в группе лечения наблюдалось снижение частоты фатальных инсультов на 30% (95% ДИ: 11-84%, p<0,025). Частота всех инсультов (фатальных и нефатальных) в группе лечения составила 58% от таковой в контрольной группе (95% ДИ: 35-96%, p<0,03). Частота инфаркта миокарда и общей смерти не различались между группами |
| SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), 1991г [9] | рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование | 4736 пациента ≥60 (средний возраст 71,6 лет, 13,7% ≥80 лет) с изолированной систолической АГ (САД 160-219 мм рт.ст. и ДАД <90 мм рт.ст.). Средний период наблюдения 4,5 года | Хлорталидон 12,5-25 мг/сут. ± атенолол 25-50 мг/сут., при непереносимости атенолола — резерпин 0,05-0,01 мг/сут. vs плацебо | <160 мм рт.ст. для пациентов с исходным САД ≥180 мм; снижение как минимум на 20 мм рт.ст. для пациентов с исходным САД 160-179 мм рт.ст. | снижение ОР инсульта (ОР =0,64; 95% ДИ: 0,5-0,82, p=0,0003), основных сердечно-сосудистых событий (ОР =0,68, 95% ДИ: 0,58-0,79), но не было значимого влияния на общую (ОР =0,87; 95% ДИ: 0,73-1,05) и сердечно-сосудистую смерть (ОР =0,80; 95% ДИ: 0,6-1,05) |
| STOP-Hypertension, 1991г [10] | рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование | 1627 пациентов 70-84 лет (средний возраст 76,6 лет) с САД 180-229 мм рт.ст. и ДАД ≥90 мм рт.ст. или ДАД 105-119 мм рт.ст. независимо от САД. Средний период наблюдения 4,5 года | Атенолол 50 мг/сут. или метопролол 100 мг/сут. или пиндолол 5 мг/сут. ± гидрохлоротиазид 25 мг/сут. + амилорид 2,5 мг/сут. (или наоборот, к диуретикам добавлялся бета-адреноблокатор) vs плацебо | — | активное лечение по сравнению с плацебо значимо уменьшило частоту первичных конечных точек (58 vs 94; p=0,0031), инсульта (29 vs 53; p=0,0081). Несмотря на то, что исследование не было запланировано для оценки эффекта лечения на общую смерть в группе активного контроля отмечалась меньшая частота общей смерти (36 vs 63; p=0,0079) |
| STONE (The Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly) [11] | рандомизированное простое слепое плацебо-контролируемое исследование | 1632 пациента в возрасте 60-79 лет (средний возраст 66 лет) с САД 161-219 мм рт.ст. и ДАД 96-124 мм рт.ст. Средний период наблюдения 30 мес. | Нифедипин 20-120 мг/сут. vs плацебо (каптоприл и/или гидрохлоротиазид могли добавлять в обе группы при необходимости) | САД 140-159 мм рт.ст. и ДАД ≤90 мм рт.ст. | снижение риска инсульта (ОР =0,43; 95% ДИ: 0,24-0,77) и тяжелых нарушений ритма сердца (ОР =0,15; 95% ДИ: 0,03-0,66) при отсутствии значимого влияния на общую (ОР =0,55; 95% ДИ: 0,29-1,03) и сердечно-сосудистую смерть (ОР =0,74; 95% ДИ: 0,34-1,62) |

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, САД — систолическое артериальное давление.

исследовании было показано, что у 90% лиц, имеющих нормальный уровень артериального давления (АД) в возрасте 55-65 лет, впоследствии всё-таки развилась АГ [1]. Хроническое повышение АД является

основным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и осложнений, в т.ч. ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности (ХСН), фибрилляции предсердий, острого на-

рушения мозгового кровообращения, а также деменции и хронической болезни почек [2]. Было показано, что пожилые люди чаще страдают от осложнений АГ и чаще имеют неконтролируемое ее течение [1]. Помимо этого, в пожилом и старческом возрасте часто встречается сочетание АГ и дислипидемии, которое в настоящее время воспринимается как синергизм факторов риска кардиометаболического континуума и всё чаще называется термином "липипензия" [3]. По данным национального исследования здоровья и питания США (NHANES 2001-2002), ~50% пожилых пациентов страдают как АГ, так и дислипидемией, при этом только одна десятая часть пациентов контролирует оба состояния [4]. В исследовании CHS (Cardiovascular Health Study) было показано, что сочетание АГ и дислипидемии у пожилых пациентов связано с двукратным увеличением риска ССЗ, включающих ишемическую болезнь сердца, инсульт, перемежающуюся хромоту и смерть от сердечно-сосудистых причин за 15 лет [5].

АГ у пожилых пациентов

В прошлом необходимость интенсивного лечения АГ у пожилых пациентов и пациентов старческого возраста вызывала широкую дискуссию среди врачебного сообщества. Так, В. Isaacs в 1979г делает заключение, что "назначение сильнодействующих антигипертензивных препаратов каждому пожилому человеку с высоким АД принесет пользу немногим, навредит многим и будет совершенно не соответствовать медицинским потребностям большинства, особенно для тех, у кого высокое АД является случайной находкой и не является причиной симптомов, по поводу которых пациент обратился за медицинской помощью" [6]. Однако уже в 80-е и 90-е годы XXв было проведено несколько крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ), в т.ч. и у пациентов с изолированной систолической АГ, в которые включали пациентов с достаточно высокими цифрами АД (систолическое АД (САД) >160 мм рт.ст.) и которые показали несомненную пользу снижения АД у пожилых пациентов (табл. 1) [7-11].

Следует отметить, что в клинической практике важен скорее не просто сам возраст, а наличие у пациентов гериатрических синдромов, в частности старческой астении. Синдром старческой астении (ССА) — это гериатрический синдром, характеризующийся возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящий к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов и высокому риску развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти. ССА тесно связан с другими гериатрическими синдромами и с полиморбидностью, может быть потенциально обратим и влияет на тактику ведения пациента. Существует две модели, описывающие старческую

астению: фенотипическая, включающая 5 критериев (непреднамеренная потеря веса, низкая сила пожания, повышенная утомляемость, снижение скорости ходьбы и низкий уровень физической активности), и модель накопления дефицитов, подразумевающая оценку от 40 до 70 дефицитов и расчет индекса старческой астении [12]. При этом следует помнить, что хоть возраст и является важной детерминантой ССА, но биологический возраст может существенно отличаться от хронологического, и ССА может встречаться у более молодых людей [13, 14].

Согласно данным метаанализа, 7 из 10 людей с ССА страдают АГ, в то время как примерно 1 из 7 пациентов с АГ имеет ССА [15]. Несмотря на распространенность ССА среди пациентов с АГ, эффективность и безопасность гипотензивной терапии не оценивалась в специально запланированных РКИ среди пациентов со старческой астенией. Это связано с высокой распространенностью у таких пациентов когнитивных нарушений, полиморбидности, а также потери автономности, что приводит к прекращению лечения или трудностям интерпретации результатов из-за конкурентной смертности. Зачастую эти состояния являются критериями невключения для участия в РКИ [16].

В 2015г было опубликовано знаменательное исследование SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), в котором было показано, что более интенсивный контроль АД (САД <120 мм рт.ст.) превосходил менее интенсивный контроль АД (САД <140 мм рт.ст.) в отношении как первичной конечной точки (комбинированная точка, состоящая из острого коронарного синдрома, острого нарушения мозгового кровообращения, ХСН и смерти от сердечно-сосудистых причин; отношение рисков (ОР) =0,75; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,64-0,89; p<0,001), так и смерти от всех причин (ОР =0,73; 95% ДИ: 0,6-0,9; p=0,003) [17]. В исследование включили 9361 пациента старше 50 лет (средний возраст 67,9 лет, 28,2% старше 75 лет) с САД 130-180 мм рт.ст. и повышенным риском сердечно-сосудистых событий, медианный период наблюдения составил 3,26 лет. Частота серьезных нежелательных явлений, таких как гипотония, обмороки, нарушения электролитного баланса и острое повреждение почек или хроническая болезнь почек, но не травматических падений, потребовавших обращение в отделение неотложной помощи или госпитализации, была выше в группе более интенсивного контроля, чем в группе стандартного лечения. При этом в группе интенсивного контроля уменьшалась частота ортостатической гипотензии, которую относят к распространенным гериатрическим синдромам и побочным эффектам гипотензивной терапии.

Субанализ исследования SPRINT среди 2636 пациентов ≥75 лет (средний возраст 79,9 лет) также показал

ЛИПЕРТАНС®

АМЛОДИПИН

АТОРВАСТАТИН

ПЕРИНДОПРИЛ

Пациентам с АГ и дислипидемией
для одновременного контроля АД и ХС-ЛНП
в течение 24 ч¹⁻⁵



АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, ХС-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

1. Cicero FG, Fogacci F, Rizzoli E, et al. Brisighella Heart Study Group. Impact of simultaneous management of hypertension and hypercholesterolemia with inhibitors and statins on cardiovascular outcomes in the Brisighella Heart Study: 8-year follow-up. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022;32(9):2246-2254. doi: 10.1016/j.numecd. 2022.06.017. 2. Sever S, et al. *Int J of Cardiol.* 2009;135:218-222. 3. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. *Lancet.* 2015;385(9976):1397-1405. 4. Общая характеристика лекарственного препарата Липертанс®. РУ ЛП-№(001612)-(PF-RU) от 27.12.2022. 5. Flack JM. *VascHealth Risk Manag.* 2011;7:777-787.

КРАТКАЯ СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ
ПО БЕЗОПАСНОСТИ - АМЛОДИПИН/
АТОРВАСТАТИН/ ПЕРИНДОПРИЛ



Материал предназначен для специалистов здравоохранения

АО «Сервье». 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7.
Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701,
www.servier.ru

SERVIER

сохранение эффективности интенсивного контроля АД и в этой категории пациентов: отмечалось уменьшение частоты первичной конечной точки (ОР =0,66; 95% ДИ: 0,51-0,85) и общей смертности (ОР =0,67; 95% ДИ: 0,49-0,91). Общая частота серьезных нежелательных явлений была сопоставимой между группами (ОР =0,99; 95% ДИ: 0,89-1,11) [18].

В продолжении исследования SPRINT, недавно были опубликованы результаты китайского открытого РКИ ESPRIT (Effects of Intensive Systolic Blood Pressure Lowering Treatment in Reducing Risk of Vascular events) [19]. В исследование было включено 11255 (4359 с сахарным диабетом и 3022 с инсультом в анамнезе) пациентов, средний возраст которых составил 64,6 лет. Было показано, что достижение целевого значения САД <120 мм рт.ст., как и в исследовании SPRINT, уменьшает риск первичной конечной точки (комбинированного показателя, состоящего из инфаркта миокарда, реваскуляризации миокарда, госпитализации по поводу ХСН, инсульта или смерти по сердечно-сосудистым причинам; ОР =0,88; 95% ДИ: 0,78-0,99; $p=0,028$), а также сердечно-сосудистой смерти (ОР =0,61; 95% ДИ: 0,44-0,84) и смерти от всех причин (ОР =0,79; 95% ДИ: 0,64-0,97). Среди серьезных нежелательных явлений частота обмороков была больше в группе интенсивного режима терапии, чем в группе стандартного режима терапии (ОР =3,00, 95% ДИ: 1,35-6,68). Частота других нежелательных явлений, таких как гипотония, электролитные нарушения, травматические падения и острая почечная недостаточность, значимо не различалась между группами.

В исследовании STEP (Strategy of Blood Pressure Intervention in the Elderly Hypertensive Patients), опубликованном в 2021г и включившем 9624 пациента в возрасте 60-80 лет (средний возраст 66,2, 24% старше 70 лет), также оценивался более интенсивный и менее интенсивный контроль АД целенаправленно у пожилых пациентов, однако для группы интенсивного контроля был выбран целевой диапазон от 110 до 130 мм рт.ст., а для контрольной группы — от 130 до 150 мм рт.ст. [20]. За медианный период наблюдения 3,34 года в группе интенсивного контроля АД отмечалось уменьшение частоты первичной конечной точки (ОР =0,74; 95% ДИ: 0,60-0,92; $p=0,007$), а также большинства ее компонентов: инсульта (ОР =0,67; 95% ДИ: 0,47-0,97), острого коронарного синдрома (ОР =0,67; 95% ДИ: 0,47-0,94), острой декомпенсации ХСН (ОР =0,27; 95% ДИ: 0,08-0,98), реваскуляризации миокарда (ОР =0,69; 95% ДИ: 0,4-1,18), фибрилляции предсердий (ОР =0,96; 95% ДИ: 0,55-1,68) и смерти из-за сердечно-сосудистых причин (ОР =0,72; 95% ДИ: 0,39-1,32). Компоненты конечной точки, характеризующие безопасность терапии и влияние на функцию почек, значимо не различались между группами, за исключением частоты

развития гипотонии, которая была выше в группе интенсивного контроля АД.

Несмотря на то, что указанные выше исследования продемонстрировали преимущества более интенсивного контроля АД, в т.ч. и у пожилых людей, отдельных исследований у пациентов старше 80 лет не проводилось. Более того, опубликованный в 2021г метаанализ первичных данных пациентов, участвовавших в 51 РКИ, показал, что антигипертензивная терапия была эффективна в отношении предотвращения основных сердечно-сосудистых событий (MACE) во всех возрастных группах за исключением пациентов старше 85 лет [21]. Однако следует отметить, что количество пациентов в этой возрастной группе и частота событий были существенно меньше, чем в других группах. Кроме того, возможна недостаточная представленность пациентов со старческой астенией и полиморбидностью. Таким образом, данные этого метаанализа свидетельствуют о необходимости проведения специальных исследований по эффективности антигипертензивной терапии и оценке целевых значений АД в данной возрастной категории.

Роль индапамида и периндоприла в терапии АГ пожилых лиц и долгожителей была показана ещё в 2008г, когда были опубликованы результаты исследования HYVET (Hypertension in the Very Elderly trial) — первое исследование, в которое целенаправленно включали пациентов старше 80 лет (средний возраст 83,8 лет). В данной работе оценивали назначение ретардной формы индапамида по сравнению с плацебо (при необходимости добавлялся периндоприл в дозе 2-4 мг/сут. в обеих группах), целевое значение АД было меньше 150/80 мм рт.ст. В исследовании участвовали 3845 больных, средняя продолжительность наблюдения составила 1,8 лет. Исследование закончилось досрочно, в связи со значимым уменьшением частоты любого инсульта и, неожиданно для исследователей, частоты такого показателя, как смерть от всех причин. В целом лечение индапамидом с добавлением периндоприла было ассоциировано с 30% снижением риска фатального и нефатального инсульта ($p=0,06$), снижением риска смерти от инсульта на 39% ($p=0,05$), а также риска смерти от любой причины на 21% ($p=0,02$), и сердечной недостаточности на 64% ($p<0,001$). При этом в группе активного лечения реже отмечались серьезные нежелательные явления (358 vs 448; $p=0,001$) [22].

Однако несмотря на то, что в этой работе была показана безусловная польза антигипертензивной терапии у пожилых пациентов с АГ, длительное время целевые значения АД в данной группе были существенно выше, чем в настоящее время. Так, в клиническом руководстве Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с АГ 2013г медикаментозное лечение гипертонии у пожилых пациентов считалось целесообразным инициировать только

при САД ≥ 160 мм рт.ст., при этом снижать САД рекомендовалось в пределах 140-150 мм рт.ст., не ниже (класс I A) [23]. Целесообразность же более интенсивного контроля АД была дискуссионной, как у пожилых, так и у более молодых пациентов.

Имеющиеся в настоящее время данные о равносильной эффективности и безопасности интенсивного лечения АГ среди пациентов со старческой астенией и без нее противоречивы. Вторичный анализ исследования ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) не продемонстрировал снижения пользы антигипертензивной терапии (периндоприл и индапамид против плацебо) у пациентов с ССА по сравнению с пациентами без нее [24]. В post-hoc анализе исследования SPRINT преимущества интенсивного контроля АД в отношении ССЗ и смертности от всех причин, а также частота серьезных нежелательных явлений были сопоставимы у участников как с ССА, так и без нее [18]. В исследовании HYVET также не было получено доказательств зависимости эффекта терапии от наличия или отсутствия ССА [25]. Однако следует отметить, что оценка влияния ССА не была заранее определенной целью этих исследований, и разделение пациентов в группы с ССА и без нее осуществлялось ретроспективно с помощью Frailty Index на основе модели аккумуляции дефицитов Роквуда [26], который широко не применяется в рутинной клинической практике [27]. Помимо этого, различные модели определения ССА могут иметь разную прогностическую ценность при применении антигипертензивной терапии [28].

С другой стороны, при отсутствии надежных доказательств, полученных в РКИ, несколько наблюдательных исследований показали, что снижение АД может иметь неблагоприятный эффект у пациентов с выраженным ССА или полиморбидностью, в особенности если уровень АД у таких пациентов не очень высокий. Например, метаанализ 6 наблюдательных исследований продемонстрировал, что у пациентов с ССА и повышенным АД (САД >140 мм рт.ст.) не наблюдалось значимых различий в отношении общей смертности по сравнению с пациентами с более низким АД (САД <140 мм рт.ст., ОР = 1,02; 95% ДИ: 0,90-1,16), при этом у пациентов без ССА уровень САД <140 мм рт.ст. был связан со снижением общей смертности (ОР = 0,86; 95% ДИ: 0,77-0,96) [29].

В связи с этим в 2024г в последней версии клинических руководств Европейского общества кардиологов по лечению пациентов с АГ рекомендуется придерживаться целевых значений САД 120-129 мм рт.ст. абсолютно у всех взрослых пациентов при хорошей переносимости терапии (I A). В случае, если достичь этих цифр не удастся из-за плохой переносимости, рекомендуется стремиться к наименьшему достижимому уровню САД (I A). Поскольку

польза в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) от достижения целевого САД на уровне 120-129 мм рт.ст. не доказана, пациентам с симптоматической ортостатической гипотензией до начала лечения и/или в возрасте ≥ 85 лет (IIa C), а также умеренным и тяжелым ССА в любом возрасте и/или ожидаемой продолжительностью меньше трёх лет (IIb C) рекомендован персонализированный подход и более мягкие целевые значения АД (САД <140 мм рт.ст.). При инициации гипотензивной терапии у пациентов в возрасте ≥ 85 лет и/или с умеренной или тяжелой степенью ССА (в любом возрасте) следует рассмотреть возможность применения дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (БКК) длительного действия или ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а затем, при необходимости, добавление низких доз диуретиков, если они хорошо переносятся, но не бета-адреноблокаторов (если нет специальных показаний к ним) или альфа-блокаторов (IIa B). Бета-адреноблокаторы менее предпочтительны у этой категории пациентов, т.к. у лиц старше 75-80 лет они более выражено уменьшают пульс, вызывают усталость и увеличивают амплитуду систолической пульсовой волны, которая недостаточно амортизируется в жестких центральных эластичных артериях у пожилых людей. Вазодилатирующие бета-адреноблокаторы и прямые вазодилататоры (например, гидралазин и миноксидил) повышают риск ортостатической гипотензии. Несмотря на то, что эти данные противоречивы, альфа-адреноблокаторы, в первую очередь такие как доксазозин, празозин, теразозин (в т.ч. используемые при доброкачественной гиперплазии простаты), также менее предпочтительны, поскольку они, по-видимому, повышают риск ортостатической гипотензии и падений у очень пожилых пациентов (в возрасте ≥ 85 лет) [27].

Дополнительной проблемой, с которой сталкивается врач при лечении АГ у пожилых пациентов, является высокая вариабельность АД, которая обусловлена в первую очередь повышенной сосудистой жесткостью [30]. Известно, что повышенная вариабельность АД ассоциирована с повреждением органов-мишеней и имеет независимое прогностическое значение в отношении сердечно-сосудистых событий и смертности, а также когнитивных нарушений и других гериатрических синдромов, таких как саркопения и ССА [31]. При этом доказано, что использование гипотензивной терапии снижает вариабельность АД [32]. Хотя все классы антигипертензивных препаратов способствуют уменьшению вариабельности АД, наиболее эффективными средствами являются пролонгированные БКК, которые эффективны как в отношении краткосрочной (в течение суток), так и долгосрочной (межвизитной) вариабельности АД [33]. Например, в гипотензив-

ной ветви исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), РКИ с участием 19257 пациентов в возрасте 40-79 с АГ и как минимум 3 факторами риска ССЗ (но не гиперлипидемией) [34], лечение амлодипином, к которому мог добавляться периндоприл и другие антигипертензивные препараты при недостижении целевых значений АД, сопровождалось уменьшением как краткосрочной вариабельности по данным амбулаторного мониторинга АД, так межвизитной вариабельности [35]. При этом долгосрочный положительный эффект на снижение частоты сердечно-сосудистых событий в группе амлодипина может быть обусловлен в первую очередь их влиянием на вариабельность САД [36].

В исследовании SPRINT также было показано, что БКК оказывали максимальный эффект на межвизитную вариабельность, при этом среди БКК в 95% случаев назначался именно амлодипин [37]. В российском наблюдательном исследовании АВАНГАРД (Преимущества престанса у пациентов с 1-2-й степенью Артериальной Гипертонии при переводе с неэффективной терапии саРтанами в свободных комбинациях) также отмечалось уменьшение межвизитной вариабельности АД на фоне приема фиксированной комбинации амлодипина и периндоприла [38].

Таким образом, накапливается всё больше доказательств эффективности и безопасности более интенсивного контроля АД в т.ч. у пожилых пациентов. Однако доказательств эффективности антигипертензивной терапии у очень пожилых (старше 85 лет) и у пациентов с тяжелым ССА по-прежнему недостаточно. У таких пациентов рекомендован более персонализированный подход и менее строгий контроль АД, с акцентом в т.ч. на переносимость терапии. В настоящее время на базе Российского геронтологического научно-клинического центра и Сеченовского Университета проводится рандомизированное открытое проспективное прагматическое исследование с параллельными группами ПОРОГ (Безопасность достижения Рекомендуемых целевых уровней артериального давления в Гериатрической практике) с использованием данных домашнего измерения АД и системы удаленного мониторинга (ТелеМедБот), целью которого служит проверка гипотезы, что достижение более низких рекомендуемых целевых уровней АД будет не менее безопасно по сравнению с достижением более высоких рекомендуемых целевых уровней АД у пациентов с АГ пожилого и старческого возраста¹.

Дислипидемия у пожилых пациентов

Как уже было отмечено, у пациентов пожилого и старческого возраста повышение АД часто сопровождается нарушениями липидного обмена, поэтому независимо от возраста не вызывает сомнений польза от использования гиполипидемической терапии в качестве вторичной профилактики ССО [39]. В метаанализе индивидуальных данных участников 28 РКИ, в которых изучались статины как в первичной, так и вторичной профилактике, было показано, что эффективность статинов в отношении профилактики MACE сохраняется и у лиц старше 75 лет, однако отмечается тенденция к ее снижению с возрастом [40]. Однако по данным РКИ и метаанализов, однозначное преимущество статинов в первичной профилактике ССО наблюдается только у пациентов младше 75 лет [41]. Например, в гиполипидемической ветви исследовании ASCOT (амлодипин, периндоприл, аторвастатин), в которую было включено 10305 пациентов с концентрацией общего холестерина <6,5 ммоль/л в возрасте 40-79 лет [42] было показано, что аторвастатин в дозе 10 мг/сут. снижал риск MACE в одинаковой относительной степени как у пациентов в группе ≥65 лет (n=4445, средний возраст 71 год), так и у более молодых пациентов <65 лет (n=5860, средний возраст 57 лет). Однако учитывая, что частота событий была выше у пожилых пациентов, абсолютная польза от аторвастатина была больше для пожилых пациентов по сравнению с более молодыми [43].

Исследование CARDS (The Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) с участием 2838 человек с сахарным диабетом 2 типа в возрасте 40-75 лет первичная профилактика аторвастатином 10 мг/сут. по сравнению с плацебо продемонстрировала снижение относительного риска MACE на 37% (95% ДИ: от -52 до -17, p=0,001) [44]. Несмотря на то, что снижение относительного риска в группе пациентов 65-75 лет и в группе пациентов <65 лет было сопоставимо (38% (95% ДИ: от -58 до -8, p=0,017) vs 37% (95% ДИ: от -57 до -7, p=0,019)), снижение абсолютного риска было больше среди более возрастных пациентов (3,9 vs 2,7%) и количество пациентов, которое необходимо пролечить для предотвращения одного события в течение 4 лет (NNT), было меньше в группе пациентов 65-75 лет (21 vs 33) [45]. Таким образом, эти данные свидетельствуют об увеличении пользы от терапии статинами с возрастом.

Однако доказательства эффективности статинов в качестве первичной профилактики у пациентов старше 75 лет ограничены. Так, проспективное исследование правастатина у пожилых людей с риском PROSPER (The Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) было первым и единственным на сегодняшний день специально спланированным исследованием терапии статинами в пожилом

¹ Гиляревский С. Р., Щедрина А. Ю., Ерусланова К. А. и др. Оценка безопасности достижения рекомендуемых целевых уровней артериального давления у пациентов пожилого и старческого возраста: протокол рандомизированного открытого проспективного прагматического исследования ПОРОГ (Безопасность достижения рекомендуемых целевых уровней артериального давления в Гериатрической практике). Артериальная гипертензия. 2025; статья в печати.

Отличия пациентов старше 75 лет от пациентов 60-74 лет, которые могут приводить к снижению эффективности терапии статинами [52]

| |
|---|
| Ожидаемая продолжительность жизни меньше. Возможная польза от первичной профилактики статинами ожидается через 3-5 лет. Возрастные изменения метаболизма/состава тела |
| Биологический возраст не совпадает с хронологическим (гетерогенность скорости старения и утраты физического и функционального статуса) |
| Ослабление и появление обратной взаимосвязи уровня холестерина липопротеинов низкой плотности с риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов |
| Конкурирующие (несердечно-сосудистые) причины смерти нивелируют потенциальную пользу липидснижающей терапии |
| Множественные хронические и сопутствующие заболевания, гериатрические синдромы |
| Полипругмазия и повышение риска лекарственных взаимодействий |
| Когнитивное снижение/когнитивные расстройства/деменция |
| Старческая астения: повышение риска утраты автономности, нежелательных эффектов лекарственной терапии |
| Возрастное снижение функции почек |
| Возрастное изменение фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств |
| Возрастные изменения скелетной мускулатуры |
| Возрастные изменения метаболизма/состава тела |

возрасте. В исследовании приняли участие 5804 человека в возрасте 70-82 лет как с имеющимися ССЗ, так и высоких риском их развития, которые были рандомизированы в группу правастатина 40 мг или плацебо. Прием правастатина сопровождался снижением риска комбинированной конечной точки, состоящей из смерти от ССЗ, нефатального инфаркта миокарда и инсульта, на 15% (ОР =0,85, 95% ДИ: 0,74-1,97, $p=0,014$) в течение 3-летнего периода наблюдения.

Однако в субанализе в зависимости от наличия предшествующих ССЗ правастатин не оказывал статистически значимого влияния на риск первичной конечной точки в группе пожилых пациентов без ССЗ. Это может быть связано с короткой продолжительностью исследования, не исключено, что более длительное наблюдение в группе первичной профилактики могло привести к большему снижению сердечно-сосудистых событий [46].

Отдельно следует упомянуть субанализ исследования ASPREE (Aspirin in Reducing Events in the Elderly) среди 5629 пациентов ≥ 70 лет, принимающих статины на момент включения в исследование. В течение медианного периода наблюдения в 4,7 года использование статинов исходно не было связано с лучшей выживаемостью без снижения функционального статуса, которая являлась комбинированной конечной точкой, включавшей в себя смерть, деменцию и персистирующее снижение функционального статуса или госпитализацию в учреждения сестринского ухода (ОР =0,92; 95% ДИ: 0,83-1,03; $p=0,17$), смерти от всех причин (ОР =0,87; 95% ДИ: 0,75-1,01, $p=0,07$), деменции (ОР =1,14; 95% ДИ: 0,94-1,39, $p=0,18$), но сопровождалось значимым снижением риска персистирующего снижения функционального статуса (ОР =0,75; 95% ДИ: 0,58-0,96, $p=0,02$), МАСЕ

(ОР =0,68; 95% ДИ: 0,57-0,82, $p<0,001$) и смерти от ССЗ (ОР =0,71; 95% ДИ: 0,51-0,99, $p=0,04$) [47].

Вопросы безопасности лекарственной терапии особенно важны при принятии решения у пожилых пациентов. Ранее наблюдательное исследование выявило связь между возрастом (>65 лет) и риском рабдомиолиза при приеме статинов [48]. Однако эти данные не подтверждаются данными РКИ и мета-анализами, которые не выявляют гетерогенности нежелательных явлений статинов в зависимости от возраста [40, 49, 50]. Помимо серьезных нежелательных явлений, вопросы вызывают и мышечные симптомы, ассоциированные с приемом статинов. Среди 6717 регистра PALM (the Patient and Provider Assessment of Lipid Management) у пациентов ≥ 75 лет по сравнению с более молодыми отмечалось меньшая частота всех симптомов (41,3% vs 46,6%, $p=0,003$) и миалгий (27,3% vs 33,3%, $p<0,001$) на фоне лечения статинами [51].

Однако несмотря на это, существует ряд объективных факторов, которые позволяют предполагать, что профиль безопасности статинов у пациентов старческого возраста может быть иным, нежели у более молодых пациентов (табл. 2). В настоящее время остается неясным, повышают ли возрастные изменения структуры и функции скелетной мускулатуры их уязвимость к развитию ассоциированных с приемом статинов мышечных симптомов, каков потенциальный эффект старческой астении, коморбидности, полипругмазии, изменений фармакокинетики и фармакодинамики. Ввиду вероятности трудно распознаваемой непереносимости статинов у пациентов в возрасте 75 лет и старше с целью первичной профилактики рекомендуется рассмотреть использование статинотерапии низкой и умеренной интенсивности (например, аторвастатин в дозах 10 или 20 мг), а так-

же комбинации низких доз статина с эзетимибом для снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности на 30% от исходного [52, 53].

В настоящее время проводятся исследования, призванные ответить на все вопросы использования статинов для первичной профилактики у пожилых пациентов: к ним относится исследование STAREE (STAtin Therapy for Reducing Events in the Elderly) — двойное слепое, плацебо-контролируемое РКИ, оценивающее эффективность и безопасность аторвастатина 40 мг у пациентов 70 лет и старше. Особенностью этого исследования является то, что в качестве первичных конечных точек выбраны не только MACE, но и важная для гериатрической практики комбинированная точка выживаемости без развития деменции и персистирующего снижения функционального статуса [54].

Другим двойным слепым плацебо-контролируемым РКИ применения статинов в первичной профилактике в пожилом возрасте является работа PREVENTABLE (PRagmatic Evaluation of Events and Benefits of Lipid Lowering in Older Adults) — ещё одно исследование, в котором также оценивается эффективность и безопасность аторвастатина 40 мг по сравнению с плацебо у 20 тыс. пациентов в возрасте ≥ 75 лет без ССЗ, сниженного функционального статуса или деменции на исходном уровне. Критериями исключения являются использование статинов в течение года до включения или в течение > 5 лет. Первичной конечной точкой служит выживаемость без деменции или персистирующего снижения функционального статуса. Вторичными конечными точками являются совокупность сердечно-сосудистой смерти, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда, ХСН, острого нарушения мозгового кровообращения или коронарной реваскуляризации и совокупность легкого когнитивного нарушения или деменции [55].

Литература/References

- Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA*. 2002;287(8):1003-10. doi:10.1001/jama.287.8.1003.
- Fuchs FD, Whelton PK. High Blood Pressure and Cardiovascular Disease. *Hypertension*. 2020;75(2):285-92. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14240.
- Dalal JJ, Padmanabhan TN, Jain P, et al. Lipitension: Interplay between dyslipidemia and hypertension. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(2):240-5. doi:10.4103/22308210.93742.
- Wong ND, Lopez V, Tang S, Williams GR. Prevalence, treatment, and control of combined hypertension and hypercholesterolemia in the United States. *Am J Cardiol*. 2006;98(2):204-8. doi:10.1016/j.amjcard.2006.01.079.
- Wong ND, Lopez VA, Roberts CS, et al. Combined association of lipids and blood pressure in relation to incident cardiovascular disease in the elderly: the cardiovascular health study. *Am J Hypertens*. 2010;23(2):161-7. doi:10.1038/ajh.2009.216.
- Bernard I. Symposium on hypertension in the elderly: should we treat hypertension in the elderly? *Age and Ageing*. 1979;8(2):115-20. doi:10.1093/ageing/8.2.115.
- Amery A, Birkenhäger W, Brixko P, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet*. 1985;1(8442):1349-54.
- Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293(6555):1145-51. doi:10.1136/bmj.293.6555.1145.
- Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1991;265(24):3255-64.
- Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet*. 1991;338(8778):1281-5. doi:10.1016/0140-6736(91)92589-t.
- Gong L, Zhang W, Zhu Y, et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens*. 1996;14(10):1237-45. doi:10.1097/00004872-199610000-00013.
- Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, et al. Clinical Guidelines on Frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2025;(1):6-48. (In Russ.) Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К. и др. Клинические рекомендации "Старческая астения". *Российский журнал гериатрической медицины*. 2025;(1):6-48. doi:10.37586/2686-8636-1-2025-6-48.
- Ji L, Jazwinski SM, Kim S. Frailty and Biological Age. *Ann Geriatr Med Res*. 2021;25(3):141-9. doi:10.4235/agmr.21.0080.
- Bai G, Wang Y, Mak JKL, et al. Is Frailty Different in Younger Adults Compared to Old? Prevalence, Characteristics, and Risk Factors of Early-Life and Late-Life Frailty in Samples from Sweden and UK. *Gerontology*. 2023;69(12):1385-93. doi:10.1159/000534131.
- Vetrano DL, Palmer KM, Galluzzo L, et al. Hypertension and frailty: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8(12):e024406. doi:10.1136/bmjopen-2018-024406.

Заключение

Таким образом, данные различных исследований показывают необходимость лечения как АГ, так и дислипидемии независимо от наличия ССЗ. Однако долгожители и пациенты с ССА недостаточно представлены в клинических исследованиях, из-за чего данных о безопасности и эффективности гиполипидемической и антигипертензивной терапии, а также целевых значений АД и показателей липидного профиля недостаточно. В связи с этим рекомендован персонализированный подход к каждому пациенту, менее строгие цели лечения и осторожная титрация терапии с акцентом на ее переносимость.

Использование фиксированной комбинации амлодипина, периндоприла и аторвастатина (лекарственный препарат "Липертанс") представляется авторам одним из рациональных методов лечения пожилых пациентов с липитензией, т.к. амлодипин и периндоприл показали свою эффективность в отношении повышенной жесткости сосудистой стенки и нарушенной межвизитной вариабельности АД, которые очень распространены у пожилых пациентов, а аторвастатин даже в небольших дозах был эффективен в отношении предотвращения сердечно-сосудистых событий у пожилых людей. Регулярный приём многоцелевых политаблеток, содержащих в себе фиксированную комбинацию амлодипина, периндоприла и аторвастатина, позволяет повысить приверженность к терапии, а также обеспечить баланс между эффективностью и безопасностью лечения пожилых коморбидных пациентов с рядом гериатрических синдромов, терапия которых традиционно связана с вынужденной полипрагмазией и бесконтрольным приёмом лекарственных препаратов.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

16. Cherubini A, Del Signore S, Ouslander J, et al. Fighting against age discrimination in clinical trials. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(9):1791-6. doi:10.1111/j.1532-5415.2010.03032.x.
17. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2103-16. doi:10.1056/NEJMoa1511939.
18. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥ 75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315(24):2673-82. doi:10.1001/jama.2016.7050.
19. Liu J, Li Y, Ge J, et al. Lowering systolic blood pressure to less than 120 mm Hg versus less than 140 mm Hg in patients with high cardiovascular risk with and without diabetes or previous stroke: an open-label, blinded-outcome, randomised trial. *Lancet.* 2024;404(10449):245-55. doi:10.1016/S0140-6736(24)01028-6.
20. Zhang W, Zhang S, Deng Y, et al. Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension. *N Engl J Med.* 2021;385(14):1268-79. doi:10.1056/NEJMoa2111437.
21. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Age-stratified and blood-pressure-stratified effects of blood-pressure-lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease and death: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet.* 2021;398(10305):1053-64. doi:10.1016/S0140-6736(21)01921-8.
22. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358(18):1887-98. doi:10.1056/NEJMoa0801369.
23. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159-219. doi:10.1093/eurheartj/ehf151.
24. Nguyen TN, Harris K, Woodward M, et al. The Impact of Frailty on the Effectiveness and Safety of Intensive Glucose Control and Blood Pressure-Lowering Therapy for People With Type 2 Diabetes: Results From the ADVANCE Trial. *Diabetes Care.* 2021;44(7):1622-19. doi:10.2337/dc20-2664.
25. Warwick J, Falaschetti E, Rockwood K, et al. No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo-controlled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over. *BMC Med.* 2015;13:78. doi:10.1186/s12916-015-0328-1.
26. Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, et al. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr.* 2008;8:24. doi:10.1186/1471-2318-8-24.
27. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J.* 2024;45(38):3912-4018. doi:10.1093/eurheartj/ehae178. Erratum in: *Eur Heart J.* 2025;ehaf031. doi:10.1093/eurheartj/ehaf031.
28. O'Donoghue P, O'Halloran AM, Kenny RA, Romero-Ortuno R. Do the frail experience more adverse events from intensive blood pressure control? A 2-year prospective study in the Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *EClinicalMedicine.* 2022;45:101304. doi:10.1016/j.eclinm.2022.
29. Todd OM, Wilkinson C, Hale M, et al. Is the association between blood pressure and mortality in older adults different with frailty? A systematic review and meta-analysis. *Age Ageing.* 2019;48(5):627-35. doi:10.1093/ageing/afz072.
30. Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension Management in Older and Frail Older Patients. *Circ Res.* 2019;124(7):1045-60. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313236.
31. Bencivenga L, De Souto Barreto P, Rolland Y, et al. Blood pressure variability: A potential marker of aging. *Ageing Res Rev.* 2022;80:101677. doi:10.1016/j.arr.2022.101677.
32. Chowdhury EK, Nelson MR, Wing LMH, et al. Second Australian National Blood Pressure Study Change in Blood Pressure Variability Among Treated Elderly Hypertensive Patients and Its Association With Mortality. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(21):e012630. doi:10.1161/JAHA.119.012630.
33. Nardin C, Rattazzi M, Pauletto P. Blood Pressure Variability and Therapeutic Implications in Hypertension and Cardiovascular Diseases. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2019;26(5):353-9. doi:10.1007/s40292-019-00339-z.
34. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an anti-hypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9489):895-906. doi:10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
35. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol.* 2010;9(5):469-80. doi:10.1016/S1474-4422(10)70066-1.
36. Gupta A, Whiteley WN, Godet T, et al. Legacy benefits of blood pressure treatment on cardiovascular events are primarily mediated by improved blood pressure variability: the ASCOT trial. *Eur Heart J.* 2024;45(13):1159-69. doi:10.1093/eurheartj/ehad814.
37. Chang TI, Reboussin DM, Chertow GM, et al. Visit-to-Visit Office Blood Pressure Variability and Cardiovascular Outcomes in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *Hypertension.* 2017;70(4):751-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09788.
38. Glezer MG. Antihypertensive Effect of Switching to a Fixed Perindopril/Amlodipine Combination in Patients Ineffectively Treated by Free Sartan-Containing Combinations. Results of the AVANGARD Study. *Kardiologiya.* 2019;59(10):31-8. (In Russ.) Глезер М.Г. Антигипертензивный эффект при переводе на фиксированную комбинацию периндоприл/амлодипин при неэффективности терапии свободными комбинациями, содержащими сартаны. Результаты исследования АВАНГАРД. *Кардиология.* 2019;59(10):31-8. doi:10.18087/cardio.2019.10.n731.
39. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471.
40. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet.* 2019;393(10170):407-15. doi:10.1016/S0140-6736(18)31942-1.
41. Bao A, Karalis DG. Statin Therapy for Primary and Secondary Prevention in Older Adults. *Curr Atheroscler Rep.* 2024;27(1):11. doi:10.1007/s11883-024-01257-9.
42. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361(9364):1149-58. doi:10.1016/S0140-6736(03)12948-0.
43. Collier DJ, Poulter NR, Dahlöf B, et al. Impact of atorvastatin among older and younger patients in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm. *J Hypertens.* 2011;29(3):592-9. doi:10.1097/HJH.0b013e328342c8f7.
44. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9435):685-96. doi:10.1016/S0140-6736(04)16895-5.
45. Neil HA, DeMicco DA, Luo D, et al. Analysis of efficacy and safety in patients aged 65-75 years at randomization: Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diabetes Care.* 2006;29(11):2378-84. doi:10.2337/dc06-0872.
46. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9346):1623-30. doi:10.1016/S0140-6736(02)11600-x.
47. Zhou Z, Ofori-Asenso R, Curtis AJ, et al. Association of Statin Use With Disability-Free Survival and Cardiovascular Disease Among Healthy Older Adults. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(1):17-27. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.016.
48. Schech S, Graham D, Staffa J, et al. Risk factors for statin-associated rhabdomyolysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16(3):352-8. doi:10.1002/pds.1287.
49. Zhou Z, Albarqouni L, Curtis AJ, et al. The Safety and Tolerability of Statin Therapy in Primary Prevention in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Drugs Aging.* 2020;37(3):175-85. doi:10.1007/s40266-019-00736-y.
50. Iwera RB, Hewitt J. Myopathy in older people receiving statin therapy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(3):363-71. doi:10.1111/bcp.12687.
51. Nanna MG, Navar AM, Wang TY, et al. Statin Use and Adverse Effects Among Adults >75 Years of Age: Insights From the Patient and Provider Assessment of Lipid Management (PALM) Registry. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(10):e008546. doi:10.1161/JAHA.118.008546.
52. Kotovskaya YV, Tkacheva ON, Sergienko IV. Lipid-Lowering Therapy for Primary Cardiovascular Prevention in Older Adults. Consensus Statement of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians, National Society on Atherosclerosis, Russian Society of Cardiology, Association of Clinical Pharmacologists. *Kardiologiya.* 2020;60(6):119-32. (In Russ.) Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Сергиенко И.В. Липидснижающая терапия для первичной профилактики у пациентов 75 лет и старше. Консенсус экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Национального общества по изучению атеросклероза, Российского кардиологического общества, Ассоциации клинических фармакологов. *Кардиология.* 2020;60(6):119-32. doi:10.18087/cardio.2020.6.n1037.
53. Horodinschi RN, Stanescu AMA, Bratu OG, et al. Treatment with Statins in Elderly Patients. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(11):721. doi:10.3390/medicina55110721.
54. Zoungas S, Curtis A, Spark S, et al. Statins for extension of disability-free survival and primary prevention of cardiovascular events among older people: protocol for a randomised controlled trial in primary care (STAREE trial). *BMJ Open.* 2023;13(4):e069915. doi:10.1136/bmjopen-2022-069915.
55. Joseph J, Pawjeski NM, Dolor RJ, et al. Pragmatic evaluation of events and benefits of lipid lowering in older adults (PREVENTABLE): Trial design and rationale. *J Am Geriatr Soc.* 2023;71(6):1701-13. doi:10.1111/jgs.18312.

Кардиоренальные взаимосвязи у лиц с различными нозологическими формами кардиомиопатий

Медведев И. В., Вардугина Н. Г., Маркина Н. В., Кузин А. И., Резвушкина Е. А.

Цель. Выявить кардиоренальные взаимосвязи и их особенности у лиц с различными нозологическими формами кардиомиопатий (КМП).

Материал и методы. Проведён анализ 267 пациентов с КМП, из них мужчин было 204 (76,4%) человека. В перечень КМП вошли дилатационная КМП (ДКМП), гипертрофическая КМП (ГКМП), алкогольная (АКМП), ишемическая КМП (ИКМП) и воспалительная КМП (ВКМП). Оценивались взаимосвязи скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с формами КМП и параметрами эхокардиографии (ЭхоКГ): фракция выброса (ФВ), конечный систолический и конечный диастолический размер левого желудочка (КСР и КДР), толщина стенок левого желудочка (ТСЛЖ), правый желудочек (ПЖ), левое и правое предсердия.

Результаты. Среди лиц с КМП найдено значимое снижение СКФ при ДКМП, ИКМП и ГКМП. У мужчин имелась положительная связь СКФ с ФВ и отрицательная связь СКФ с КСР при ДКМП ($r=0,317$, $p=0,012$ и $r=-0,269$, $p=0,036$) и при ИКМП ($r=0,359$, $p=0,017$ и $r=-0,660$, $p=0,007$). У женщин взаимосвязей СКФ с ФВ не получено. У женщин с ДКМП выявлена сильная положительная связь СКФ с ТСЛЖ ($r=0,894$, $p=0,041$). При ИКМП у женщин найдена отрицательная связь СКФ с ПЖ ($r=-0,650$, $p=0,003$) и КСР ($r=-0,829$, $p=0,042$). У женщин с ДКМП и ИКМП в регрессионные уравнения с зависимой переменной СКФ вошёл только параметр ПЖ, тогда как у мужчин — все параметры ЭхоКГ. В общей группе ГКМП была отрицательная корреляция СКФ с ТСЛЖ ($r=-0,571$, $p=0,021$). В группе ВКМП отрицательная взаимосвязь СКФ с КДР зарегистрирована у молодых мужчин ($r=-0,520$, $p=0,027$) и у молодых женщин ($r=-0,750$, $p=0,05$).

Заключение. У лиц с ДКМП, ИКМП и ГКМП наблюдается снижение СКФ в сравнении с АКМП и ВКМП в соответствующем возрасте. У мужчин с ДКМП и ИКМП регистрируется положительная корреляция СКФ с ФВ, а у женщин с ИКМП — отрицательная связь СКФ с ПЖ. Следовательно, гендерные особенности взаимосвязей СКФ с параметрами ЭхоКГ у мужчин и женщин отражают ту или иную адаптивную модель перестройки сердечно-сосудистой системы при КМП. Ремоделирование миокарда левого желудочка при КМП в виде утолщения или истончения ассоциируется со снижением СКФ как у мужчин, так и у женщин.

Ключевые слова: кардиомиопатии, скорость клубочковой фильтрации, эхокардиография.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, Россия.

Медведев И. В. — врач-кардиолог, соискатель кафедры клинической фармакологии и терапии ИДПО, ORCID: 0000-0002-1568-9993, Вардугина Н. Г.* — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии, ORCID: 0000-0003-4526-8652, Маркина Н. В. — к.т.н., доцент, зав. кафедрой математики, медицинской информатики, информатики и статистики, физики, ORCID: 0000-0001-5129-1651, Кузин А. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ИДПО, ORCID: 0000-0003-0962-8980, Резвушкина Е. А. — врач-кардиолог, лаборант кафедры клинической фармакологии и терапии ИДПО, ORCID: 0009-0000-1276-1796.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
centrproff@yandex.ru

АКМП — алкогольная кардиомиопатия, ВКМП — воспалительная кардиомиопатия, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИКМП — ишемическая кардиомиопатия, КДР — конечный диастолический размер левого желудочка, КМП — кардиомиопатия, КСР — конечный систолический размер левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МКБ — Международная классификация болезней, ТСЛЖ — средняя толщина стенок левого желудочка, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 22.05.2024

Рецензия получена 11.12.2024

Принята к публикации 12.03.2025



Для цитирования: Медведев И. В., Вардугина Н. Г., Маркина Н. В., Кузин А. И., Резвушкина Е. А. Кардиоренальные взаимосвязи у лиц с различными нозологическими формами кардиомиопатий. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(4):5962. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5962. EDN OJUAKA

Cardiorenal relationships in individuals with various cardiomyopathies

Medvedenko I. V., Vardugina N. G., Markina N. V., Kuzin A. I., Rezvushkina E. A.

Aim. To identify cardiorenal relationships and related characteristics in individuals with various cardiomyopathies.

Material and methods. An analysis of 267 patients with cardiomyopathy (CMP) was conducted, of which 204 (76,4%) were men. There were dilated CMP (DCM), hypertrophic CMP (HCM), alcoholic (ACM), ischemic CMP (ICM) and inflammatory CMP (InCM). We assessed the relationships between glomerular filtration rate (GFR) and CMP forms and following echocardiography parameters: ejection fraction (EF), left ventricular (LV) end-systolic (ESD) and end-diastolic dimensions (EDD), left ventricular wall thickness (LWWT), right ventricle (RV), left and right atria.

Results. Among individuals with CMP, a significant decrease in GFR was found in DCM, ICM, and HCM. In men, there was a positive relationship between GFR and EF and a negative relationship between GFR and ESD in DCM ($r=0,317$, $p=0,012$ and $r=-0,269$, $p=0,036$) and ICM ($r=0,359$, $p=0,017$ and $r=-0,660$, $p=0,007$). In women, no relationships between GFR and EF were found. In women with DCM, a strong positive relationship between GFR and LWWT ($r=0,894$, $p=0,041$) was

found. In women with ICM, a negative relationship between GFR and RV ($r=-0,650$, $p=0,003$) and ESD ($r=-0,829$, $p=0,042$) was found. In women with DCM and ICM, only the RV parameter was included in the regression equations with the dependent variable GFR, while in men, all echocardiography parameters were included. In the general HCM group, there was a negative correlation between GFR and LWWT ($r=-0,571$, $p=0,021$). In the HCM group, a negative relationship between GFR and EDD was recorded in young men ($r=-0,520$, $p=0,027$) and in young women ($r=-0,750$, $p=0,05$).

Conclusion. In individuals with DCM, ICM, and HCM, a decrease in GFR is observed compared to ACM and InCM at the corresponding age. In men with DCM and ICM, a positive correlation of GFR with EF is recorded, and in women with ICM, a negative relationship of GFR with RV. Therefore, sex-specific relationships between GFR and echocardiography parameters in men and women reflect one or another adaptive model of cardiovascular remodeling in CMP. Left ventricular remodeling in CMP with thickening or thinning is associated with a decrease in GFR in both men and women.

Keywords: cardiomyopathy, glomerular filtration rate, echocardiography.

Relationships and Activities: none.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

Medvedenko I.V. ORCID: 0000-0002-1568-9993, Vardugina N.G.* ORCID: 0000-0003-4526-8652, Markina N.V. ORCID: 0000-0001-5129-1651, Kuzin A.I. ORCID: 0000-0003-0962-8980, Rezvushkina E.A. ORCID: 0009-0000-1276-1796.

*Corresponding author:
centrproff@yandex.ru

Received: 22.05.2024 **Revision Received:** 11.12.2024 **Accepted:** 12.03.2025

For citation: Medvedenko I.V., Vardugina N.G., Markina N.V., Kuzin A.I., Rezvushkina E.A. Cardiorenal relationships in individuals with various cardiomyopathies. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(4):5962. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5962. EDN OJUAKA

Ключевые моменты

- Поражение миокарда при кардиомиопатиях взаимосвязано с низкой функциональной активностью почек в виде низкой скорости клубочковой фильтрации (СКФ).
- Величина СКФ тесно коррелирует с сократительной функцией миокарда левого желудочка у мужчин с дилатационной и ишемической кардиомиопатией, а у женщин при ишемической кардиомиопатии связана с размером правого желудочка.
- Выявлены разнонаправленные типы ремоделирования миокарда при кардиомиопатиях у мужчин и женщин на фоне низкой СКФ.

Актуальность изучения патогенетических взаимосвязей между заболеваниями сердечно-сосудистой системы и функциональным состоянием почек чрезвычайно высока. Во многих эпидемиологических и клинических исследованиях [1-3] показано, что развитие кардиоренального синдрома негативно влияет на исход заболеваний сердца и почек. Механизм такого взаимовлияния сложный и включает в себя гемодинамическую перегрузку левого желудочка (ЛЖ), негативное воздействие на миокард метаболических факторов, индуцированных низкой функциональной активностью почек, нарушение ионного гомеостаза и генетические причины [4, 5]. Как следствие этого, у лиц с хронической болезнью почек развивается кардиомиопатия (КМП) в виде метаболического ремоделирования миокарда с формированием глубокого фиброза, гипертрофии миокарда ЛЖ с систолической и диастолической дисфункцией [6-8]. В этом аспекте изучение взаимосвязей сердечной деятельности с функцией почек при других КМП, не связанных напрямую с хронической болезнью почек, представляет большой научный и клинический интерес. Настоящее исследование построено на ретроспективном анализе клиничко-лабораторных и инструментальных данных пациентов, выписанных из клиники с диагнозом КМП согласно международной классификации болезней (МКБ) X пересмотра.

Key messages

- Myocardial damage in cardiomyopathy is associated with reduced glomerular filtration rate (GFR).
- The GFR value closely correlates with the left ventricular contractility in men with dilated and ischemic cardiomyopathy, and in women with ischemic cardiomyopathy it is associated with right ventricular size.
- Different types of myocardial remodeling in cardiomyopathy in men and women with reduced GFR were revealed.

Цель: выявить кардиоренальные взаимосвязи и их особенности у лиц с различными нозологическими формами КМП.

Материал и методы

Изучены медицинские карты мужчин и женщин с КМП, госпитализированных в клинику за 2018-2021гг. Выявлено всего 678 человек с диагнозом КМП. Из них 411 человек имели КМП смешанного генеза по МКБ X (I42.7-42.9; I43.0-1,2,8), которые не были включены в статистический анализ. Остальные нозологические формы КМП (n=267) были классифицированы по рубрикам МКБ X пересмотра на 5 форм КМП: дилатационная КМП (ДКМП) (I42.0); гипертрофическая КМП (ГКМП) (I42.1; I42.2); алкогольная КМП (АКМП) (I42.6); ишемическая КМП (ИКМП) (I25.5); воспалительная КМП (ВКМП) (I40.0; I40.1; I51.4). Возрастной диапазон пациентов с КМП был от 21 до 80 лет. Учитывая влияние возраста на большинство исследуемых показателей, было сформировано 5 возрастных групп: 1 группа (20-39 лет), 2 группа (40-49 лет), 3 группа (50-59 лет), 4 группа (60-69 лет) и 5 группа (70-80 лет). По данным протокола эхокардиографии (ЭхоКГ) оценивались следующие параметры: фракция выброса (ФВ, %) ЛЖ, поперечный размер правого желудочка (ПЖ), см, конечный диастолический размер (КДР), см и конечный систолический размер (КСР), см ЛЖ, произведение поперечного и продольного размеров левого (ЛП), см² и правого

Таблица 1

Половозрастная характеристика пациентов с различными формами КМП

| Формы КМП | ДКМП | ГКМП | АКМП | ВКМП | ИКМП | Всего |
|-----------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Мужчины | | | | | | |
| n (%) | 66 (32,4) | 9 (4,4) | 35 (17,2) | 43 (21,0) | 51 (25,0) | 204 (100,0) |
| Возраст (лет), Me [min-max] | 54,0 [26-80] | 63,0 [41-71] | 54,0 [31-78] | 41,0 [21-70] | 67,0 [31-80] | 55,0 [21-80] |
| Женщины | | | | | | |
| n (%) | 9 (14,3) | 9 (14,3) | 2 (3,2) | 22 (34,9) | 21 (33,3) | 63 (100,0) |
| Возраст (лет), Me [min-max] | 57,0 [48-73] | 58,0 [37-77] | 52,5 [43-62] | 51,5 [32-72] | 71,0 [32-80] | 62,0 [32-80] |
| Всего | | | | | | |
| n (%) | 75 (28,1) | 18 (6,7) | 37 (13,9) | 65 (24,3) | 72 (27,0) | 267 (100,0) |
| Возраст (лет), Me [min-max] | 55,0 [26-80] | 62,0 [37-77] | 54,0 [31-78] | 44,0 [21-72] | 68,0 [31-80] | 57,0 [21-80] |

Сокращения: АКМП — алкогольная кардиомиопатия, ВКМП — воспалительная кардиомиопатия, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИКМП — ишемическая кардиомиопатия, КМП — кардиомиопатия.

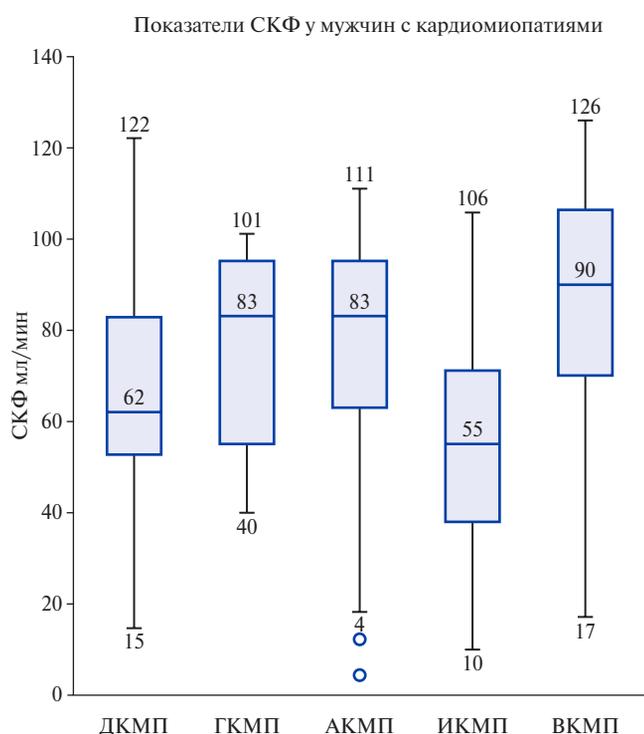


Рис. 1. Показатели СКФ у мужчин с КМП.

Сокращения: АКМП — алкогольная кардиомиопатия, ВКМП — воспалительная кардиомиопатия, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИКМП — ишемическая кардиомиопатия, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

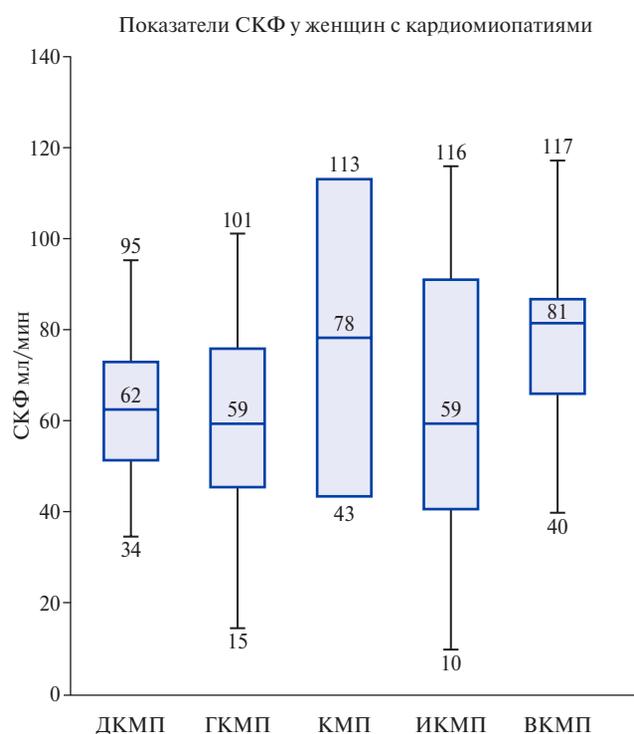


Рис. 2. Показатели СКФ у женщин с КМП.

Сокращения: АКМП — алкогольная кардиомиопатия, ВКМП — воспалительная кардиомиопатия, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИКМП — ишемическая кардиомиопатия, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

(ПП) предсердий, см², средняя толщина стенок ЛЖ в виде произведения 0,5 на сумму толщины межжелудочковой перегородки и толщины задней стенки миокарда ЛЖ (ТСЛЖ), см. Функциональное состояние почек определялось по скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в мл/мин/1,73 м² по формуле СКД-ЕРІ на основе уровня креатинина крови, возраста, веса и роста пациента.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы SPSS Statistics 26. Количественные данные представлены в виде Me

[min-max], где Me — медиана (50-й процентиль), min-max — минимум и максимум диапазона. При графическом представлении данных использовалась коробчатая диаграмма. Для выявления различий между независимыми группами применялся непараметрический дисперсионный анализ с использованием критерия Краскела-Уоллиса, парные сравнения осуществлялись с помощью критерия Манна-Уитни. Достоверными считались различия при p<0,05. Оценка тесноты связи между зависимой переменной (СКФ) и независимыми параметрами ЭхоКГ про-

Таблица 2

Величина СКФ в возрастных группах у мужчин и женщин с КМП

| Мужчины | | | | | | | |
|-------------------|-----------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| Возрастные группы | Формы КМП | ДКМП (n=66) | ГКМП (n=9) | АКМП (n=35) | ВКМП (n=43) | ИКМП (n=51) | Всего (n=204) |
| 1 группа (n) СКФ | | n=8 | n=0 | n=3 | n=19 | n=1 | n=12 |
| Me [min-max] | | 89,5 [55-122] | | 74,0* [49-91] | 101,0* [60-126] | 62,0 [62-62] | 82,0 [49-122] |
| 2 группа (n) СКФ | | n=17 | n=3 | n=11 | n=9 | n=4 | n=35 |
| Me [min-max] | | 71,0* [30-111] | 98,0 [40-101] | 89 [52-108] | 105,0* [59-108] | 87 [48-106] | 78,0 [30-111] |
| 3 группа (n) СКФ | | n=26 | n=0 | n=9 | n=7 | n=9 | n=44 |
| Me [min-max] | | 58,5* [15-97] | | 72,0 [4-111] | 83,0* [49-102] | 59,0 [25-94] | 60,6 [4-111] |
| 4 группа (n) СКФ | | n=9 | n=5 | n=10 | n=7 | n=22 | n=46 |
| Me [min-max] | | 70,0* [46-92] | 83,0* [55-92] | 90,0* [12-105] | 64,0* [17-78] | 55,0* [10-93] | 64,0 [10-105] |
| 5 группа (n) СКФ | | n=6 | n=1 | n=2 | n=1 | n=15 | n=24 |
| Me [min-max] | | 50,0 [43-67] | 55,0 [55-55] | 75,5 [64-87] | 52,0 | 40,0 [23-73] | 50,3 [23-87] |
| Все мужчины СКФ | | n=66 | n=9 | n=35 | n=43 | n=51 | n=204 |
| Me [min-max] | | 62,0* [15-122] | 83,0* [40-101] | 83,0* [4-111] | 90,0* [17-126] | 55,0* [10-106] | 65,4 [4-122] |
| Женщины | | | | | | | |
| Возрастные группы | Формы КМП | ДКМП (n=9) | ГКМП (n=9) | АКМП (n=2) | ВКМП (n=22) | ИКМП (n=21) | Всего (n=63) |
| 1 группа (n) СКФ | | n=0 | n=1 | n=0 | n=7 | n=1 | n=2 |
| Me [min-max] | | | 101,0 [101-101] | | 94,0 [77-117] | 116,0 [116-116] | 108,5 [101-116] |
| 2 группа (n) СКФ | | n=1 | n=1 | n=1 | n=3 | n=1 | n=4 |
| Me [min-max] | | 48,0 [48-48] | 59,0 [59-59] | 113,0 [113-113] | 86,0 [85-88] | 90,0 [90-90] | 77,5 [48-113] |
| 3 группа (n) СКФ | | n=5 | n=3 | n=0 | n=5 | n=0 | n=8 |
| Me [min-max] | | 62,0 [54-95] | 59,0* [50-63] | | 78,0* [66-83] | | 64,0 [50-95] |
| 4 группа (n) СКФ | | n=2 | n=1 | n=1 | n=5 | n=7 | n=11 |
| Me [min-max] | | 69,0 [62-76] | 61,0 [61-61] | 43,0 [43-43] | 64,0 [40-81] | 52,0 [10-98] | 60,0 [11-10] |
| 5 группа (n) СКФ | | n=1 | n=3 | n=0 | n=2 | n=12 | n=16 |
| Me [min-max] | | 34,0 [34-34] | 40,0 [15-88] | | 54,5 [46-63] | 56,0 [16-93] | 53,0 [15-93] |
| Все женщины СКФ | | n=9 | n=9 | n=2 | n=22 | n=21 | n=63 |
| Me [min-max] | | 62,0* [34-95] | 59,0* [15-101] | 78,0 [43-113] | 81,0* [40-117] | 59,0 [10-116] | 62,1 [10-116] |
| Всего (n) СКФ | | n=75 | n=18 | n=37 | n=65 | n=72 | n=267 |
| Me [min-max] | | 62,0* [15-122] | 62,0* [15-101] | 83,0* [4-113] | 84,0* [17-126] | 55,0* [10-116] | 64,7 [4-122] |

Примечание: * — достоверность различий СКФ в одной и той же возрастной группе при разных формах КМП.

Сокращения: АКМП — алкогольная кардиомиопатия, ВКМП — воспалительная кардиомиопатия, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИКМП — ишемическая кардиомиопатия, КМП — кардиомиопатия, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

водилась по критерию Спирмена. Для прогнозирования значения зависимой переменной применялся метод множественной линейной регрессии с пошаговым введением предикторов.

Результаты

Среди лиц с КМП (n=267) мужчин было больше, чем женщин — 204 (76,4%) мужчины и 63 (23,6%) (p<0,05) женщины, которые были старше мужчин (p=0,017). В каждой отдельной форме КМП различий в возрасте между мужчинами и женщинами не было, кроме ВКМП, где мужчины были моложе женщин (p=0,05). Средний возраст в группах КМП отличался только при сравнении лиц ВКМП — 44,0 [21-72] года с ИКМП 68,0 [31-80] лет (p=0,01) (табл. 1).

Сравнительный анализ средней величины СКФ между мужчинами (n=204) и женщинами (n=63) не

выявил значимых различий: 65,4 [4-122] мл/мин/1,73 м² и 62,1 [10-116] мл/мин/1,73 м² (p>0,05). Но среднее значение СКФ в группах разных форм КМП значительно отличалось (p<0,05). Так, величина СКФ имела самые низкие показатели при ДКМП (p<0,012), ГКМП (p<0,026) и ИКМП (p<0,025) в сравнении с лицами с ВКМП и АКМП во всей когорте пациентов (n=267).

У мужчин с разными формами КМП (n=204) средняя величина СКФ отличалась по критерию Краскела-Уоллиса на уровне p<0,001. Самые низкие величины СКФ у мужчин регистрировались при ИКМП и ДКМП в сравнении с АКМП и ВКМП (p<0,01) (рис. 1).

В общей группе женщин (n=63) снижение СКФ было значимым по критерию Манна-Уитни при ДКМП и ГКМП в сравнении с ВКМП (p<0,02) (рис. 2).

Таблица 3

Параметры ЭхоКГ при различных формах КМП

| Мужчины | | | | | | | |
|-------------------------------------|-----------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|----------|
| Параметры ЭхоКГ | Формы КМП | ДКМП (n=66) | ГКМП (n=9) | АКМП (n=35) | ВКМП (n=43) | ИКМП (n=51) | p* |
| ПЖ (см), Me [min-max] | | 4,2 [2,7-6,7] | 3,1 [2,3-3,6] | 3,5 [2,7-5,9] | 3,3 [2,5-5,2] | 4,0 [2,8-5,0] | p<0,0001 |
| ФВ (%), Me [min-max] | | 32,7 [18,0-55,0] | 60,0 [40,0-66,0] | 52,0 [18,0-74,0] | 61,0 [16,0-69,0] | 41,0 [19,0-65,0] | p<0,0001 |
| КДР (см), Me [min-max] | | 6,8 [4,9-8,7] | 5,0 [4,2-6,6] | 5,9 [3,5-9,0] | 5,2 [3,3-7,5] | 6,1 [4,4-9,0] | p<0,0001 |
| КСР (см), Me [min-max] | | 5,4 [4,0-7,4] | 3,2 [2,6-5,2] | 4,3 [2,5-7,0] | 3,5 [2,3-6,9] | 5,0 [3,0-8,0] | p<0,0001 |
| ЛП (см ²), Me [min-max] | | 33,3 [19,2-72,0] | 23,3 [17,1-36,1] | 25,6 [14,7-42,6] | 18,1 [12,4-34,1] | 28,4 [18,7-56,0] | p<0,0001 |
| ПП (см ²), Me [min-max] | | 28,1 [16,1-48,3] | 17,4 [15,1-22,5] | 22,9 [11,7-52,4] | 16,3 [9,6-34,5] | 25,0 [15,6-63,0] | p<0,0001 |
| ТСЛЖ (см), Me [min-max] | | 0,90 [0,60-1,2] | 1,35 [1,1-1,5] | 1,02 [0,75-1,9] | 0,85 [0,65-1,2] | 1,00 [0,68-1,8] | p<0,0001 |
| Женщины | | | | | | | |
| Параметры ЭхоКГ | Формы КМП | ДКМП (n=9) | ГКМП (n=9) | АКМП (n=2) | ВКМП (n=22) | ИКМП (n=21) | p* |
| ПЖ (см), Me [min-max] | | 3,4 [2,3-5,3] | 3,2 [1,8-4,3] | 2,8 [2,5-3,1] | 3,1 [2,0-4,5] | 3,6 [2,4-4,8] | p=0,181 |
| ФВ (%), Me [min-max] | | 31,0 [18-35] | 63,0 [58,0-76,0] | 57,5 [53,0-62,0] | 59,5 [20,0-78,0] | 56 [34,0-72,0] | p=0,003 |
| КДР (см), Me [min-max] | | 6,2 [5,7-7,7] | 5,0 [3,1-5,9] | 4,4 [4,4-4,5] | 4,9 [3,0-6,7] | 5,3 [4,0-6,8] | p=0,008 |
| КСР (см), Me [min-max] | | 5,3 [4,8-6,5] | 3,5 [2,5-5,2] | 3,0 [3,0-3,0] | 3,1 [2,5-5,8] | 3,5 [2,5-5,1] | p=0,011 |
| ЛП (см ²), Me [min-max] | | 25,0 [15,7-35,3] | 28,0 [19,5-35,8] | 15,4 [14,4-16,5] | 18,4 [12,1-31,9] | 23,9 [15,1-44,0] | p=0,047 |
| ПП (см ²), Me [min-max] | | 21,5 [10,9-42,7] | 18,8 [11,0-32,3] | 11,7 [11,1-12,4] | 14,9 [8,5-26,1] | 20,0 [11,7-42,4] | p=0,003 |
| ТСЛЖ (см), Me [min-max] | | 0,75 [0,6-1,0] | 1,50 [1,3-1,9] | 0,86 [0,75-0,98] | 0,80 [0,60-1,4] | 0,90 [0,70-1,2] | p=0,001 |

Примечание: * — достоверность различий по показателю ЭхоКГ при разных формах КМП.

Сокращения: АКМП — алкогольная кардиомиопатия, ВКМП — воспалительная кардиомиопатия, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИКМП — ишемическая кардиомиопатия, КДР — конечный диастолический размер левого желудочка, КМП — кардиомиопатия, КСР — конечный систолический размер левого желудочка, ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, ПЖ — правый желудочек, ТСЛЖ — средняя толщина стенок левого желудочка, ФВ — фракция выброса левого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиография.

Сравнение СКФ у мужчин в возрастных группах показало, что у молодых в 1 возрастной группе имеется снижение СКФ при АКМП в сравнении с группой ВКМП (p=0,05). Во 2 возрастной группе мужчин наблюдалась самая низкая СКФ при ДКМП в сравнении с ВКМП (p=0,016). В 4 возрастной группе мужчин самая низкая величина СКФ была при ИКМП в сравнении с АКМП (p=0,006), а в 5 возрастной группе различий по величине СКФ при разных формах КМП не получено (табл. 2).

Среди женщин только в 3 возрастной группе зарегистрировано явное снижение СКФ при ГКМП в сравнении с группой ВКМП (p=0,036).

Структурно-функциональные изменения сердца при КМП оценивались на основе параметров ЭхоКГ. Сравнение средних значений ФВ, ПЖ, КДР, КСР, ЛП, ПП, ТСЛЖ по U-тесту Манна-Уитни в двух независимых выборках по половому признаку показало их значимое различие между мужчинами (n=204) и женщинами (n=63). Размеры камер сердца — КДР, КСР, ПЖ, ЛП и ПП были явно больше у мужчин в сравнении с женщинами (p<0,0001). Мужчины с ДКМП отличались от женщин с ДКМП большими размерами ПЖ (p=0,005), ЛП (p=0,011) и ПП (p=0,014). У мужчин с ИКМП была более низкой ФВ в сравнении с женщинами с ИКМП (p=0,001), а параметр ТСЛЖ при ГКМП был меньше, чем у женщин с ГКМП (p=0,028). Значимые различия пара-

метров ЭхоКГ между отдельными формами КМП зарегистрированы как среди мужчин (n=204), так и среди женщин (n=63) (p<0,05) (табл. 3).

Среди мужчин лица с ДКМП (n=66) отличались от других форм КМП самой низкой ФВ (p<0,05), большими размерами камер сердца (ПЖ, КДР, КСР, ЛП и ПП) (p<0,05) и истончением стенки миокарда ЛЖ (ТСЛЖ) (p<0,05). Оценка тесноты связи между зависимой переменной (СКФ) и независимыми предикторами (параметрами ЭхоКГ) показала, что среди мужчин с ДКМП (n=66) была слабая положительная связь СКФ с ФВ (r=0,317, p=0,012) и отрицательная связь с КСР (r=-0,269, p=0,036), а также найдена слабая отрицательная связь СКФ с предсердиями: с ЛП (r=-0,309, p=0,017) и с ПП (r=-0,358, p=0,005). Среди женщин с ДКМП (n=9), как и у мужчин с ДКМП, имелись самые большие размеры камер сердца (p<0,05) и низкая ФВ (p<0,05) в сравнении с другими формами КМП, за исключением размера ПЖ (p>0,05). У женщин с ДКМП в 3 возрастной группе (n=5) выявлена сильная положительная связь СКФ с ТСЛЖ (r=0,894, p=0,041).

При ИКМП у мужчин (n=51) размеры камер сердца и показатель ФВ не имели явных различий с ДКМП (p>0,05), но значимо отличались от других форм КМП (p<0,05). У мужчин с ИКМП имелась положительная связь СКФ с ФВ (r=0,359, p=0,017) и отрицательная связь СКФ с КДР (r=-0,597, p=0,019)

и КСР ($r=-0,660$, $p=0,007$), но в отличие от ДКМП не было явной взаимосвязи СКФ с предсердиями. При ИКМП у женщин ($n=21$) наблюдалось значимое увеличение ПП в сравнении с группой ВКМП ($p=0,003$) и была умеренная отрицательная связь СКФ с ПЖ ($r=-0,650$, $p=0,003$). При ИКМП у женщин 4 возрастной группы ($n=7$) получена сильная отрицательная корреляция СКФ с КСР ($r=-0,829$, $p=0,042$) и сильная положительная связь СКФ с ПП ($r=0,943$, $p=0,005$). В 5 возрастной группе женщин с ИКМП ($n=12$) выявлена сильная отрицательная связь с правыми отделами сердца — СКФ с ПЖ ($r=-0,836$, $p=0,042$) и ПП ($r=-0,600$, $p=0,05$).

При проведении множественной линейной регрессии с зависимой переменной СКФ и независимыми предикторами (возраст, ФВ, ПЖ, КДР, КСР, ЛП, ПП, ТСЛЖ) получены значимые регрессионные уравнения для ДКМП и ИКМП, подтверждающие тесную взаимосвязь СКФ не только с возрастом, но и с различными параметрами ЭхоКГ. Так, у мужчин с ДКМП ($n=66$) регрессионное уравнение включало все параметры ЭхоКГ:

$$\text{СКФ} = 100,8907 - 0,6422 * \text{возраст} - 1,5992 * \text{ЛП} - 2,9995 * \text{ПП} + 1,5798 * \text{ПЖ} + 0,7239 * \text{ФВ} - 0,4333 * \text{КДР} + 1,1584 * \text{КСР} - 5,7129 * \text{ТСЛЖ}, \\ R^2 = 0,509 \quad (p = 0,05).$$

У женщин с ДКМП и ИКМП в регрессионные уравнения вошёл только параметр ПЖ:

- при ДКМП — $\text{СКФ} = 3,477 + 17,098 * \text{ПЖ}$, $R^2 = 0,687$ ($p = 0,011$);
- при ИКМП — $\text{СКФ} = 158,386 - 27,072 * \text{ПЖ}$, $R^2 = 0,306$ ($p = 0,017$).

При ГКМП мужчины и женщины имели большую величину ТСЛЖ, что отличало их от всех форм КМП ($p < 0,05$). В общей группе ГКМП ($n=18$) зарегистрирована умеренная отрицательная связь СКФ с ТСЛЖ ($r=-0,571$, $p=0,021$), но отдельно среди мужчин и среди женщин этого не было.

При ВКМП у мужчин ($n=19$) в 1 возрастной группе найдена умеренная отрицательная связь СКФ с КДР ($r=-0,520$, $p=0,027$), СКФ с ПЖ ($r=-0,529$, $p=0,024$) и СКФ с ЛП ($r=-0,554$, $p=0,017$), а у женщин с ВКМП ($n=7$) в 1 возрастной группе получена сильная отрицательная корреляция СКФ с КДР ($r=-0,750$, $p=0,05$). В регрессионное уравнение для всей группы ВКМП ($n=65$) вошли возраст и КДР:

$$\text{СКФ} = 171,237 - 1,263 * \text{возраст} - 5,523 * \text{КДР}, \\ R^2 = 0,544 \quad (p = 0,000).$$

При АКМП в общей группе и отдельно среди мужчин и среди женщин явных взаимосвязей СКФ с параметрами ЭхоКГ не получено.

Обсуждение

Результаты данного исследования показали взаимосвязь степени снижения СКФ с нозологической формой КМП у мужчин и женщин в соответствующем

возрасте. Наиболее значимое снижение СКФ найдено у мужчин с ДКМП, ИКМП и у молодых мужчин с АКМП. У женщин самая низкая СКФ была при ДКМП, ГКМП, ИКМП и у молодых женщин с ВКМП. Основываясь на высокой информативности ЭхоКГ в выявлении изменений морфофункциональной структуры миокарда [9-11], найденные связи СКФ с параметрами ЭхоКГ позволяют сделать вывод об участии почек в формировании ремоделирования миокарда при КМП. В литературных источниках [12-15] доказана взаимосвязь СКФ с объёмом ЛП, с ФВ ЛЖ и дисфункцией миокарда. В нашей работе выявлены отрицательная связь СКФ с утолщением стенок миокарда ЛЖ при ГКМП и положительная связь СКФ с истончением стенок при ДКМП у женщин. Это позволяет сделать вывод о том, что любое ремоделирование миокарда при КМП как концентрическое, так и эксцентрическое сопровождается снижением величины СКФ. Выявленные гендерные различия во взаимосвязях СКФ с параметрами ЭхоКГ в виде преобладания у мужчин корреляции СКФ с ФВ, а у женщин связи СКФ с правыми отделами сердца указывает на формирование разных адаптивных моделей перестройки сердечно-сосудистой системы при КМП. Патогенетические механизмы такой гендерной реакции сердца и почек требуют дальнейшего изучения.

Таким образом, низкая СКФ при отдельных формах КМП и корреляция СКФ с их параметрами ЭхоКГ подтверждает системность в поражении сердца и почек при КМП. Учитывая, что при таких тяжёлых поражениях сердца, как ДКМП, ИКМП и ГКМП, уже в раннем возрасте наблюдается прогрессирующее снижение СКФ, можно считать низкую СКФ прогностическим маркёром развития осложнений и неблагоприятных исходов.

Заключение

1. Найдено значимое снижение СКФ у всех лиц с ДКМП, ИКМП и отдельно у женщин с ГКМП в сравнении с другими формами КМП в соответствующем возрасте.

2. Развитие концентрического и эксцентрического типа ремоделирования миокарда ЛЖ при КМП ассоциируется со снижением СКФ.

3. Гендерная особенность кардиоренальных взаимосвязей у мужчин проявляется положительной корреляцией СКФ с ФВ, а у женщин — отрицательной связью СКФ с размерами ПЖ и ПП, что свидетельствует о наличии различных адаптивных моделей перестройки сердечно-сосудистой системы при КМП.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Reznik EV, Nikitin IG. Cardiorenal syndrome in patients with chronic heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (part I): definition, classification, pathogenesis, diagnosis, epidemiology. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019;9(1):5-22. (In Russ.) Резник Е. В., Никитин И. Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы). *Архивъ внутренней медицины*. 2019;9(1):5-22. doi:10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22.
2. Kudina EV, Larina VN, Sheregova EN. Managing patients with chronic kidney disease and cardiovascular comorbidities in primary care. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2021;9(29):27-37. (In Russ.) Кудина Е. В., Ларина В. Н., Шерегова Е. Н. Хроническая болезнь почек в структуре сердечно-сосудистой коморбидности: в помощь врачу первичного звена. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2021;9(29):27-37.
3. Patel N, Yaqoob MM, Aksentijevic D. Cardiac metabolic remodelling in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2022;18(8):524-37. doi:10.1038/s41581-022-00576-x.
4. Law JP, Pickup L, Pavlovic D, et al. Hypertension and cardiomyopathy associated with chronic kidney disease: epidemiology, pathogenesis and treatment considerations. *J Hum Hypertens*. 2023;37(1):1-19. doi:10.1038/s41371-022-00751-4.
5. Romero-González G, González A, López B, et al. Heart failure in chronic kidney disease: the emerging role of myocardial fibrosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(5):817-24. doi:10.1093/ndt/gfaa284.
6. Hulshoff MS, Rath SK, Xu X, et al. Causal Connections From Chronic Kidney Disease to Cardiac Fibrosis. *Semin Nephrol*. 2018;38(6):629-36. doi:10.1016/j.semnephrol.2018.08.007.
7. Schlingmann KP, Jouret F, Shen K, et al. mTOR-Activating Mutations in RRAGD Are Causative for Kidney Tubulopathy and Cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(11):2885-99. doi:10.1681/ASN.2021030333.
8. Yang L, Chen Y, Huang W. What Links Chronic Kidney Disease and Ischemic Cardiomyopathy? A Comprehensive Bioinformatic Analysis Utilizing Bulk and Single-Cell RNA Sequencing Data with Machine Learning. *Life (Basel)*. 2023;13(11):2215. doi:10.3390/life13112215.
9. Valbuena-López SC, Camastra G, Cacciotti L, et al. Cardiac Imaging Biomarkers in Chronic Kidney Disease. *Biomolecules*. 2023;13(5):773. doi:10.3390/biom13050773.
10. Vardugina NG, Medvedenko IV, Efimova NM. Cardiomyopathies: echocardiographic profiles based on principal component factor analysis in men and women. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4108. (In Russ.) Вардугина Н. Г., Медведенко И. В., Ефимова Н. М. Кардиомиопатии: эхокардиографические профили по данным факторного анализа методом главных компонент у мужчин и женщин. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4108. doi:10.15829/1560-4071-2020-4108.
11. Bogdanov DV, Shaposhnik II. Clinical variants, outcomes and prognosis of hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy: results of long-term follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(11):48-54. (In Russ.) Богданов Д. В., Шапошник И. И. Варианты клинического течения, исходы и прогноз гипертрофической необструктивной кардиомиопатии — результаты длительного наблюдения. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(11):48-54. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-48-54.
12. Kadappu KK, Kuncoro AS, Hee L, et al. Chronic kidney disease is independently associated with alterations in left atrial function. *Echocardiography*. 2014;31(8):956-64. doi:10.1111/echo.12503.
13. Jameel FA, Junejo AM, Khan Q UIA, et al. Echocardiographic Changes in Chronic Kidney Disease Patients on Maintenance Hemodialysis. *Cureus*. 2020;12(7):e8969. doi:10.7759/cureus.8969.
14. Kadappu KK, Abhayaratna K, Boyd A, et al. Independent Echocardiographic Markers of Cardiovascular Involvement in Chronic Kidney Disease: The Value of Left Atrial Function and Volume. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):359-67. doi:10.1016/j.echo.2015.11.019.
15. Ureche C, Dodi G, Covic A, et al. Connection between Cardiac Fibrosis Biomarkers and Echocardiography Parameters in Advanced Chronic Kidney Disease Patients. *J Clin Med*. 2023;12(8):3003. doi:10.3390/jcm12083003.



Время и механизмы развития нарушений проводимости сердца при транскатетерной имплантации аортального клапана: данные интраоперационного холтеровского мониторинга сердечного ритма

Баранов А. А.¹, Быстрицкая О. А.¹, Замараева Е. С.¹, Бадоян А. Г.¹, Хелимский Д. А.¹, Цыденова А. Ю.^{1,2}, Перегудов И. С.¹, Филиппенко А. Г.¹, Юсупова М. А.³, Майнгатт С. В.³, Федорченко А. Н.³, Крестьянинов О. В.^{1,2}

Цель. Оценить время возникновения и взаимосвязь нарушений проводимости сердца с различными хирургическими этапами транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК) посредством интраоперационного холтеровского мониторинга (ХМ) сердечного ритма.

Материал и методы. В данное проспективное наблюдательное исследование были включены 60 пациентов с высоким риском нарушений атриовентрикулярной (АВ) проводимости, перенесших ТИАК по поводу выраженного аортального стеноза. Интраоперационная оценка ритма сердца осуществлялась посредством непрерывного ХМ сердечного ритма. После окончания процедуры регистрация сердечного ритма продолжалась в течение последующих 24 ч. Целевые временные промежутки основных хирургических этапов затем сопоставлялись с нарушениями проводимости сердца (транзиторными и/или персистирующими), выявленными при анализе данных электрокардиографического регистратора (АВ-блокада 1 степени, полная АВ-блокада, блокады правой и левой ножек пучка Гиса).

Результаты. Впервые возникшие нарушения проводимости сердца были отмечены у 85,3% пациентов. У 31,2% пациентов нарушения проводимости были отмечены до этапа имплантации биопротеза (позиционирование жесткого проводника, баллонная вальвулопластика), у 23,4% — на этапе имплантации биопротеза, и у 31,5% — непосредственно после этапа баллонной постдилатации. Транзиторный вариант течения был наиболее характерен для полной АВ-блокады, разрешение которой в послеоперационном периоде отмечено в 62,5% случаев. АВ-блокада 1 степени и блокада левой ножки пучка Гиса сохранялись перед выпиской из стационара в 71,4% и 65% случаев, соответственно. Среди транзиторных нарушений проводимости сердца наибольшую продолжительность имела АВ-блокада 1 степени, медиана времени до разрешения которой составила 420 мин.

Заключение. Около трети нарушений проводимости сердца при ТИАК возникают до фактической имплантации биопротеза. Наиболее частым нарушением проводимости сердца после ТИАК является впервые возникшая полная блокада левой ножки пучка Гиса, которая в большинстве случаев носит персистирующий характер и сохраняется к моменту выписки пациента из стационара. Интраоперационное ХМ сердечного ритма при ТИАК может являться важным инструментом для оценки и прогнозирования различных нарушений проводимости сердца, а также определения оптимальной послеоперационной стратегии ведения пациентов.

Ключевые слова: аортальный стеноз, транскатетерная имплантация аортального клапана, нарушения ритма сердца, атриовентрикулярная блокада, постоянный электрокардиостимулятор, холтеровское мониторирование сердечного ритма.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск; ²ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск;

³ФБУЗ Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С. В. Очаповского, Краснодар, Россия.

Баранов А. А.* — врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, н.с., ORCID: 0000-0002-2320-2233, Быстрицкая О. А. — врач по функциональной диагностике, ORCID: нет, Замараева Е. С. — врач по функциональной диагностике, ORCID: нет, Бадоян А. Г. — к.м.н., врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, н.с., ORCID: 0000-0003-4480-2585, Хелимский Д. А. — к.м.н., врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, н.с., ORCID: 0000-0001-5419-913X, Цыденова А. Ю. — врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, н.с.; ассистент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-4010-7518, Перегудов И. С. — врач-сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-7997-8890, Филиппенко А. Г. — к.м.н., врач-сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0001-8068-7276, Юсупова М. А. — врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ORCID: 0009-0005-2442-3854, Майнгатт С. В. — врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ORCID: 0000-0002-6749-5197, Федорченко А. Н. — д.м.н., зав. отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-5589-2040, Крестьянинов О. В. — д.м.н., руководитель научно-исследовательского отдела эндоваскулярной хирургии, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению; профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0001-5214-8996.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ivrach@icloud.com

АВ — атриовентрикулярная, АК — аортальный клапан, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса, ЛЖ — левый желудочек, ТИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана, ХМ — холтеровское мониторирование, ЭКГ — электрокардиография, электрокардиограмма, ЭКС — электрокардиостимулятор, EuroSCORE — European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, STS-PROM — Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality.

Рукопись получена 24.02.2025

Рецензия получена 20.03.2025

Принята к публикации 24.03.2025



Для цитирования: Баранов А. А., Быстрицкая О. А., Замараева Е. С., Бадоян А. Г., Хелимский Д. А., Цыденова А. Ю., Перегудов И. С., Филиппенко А. Г., Юсупова М. А., Майнгатт С. В., Федорченко А. Н., Крестьянинов О. В. Время и механизмы развития нарушений проводимости сердца при транскатетерной имплантации аортального клапана: данные интраоперационного холтеровского мониторинга сердечного ритма. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(4):6300. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6300. EDN WJFZIA

Timing and pathogenesis of heart conduction disorders during transcatheter aortic valve implantation: data of intraoperative Holter monitoring

Baranov A. A.¹, Bystritskaya O. A.¹, Zamaraeva E. S.¹, Badoyan A. G.¹, Khelimsky D. A.¹, Tsydenova A. Yu.^{1,2}, Peregudov I. S.¹, Filippenko A. G.¹, Yusupova M. A.³, Maingart S. V.³, Fedorchenko A. N.³, Krestyaninov O. V.^{1,2}

Aim. To evaluate the timing and relationship of heart conduction disorders with various surgical steps of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) using intraoperative Holter monitoring.

Material and methods. This prospective observational study included 60 patients with high risk of atrioventricular (AV) conduction abnormalities who underwent TAVI for severe aortic stenosis. Intraoperative heart rhythm assessment was performed using continuous Holter monitoring. After the procedure, cardiac rhythm recording was continued for the next 24 h. The target time intervals of the main surgical steps were then compared with conduction disorders (transient and/or persistent) identified (first-degree AV block, complete AV block, right and left bundle branch blocks).

Results. Newly diagnosed conduction disorders were noted in 85,3% of patients. In 31,2% of patients, conduction disorders were noted before bioprosthetic valve implantation (positioning of guidewire, balloon valvuloplasty), in 23,4% — at the stage of bioprosthetic valve implantation, and in 31,5% — immediately after the balloon postdilation. The transient course was most characteristic of complete AV block, the resolution of which in the postoperative period was noted in 62,5% of cases. First-degree AV block and left bundle branch block persisted before discharge from the hospital in 71,4% and 65% of cases, respectively. Among transient cardiac conduction disturbances, first-degree AV block had the longest duration, the median time to resolution of which was 420 min.

Conclusion. About a third of heart conduction disorders in TAVI occur before bioprosthetic valve implantation. The most common heart conduction disorder after TAVI is new-onset complete left bundle branch block, which in most cases is persistent and remains until the patient is discharged from the hospital. Intraoperative heart rhythm monitoring after TAVI can be an important tool for assessing and predicting various heart conduction disorders, as well as determining the optimal postoperative patient management strategy.

Keywords: aortic stenosis, transcatheter aortic valve implantation, heart rhythm disorders, atrioventricular block, permanent pacemaker, Holter monitoring.

Relationships and Activities: none.

¹Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk; ²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; ³Research Institute — Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar, Russia.

Baranov A. A.* ORCID: 0000-0002-2320-2233, Bystritskaya O. A. ORCID: none, Zamaraeva E. S. ORCID: none, Badoyan A. G. ORCID: 0000-0003-4480-2585, Khelimsky D. A. ORCID: 0000-0001-5419-913X, Tsydenova A. Yu. ORCID: 0000-0003-4010-7518, Peregudov I. S. ORCID: 0000-0002-7997-8890, Filippenko A. G. ORCID: 0000-0001-8068-7276, Yusupova M. A. ORCID: 0009-0005-2442-3854, Maingart S. V. ORCID: 0000-0002-6749-5197, Fedorchenko A. N. ORCID: 0000-0001-5589-2040, Krestyaninov O. V. ORCID: 0000-0001-5214-8996.

*Corresponding author:
ivrach@icloud.com

Received: 24.02.2025 **Revision Received:** 20.03.2025 **Accepted:** 24.03.2025

For citation: Baranov A. A., Bystritskaya O. A., Zamaraeva E. S., Badoyan A. G., Khelimsky D. A., Tsydenova A. Yu., Peregudov I. S., Filippenko A. G., Yusupova M. A., Maingart S. V., Fedorchenko A. N., Krestyaninov O. V. Timing and pathogenesis of heart conduction disorders during transcatheter aortic valve implantation: data of intraoperative Holter monitoring. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(4):6300. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6300. EDN WJFZIA

Ключевые моменты

- Около трети нарушений проводимости сердца при транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК) возникают до фактической имплантации биопротеза.
- Наиболее частым нарушением проводимости сердца после ТИАК является впервые возникшая полная блокада левой ножки пучка Гиса, которая в большинстве случаев носит персистирующий характер и сохраняется к моменту выписки пациента из стационара.
- Интраоперационное холтеровское мониторирование сердечного ритма при ТИАК может являться важным инструментом для оценки и прогнозирования различных нарушений проводимости сердца, а также определения оптимальной послеоперационной стратегии ведения пациентов.

На сегодняшний день транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК) является общепризнанной альтернативой для лечения пациентов

Key messages

- About one third of heart conduction disorders in transcatheter aortic valve implantation (TAVI) occur before bioprosthetic valve implantation.
- The most common heart conduction disorder after TAVI is new-onset complete left bundle branch block, which in most cases is persistent and remains until the patient is discharged from the hospital.
- Intraoperative Holter monitoring in TAVI can be an important tool for assessing and predicting various heart conduction disorders, as well as determining the optimal postoperative patient management strategy.

с выраженным симптоматическим стенозом аортального клапана (АК) независимо от величины хирургического риска [1, 2]. Однако по-прежнему одним из важных ограничений данной технологии остается высокая частота послеоперационных нарушений атриовентрикулярной (АВ) и внутрижелудочковой проводимости [3, 4]. Выявление различных факторов (предикторов), ассоциируемых с более высо-

ким риском нарушений проводимости сердца и имплантацией постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС), позволило разработать ряд эффективных алгоритмов ведения пациентов и более совершенные методики имплантации, что значительно снизило частоту подобных осложнений [5, 6]. Тем не менее частота впервые возникшей полной блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) продолжает превышать 20%, а показатель имплантации постоянного ЭКС остается в пределах 10% [7, 8]. На сегодняшний день достоверно показано, что развитие данных осложнений после ТИАК ассоциировано с большим спектром неблагоприятных событий, включая не только неуклонное прогрессирование сердечной недостаточности, но и более высокую частоту сердечно-сосудистой и общей смертности [9, 10].

Патофизиологические механизмы нарушений проводимости сердца после ТИАК обусловлены тесной связью фиброзного кольца АК с проводящей системой сердца. Механическое повреждение пейсмекерных клеток при этом сопровождается отеком, ишемией, формированием гематомы [11, 12]. ТИАК представляет собой сложную и многоэтапную процедуру, включающую, помимо непосредственной имплантации биопротеза, этапы прохождения стенозированного отверстия АК различными проводниками, манипуляции катетерными системами в выходном отделе левого желудочка (ЛЖ), а также баллонную пре- и постдилатацию. Следовательно, развитие различных нарушений проводимости сердца при ТИАК потенциально может быть связано с каждым из вышеупомянутых этапов ТИАК. Понимание данных взаимосвязей может иметь большое значение для планирования операции, прогнозирования и профилактики клинически значимых нарушений проводимости сердца в послеоперационном периоде. Целью представленной работы являлась оценка времени возникновения и взаимосвязи нарушений проводимости сердца с различными хирургическими этапами ТИАК посредством интраоперационного холтеровского мониторирования (ХМ) сердечного ритма.

Материал и методы

В данное проспективное наблюдательное исследование были включены 60 пациентов с высоким риском нарушений АВ-проводимости, которым была выполнена ТИАК по поводу выраженного аортального стеноза в ФГБУ "НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина" (Новосибирск) и ГБУЗ "НИИ — ККБ № 1 им. проф. С. В. Очаповского" (Краснодар) в период с апреля 2023г по ноябрь 2024г. Выраженный аортальный стеноз определяли на основании трансторакальной эхокардиографии в соответствии с критериями, отмеченными в действующих рекомендациях Европейского общества кардиологов (англ. European Society of Cardiology, ESC)/Европейской ассоциа-

ции кардиоторакальной хирургии (англ. European Association for CardioThoracic Surgery, EACTS) по лечению клапанной болезни сердца: 1) средний градиент ≥ 40 мм рт.ст. и/или 2) пиковая скорость $\geq 4,0$ м/с [13].

Критериями исходного высокого риска нарушений АВ проводимости являлось наличие как минимум одного из следующих клинико-инструментальных факторов: блокада правой ножки пучка Гиса (БПНПГ); удлинение интервала PQ по электрокардиограмме (ЭКГ) >200 мс; длина мембранозной части межжелудочковой перегородки <5 мм; объем кальцификации левой коронарной створки АК >209 мм³; объем кальцификации выходного отдела ЛЖ в проекции левой коронарной створки $>13,7$ мм³; возраст >83 лет.

Критериями невключения пациентов в исследование были: имплантация постоянного ЭКС в анамнезе; предшествующая АВ-блокада 2 степени и/или блокада БЛНПГ; иные вмешательства (хирургические, эндоваскулярные) на клапанном аппарате сердца в анамнезе; тип 0 двухстворчатого АК по данным мультиспиральной компьютерной томографии; гемодинамическая или респираторная нестабильность, требующая инотропной поддержки, искусственной вентиляции легких или механической поддержки сердечной деятельности в течение 30 дней до предполагаемого вмешательства.

Всем пациентам, включенным в исследование, выполнялась ЭКГ в 3 стандартных, 3 усиленных униполярных и 6 грудных отведениях. ЭКГ регистрировали на шестиканальном аппарате электрокардиографе Megacart (Simens-Elema AB, Германия). При оценке ЭКГ применяли Миннесотский код, предложенный Всемирной Организацией Здравоохранения. Определялся ритм, частота сердечных сокращений, наличие нарушений проводимости. Нарушения проводимости сердца определяли в соответствии с Американской кардиологической ассоциацией (American Heart Association)/Фондом Американского колледжа кардиологов (American College of Cardiology Foundation)/Обществом сердечного ритма (Heart Rhythm Society) [14]. Полная БЛНПГ определялась при наличии трех ЭКГ-критериев: 1) продолжительность интервала QRS ≥ 120 мс; 2) наличие комплексов по типу rSr', rsR' или rSR' в отведениях V1 или V2; 3) наличие зубца S большей продолжительностью, чем зубец R, или >40 мс в отведениях I и V6. Наличие полной БЛНПГ подтверждалось наличием следующих ЭКГ-критериев: 1) продолжительность интервала QRS ≥ 120 мс; 2) наличие широкого зубца R (нередко имеющего "зазубрину" в отведениях I, aVL, V5 и V6); 3) отсутствие зубца q в отведениях I, V5 и V6; 4) продолжительность зубца R >60 мс в отведениях V5 и V6. Запись ЭКГ выполнялась до операции, непосредственно после вмешательства и перед выпиской

из стационара. Нарушение проводимости сердца определяли как персистирующее, если оно развилось во время или после процедуры ТИАК и было зафиксировано на ЭКГ при выписке из стационара или через 7 дней после вмешательства.

ФИО _____

| Хирургический этап | Время | Нарушения проводимости |
|--|---------------|------------------------|
| 1. Позиционирование жесткого проводника в полости ЛЖ | 13:24:52 | |
| 2. Баллонная вальвулопластика аортального клапана | 13:34:45 - | |
| 3. Имплантация биопротеза | 13:42:16 | |
| 4. Баллонная постдилатация транскатетерного биопротеза | 13:46:00 - | |

Примечания

Рис. 1. Форма для регистрации целевых временных промежутков, соответствующих основным хирургическим этапам ТИАК.

Сокращение: ЛЖ — левый желудочек.

Во всех случаях при ТИАК использовался трансфеморальный сосудистый доступ. Ангиографический контроль позиционирования биопротеза осуществляли через лучевую артерию с применением диагностического катетера PigTail. Временную электрокардиостимуляцию осуществляли за счет позиционирования временного электрода в полости правого желудочка. Сверхчастая стимуляция сердца проводилась с помощью устройства (Medtronic 5388 Dual Chamber Pacemaker Monitor) в режиме желудочковой стимуляции (VVI) с частотой 190-200 ударов в мин. Выбор типа и размера транскатетерного биопротеза основывался на данных предоперационной мультиспиральной компьютерной томографии. Применялись как саморасширяемые транскатетерные биопротезы (Evolute R//PRO+ (Medtronic Inc., США), AcurateNeo2 (Boston Scientific, США)), так и баллонорасширяемый биопротез MyVal (Meril Life Sciences, Индия). Решение о постдилатации имплантированного биопротеза принимали по результатам интраоперационной ангиографии и эхокардиографии.

Интраоперационная оценка сердечного ритма. Интраоперационно в режиме реального времени фиксировалось точное время начала каждого из хирургических этапов (позиционирование жесткого проводника в полости ЛЖ — этап 1, баллонная вальвулопластика АК — этап 2, позиционирование и имплантация транскатетерного биопротеза — этап 3, баллонная постдилатация — этап 4). Анализ сердечного ритма в послеоперационном периоде осуществлялся на основании ХМ в течение 24 ч после ТИАК, затем — на основании данных стандартной ЭКГ (рис. 1).

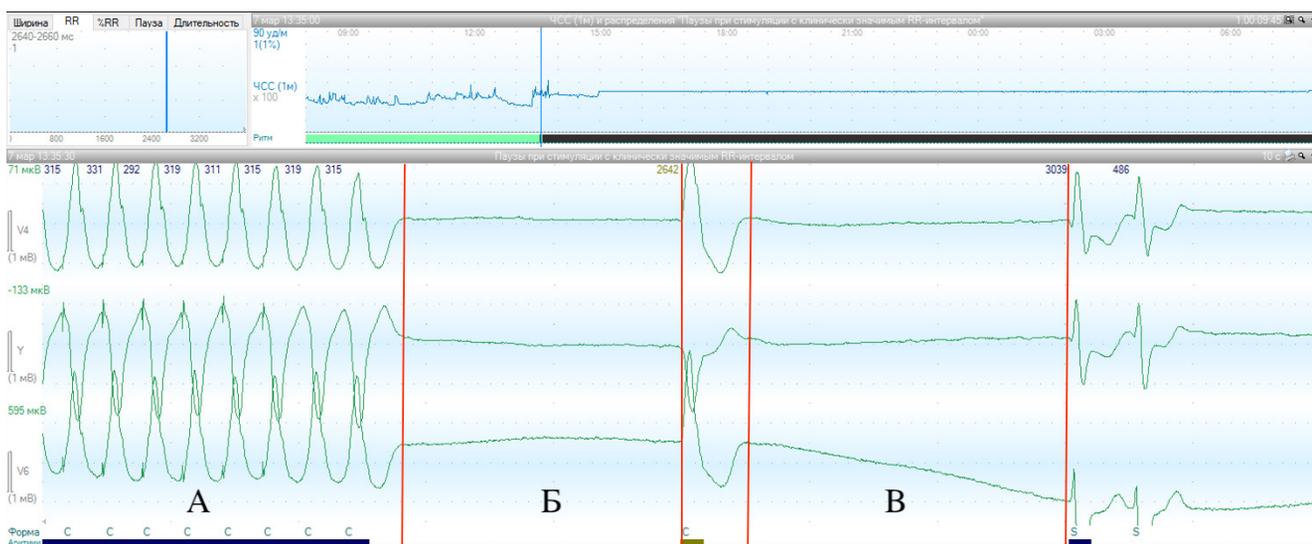


Рис. 2. Клинический пример анализа данных интраоперационного холтеровского мониторинга сердечного ритма.

Примечание: А — эпизод высокочастотной электрокардиостимуляции, соответствующий времени баллонной вальвулопластики АК; Б — эпизод асистолии на фоне далеко зашедшей АВ-блокады продолжительностью 2642 мс; В — эпизод асистолии на фоне далеко зашедшей АВ-блокады продолжительностью 3039 мс.

Таблица 1
Предоперационная характеристика пациентов

| Параметр | Значение (n=60) |
|--|-----------------|
| Возраст, лет | 77,1±7,5 |
| Мужской пол, n (%) | 25 (41,6) |
| ИМТ, кг/м ² | 31,2±6,4 |
| ППТ, м ² | 1,93±0,24 |
| Гипертоническая болезнь, n (%) | 53 (88,3) |
| Сахарный диабет, n (%) | 20 (33,3) |
| Фибрилляция предсердий, n (%) | 12 (20,0) |
| Инсульт/ТИА в анамнезе, n (%) | 15 (25,0) |
| ПИКС, n (%) | 10 (16,7) |
| Онкопатология, n (%) | 8 (13,3) |
| ЧКВ в анамнезе, n (%) | 29 (48,3) |
| АКШ в анамнезе, n (%) | 7 (11,7) |
| СКФ, мл/мин/1,73 м ² | 60,7±15,9 |
| СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%) | 30 (50,0) |
| Постоянный прием бета-блокаторов, n (%) | 49 (81,7) |
| EuroScore II, % | 5,1±2,7 |
| STS-PROM, % | 3,9±1,8 |

Сокращения: АК — аортальный клапан, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИМТ — индекс массы тела, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ППТ — площадь поверхности тела, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 2
Инструментальная характеристика включенных больных

| Параметр | Значение (n=60) |
|--|-----------------|
| Эхокардиографическая характеристика | |
| Градиент давления на АК средний, мм рт.ст. | 54,5±14,2 |
| Площадь отверстия АК, см ² | 0,8 (0,7; 1,0) |
| Фракция выброса ЛЖ, % | 58,3±7,7 |
| Фракция изменения площади ПЖ, % | 43,7±4,8 |
| ИММЛЖ, г/м ² | 155,0±3,9 |
| Аортальная регургитация 2-3 степени, n (%) | 14 (23,3) |
| Митральная регургитация 2-3 степени, n (%) | 12 (20,0) |
| Трикуспидальная регургитация 2-3 степени, n (%) | 11 (18,3) |
| Данные мультиспиральной компьютерной томографии | |
| Средний диаметр фиброзного кольца АК, мм | 24,1±2,4 |
| Периметр фиброзного кольца АК, мм | 76,2±6,4 |
| Диаметр ВОЛЖ, мм | 23,0±2,4 |
| Длина мембранозной перегородки, мм | 4,9±1,6 |
| Электрокардиографическая характеристика | |
| Синусовый ритм, n (%) | 48 (80,0) |
| Частота сердечных сокращений, уд./мин | 67,2±9,4 |
| Интервал PQ, мс | 186,0±35,3 |
| QRS, мс | 106,0±18,6 |
| БПНПГ, n (%) | 12 (20,0) |
| Удлинение интервала PQ >200 мс, n (%) | 10 (16,7) |

Сокращения: АК — аортальный клапан, БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса, ВОЛЖ — выходной отдел левого желудочка, ИММЛЖ — индексированная масса миокарда левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек.

Таблица 3
Процедурные и госпитальные результаты

| Параметр | Значение (n=60) | |
|---|-----------------|-----------|
| Тип биопротеза, n (%) | AcurateNeo2 | 32 (53,3) |
| | Evolute R/PRO+ | 12 (20,0) |
| | MyVal | 16 (26,7) |
| Размер биопротеза, n (%) | 23 | 12 (20,0) |
| | 25 | 18 (30,0) |
| | 26 | 10 (16,7) |
| | 27 | 7 (11,7) |
| | 29 | 5 (8,3) |
| | 32 | 7 (11,7) |
| | 34 | 1 (1,7) |
| Размер биопротеза/диаметр ВОЛЖ | 1,2±0,12 | |
| Преддилатация, n (%) | 27 (90,0) | |
| Диаметр баллона для преддилатации/диаметр ВОЛЖ | 0,97±0,03 | |
| Постдилатация, n (%) | 43 (70) | |
| Глубина имплантации биопротеза, мм | 5,1±1,9 | |
| Большое сосудистое осложнение, n (%) | 2 (3,3) | |
| Имплантация постоянного ЭКС, n (%) | 5 (8,3) | |
| Гемоперикард, n (%) | 1 (1,7) | |
| Госпитальная летальность, n (%) | 1 (1,7) | |
| Средний трансклапанный градиент давления, мм рт.ст. | 9,8±3,4 | |
| Парапротезная регургитация >2 степени, n (%) | 1 (1,7) | |
| Фракция выброса ЛЖ после ТИАК, % | 61,6±6,9 | |

Сокращения: ВОЛЖ — выходной отдел левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ТИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана, ЭКС — электрокардиостимулятор.

Интраоперационная оценка ритма сердца осуществлялась посредством непрерывного ХМ сердечного ритма с помощью 7-канального ЭКГ-регистратора "Кардиотехника 04-3" (ЗАО "ИНКАРТ", Россия). После окончания процедуры регистрация сердечного ритма продолжалась в течение последующих 24 ч. Целевые временные промежутки основных хирургических этапов затем сопоставлялись с нарушениями проводимости сердца (транзиторными и/или персистирующими), выявленными при анализе данных ЭКГ-регистратора (рис. 2). Проводилась регистрация таких нарушений АВ- и внутрижелудочковой проводимости, как АВ-блокада 1 степени, полная АВ-блокада, БПНПГ и БЛНПГ.

Статистический анализ данных. Статистическая обработка данных выполнялась с применением пакета программ IBM SPSS Statistics 25 (США) и пакета R 3.5.0 (Австрия). Количественные данные представлены в виде среднего значения ± среднеквадратическое отклонение для переменных с нормальным распределением и в виде медианы и межквартильного интервала — 25-го и 75-го перцентилей для переменных с ненормальным распределением. Качественные переменные были представлены в виде абсолютного количества и доли в процентах от общего. Выполнена проверка всех количественных

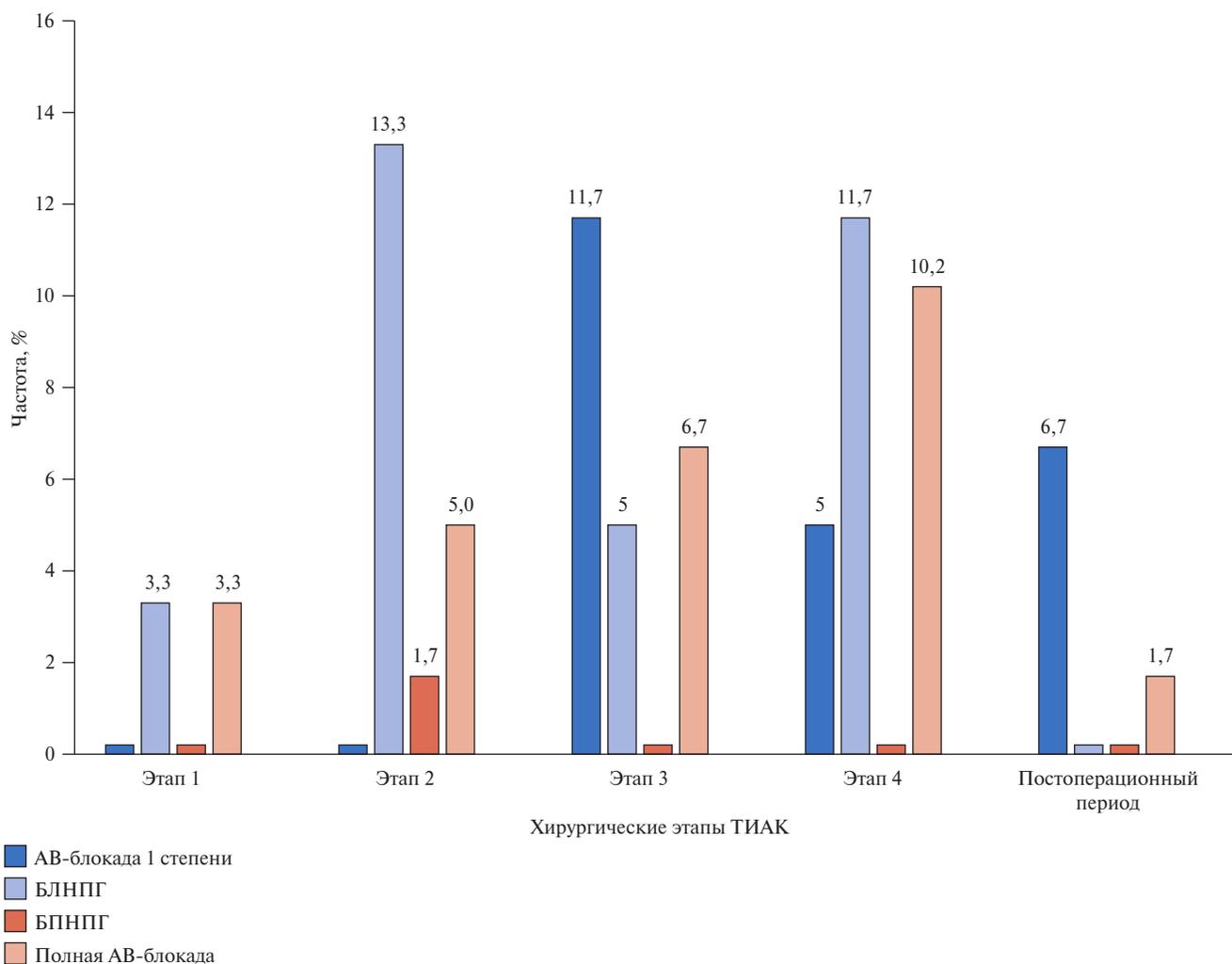


Рис. 3. Частота впервые возникших нарушений АВ-проводимости при различных этапах ТИАК.

Примечание: этап 1 — позиционирование жесткого проводника в полости ЛЖ; этап 2 — баллонная вальвулопластика АК, этап 3 — позиционирование и имплантация транскатетерного биопротеза, этап 4 — баллонная постдилатация биопротеза.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярная, АК — аортальный клапан, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса, ЛЖ — левый желудочек.

переменных на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Исследование было одобрено локальными этическими комитетами в ФГБУ "НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина" и ГБУЗ "НИИ — ККБ № 1 им. профессора С. В. Очаповского", и соответствует принципам Хельсинкской декларации.

Результаты

Предоперационная характеристика пациентов представлена в таблице 1. Средний возраст включенных в исследование больных составил $77,1 \pm 7,5$ лет. Лица мужского пола составили 41,6%. Большинство пациентов имели промежуточный хирургический риск по шкале EuroSCORE II (5,1%), а также низкий хирургический риск по шкале STS-PROM (3,9%).

Инструментальная характеристика включенных больных представлена в таблице 2. Средний градиент

давления на АК составил $54,5 \pm 14,2$ мм рт.ст., фракция выброса ЛЖ — $58,3 \pm 7,7$. Лица с исходной БПНПГ составили 20%, АВ-блокадой 1 степени — 16,7%.

Процедурные и госпитальные результаты представлены в таблице 3. В исследуемой когорте пациентов был отмечен один случай процедурной летальности, причиной которого была дислокация биопротеза с последующим развитием острой сердечной недостаточности. Частота имплантации постоянного ЭКС на госпитальном этапе составила 8,3%.

Частота впервые возникших нарушений АВ-проводимости при различных этапах ТИАК представлена на рисунке 3. Среди 60 пациентов, перенесших ТИАК, впервые возникшие нарушения проводимости сердца были отмечены у 85,3% пациентов. В 31,2% случаев нарушения проводимости были отмечены до этапа имплантации биопротеза (позиционирование жесткого проводника, баллонная вальвулопластика),

Таблица 4

Продолжительность транзиторных нарушений проводимости сердца при ТИАК по данным холтеровского мониторинга сердечного ритма

| Вариант транзиторных нарушений проводимости сердца при ТИАК | Продолжительность, мин | |
|---|------------------------|--------------------------------|
| | Медиана | Q ₁ -Q ₃ |
| АВ-блокада 1 степени | 420,0 | 190,0-835,0 |
| БЛНПГ | 85,5 | 19,8-222,0 |
| Полная АВ-блокада | — | — |

Сокращения: АВ — атриовентрикулярная, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса, ТИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана.

в 23,4% случаев — на этапе имплантации биопротеза, и в 31,5% случаев — непосредственно после этапа баллонной постдилатации.

Соотношение транзиторных и персистирующих нарушений АВ-проводимости после ТИАК представлено на рисунке 4. Транзиторный вариант течения был наиболее характерен для полной АВ-блокады, разрешение которой в послеоперационном периоде отмечено в 62,5% случаев. АВ-блокада 1 степени и БЛНПГ сохранялись перед выпиской из стационара в 71,4% и 65% случаев, соответственно.

Среди транзиторных нарушений проводимости сердца наибольшую продолжительность имела АВ-блокада 1 степени, медиана времени до разрешения которой составила 420 мин (табл. 4).

Обсуждение

Результаты представленного исследования следующие: 1) среди 60 пациентов, имеющих исходный высокий риск нарушений АВ-проводимости и перенесших ТИАК биопротезами нового поколения, впервые возникшие нарушения проводимости сердца были отмечены у 85,3% пациентов; 2) большая часть из развившихся нарушений проводимости (90,2%) наблюдалась после одного из этапов ТИАК, при этом 31,2% из них были отмечены до этапа имплантации биопротеза; 3) наиболее частым нарушением проводимости сердца после ТИАК (33,3%) являлась впервые возникшая полная БЛНПГ, которая в 65% случаев носила персистирующий характер и сохранилась к моменту выписки пациентов из стационара; 4) среди транзиторных нарушений проводимости сердца наибольшую продолжительность имела АВ-блокада 1 степени, медиана времени до разрешения которой составила 420 мин.

Как и в случае с хирургическим протезированием АК основным механизмом развития нарушений проводимости сердца после ТИАК является механическая травма элементов проводящей системы сердца, располагающихся вблизи корня аорты. Длительное время считалось, что основным источником механической травмы проводящих путей сердца является каркас биопротеза, обладающий наибольшей радиальной силой по отношению к окружающим

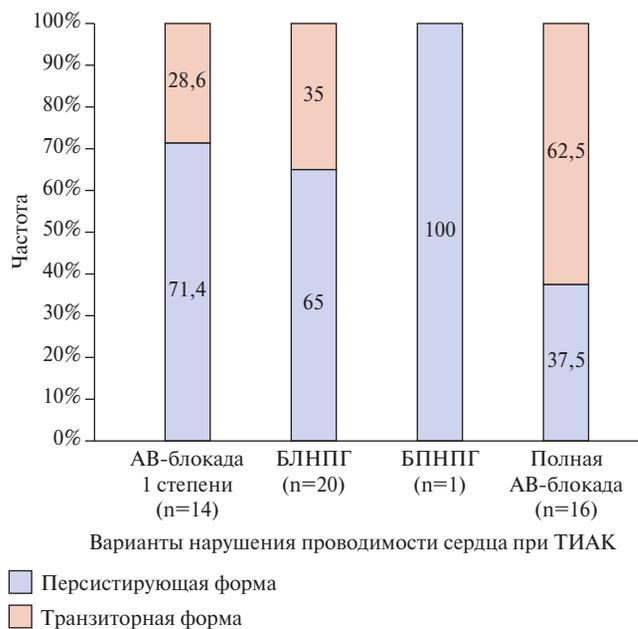


Рис. 4. Частота транзиторных и персистирующих нарушений АВ-проводимости после ТИАК.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярная, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса, ТИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана.

анатомическим структурам. Однако на сегодняшний день продемонстрирована отрицательная прогностическая роль как пре-, так и постдилатации в отношении вновь возникших нарушений проводимости сердца [15, 16]. Две работы (Campelo-Parada F, et al. и Nuis RJ, et al.), в которых проводилась интраоперационная оценка ритма сердца, подтвердили данный тезис и показали, что ~50% нарушений проводимости при ТИАК возникали до этапа имплантации биопротеза [17, 18]. В серии клинических наблюдений с использованием системы CoreValve, дополненной электрофизиологическим исследованием, Rubín JM, et al. также показали, что у 43% больных нарушения проводимости сердца развились на этапе баллонной вальвулопластики [19]. Полученные нами данные частично соотносятся с результатами зарубежных коллег: около трети всех нарушений проводимости сердца возникли до этапа раскрытия биопротеза,

и еще около трети — на этапе баллонной постдилатации. Несмотря на наблюдаемую взаимосвязь между определенными этапами ТИАК и нарушениями АВ-проводимости, развитие последних, вероятно, является результатом комплексного воздействия каждого из процедурных этапов. Подобный механизм повреждения проводящих путей был описан упомянутым ранее Campelo-Parada F, et al. как "2 hit"-модель (модель "2 ударов"), при которой первый "удар" по проводящей системе осуществляется посредством инфляции баллонного катетера (инициация замедленного проведения импульса), за которым следует второй "удар" в виде постоянной компрессии проводящих путей каркасом эндопротеза [17]. Данную закономерность также подтверждает более низкая частота имплантации постоянного ЭКС (1,5%) и впервые возникшей БЛНПГ (3,3%) после изолированной баллонной вальвулопластики АК, выполненной по поводу дегенеративного аортального стеноза [20]. Таким образом, у отдельной категории больных, имеющих высокий риск послеоперационных нарушений проводимости, может быть оправданна методика прямой имплантации ТИАК [21, 22]. На наш взгляд, применение данного подхода наиболее безопасно при умеренном кальцинозе створок АК, а также при использовании баллонорасширяемых биопротезов, имплантация которых сопровождается одновременной дилатацией кальцинированных створок АК.

Большое значение для выбора стратегии послеоперационного ведения больных после ТИАК имеет информация, касающаяся частоты и потенциальных сроков разрешения транзиторных нарушений проводимости сердца. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что транзиторный вариант течения наиболее характерен для полной АВ-блокады, разрешение которой в послеоперационном периоде было отмечено в 62,5% случаев. С другой стороны, АВ-блокада 1 степени и БЛНПГ имели тенденцию к более длительной персистенции и сохранялись перед выпиской из стационара в 71,4% и 65% случаев, соответственно. Частота развития нарушений проводимости сердца в раннем послеоперационном периоде (с момента окончания процедуры ТИАК до выписки из стационара) в настоящем исследовании относительно невелика (9,9%) и представлена в основном изолированным удлинением интервала PQ. Несмотря на это, мы наблюдали один случай госпитальной летальности вследствие отсроченной полной АВ-блокады через 48 ч после процедуры ТИАК у пациентки с исходной БЛНПГ. Интраоперационно данный случай осложнился дислокацией протеза и повторным транскатетерным репротезированием. Это клиническое наблюдение подчеркивает важность динамического мониторинга пациентов, перенесших ТИАК, посредством непрерывного ЭКГ-мониторинга, аналогичного хирургической прак-

тике. В настоящий момент в нашей клинической практике мы осуществляем продленный послеоперационный ЭКГ-мониторинг (24-48 ч) у пациентов, имеющих предикторы нарушения проводимости сердца, а также у лиц с впервые возникшей БЛНПГ и/или транзиторной полной АВ-блокадой. Электрод для временной электрокардиостимуляции при этом удаляется как минимум через 48 ч после процедуры после анализа результатов ХМ сердечного ритма.

На наш взгляд, практическое значение интраоперационной оценки сердечного ритма при ТИАК существенно недооценено. Детальный интраоперационный анализ ритма сердца может не только предоставить важную информацию о взаимосвязи различных хирургических факторов с нарушениями проводимости, но и помочь в прогнозировании подобных нарушений в послеоперационном периоде. Одной из немногочисленных работ, в которой проводился интраоперационный анализ ритма сердца при ТИАК, является работа Nuis RJ, et al. [18]. В данной работе интраоперационную оценку ритма сердца проводили на основании записи 12-канальной ЭКГ, которую в режиме реального времени оценивали два независимых специалиста по интервенционной кардиологии. Подтверждался факт развития различных нарушений проводимости сердца на одном из 6 этапов процедуры (катетеризация и позиционирование жесткого проводника в ЛЖ; позиционирование баллонного катетера для вальвулопластики; непосредственная дилатация баллонного катетера; позиционирование системы доставки в выходном отделе ЛЖ; имплантация биопротеза; извлечение всех инструментов из корня аорты и ЛЖ). По мнению авторов, основными ограничениями данного диагностического подхода является возможность пропуска некоторых электрокардиографических изменений вследствие человеческого фактора, а также отсутствие возможности в постоянном мониторинге сердечного ритма в раннем послеоперационном периоде. На наш взгляд, интраоперационный ХМ сердечного ритма лишен подобных ограничений: запись ЭКГ непрерывна; процесс выявления нарушений АВ-проводимости в большинстве случаев автоматизирован; имеется возможность точного сопоставления временных промежутков между различными хирургическими этапами и выявленными нарушениями ритма; продленный мониторинг (24-74 ч) делает возможным выявление преходящих нарушений проводимости в раннем послеоперационном периоде.

Ограничения исследования. Представленная работа имеет ряд ограничений. Учитывая наблюдательный характер исследования, а также отсутствие регрессионного анализа, мы не можем достоверно судить о влиянии тех или иных хирургических этапов на развитие процедурных нарушений АВ-проводимости. Регистрация ЭКГ путем ХМ осуществлялась в тече-

ние всей процедуры, а также в последующие 24 ч после нее. Следовательно, потенциальные переходящие нарушения проводимости, возникшие в более поздние сроки, могли быть не зарегистрированы. Точная оценка продолжительности транзиторной формы полной АВ-блокады была невозможна вследствие работы временного ЭКС. Поскольку в исследовании были включены лица с исходным высоким риском нарушений АВ-проводимости, экстраполяция полученных результатов на всю категорию больных, направляемых на ТИАК, может быть ограничена.

Заключение

Около трети нарушений проводимости сердца при ТИАК возникают до фактической импланта-

ции биопротеза. Наиболее частым нарушением проводимости сердца после ТИАК является впервые возникшая полная БЛНПГ, которая в большинстве случаев носит персистирующий характер и сохраняется к моменту выписки пациента из стационара. Интраоперационное ХМ сердечного ритма при ТИАК может являться важным инструментом для оценки и прогнозирования различных нарушений проводимости сердца, а также определения оптимальной послеоперационной стратегии ведения пациентов.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143(5):e35-e71. doi:10.1161/CIR.0000000000000932.
- Alekyan BG, Ruchkin DV, Karapetyan NG, et al. Case report of a multidisciplinary approach to one-time treatment of a patient with critical aortic valve stenosis, lesion of the left main coronary artery and bleeding stomach cancer. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2022;26(2):58-65. (In Russ.) Алекян Б.Г., Ручкин Д.В., Карапетян Н.Г. и др. Клинический случай гибридного лечения пациента с критическим стенозом аортального клапана, поражением ствола левой коронарной артерии и кровоточащим раком желудка. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2022;26(2):58-65. doi:10.21688/1681-3472-2022-2-58-65.
- Fujita B, Schmidt T, Bleiziffer S, et al. Impact of new pacemaker implantation following surgical and transcatheter aortic valve replacement on 1-year outcome. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020;57(1):151-9. doi:10.1093/ejcts/ezz168.
- Alekian BG, Titov NS. Endovascular treatment of aortic valve stenosis in combination with coronary artery disease: a systematic review. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2024;28(2):7-20. (In Russ.) Алекян Б.Г., Титов Н.С. Рентгенэндоваскулярное лечение клапанного стеноза аорты в сочетании с ишемической болезнью сердца: систематический обзор. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2024;28(2):7-20. doi:10.21688/1681-3472-2024-2-7-20.
- Alperi Garcia A, Muntané-Carol G, Junquera L, et al. Can we reduce conduction disturbances following transcatheter aortic valve replacement? *Expert Rev Med Devices*. 2020;17(4):309-22. doi:10.1080/17434440.2020.1741349.
- Nuche J, Ellenbogen KA, Mittal S, et al. Conduction Disturbances After Transcatheter Aortic Valve Replacement: An Update on Epidemiology, Preventive Strategies, and Management. *JACC Cardiovasc Interv*. 2024;17(22):2575-95. doi:10.1016/j.jcin.2024.07.032.
- Zaid S, Sengupta A, Okoli K, et al. Novel Anatomic Predictors of New Persistent Left Bundle Branch Block After Evolut Transcatheter Aortic Valve Implantation. *American Journal of Cardiology*. 2020;125(8):1222-9. doi:10.1016/j.amjcard.2020.01.008.
- Wendler O, Schymik G, Treede H, et al. SOURCE 3: 1-year outcomes post-transcatheter aortic valve implantation using the latest generation of the balloon-expandable transcatheter heart valve. *European Heart Journal*. 2017;38(36):2717-26. doi:10.1093/eurheartj/ehx294.
- Faroux L, Chen S, Muntané-Carol G, et al. Clinical impact of conduction disturbances in transcatheter aortic valve replacement recipients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2020;41(29):2771-81. doi:10.1093/eurheartj/ehz924.
- Sasaki K, Kuwata S, Izumo M, et al. Three-Year Clinical Impacts of Permanence, Resolution, and Absence of Newly-Developed Left Bundle Branch Block After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Am J Cardiol*. 2023;202:166-8. doi:10.1016/j.amjcard.2023.06.092.
- Piazza N, de Jaegere P, Schultz C, et al. Anatomy of the aortic valvar complex and its implications for transcatheter implantation of the aortic valve. *Circ Cardiovasc Interv*. 2008;1(1):74-81. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.780858.
- Cabrera JÁ, Anderson RH, Porta-Sánchez A, et al. The Atrioventricular Conduction Axis and its Implications for Permanent Pacing. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2021;10(3):181-9. doi:10.15420/aer.2021.32.
- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2021;43(7):561-632. doi:10.1093/eurheartj/ehab395.
- Surawicz B, Childers R, Deal BJ, et al. AHA/ACC/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:976-81. doi:10.1016/j.jacc.2008.12.013.
- Mahajan S, Gupta R, Malik AH, et al. Predictors of permanent pacemaker insertion after TAVR: a systematic review and updated meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32(5):1411-20. doi:10.1111/jce.14986.
- Ravaux JM, Van Kuijk SMJ, Di Mauro M, et al. Incidence and predictors of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve procedures: data of the Netherlands Heart Registration (NHR). *J Clin Med*. 2022;11(3):560. doi:10.3390/jcm11030560.
- Campelo-Parada F, Nombela-Franco L, Urena M, et al. Timing of Onset and Outcome of New Conduction Abnormalities Following Transcatheter Aortic Valve Implantation: Role of Balloon Aortic Valvuloplasty. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71(3):162-9. English, Spanish. doi:10.1016/j.rec.2017.04.010.
- Nuis RJ, Van Mieghem NM, Schultz CJ, et al. Timing and potential mechanisms of new conduction abnormalities during the implantation of the Medtronic CoreValve System in patients with aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2011;32(16):2067-74. doi:10.1093/eurheartj/ehr110.
- Rubin JM, Avanzas P, del Valle R, et al. Atrioventricular conduction disturbance characterization in transcatheter aortic valve implantation with the CoreValve prosthesis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4(3):280-6. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.961649.
- Layne A, Ben-Dor I, Hauville C, et al. Frequency of cardiac conduction disturbances after balloon aortic valvuloplasty. *Am J Cardiol*. 2011;108(9):1311-5. doi:10.1016/j.amjcard.2011.06.049.
- Bernardi FL, Ribeiro HB, Carvalho LA, et al. Direct Transcatheter Heart Valve Implantation Versus Implantation With Balloon Predilatation: Insights From the Brazilian Transcatheter Aortic Valve Replacement Registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(8):e003605. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.003605.
- Benetos G, Karmalioti M, Drakopoulou M, et al. One-year clinical and echocardiographic outcomes of direct implantation of a self-expanding valve. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021;98(3):E403-E411. doi:10.1002/ccd.29389.

Исходы полного бимаммарного шунтирования на работающем сердце у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий

Мурадов А. Г.¹, Гринштейн Ю. И.², Сакович В. А.^{1,2}

Цель. Проанализировать госпитальные и средне-отдаленные исходы операции бимаммарного коронарного шунтирования (КШ) у пациентов с ишемической болезнью сердца, многососудистым поражением коронарных артерий (КА), проведенных в условиях работающего сердца (РС) и искусственного кровообращения (ИК).

Материал и методы. Представлен анализ ближайших и средне-отдаленных (26 мес.) результатов операции бимаммарного КШ у 178 пациентов с многососудистым поражением КА. У 99 пациентов операции выполнены в условиях ИК с окклюзией аорты, в 79 случаях в условиях РС. После псевдорандомизации методом ближайшего соседа, без предварительного отсева неподходящих пациентов в группах, было отобрано 148 пациентов, из них 74 пациента оперированных на РС (группа "РС") и 74 в условиях ИК (группа "ИК"). Группы были сопоставимы по гендерной принадлежности ($p=0,483$), возрасту ($p=0,061$), индексу массы тела ($p=0,977$), сопутствующей патологии, количеству гемодинамически значимых поражений КА ($p=0,508$), но пациентов с локальным кальцинозом стенок восходящего отдела аорты и значимым стенозом брахиоцефальных артерий ($>60\%$) в группе "РС" было значимо больше ($p=0,015$ и $p=0,039$).

Результаты. Группы были сопоставимы по количеству реваскуляризированных целевых КА ($p=0,762$), частоте развития госпитальных осложнений. Средний период наблюдения составил 26 мес. Выживаемость пациентов в отдаленном периоде составила 93,7% в группе "РС", 93% в группе "ИК" ($p=0,807$). Свобода от сердечно-сосудистой летальности составила 100% в обеих группах, свобода от нежелательных сердечно-сосудистых событий составила 98,4% в группе "РС", 94% в группе "ИК" ($p=0,198$).

Заключение. Бимаммарное КШ на РС эффективный и безопасный метод хирургического лечения ишемической болезни сердца, который позволяет выполнить полную реваскуляризацию миокарда у пациентов с многососудистым коронарным поражением, не увеличивает количество осложнений в госпитальный период. В сроке до 26 мес. бимаммарная реваскуляризация миокарда, вне зависимости от условий проведения операций, ассоциировалась с высокой выживаемостью пациентов, полной свободой от сердечно-сосудистой летальности и высокой свободой от развития нежелательных сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, бимаммарное шунтирование, коронарное шунтирование на работающем сердце, выживаемость пациентов.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России, Красноярск; ²ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия.

Мурадов А. Г.* — врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 1, ORCID: 0000-0003-4096-0375, Гринштейн Ю. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии ИПО, ORCID: 0000-0001-8847-235X, Сакович В. А. — д.м.н., профессор, главный врач; зав. кафедрой и клиникой сердечно-сосудистой хирургии ИПО, ORCID: 0000-0001-7743-8770.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ranjer1986@mail.ru

БЦА — брахиоцефальные артерии, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИК — искусственное кровообращение, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, КШ — коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, ОНМК — острое нарушения мозгового кровообращения, РС — работающее сердце, ФВ — фракция выброса, MACCE — крупные нежелательные сердечно-сосудистые события.

Рукопись получена 23.07.2024

Рецензия получена 28.10.2024

Принята к публикации 27.11.2024



Для цитирования: Мурадов А. Г., Гринштейн Ю. И., Сакович В. А. Исходы полного бимаммарного шунтирования на работающем сердце у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(4):6057. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6057. EDN HUJSRH

Outcomes of off-pump complete bilateral internal thoracic artery grafting in patients with multivessel coronary artery disease

Muradov A. G.¹, Grinshteyn Yu. I.², Sakovich V. A.^{1,2}

Aim. To analyze inhospital and mid-term outcomes of off- and on-pump complete bilateral internal thoracic artery (BITA) grafting in patients with multivessel coronary artery disease (CAD).

Material and methods. The article analyzed the immediate and mid-term (26 months) outcomes of BITA grafting in 178 patients with multivessel CAD. In 99 patients, there was on-pump conditions, and in 79 cases — off-pump. After nearest neighbor propensity score matching, without preliminary screening of unsuitable patients in the groups, 148 patients were selected, of which 2 groups with same sample size ($n=74$) were generated (off-pump and on-pump). The groups were comparable in terms of sex ($p=0,483$), age ($p=0,061$), body mass index ($p=0,977$), comorbidities, the number of hemodynamically significant coronary lesions ($p=0,508$), but there were significantly more patients with local ascending aortic calcification and significant extracranial artery stenosis ($>60\%$) in the off-pump group ($p=0,015$ and $p=0,039$).

Results. The groups were comparable in the number of revascularized target coronary arteries ($p=0,762$), the incidence of inhospital complications. The mean follow-up period was 26 months. The long-term survival rate of patients was 93,7% in the off-pump group and 93% in the on-pump group ($p=0,807$). Freedom from cardiovascular mortality was 100% in both groups, while freedom from adverse cardiovascular events was 98,4% in the off-pump group and 94% in the on-pump group ($p=0,198$).

Conclusion. Off-pump BITA grafting is an effective and safe method of surgical treatment of CAD, which allows for complete myocardial revascularization in patients with multivessel CAD and does not increase the complication rate during the inhospital period. In the period of up to 26 months, BITA grafting, regardless of the surgery conditions, was associated with high survival rate, complete freedom from cardiovascular mortality and high freedom from cardiovascular events.

Keywords: coronary artery disease, complete bilateral internal thoracic artery grafting, off-pump coronary artery bypass grafting, patient survival.

*Corresponding author:
ranjer1986@mail.ru

Relationships and Activities: none.

Received: 23.07.2024 **Revision Received:** 28.10.2024 **Accepted:** 27.11.2024

¹Federal Center for Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk; ²Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia.

For citation: Muradov A. G., Grinshteyn Yu. I., Sakovich V.A. Outcomes of off-pump complete bilateral internal thoracic artery grafting in patients with multivessel coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(4):6057. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6057. EDN HJJSRH

Muradov A. G.* ORCID: 0000-0003-4096-0375, Grinshteyn Yu. I. ORCID: 0000-0001-8847-235X, Sakovich V.A. ORCID: 0000-0001-7743-8770.

Ключевые моменты

- В периоде наблюдения до 26 мес. у пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения или на работающем сердце, не выявлено значимых различий по общей выживаемости и свободе от крупных нежелательных сердечно-сосудистых событий.
- Наличие в анамнезе фибрилляции предсердий, сахарного диабета 2 типа, фракции выброса левого желудочка <50%, значимого стеноза (>60%) брахиоцефальных артерий являются предикторами более высокой вероятности наступления летального исхода в средне-отдаленном периоде.

Key messages

- Within 26-month follow-up period, no significant differences in overall survival and freedom from major adverse cardiovascular events were found in patients operated in on- and off-pump conditions.
- A history of atrial fibrillation, type 2 diabetes, left ventricular ejection fraction <50%, significant extracranial stenosis (>60%) are predictors of a higher mid-term death probability.

Целью исследования была оценка госпитальных и средне-отдаленных исходов операции бимаммарного КШ у пациентов с ИБС, многососудистым поражением КА, проведенных в условиях РС и ИК.

Материал и методы

Представлен анализ ближайших и средне-отдаленных результатов КШ с использованием двух маммарных артерий у 178 пациентов с многососудистым поражением КА, оперированных в ФЦССХ г. Красноярск. У 99 пациентов операции выполнены в условиях ИК с пережатием аорты, у 79 в условиях РС. Реваскуляризации подвергались эпикардальные КА с диаметром не <1,5 мм и стенозированием пораженного участка $\geq 50\%$, при диффузном поражении КА анастомоз накладывался в наименее измененном участке КА. Исследование проведено как ретроспективное с проспективным сбором данных. С целью минимизации систематических ошибок и обеспечения максимальной эквивалентности групп между собой, выполнено уравнение групп с помощью корректировки исходных данных методом псевдорандомизации, что позволило сформировать контрольную группу исследования с минимальным отклонением исходных параметров, кодированных в различные вмешивающиеся факторы (конфаундеры), и были включены в модель оценки коэффициентов склонности. Использовался метод ближайшего соседа с величиной калибра 0,85, без предварительного отсева неподходящих пациентов в группах, с заданным соотношением искомых групп 1:1. После псевдорандомизации сформированы две

Бимаммарное коронарное шунтирование (КШ) в ряде исследований показало преимущества в выживаемости и свободе от неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде по сравнению с традиционной методикой КШ [1]. Но все еще остается дискуссионным вопрос выбора оптимальных условий проведения хирургической реваскуляризации сердца у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и многососудистым поражением коронарных артерий (КА): на работающем сердце (РС) или в условиях искусственного кровообращения (ИК). В некоторых исследованиях были показаны преимущества КШ на РС за счет менее выраженного системного воспалительного ответа в сравнении с операциями, выполненными на ИК, снижение частоты развития неврологических осложнений в раннем послеоперационном периоде [2]. С другой стороны, в некоторых работах операции на РС ассоциировались с неполной реваскуляризацией, что могло повлиять на исходы хирургического вмешательства [3]. Таким образом, в настоящее время вопрос о выборе наиболее приемлемых условий проведения хирургической реваскуляризации миокарда с использованием двух маммарных артерий у пациентов с многососудистым поражением КА остается весьма дискуссионным и до конца не решенным.

Таблица 1

Клинико-функциональная характеристика пациентов

| Показатель | До псевдорандомизации | | p | После псевдорандомизации | | p |
|---|-----------------------|--------------------|-------|--------------------------|--------------------|-------|
| | Группа "PC" (n=79) | Группа "ИК" (n=99) | | Группа "PC" (n=74) | Группа "ИК" (n=74) | |
| Возраст, Ме [Q1; Q3] | 64,0 [59,5; 67] | 61,0 [56; 65] | 0,026 | 62,5 [59; 67] | 61,0 [55,2; 64,7] | 0,061 |
| <60 лет, n (%) | 20 (25,3) | 45 (45,5) | | 20 (27,0) | 33 (44,6) | |
| ≥60 лет, n (%) | 59 (74,7) | 54 (55,5) | | 54 (73) | 41 (55,4) | |
| ИМТ, Ме [Q1; Q3] | 29,5 [26,3; 32,4] | 30,1 [26,4; 32,2] | 0,892 | 29,4 [26,4; 32,2] | 30,1 [25,9; 31,9] | 0,977 |
| Мужской пол, n (%) | 69 (87,3) | 83 (83,8) | 0,514 | 65 (87,8) | 62 (83,8) | 0,483 |
| СД 2 типа, n (%) | 22 (27,8) | 23 (23,2) | 0,484 | 22 (29,7) | 14 (18,9) | 0,127 |
| На инсулине, n (%) | 5 (6,3) | 6 (6,1) | | 5 (6,8) | 6 (8,1) | |
| Ожирение (ИМТ ≥30), n (%) | 37 (46,8) | 51 (51,5) | 0,530 | 34 (45,9) | 38 (51,3) | 0,537 |
| ХБП (С2-С4), n (%) | 52 (65,8) | 72 (72,7) | 0,776 | 50 (67,6) | 58 (78,4) | 0,911 |
| С2, n (%) | 23 (44,2) | 45 (62,5) | | 23 (46,0) | 37 (63,8) | |
| С3, n (%) | 29 (55,8) | 27 (37,5) | | 27 (54,0) | 21 (36,2) | |
| С4, n (%) | 1 (1,9) | 1 (1,4) | | | | |
| Стенокардия II ФК, n (%) | 35 (44,3) | 48 (48,5) | | 34 (45,9) | 36 (48,6) | |
| Стенокардия III ФК, n (%) | 39 (49,4) | 41 (41,4) | | 36 (48,6) | 33 (44,6) | |
| Стенокардия IV ФК, n (%) | 4 (5,1) | 10 (10,1) | | 3 (4,1) | 5 (6,8) | |
| ХСН NYHA II ФК, n (%) | 45 (57,0) | 59 (59,6) | | 43 (58,1) | 44 (59,5) | |
| ХСН NYHA III ФК, n (%) | 32 (40,5) | 38 (38,4) | | 29 (39,2) | 28 (37,8) | |
| ХСН NYHA IV ФК, n (%) | 1 (1,3) | 1 (1,0) | | 1 (1,4) | 1 (1,4) | |
| Количество пораженных КА, М±SD | 2,7±0,71 | 2,7±0,61 | 0,217 | 2,6±0,71 | 2,7±0,62 | 0,508 |
| Поражение ствола левой КА, n (%) | 16 (20,2) | 23 (23,2) | 0,667 | 16 | 17 | 0,930 |
| Атеросклероз БЦА (>60%), n (%) | 26 (32,9) | 13 (13,1) | 0,002 | 22 (29,7) | 12 (16,2) | 0,039 |
| Кальциноз восходящего отдела аорты, n (%) | 23 (29,1) | 12 (12,1) | 0,005 | 20 (27,0) | 11 (14,9) | 0,015 |
| Фракция выброса ЛЖ, Ме [Q1; Q3] | 53,0 [45,5; 56,5] | 53,0 [49,5; 58] | 0,358 | 52,5 [43,5; 56,7] | 53,0 [47; 58,7] | 0,320 |
| ≥50%, n (%) | 51 (64,6) | 74 (74,7) | | 46 (62,2) | 52 (70,3) | |
| <50%, n (%) | 28 (35,4) | 25 (25,3) | | 28 (37,8) | 22 (29,7) | |
| EuroSCORE II, Ме [Q1; Q3] | 2,3 [1,7; 2,6] | 1,9 [1,5; 2,6] | 0,252 | 2,2 [1,7; 2,6] | 1,9 [1,4; 2,5] | 0,213 |

Сокращения: БЦА — брахиоцефальные артерии, ИК — искусственное кровообращение, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарные артерии, ЛЖ — левый желудочек, РС — работающее сердце, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность ФК — функциональный класс.

группы пациентов: группу "PC" (n=74) (исследуемая группа) составили пациенты, которым бимаммарное КШ выполнено на РС, группу "ИК" (n=74) (контрольная группа) — пациенты, которым бимаммарное КШ выполнено в условиях ИК. Критерии включения в исследование: возраст пациентов от 35 до 80 лет со стенокардией напряжения II-IV функционального класса, имеющих гемодинамически значимое поражение ≥2 КА либо изолированное поражение ствола левой КА >50%. Критерии исключения: возраст пациентов свыше 80 лет, сопутствующая патология сердца, аорты, брахиоцефальных артерий (БЦА), требующих одномоментной коррекции, пациенты с одно- и двухсосудистым поражением КА, нуждающиеся в эндоваскулярной реваскуляризации. Первичная точка исследования: сердечно-сосудистая летальность в госпитальном и отдаленном периодах. Вторичные конечные точки исследования: инфаркт миокарда (ИМ), острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в госпитальном и отдаленном пе-

риодах, повторная реваскуляризация КА, сохраняющаяся клиника стенокардии в отдаленном периоде. Исследование проводилось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен биоэтическим комитетом ФЦССХ (протокол № 3 от 06.07.2021). До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие.

Исходные данные пациентов представлены в таблице 1. Все операции выполнены в плановом порядке, после полного обследования, пациенты были компенсированы по коморбидной патологии. После псевдорандомизации группы были сопоставимы по возрасту (p=0,061), индексу массы тела (p=0,977), количеству пораженных КА (p=0,508), гендерной принадлежности (p=0,483), частоте встречаемости сопутствующей патологии, фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (p=0,320). Для диагностики стенокардии напряжения и хронической сердечной недостаточности

Таблица 2

Хирургические аспекты

| Показатель | Группа "PC" (n=74) | Группа "ИК" (n=74) |
|------------------------------------|--------------------|--------------------|
| Шунтированные коронарные артерии: | | |
| — ПНА, n (%) | 74 (100) | 74 (100) |
| — ОА, n (%) | 49 (66,2) | 51 (68,9) |
| — ПКА и ее ветви, n (%) | 52 (70,3) | 55 (74,3) |
| Техника шунтирования: | | |
| — "in situ", n (%) | 17 (23) | 13 (17,6) |
| — композитное, n (%) | 17 (23) | 22 (29,7) |
| — композитно-секвенциальное, n (%) | 40 (54,1) | 39 (52,7) |

Сокращения: ИК — искусственное кровообращение, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, PC — работающее сердце.

Таблица 3

Госпитальные осложнения

| Показатель | Группа "PC" (n=74) | Группа "ИК" (n=74) | p |
|---------------------------------------|--------------------|--------------------|--------|
| Поверхностная раневая инфекция, n (%) | 3 (4,1) | 4 (5,4) | 0,703 |
| Глубокая стерильная инфекция, n (%) | 2 (2,7) | 1 (1,4) | 0,566 |
| Инфаркт миокарда, n (%) | 1 (1,4) | 1 (1,4) | >0,999 |
| Летальные исходы, n (%) | | 2 (2,7) | |

Сокращения: ИК — искусственное кровообращение, PC — работающее сердце.

применялись классификации Российского кардиологического общества от 2020г [4, 5]. В группе "PC" чаще встречались пациенты с гемодинамически значимым (>60%) поражением БЦА (p=0,039), локальным кальцинозом стенок восходящего отдела аорты (p=0,015). Анализ рисков хирургического вмешательства по шкале "EuroSCORE II" (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) (www.euroscore.org) не выявил значимых различий между исследуемыми группами (p=0,213).

Статистическая обработка данных проведена с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Выбор метода основывался на проведении теста Колмогорова-Смирнова на нормальность распределения. Нижняя граница доказательной мощности бралась равной 80%. Для оценки различий между двумя несвязанными группами количественных данных использовался непараметрический критерий Mann-Whitney, для сравнения качественных данных — критерий χ^2 . Анализ отдаленных исходов осуществлялся методом Kaplan-Meier. Функцию риска моделировали с помощью модели регрессии Кокса, при которой оценивали вероятность наступления изучаемого события. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости p=0,05, различие считалось статистически значимым, если p<0,05. Результаты исследования проанализированы с помощью методов языка программирования для статистической обработки R, реализованного в свободной среде разработки RStudio (RStudio Inc., США) версии 2023.03.1.

Результаты

Формирование шунтов выполнялось по двум методикам: "in situ" и методикой композитного шунтирования, выбор метода определялся в зависимости от количества пораженных КА и локализации места поражения. Композитное шунтирование выполнялось при поражении двух и более КА и невозможности использования методики "in situ". При композитном шунтировании с наложением >2 анастомозов с целевыми КА использовалась методика композитно-секвенциального шунтирования (табл. 2). Более подробно хирургические аспекты бимаммарной реваскуляризации миокарда на ИК и на PC представлены в нашей предыдущей публикации [6].

У пациентов из группы "PC" длительность операции (мин) была значимо ниже, чем в группе "ИК" (190,5 [162; 218,5] vs 213 [185,5; 235]) (p=0,012), при этом мы не увидели значимых различий по количеству реваскуляризированных КА (2,6±0,64 и 2,6±0,63) (p=0,762). Анализ госпитальных осложнений представлен в таблице 3. Группы были сопоставимы по основным госпитальным осложнениям (p>0,05), в обеих группах отмечалась полная свобода от ОНМК, летальные исходы отмечались только в группе "ИК".

Период наблюдения составил 26 мес. По результатам исследования, отдаленная выживаемость в группе "PC" составила 93,7%, в группе "ИК" — 93%. Мы не выявили статистически значимых различий между группами по общей выживаемости (p=0,807) (рис. 1), свобода от сердечно-сосудистой летальности в обеих

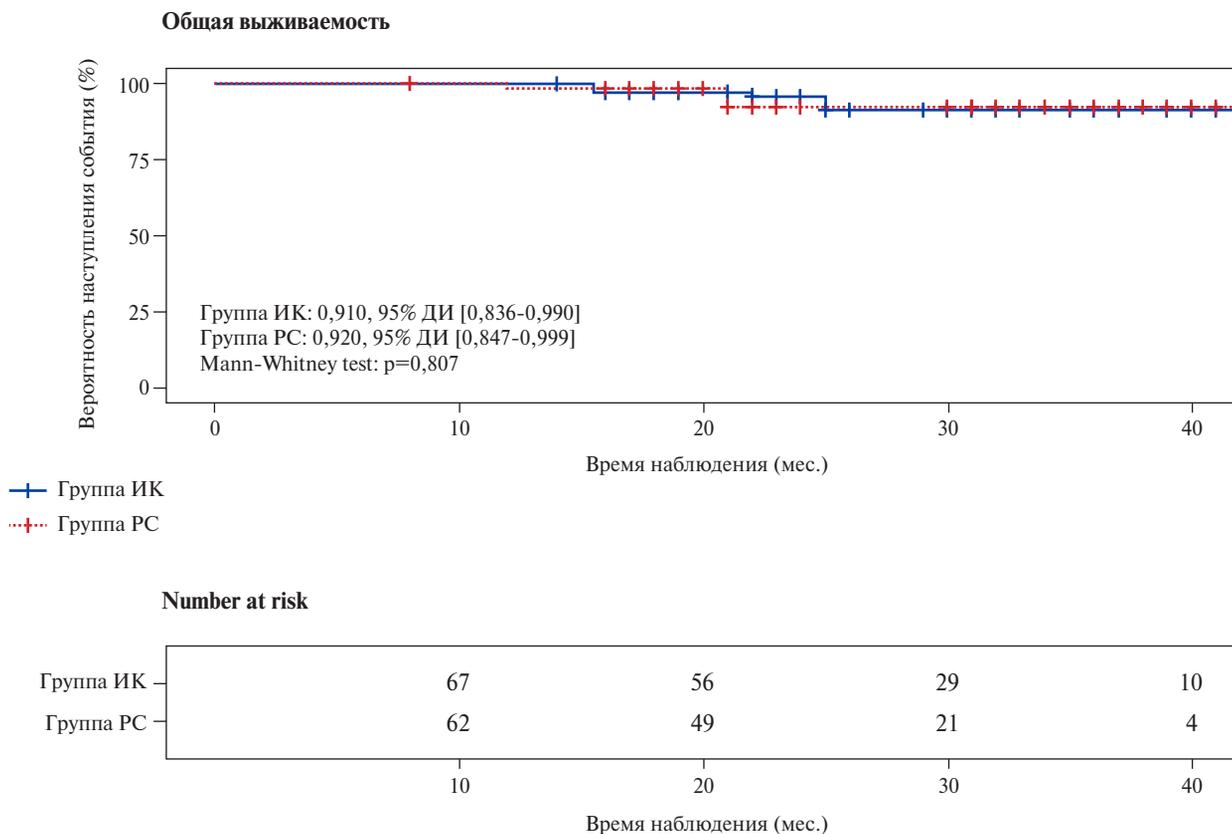


Рис. 1. Кривые Каплана-Мейера выживаемости пациентов.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИК — искусственное кровообращение, РС — работающее сердце.

Таблица 4

Одномерный регрессионный анализ Кокса

| Фактор | Относительный риск и 95% доверительный интервал | p |
|-----------------------------------|---|-------|
| Сахарный диабет 2 типа | 4,630 (1,305-16,426) | 0,017 |
| Атеросклероз БЦА (значимый) | 4,155 (1,201-14,377) | 0,030 |
| Фибрилляция предсердий в анамнезе | 7,953 (2,227-28,409) | 0,005 |
| ФВ ЛЖ (при выписке) | 0,925 (0,861-0,993) | 0,043 |

Сокращения: БЦА — брахиоцефальные артерии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Таблица 5

ROC-анализ предиктора неблагоприятного исхода

| Показатель | Оптимальная точка отсечения по критерию Йодена | Площадь под кривой | sum_sens | sum_spec |
|--------------------------|--|--------------------|----------|----------|
| ФВ ЛЖ перед выпиской (%) | 50 | 0,694 | 0,732 | 0,734 |

Сокращение: ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

группах составила 100%. В группе "РС" 4 пациента скончались от осложнений новой коронавирусной инфекции, 1 на фоне рака поджелудочной железы; в группе "ИК" причинами смерти были осложнения новой коронавирусной инфекции, рак предстательной железы, осложнение хронической обструктивной болезни легких, механическая асфиксия. Свобода от

нефатального ИМ в отдаленном периоде в группе "РС" составила 100%, в группе "ИК" — 97%; свобода от ОНМК в обеих группах составила 100%; свобода от повторной реваскуляризации в группе "РС" составила 98,4%, в группе "ИК" — 95,5% (p=0,340); свобода от возвратной стенокардии в группе "РС" составила 89,9%, в группе "ИК" — 91% (p=0,701).

Группы были сопоставимы по частоте развития нежелательных сердечно-сосудистых событий (смерть от кардиальных причин + свобода от нефатального ИМ + свобода от ОНМК + свобода от повторной реваскуляризации) (major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (MACCE)) ($p=0,198$), в группе "PC" свобода от MACCE составила 98,4%, в группе "ИК" — 94%.

Регрессионный анализ Кокса показал, что риск наступления летального исхода в средне-отдаленном периоде увеличивается в 4,16 раз у пациентов с гемодинамически значимым стенозом БЦА, в 4,63 раза у пациента с сахарным диабетом 2 типа, в 7,95 раз при у пациентов с фибрилляцией предсердий в анамнезе и уменьшается на 7,5% при увеличении ФВ ЛЖ на 1% (табл. 4). По данным ROC-анализа, ФВ ЛЖ <50% перед выпиской из стационара является значимым предиктором более высокой вероятности наступления летального исхода в средне-отдаленном периоде (табл. 5).

Обсуждение

Проведение операции КШ в условиях PC показало в целом благоприятные клинические результаты, но одной из явных проблем данной методики остается неполнота реваскуляризации [7]. В нашем исследовании не было выявлено значимых различий между группами по количеству реваскуляризованных КА ($2,6\pm 0,64$ и $2,6\pm 0,63$) ($p=0,762$), в обеих группах данный показатель приближался к трем, что уже может косвенно свидетельствовать о реваскуляризации всех коронарных бассейнов сердца, при этом в группе "ИК" длительность оперативного вмешательства была значимо выше, чем в группе "PC" ($p=0,012$), что мы связываем с временем, затраченным на подключение и в дальнейшем отключение аппарата ИК, схожие с нашими результатами были представлены и в других публикациях [6]. Мы не выявили значимых статистических различий по госпитальным исходам между группами: по одному случаю в каждой из групп в раннем послеоперационном периоде развился ИМ, что было связано с нарушением проходимости шунтов. Стоит отметить, что в госпитальный период, свобода от ОНМК в обеих группах составила 100%, несмотря на то, что в группе "PC" пациентов с кальцинозом стенок восходящего отдела аорты и значимым стенозом БЦА было статистически больше. Летальность в госпитальный период ассоциировалась только с операциями, выполненными в условиях ИК: в одном случае пациент скончался на фоне острой сердечной недостаточности в связи с развитием периоперационного ИМ, во втором случае — на фоне мезентериального тромбоза. В исследовании Diegeler A, et al. [8] в госпитальный период не было выявлено значимых различий по среднему количеству реваскуля-

ризованных КА, частоте развития осложнений, что согласуется с нашими данными, однако авторы исследования не выявили достоверных различий в длительности операций на PC и ИК. Возможно, это связано с анализом консолидированных данных 12 клиник, а наше исследование носило одноцентровый характер.

В отдаленном периоде мы не выявили значимых различий по общей выживаемости пациентов ($p=0,807$), при этом в каждой группе выживаемость была >90%, что может говорить о высокой эффективности бимаммарной реваскуляризации, что согласуется с результатами других исследований [8]. По мнению некоторых авторов, ключевым моментом высокой выживаемости пациентов в отдаленном периоде является выполнение полной реваскуляризации миокарда [9], что было показано и в нашем исследовании. Мы не выявили значимых различий по частоте MACCE ($p=0,198$). Нефатальный ИМ в группе "ИК" в одном случае был, скорее всего, связан с прогрессированием атеросклероза в исходно нешунтированной КА, во втором случае — с критически лимитированным ретроградным кровотоком из функционирующего шунта к огибающей артерии. Повторная реваскуляризация в группе "ИК" потребовалась троим пациентам: во всех случаях выполнено стентирование целевых КА. В группе "PC" у одного пациента на фоне окклюзии шунта к бассейну правой КА потребовалось стентирование правой КА. В группе "PC" стенокардия развилась у 7 пациентов: у 3 связано с дисфункцией шунтов, у 4 — с прогрессированием атеросклероза в нативном коронарном русле. В группе "ИК" стенокардия развилась у 7 пациентов: у 2 связана с дисфункцией шунтов, в 5 случаях с прогрессированием нативного атеросклероза. Схожие с нашими результатами были представлены и в других работах [10, 11]. В исследовании "ROOBY" авторы пришли к выводу, что при отсутствии противопоказаний к ИК нужно выполнять операции на ИК, т.к. эта методика позволяет более безопасно и комфортно выполнять КШ [11]. Отчасти, мы согласны с данным выводом: на остановленном сердце хирургу комфортней работать, есть возможность более прецизионно формировать анастомоз, не требуется постоянный контроль за гемодинамикой на основном этапе операции, в особенности при позиционировании боковой и задней стенок ЛЖ, но с другой стороны, операции на ИК ассоциируются с более выраженным системным воспалительным ответом в послеоперационном периоде [12], также очень важным аспектом являются осложнения, непосредственно связанные с подключением и отключением аппарата ИК. По мнению некоторых экспертов, ключевым моментом для выполнения операций на PC является опытность хирурга, в особенности при многососудистом поражении КА [13].

Подводя итоги исследования, хочется отметить, что бимаммарное КШ у пациентов с ИБС и многососудистым поражением КА в условиях РС позволяет выполнить полную реваскуляризацию сердца, не увеличивает количество госпитальных осложнений, связано с высокой выживаемостью пациентов в средне-отдаленном периоде и высокой свободой от МАССЕ.

Ограничения исследования. Исследование является одноцентровым с небольшой выборкой пациентов, операции выполнены несколькими хирургами. Исследование ретроспективное и не обладает такой мощностью, как многоцентровые рандомизированные исследования.

Литература/References

1. Muradov AG, Grinshtein Yul, Drobot DB, et al. Long-term outcomes of complete bilateral internal thoracic artery grafting and traditional coronary bypass surgery in patients with multivessel coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(12):5613. (In Russ.) Мурадов А.Г., Гринштейн Ю.И., Дробот Д.Б. и др. Отдаленные исходы полного бимаммарного и традиционного шунтирования у пациентов с многососудистым коронарным поражением. *Российский кардиологический журнал*. 2023; 28(12):5613. doi:10.15829/1560-4071-2023-5613.
2. Lehmann S, Dieterlen MT, Flister A, et al. Differences of early immunological responses in on-pump versus off-pump cardiac surgery. *Perfusion*. 2019;34(5):399-407. doi:10.1177/0267659118823137.
3. Semchenko AN, Zaicev IV, Schevchenko AM, et al. Influence of incomplete revascularisation on the outcomes of coronary artery bypass grafting in patients with ischaemic heart disease. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2021;25(1):74-84. (In Russ.) Семченко А.Н., Зайцев И.В., Шевченко А.М. и др. Влияние неполной реваскуляризации на результаты коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2021;25(1):74-84. doi:10.21688/1681-3472-2021-1-74-84.
4. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.
5. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
6. Muradov AG, Efendiev VU, Andin AV, et al. Immediate results of off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting using autoarterial conduits in situ and Y-graft configurations. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(1):87-95. (In Russ.)

Заключение

Полное бимаммарное КШ в условиях РС эффективный и безопасный метод хирургического лечения ИБС, может являться подходящим вариантом для хирургической реваскуляризации миокарда у пациентов с многососудистым поражением КА. В период до 26 мес. не обнаружено статистически значимой разницы по общей выживаемости пациентов, свободе от сердечно-сосудистой летальности и МАССЕ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

1. Muradov A.G., Efendiev V.U., Andin A.V. и др. Непосредственные результаты хирургической реваскуляризации миокарда с использованием аутоартериальных кондуитов в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(1):87-95. doi:10.29001/2073-8552-2022-37-1-87-95.
7. Thakur U, Nerlekar N, Muthalaly RG, et al. Off- vs. On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting Long-Term Survival is Driven by Incompleteness of Revascularisation. *Heart Lung Circ*. 2020;29(1):149-55. doi:10.1016/j.hlc.2018.11.019.
8. Diegeler A, Börgermann J, Kappert U, et al. Five-Year Outcome After Off-Pump or On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in Elderly Patients. *Circulation*. 2019;139(16):1865-71. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035857.
9. Belyayev L, Stock EM, Hattler B, et al. Complete Coronary Revascularization and Outcomes in Patients Who Underwent Coronary Artery Bypass Grafting: Insights from The REGROUP Trial. *Am J Cardiol*. 2024;217:127-35. doi:10.1016/j.amjcard.2024.01.015.
10. Mady KM, Abdou Ettish AA, Elfeky WM, et al. Off-Pump Versus On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting In Patients With Left Main Coronary Artery Disease: A Randomized Controlled Trial. *J Pak Med Assoc*. 2023;73(Suppl 4) (4):S22-S25. doi:10.47391/JPMA.EGY-S4-5.
11. Quin JA, Wagner TH, Hattler B, et al. Ten-Year Outcomes of Off-Pump vs On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in the Department of Veterans Affairs: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2022;157(4):303-10. doi:10.1001/jamasurg.2021.7578.
12. Squicciarro E, Stasi A, Lorusso R, et al. Narrative review of the systemic inflammatory reaction to cardiac surgery and cardiopulmonary bypass. *Artif Organs*. 2022; 46(4):568-77. doi:10.1111/aor.14171.
13. Gaudino M, Benedetto U, Bakaeen F, et al. Off- Versus On-Pump Coronary Surgery and the Effect of Follow-Up Length and Surgeons' Experience: A Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(21):e010034. doi:10.1161/JAHA.118.010034.



Сравнение коронарного шунтирования и стентирования в зависимости от клинико-анатомического сценария по результатам ретроспективного одноцентрового когортного исследования

Голухова Е. З., Сигаев И. Ю., Керен М. А., Завалихина Т. В., Петросян К. В., Яхяева К. Б., Волковская И. В., Авакова С. А.

Цель. Оценить отдаленную общую летальность после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и коронарного шунтирования (КШ) у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) при различных клинико-анатомических сценариях.

Материал и методы. В одноцентровом когортном ретроспективном исследовании проводилась оценка результатов КШ и ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием 2-го поколения у 4177 больных стабильной ИБС. Оценивалась частота госпитальной и 30-дневной смерти, отдаленной общей летальности в срок до 5 лет после вмешательства (средний период наблюдения — 38 мес.). Также оценивалось влияние исходной тяжести поражения коронарных артерий, наличия/отсутствия сахарного диабета (СД), сократительной способности миокарда на отдаленную общую летальность после реваскуляризации миокарда.

Результаты. Госпитальные и 30-дневные риски смерти больных, перенесших ЧКВ и КШ, после сопоставления исходных клинических характеристик статистически значимо не различались. В отдаленном периоде наблюдения выполнение ЧКВ в сравнении с КШ сопровождалось увеличением риска смерти от любых причин в основных группах (ЧКВ против КШ: отношение рисков (ОР) 1,84, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,30-2,62, $p < 0,001$), а также в подгруппах: (1) у больных с многососудистым поражением коронарных артерий (ОР 1,77, 95% ДИ: 1,19-2,64, $p = 0,005$), (2) у больных с поражением ствола левой коронарной артерии $> 50\%$ (ОР 5,04, 95% ДИ: 1,72-14,76, $p = 0,003$), но не у больных с однососудистым поражением (ОР 2,084, 95% ДИ: 0,996-4,361, $p = 0,051$).

Наличие СД в основных группах исследования не влияло на различие в смертности: КШ имело преимущество над ЧКВ вне зависимости от наличия диабета. Однако проведение КШ у больных с многососудистым поражением и СД, в отличие от больных без диабета, приводило к достоверному снижению риска общей смерти (ОР 2,29, 95% ДИ: 1,173-4,47, $p = 0,015$). Также проведение ЧКВ в сравнении с КШ сопровождалось повышением 5-летнего риска смерти у больных с не сниженной общей фракцией выброса левого желудочка (ОФВ ЛЖ) $> 40\%$ (ОР 1,74, 95% ДИ: 1,205-2,536, $p = 0,003$), но не у больных с ОФВ ЛЖ $< 40\%$ (95% ДИ: 1,314-4,709, $p = 0,809$).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о достоверном снижении 5-летнего риска общей смерти при проведении КШ в сравнении с большими после ЧКВ. Потенциальную долгосрочную пользу от КШ в сравнении с ЧКВ могут получить пациенты со сложным поражением коронарных артерий (стенотоз ствола левой коронарной артерии $> 50\%$, поражение ≥ 2 коронарных артерий), с сопутствующим диабетом при многососудистом поражении и больные с не сниженной ОФВ ЛЖ ($> 40\%$).

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство, реваскуляризация миокарда.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева Минздрава России, Москва, Россия.

Голухова Е. З. — академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-6252-0322, Сигаев И. Ю. — и.о. директора Института Коронарной и Сосудистой хирургии, д.м.н., профессор, зав. отделением хирургии сочетанных заболеваний коронарных и магистральных артерий, ORCID: 0000-0002-1323-8072, Керен М. А. * — д.м.н., с.н.с. отделения хирургии сочетанных заболеваний коронарных и магистральных артерий, ORCID: 0000-0003-2428-1559, Завалихина Т. В. — к.м.н., главный врач Института коронарной и сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-3754-3469, Петросян К. В. — д.м.н., руководитель отдела рентгенохирургических методов исследования и лечения сердца и сосудов, врач по рентген-эндоскопическим методам, диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-3370-0295, Яхяева К. Б. — врач-кардиолог, м.н.с. научно-консультативного отделения, ORCID: 0000-0001-7928-2247, Волковская И. В. — к.м.н., зав. научно-консультативным отделением, ORCID: 0000-0001-9533-5556, Авакова С. А. — к.м.н., зав. научно-консультативным отделением ИКХ им. В. И. Бураковского, ORCID: 0009-0006-5889-9583.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): milenamailru@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КШ — коронарное шунтирование, ЛКА — левая коронарная артерия, ЛП — лекарственное покрытие, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОР — отношение рисков, ОФВ ЛЖ — общая фракция выброса левого желудочка, СД — сахарный диабет, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 13.08.2024

Рецензия получена 24.11.2024

Принята к публикации 08.12.2024



Для цитирования: Голухова Е. З., Сигаев И. Ю., Керен М. А., Завалихина Т. В., Петросян К. В., Яхяева К. Б., Волковская И. В., Авакова С. А. Сравнение коронарного шунтирования и стентирования в зависимости от клинико-анатомического сценария по результатам ретроспективного одноцентрового когортного исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(4):6092. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6092. EDN GAAMJK

Comparison of coronary artery bypass grafting and stenting depending on the clinical and anatomical scenario: data from the retrospective single-center cohort study

Golukhova E. Z., Sigaev I. Yu., Keren M. A., Zavalikhina T. V., Petrosyan K. V., Yakhyaeva K. B., Volkovskaya I. V., Avakova S. A.

Aim. To assess the long-term all-cause mortality after percutaneous coronary intervention (PCI) and coronary artery bypass grafting (CABG) in patients with stable coronary artery disease (CAD) under various clinical and anatomical scenarios.

Material and methods. This single-center cohort retrospective study assessed the outcomes of CABG and PCI with implantation of second-generation drug-eluting stents in 4177 patients with stable CAD. In-hospital, 30-day and remote 5-year all-cause mortality (mean follow-up period — 38 months) was assessed.

Also, the influence of the initial severity of CAD, the presence/absence of diabetes, myocardial contractility on remote all-cause mortality after myocardial revascularization was assessed.

Results. In-hospital and 30-day risks of death in patients who underwent PCI and CABG, after comparing the initial clinical characteristics, did not differ significantly. In the long-term follow-up period, PCI compared with CABG was associated with an increased all-cause mortality in the main groups (PCI vs CABG: odds ratio (OR)

1,84, 95% confidence interval (CI) 1,30-2,62, $p < 0,001$), as well as in the following subgroups: (1) in patients with multivessel CAD (OR 1,77, 95% CI 1,19-2,64, $p = 0,005$), (2) in patients with left main CAD $> 50\%$ (OR 5,04, 95% CI 1,72-14,76, $p = 0,003$), but not in patients with single-vessel disease (OR 2,084, 95% CI 0,996-4,361, $p = 0,051$). Diabetes in the main study groups did not affect the difference in mortality as follows: CABG had an advantage over PCI regardless of diabetes. However, CABG in patients with multivessel disease and diabetes, in contrast to patients without diabetes, led to a significant decrease in all-cause death risk (OR 2,29, 95% CI 1,173-4,47, $p = 0,015$). Also, PCI compared with CABG was accompanied by an increase in the 5-year death risk in patients with an not reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) $> 40\%$ (OR 1,74, 95% CI 1,205-2,536, $p = 0,003$), but not in patients with LVEF $< 40\%$ (95% CI 1,314-4,709, $p = 0,809$).

Conclusion. The obtained data indicate a significant reduction in the 5-year risk of all-cause mortality in patients undergoing CABG compared to patients after PCI. Potential long-term benefit from CABG compared to PCI may be obtained in patients with complex coronary artery involvement (left main coronary artery stenosis $> 50\%$, lesion of two or more coronary arteries), with concomitant diabetes in multivessel disease, and patients with non-reduced LVEF ($> 40\%$).

Keywords: coronary artery disease, coronary artery bypass grafting, percutaneous coronary intervention, myocardial revascularization.

Relationships and Activities: none.

Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia.

Golukhova E. Z. ORCID: 0000-0002-6252-0322, Sigaev I. Yu. ORCID: 0000-0002-1323-8072, Keren M. A.* ORCID: 0000-0003-2428-1559, Zavalikhina T. V. ORCID: 0000-0002-3754-3469, Petrosyan K. V. ORCID: 0000-0002-3370-0295, Yakhyaeva K. B. ORCID: 0000-0001-7928-2247, Volkovskaya I. V. ORCID: 0000-0001-9533-5556, Avakova S. A. ORCID: 0009-0006-5889-9583.

*Corresponding author: milenamailru@mail.ru

Received: 13.08.2024 **Revision Received:** 24.11.2024 **Accepted:** 08.12.2024

For citation: Golukhova E. Z., Sigaev I. Yu., Keren M. A., Zavalikhina T. V., Petrosyan K. V., Yakhyaeva K. B., Volkovskaya I. V., Avakova S. A. Comparison of coronary artery bypass grafting and stenting depending on the clinical and anatomical scenario: data from the retrospective single-center cohort study. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(4):6092. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6092. EDN GAAMJK

Ключевые моменты

- Результаты сравнения коронарного шунтирования (КШ) и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у больных стабильной ишемической болезнью сердца свидетельствуют об их сопоставимой госпитальной и 30-дневной послеоперационной летальности и значительном преимуществе КШ над ЧКВ в отношении снижения отдаленного риска смерти от всех причин, в первую очередь у больных со сложным поражением коронарных артерий (многососудистым и стволовым коронарным поражением) вне зависимости от наличия диабета и больных с не сниженной сократительной способностью миокарда (общей фракцией выброса левого желудочка $> 40\%$).
- При однососудистом коронарном поражении отдаленная общая летальность после КШ и ЧКВ не различалась, что при выборе тактики вмешательства свидетельствует в пользу ЧКВ как менее инвазивного метода реваскуляризации.

На сегодняшний день ишемическая болезнь сердца (ИБС) является лидирующей причиной смерти среди населения Российской Федерации. Несмотря на приоритет медикаментозного подхода в лечении ИБС, остаётся немалая доля больных, требующих эндоваскулярного или хирургического вмешательства. Коронарное шунтирование (КШ) и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) являются безопасными и эффективными методами реваскуляризации

Key messages

- Comparison of coronary artery bypass grafting (CABG) and percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with stable coronary artery disease indicate their comparable in-hospital and 30-day postoperative mortality and a significant advantage of CABG over PCI in reducing the long-term all-cause mortality, primarily in patients with complex coronary artery involvement regardless of diabetes and patients with non-reduced myocardial contractility (left ventricular ejection fraction $> 40\%$).
- In single-vessel coronary artery disease, long-term all-cause mortality after CABG and PCI did not differ, which, when choosing the intervention tactics, speaks in favor of PCI as a less invasive revascularization method.

миокарда. Текущие клинические рекомендации свидетельствуют, что оба вмешательства представляют собой варианты выбора при стабильной ИБС, однако КШ имеет более высокий уровень рекомендации для большинства клинических сценариев [1]. При этом важно отметить, что число выполняемых ЧКВ значительно превышает число КШ [2]. Рекомендации по выбору вида реваскуляризации у больных со стабильной ИБС указывают, что при более тяжелых поражениях коронарных артерий по Syntax Score приоритеты имеет КШ, а при более легких — ЧКВ [1]. При этом очевидно, что имеется большое число больных ИБС, которым можно выполнить оба типа вмешательства.

В то же время известно, что КШ имеет значительные долгосрочные преимущества перед ЧКВ у боль-

Таблица 1

Исходная характеристика сравниваемых групп до и после проведения псевдорандомизации

| | До псевдорандомизации | | | После псевдорандомизации | | |
|---|------------------------|-----------------------|---------|--------------------------|----------------------|---------|
| | 1 группа, ЧКВ (n=1354) | 2 группа, КШ (n=2823) | p-value | 1 группа, ЧКВ (n=693) | 2 группа, КШ (n=693) | p-value |
| Возраст, годы | 65,1 (58,7-70,9) | 63,7 (58,0-68,7) | <0,001* | 64,8 (58,0-70,7) | 64,7 (58,8-69,3) | 0,690 |
| Женский пол | 389 (28,7) | 582 (20,6) | <0,001* | 175 (25,3) | 184 (26,6) | 0,581 |
| Мужской пол | 965 (71,3) | 2241 (79,4) | | 518 (74,7) | 509 (73,4) | |
| ИМ в анамнезе | 630 (46,5) | 1619 (57,4) | <0,001* | 362 (52,2) | 346 (49,9) | 0,390 |
| Артериальная гипертензия | 1249 (92,2) | 2661 (94,3) | 0,013* | 646 (93,2) | 652 (94,1) | 0,509 |
| СД 2 типа | 361 (26,7) | 777 (27,5) | 0,558 | 183 (26,4) | 179 (25,8) | 0,807 |
| — инсулиннезависимый СД | 324 (23,9) | 674 (23,9) | 0,303 | 160 (23,1) | 154 (22,2) | 0,899 |
| — инсулинозависимый СД | 37 (2,7) | 103 (3,6) | | 23 (3,3) | 25 (3,6) | |
| Средний ИМТ, кг/м ² | 29,7 (26,6-32,8) | 28,7 (26,0-32,0) | <0,001* | 29,04 (26,0-32,3) | 29,0 (26,4-32,9) | 0,317 |
| Курильщики | 422 (31,2) | 992 (35,1) | 0,011* | 234 (33,8) | 226 (32,6) | 0,648 |
| ОФВ ЛЖ, % | 57,0 (52,0-61,0) | 56,0 (52,0-59,0) | <0,001* | 57,0 (51,9-60,4) | 57,0 (53,4-59,0) | 0,419 |
| Критическое поражение каротидных артерий ≥70% | 137 (10,1) | 322 (11,4) | 0,213 | 81 (11,7) | 59 (8,5) | 0,052 |
| Критическое поражение магистральных артерий нижних конечностей ≥70% | 107 (7,9) | 372 (13,2) | <0,001* | 65 (9,4) | 65 (9,4) | 1,000 |
| СКФ, мл/мин/1,73 м ² | 76,5 (64,3-88,5) | 80,3 (68,7-92,3) | <0,001* | 77,7 (65,3-88,8) | 79,1 (67,5-91,2) | 0,058 |
| КШ в анамнезе | 221 (16,3) | 60 (2,1) | <0,001* | 53 (7,6) | 42 (6,1) | 0,242 |
| ЧКВ в анамнезе | 673 (49,7) | 821 (29,1) | <0,001* | 315 (45,5) | 299 (43,1) | 0,387 |
| Поражение ствола ЛКА >50% | 155 (11,4) | 835 (29,6) | <0,001* | 106 (15,3) | 103 (14,9) | 0,822 |
| Однососудистое поражение КА | 633 (46,8) | 257 (9,1) | <0,001* | 178 (25,7) | 188 (27,1) | 0,542 |
| Двухсосудистое поражение КА | 450 (33,2) | 900 (31,9) | 0,381 | 301 (43,4) | 304 (43,9) | 0,871 |
| Трёхсосудистое поражение КА | 271 (20,0) | 1663 (58,9) | <0,001* | 214 (30,9) | 201 (29,0) | 0,446 |

Примечание: * — статистически значимое значение.

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарная артерия, КШ — коронарное шунтирование, ЛКА — левая коронарная артерия, ОФВ ЛЖ — общая фракция выброса левого желудочка, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 2

Ближайшая и отдаленная общая летальность после ЧКВ и КШ

| | До псевдорандомизации | | | После псевдорандомизации | | |
|------------------------------|------------------------|-----------------------|---------|--------------------------|----------------------|---------|
| | 1 группа, ЧКВ (n=1354) | 2 группа, КШ (n=2823) | p-value | 1 группа, ЧКВ (n=693) | 2 группа, КШ (n=693) | p-value |
| Госпитальная летальность | 7 (0,5) | 41 (1,5) | 0,008* | 5 (0,7) | 7 (1,0) | 0,773 |
| 30-дневная летальность | 8 (0,6) | 29 (1,0) | 0,152 | 5 (0,7) | 8 (1,2) | 0,421 |
| Отдаленная общая летальность | 145 (10,8) | 252 (9,1) | 0,081 | 89 (12,9) | 49 (7,2) | <0,001* |

Примечание: * — статистически значимое значение.

Сокращения: КШ — коронарное шунтирование, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

ных ИБС с сахарным диабетом (СД) и сложным, в т.ч. стенозом, поражением коронарных артерий. Несмотря на это, рутинное использование стентов с лекарственным покрытием (ЛП) второго поколения привело к значительному улучшению клинических исходов ЧКВ за счет снижения рисков рестеноза и тромбоза стента, по сравнению со стентами первого поколения [3]. При этом исследования, сравнивающие сердечно-сосудистые исходы КШ с ЧКВ с использованием стентов с ЛП второго поколения, все еще ограничены, в особенности у больных с многососудистым коронарным поражением [4].

Наблюдаемый в мире тренд в сторону снижения объемов инвазивных коронарных вмешательств, вероятно, обусловлен современными достижениями медикаментозного лечения ИБС и результатами последних исследований, что свидетельствует о необходимости дополнительного изучения целесообразности проведения реваскуляризации у определенных групп пациентов при стабильной ИБС в аспекте ее влияния на выживаемость [5]. Целью нашего исследования являлось оценить отдаленную общую летальность после ЧКВ и КШ у больных стабильной ИБС при различных клинико-анатомических сценариях.

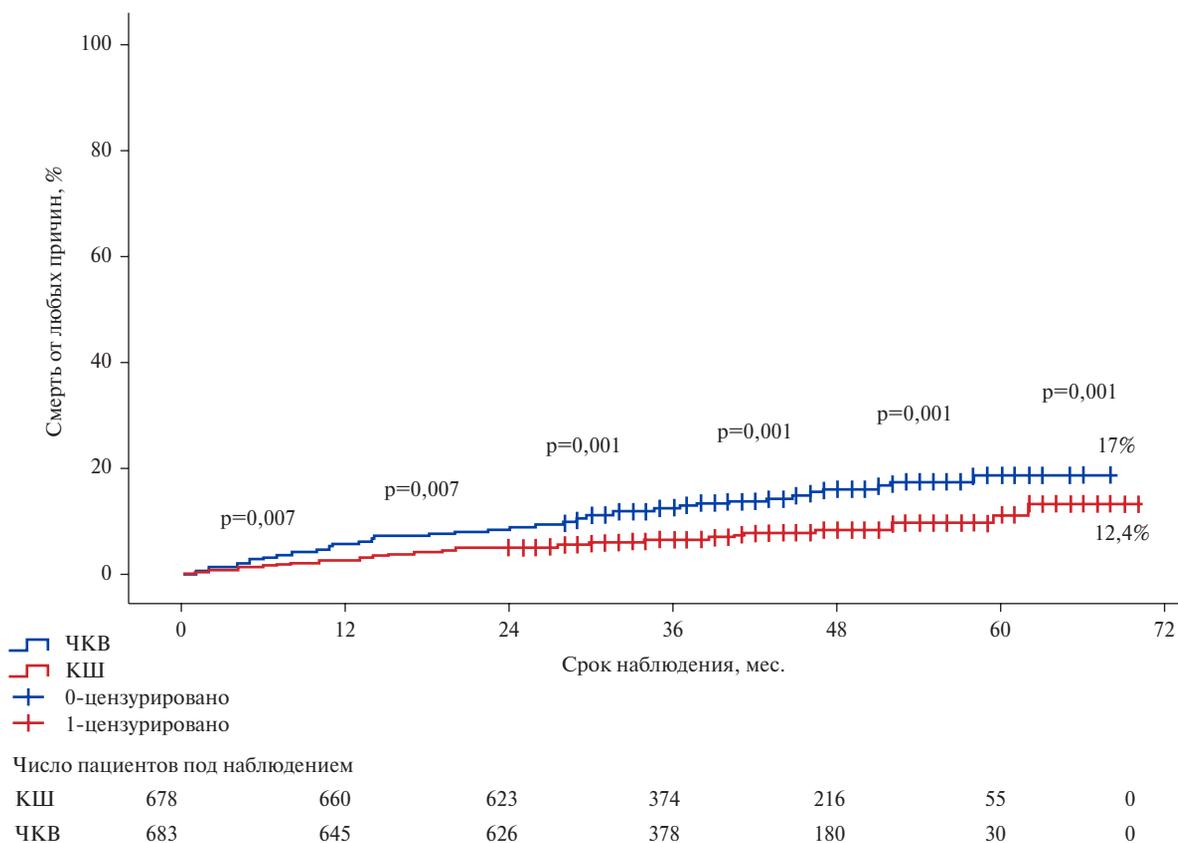


Рис. 1. Сравнение 5-летней общей смертности после КШ и ЧКВ.
Сокращения: КШ — коронарное шунтирование, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Материал и методы

В рамках одноцентрового когортного ретроспективного исследования проводилась оценка результатов КШ и ЧКВ у больных ИБС, оперированных за период 01.09.2018 по 01.08.2021. Для этого из автоматизированной истории болезни были выгружены данные пациентов, соответствовавших критериям включения. Критериями включения являлись перенесенные изолированные КШ или ЧКВ с имплантацией стентов 2-го поколения, как результат госпитализации у больных со стабильным течением ИБС. В исследование не включали пациентов, перенесших КШ, одновременно с другим вмешательством на сердце и/или сосудах, а также пациентов, перенесших имплантацию стентов без ЛП или с покрытием 1-го поколения или перенесших баллонную ангиопластику без имплантации стента. После применения выше указанных критериев в исследование было включено 4177 больных ИБС, впоследствии разделенных на 2 группы в зависимости от типа вмешательства: 1 группа — перенесшие ЧКВ (n=1354), 2 группа — перенесшие КШ (n=2823). Принятие решения относительно метода реваскуляризации зависело от решения Кардиокоманды и пациента.

КШ проводили по стандартной методике через срединную стернотомию, при этом выбор тактики КШ (с искусственным кровообращением (67,2%, n=466) или

на работающем сердце (32,8%, n=227)) осуществлялся по усмотрению оперирующего хирурга. Шунтирование передней нисходящей артерии с использованием левой внутренней грудной артерии было выполнено у 90,5% (n=627). Среднее число сформированных шунтов в расчете на пациента составило 2,5 (2,0-3,0).

ЧКВ проводили по стандартной методике через радиальный доступ. При ЧКВ проводили имплантацию стентов, покрытых зотаролимусом. Среднее число имплантируемых стентов на пациента составило 2,0 (1,0-3,0).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева Минздрава России. Клинические, ангиографические и постпроцедурные данные были собраны из больничных карт и медицинских информационных систем.

Конечной точкой исследования являлась смерть от любых причин от момента выполнения вмешательства до окончательной даты сбора данных об исходе (29.12.2023). Отдаленный срок наблюдения, рассчитанный от 30-дневных исходов, составил от 2 до 71 мес. Средний общий период наблюдения составил 38,0 (30,0-51,0) мес.

Таблица 3

Риск отдаленной смерти после ЧКВ и КШ в зависимости от клинико-анатомического сценария

| | Все пациенты | | | | Однососудистое поражение КА | | | | Многососудистое поражение КА | | | | Поражение ствола ЛКА >50% | | | | | | | |
|-----------------|-----------------|----------------|-------|-----------------|-----------------------------|-----------------|----------------|--------|------------------------------|---------|-----------------|----------------|---------------------------|-----------------|---------|-----------------|---------------|-------|------------------|---------|
| | ЧКВ | КШ | ОР | 95% ДИ | p-value | ЧКВ | КШ | ОР | 95% ДИ | p-value | ЧКВ | КШ | ОР | 95% ДИ | p-value | ЧКВ | КШ | ОР | 95% ДИ | p-value |
| Все* | 13,0% 89/683 | 7,2% 49/678 | 1,848 | 1,303- 2,621 | <0,001* | 11,8% 21/178 | 6,0% 11/184 | 2,084 | 0,996- 4,361 | 0,051 | 13,5% 68/505 | 7,7% 38/494 | 1,777 | 1,194- 2,643 | 0,005* | 19,4% 20/103 | 4,0% 4/100 | 5,046 | 1,724- 14,766 | 0,003* |
| Сахарный диабет | Да 31/178 | 8,1% 14/172 | 2,488 | 1,314- 4,709 | 0,005* | 12,8% 5/39 | 3,4% 1/29 | 52,428 | 0,036- 75,387 | 0,286 | 18,7% 26/139 | 9,1% 13/143 | 2,290 | 1,173- 4,471 | 0,015* | 21,4% 6/28 | 5% 1/20 | 6,269 | 1,001- 51,553 | 0,049* |
| | Нет 58/505 | 6,9% 35/506 | 1,626 | 1,069- 2,474 | 0,023* | 11,5% 16/139 | 6,5% 10/155 | 1,674 | 0,759- 3,693 | 0,202 | 11,5% 42/366 | 7,1% 25/351 | 1,582 | 0,964- 2,597 | 0,069 | 17,3% 14/75 | 5,0% 3/80 | 3,461 | 1,128- 10,620 | 0,030* |
| ФВ ЛЖ <40% | Да 16/50 | 40,0% 4/10 | 0,873 | 0,291- 2,621 | 0,809 | 14,3% 2/14 | 25,0% 1/4 | 0,933 | 0,077- 11,336 | 0,956 | 38,9% 14/36 | 50,0% 3/6 | 0,716 | 0,205- 2,495 | 0,600 | 33,3% 3/9 | 100% 1/1 | 0,252 | 0,023- 2,784 | 0,261 |
| | Нет 73/633 | 6,7% 45/668 | 1,748 | 1,205- 2,536 | 0,003* | 11,6% 19/164 | 5,6% 10/180 | 2,163 | 0,996- 4,698 | 0,051 | 11,5% 54/469 | 7,2% 35/488 | 1,629 | 1,064- 2,493 | 0,025* | 18,1% 17/94 | 3,0% 3/99 | 6,225 | 1,824- 21,247 | 0,004* |

Примечание: * — статистически значимое значение.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, КА — коронарная артерия, КШ — коронарное шунтирование, ЛКА — левая коронарная артерия, ОР — отношение рисков, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Также проводили внутригрупповой анализ, при котором оценивалось влияние тяжести поражения коронарных артерий (поражение ствола левой коронарной артерии (ЛКА), многососудистое поражение (≥ 2 коронарных артерий)), наличия/отсутствия СД, фракции выброса левого желудочка на отдаленную общую летальность после ЧКВ и КШ.

Исходные характеристики сравниваемых групп свидетельствовали о существенной клинической разнородности, вследствие чего нами проводилась псевдорандомизация (Propensity Score Matching (PSM)) с использованием метода поиска "ближайшего соседа" в отношении подбора пар 1:1 для достижения полной сопоставимости групп по сравниваемым признакам (табл. 1). Дальнейший анализ и расчеты проводили на сопоставимых группах с помощью пакета программ: StatTech v. 4.2.7 (Россия) и IBM SPSS Statistics 26.0 (США). Нормальность распределения количественных показателей осуществлялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1-Q3]. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. При анализе четырехпольных таблиц сопряженности для сравнения долей применяли критерий χ^2 (хи-квадрат) Пирсона. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Оценка функции общей выживаемости проводилась с помощью анализа выживаемости по Каплану-Мейеру. Оценка влияния вида реваскуляризации на риск развития отдаленной летальности проводилась по методу регрессии Кокса с расчетом отношения рисков (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Ближайшие результаты после ЧКВ и КШ. На исходной выборке (до псевдорандомизации) госпитальная летальность после КШ была значимо выше, чем после ЧКВ, однако после псевдорандомизации групп различие перестало быть значимым (0,7% и 1,0% после ЧКВ и КШ, соответственно, $p=0,773$) (табл. 2). 30-дневная летальность после ЧКВ и КШ также статистически значимо не различалась (0,7% и 1,2%, после ЧКВ и КШ, соответственно, $p=0,421$).

За период от 30 дней до конечной даты наблюдения умерло 138 пациентов (89/638 — после ЧКВ, 49/678 — после КШ). Отдаленная летальность от любых причин после КШ составила 12,4%, после ЧКВ — 17% ($p=0,001$) (рис. 1).

Отдаленные результаты после ЧКВ и КШ*1) В основных группах*

Статистически значимое расхождение кривых в пользу КШ имело место, начиная с первого года наблюдения ($p=0,007$), и сохранялось на протяжении всего периода наблюдения. Проведение ЧКВ в сравнении с КШ сопровождалось увеличением отдаленного риска смерти в исследуемых группах (ОР 1,848, 95% ДИ: 1,30-2,62, $p<0,001$). При этом снижение риска смерти после КШ имело место вне зависимости от наличия СД и у больных с общей фракцией выброса левого желудочка (ОФВ ЛЖ) $>40\%$, но не наблюдалось у больных с ОФВ ЛЖ $<40\%$ (табл. 3). В дальнейшем мы проанализировали влияние различных клиничко-анатомических сценариев на частоту общей смерти в исследуемых группах.

2) В подгруппах

Среди больных с многососудистым поражением в отдаленном периоде после ЧКВ умерло 68 (7,7%) больных, после КШ — 38 (13,5%) больных (ОР 1,77, 95% ДИ: 1,194-2,643, $p=0,005$). Среди больных с поражением ствола ЛКА после ЧКВ умерло 20 (19,4%), после КШ — 4 (4%) больных (ОР 5,046, 95% ДИ: 1,724-14,766, $p=0,003$). При однососудистом коронарном поражении риск смерти после КШ и ЧКВ не достиг статистически значимых различий ($p=0,051$) (табл. 3).

В общей группе пациентов преимущество КШ перед ЧКВ было получено вне зависимости от наличия СД (табл. 3). При этом при наличии СД риск смерти после ЧКВ был выше, чем после КШ (при наличии СД: ОР 2,488, $p=0,005$, без СД: ОР 1,626, $p=0,023$).

У больных с многососудистым поражением и сопутствующим СД риск смерти после ЧКВ был выше, чем после КШ (ОР 2,39, $p=0,015$). Также следует подчеркнуть, что при наличии СД у больных с поражением ствола ЛКА риск смерти после ЧКВ, в сравнении с КШ, возрастал в 6,269 раза ($p=0,049$), что значительно выше, чем у стенозных больных без СД (ОР 3,461, $p=0,030$).

У больных с не сниженной ОФВ ЛЖ $>40\%$ также наблюдалось преимущество КШ перед ЧКВ: проведение ЧКВ сопровождалось увеличением отдаленного риска смерти в 1,74 раза в сравнении с КШ ($p=0,003$), в 1,63 раза — в группе с многососудистым поражением ($p=0,025$) и 6,22 раза — в группе с поражением ствола ЛКА ($p=0,004$). Среди больных со сниженной ОФВ ЛЖ значимых различий в отношении риска смерти не было выявлено вне зависимости от вида вмешательства (табл. 3).

Обсуждение

Относительные преимущества КШ перед ЧКВ являются предметом неутрачивающих споров при принятии решения о выборе оптимального вида коронарной реваскуляризации. В нашем исследовании на основании анализа пятилетних исходов у 4177 больных, перенес-

ших КШ ($n=2823$) или ЧКВ с имплантацией стента с ЛП 2-го поколения ($n=1354$), были получены данные об уверенном долгосрочном преимуществе КШ при большинстве клиничко-анатомических сценариев.

Интересно, что несмотря на более высокий операционный риск при открытых вмешательствах на сердце, госпитальные и 30-дневные риски смерти после ЧКВ и КШ, рассчитанные после достижения клинического равновесия методом псевдорандомизации, статистически значимо не различались, что подчеркивает безопасность обоих вмешательств среди больных сопоставимого операционного риска.

В отдаленном периоде наблюдения выполнение ЧКВ, в сравнении с КШ, сопровождалось увеличением риска смерти от любых причин в 1,84 раза ($p<0,001$). Таким образом, в исследуемой выборке имплантация стентов с ЛП 2-го поколения не обеспечивала преимущества в снижении риска смерти от любых причин после ЧКВ, в сравнении с КШ, что совпадает с рядом мнений об улучшении исходов (снижения частоты инфаркта миокарда, повторных реваскуляризаций) без влияния на общую летальность при использовании ЛП 2-го поколения при ЧКВ [6].

Между тем, у больных ИБС, которым технически можно выполнить как ЧКВ, так и КШ, именно особенность клинического статуса (высокий операционный риск, сложность коронарной анатомии, наличие СД, сократительная способность миокарда и пр.) и является решающим фактором при принятии решения, т.к. может определить исход и прогноз вмешательства.

В анализируемой нами выборке наличие многососудистого коронарного поражения и стеноза ствола ЛКА являлось критериями в пользу проведения КШ, что подтверждается результатами других исследований [7, 8].

Известно, что выполнение КШ у больных с СД и многососудистым коронарным поражением имеет долгосрочные преимущества перед эндоваскулярным лечением [1]. В нашем исследовании в общей группе больных преимущество КШ не зависело от сопутствующего СД, что можно объяснить 1) малым числом больных с инсулинозависимым СД, который считается более мощным предиктором неблагоприятных исходов после КШ, чем инсулиннезависимые формы СД [9], и 2) наличием в общей выборке пациентов, перенесших однососудистую реваскуляризацию (ЧКВ или КШ), что могло также повлиять на результат. При многососудистом поражении без диабета различие в смертности между ЧКВ и КШ не достигло значимости ($p=0,69$), однако при наличии СД различие было в пользу КШ (ОР 2,3, $p=0,015$).

Ранее сообщалось об улучшении общей выживаемости у больных со сниженной ОФВ ЛЖ после реваскуляризации миокарда [10, 11]. При этом было показано, что КШ имеет преимущество перед ЧКВ (отношение шансов — 0,82, 95% ДИ: 0,75-0,90, $p<0,001$) [10].

Как было показано [12], наличие полностью жизнеспособного миокарда ЛЖ сопровождалось некоторым снижением риска смерти от всех причин после ЧКВ. Однако в случае дисфункции миокарда при сохранной жизнеспособности, ЧКВ не приводило к снижению рисков смерти. Объём рубцового поражения являлся основным неблагоприятным для прогноза после ЧКВ фактором: риск смерти увеличивался на 18% на каждые 10% объема рубца [13]. В проведенном нами исследовании ни один из методов реваскуляризации не обеспечивал преимущество в улучшении отдаленной выживаемости у больных со сниженной ОФВ ЛЖ (<40%). Ввиду ограничений исследования (отсутствия доступных данных о выраженности рубцового поражения и жизнеспособного миокарда в исследуемых группах) объяснить полученный результат представляется сложно выполнимой задачей, однако стоит учесть, что исходно 52,2% больных после ЧКВ и 49,9% после КШ (табл. 1) имели постинфарктные изменения миокарда, что, по-видимому, могло внести свой вклад в полученный нами результат.

Другими существенными ограничениями исследования, обусловленными ретроспективным дизайном, является отсутствие доступных данных об исходной сложности коронарного поражения по SyntaxScore и его остаточном значении, а также об оптимальности проводимой медикаментозной терапии. Также важным является необходимость оценки не только общей, но и сердечно-сосудистой смерти у больных после КШ и ЧКВ. Кроме того, необходимо учитывать высокую частоту повторных эндоваскулярных вмешательств в нашем исследовании (до половины больных ранее переносили ЧКВ по данным анамнеза (табл. 1)), что также сопряжено с дополнительным увеличением риска. Наличие эндоваскулярных коронарных вмешательств в анамнезе у больных в группе ЧКВ сопровождалось повышением риска наступления отдаленной смерти в 2,6 раза в сравнении с группой КШ (14,6% и 6,2% в группах после ЧКВ и КШ, соответственно, ОР 2,643, 95% ДИ: 1,493-4,674, $p=0,001$). Учет всех выше указанных аспектов представляется необходимым для понимания механизмов, приводящих к улучшению прогноза после реваскуляризации миокарда, и может вносить значимый вклад в оценку эффективности каждого из методов реваскуляризации.

Данное исследование демонстрирует уверенный приоритет КШ перед ЧКВ с имплантацией стентов 2-го поколения при большинстве клинико-анатомических сценариев. При этом остается ключевой вопрос, требующий ответа: чем обеспечено данное преимущество? Одним из возможных объяснений может быть более низкое достижение полноты реваскуляризации при ЧКВ у больных с многососудистым поражением. В исследовании SYNTAX [12]

было показано, что на практике достижение полной анатомической реваскуляризации при ЧКВ происходит реже, чем при КШ (56,7 и 63,2% после ЧКВ и КШ, соответственно, $p=0,001$). При этом особо остро эта проблема стоит у больных с многососудистым поражением и при поражении ствола ЛКА [14].

Другим возможным объяснением отдаленного преимущества КШ перед ЧКВ является теория "хирургической коллатерализации" при КШ. Как показывают результаты исследований, наступление спонтанного острого инфаркта миокарда (ОИМ) ассоциируется больше с не критическими стенозами в коронарных артериях. Между тем, современная практика ЧКВ базируется на стентировании поток-лимитирующего стеноза коронарной артерии, которые не так часто являются причиной ОИМ. В отличие от ЧКВ, КШ приводит к так называемой "коллатерализации", за счет того шунт, пришитый дистальнее всех стенозов, способен обойти все поражения (независимо от их степени), в т.ч. потенциально вызывающие ОИМ. Таким образом, выполнение КШ обеспечивает наибольшую защиту от спонтанного ОИМ, особенно когда число атеросклеротических бляшек, а, следовательно, и риски ОИМ, высоки [14]. Можно допустить, что стратегии лечения хронической ИБС, снижающие частоту ОИМ, будут снижать и летальность от ИБС в целом.

При этом следует отметить, что теория "хирургической коллатерализации" противоречит концепции реваскуляризации стенозов на основании измерения фракционного резервного кровотока, а, следовательно, требует дополнительного изучения [15].

Заключение

В проведенном нами исследовании были получены данные, свидетельствующие об уверенном преимуществе КШ над ЧКВ в отношении снижения отдаленного общего риска смерти у больных со сложным поражением коронарных артерий. Отдаленная летальность после КШ была значимо ниже среди больных с многососудистым поражением коронарных артерий при наличии СД, больных с поражением ствола ЛКА вне зависимости от диабета и больных с не сниженной ОФВ (>40%). Не было получено различий в частоту смерти после ЧКВ и КШ у больных с однососудистым коронарным поражением и у больных со сниженной ОФВ ЛЖ. При выборе стратегии реваскуляризации важно учитывать тяжесть поражения коронарных артерий, состояние сократительной способности миокарда и наличие сопутствующего диабета.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.
- Golukhova EZ. Coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention in stable ischemic heart disease: contemporary approach. Creative Cardiology. 2019;13(2):91-7. (In Russ.) Голухова Е.З. Аортокоронарное шунтирование и чрескожное коронарное вмешательство при стабильной ишемической болезни сердца: современный этап. Креативная кардиология. 2019;13(2):91-7. doi:10.24022/1997-3187-2019-13-2-91-97.
- Sarno G, Lagerqvist B, Fröbert O, et al. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of 'new-generation' drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). Eur Heart J. 2012;33:606-13. doi:10.1093/eurheartj/ehr479.
- Park SJ, Ahn JM, Kim YH, et al. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. N Engl J Med. 2015;372:1204-12. doi:10.1056/NEJMoa1415447.
- Sigaev IYu, Keren MA. Indications, criteria, choice of the method of myocardial revascularization: European and Russian clinical guidelines data. Creative Cardiology. 2018;12(2):167-76. (In Russ.) Сигаев И.Ю., Керен М.А. Показания, критерии, выбор метода реваскуляризации миокарда: данные европейских и российских клинических рекомендаций. Креативная кардиология. 2018;12(2):167-76. doi:10.24022/1997-3187-2018-12-2-167-176.
- Kufner S, Joner M, Thannheimer A, et al. Ten-Year Clinical Outcomes From a Trial of Three Limus-Eluting Stents With Different Polymer Coatings in Patients With Coronary Artery Disease. Circulation. 2019;139(3):325-33. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038065.
- Chew NWS, Koh JH, Ng CH, et al. Coronary Artery Bypass Grafting Versus Percutaneous Coronary Intervention for Multivessel Coronary Artery Disease: A One-Stage Meta-Analysis. Front Cardiovasc Med. 2022;9:822228. doi:10.3389/fcvm.2022.822228.
- De Filippo O, Di Franco A, Boretto P, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery surgery for left main disease according to lesion site: A meta-analysis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2023;166(1):120-32.e11. doi:10.1016/j.jtcvs.2021.08.040.
- Wang R, Serruys PW, Gao C, et al. Ten-year all-cause death after percutaneous or surgical revascularization in diabetic patients with complex coronary artery disease. Eur Heart J. 2021;43(1):56-67. doi:10.1093/eurheartj/ehab441.
- Wolff G. Survival Benefits of Invasive Versus Conservative Strategies in Heart Failure in Patients With Reduced Ejection Fraction and Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. Circ Heart Fail. 2017;10(1):e003255. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003255.
- Golukhova EZ, Slivneva IV, Kozlova OS, et al. Treatment Strategies for Chronic Coronary Heart Disease with Left Ventricular Systolic Dysfunction or Preserved Ejection Fraction-A Systematic Review and Meta-Analysis. Pathophysiology. 2023;30(4):640-58. doi:10.3390/pathophysiology30040046.
- Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. N Engl J Med. 2013;7;368(6):584. doi:10.1056/NEJMoa0804626.
- Perera D, Clayton T, O'Kane PD, et al. Percutaneous Revascularization for Ischemic Left Ventricular Dysfunction. N Engl J Med. 2022;387(15):1351-60. doi:10.1056/NEJMoa2206606.
- Popova NV, Popov VA, Revishvili AS. Myocardial revascularization in chronic coronary artery disease. State of art. Kardiologija. 2023;63(6):3-13. (In Russ.) Попова Н.В., Попов В.А., Ревишвили А.Ш. Реваскуляризация миокарда при стабильных формах ишемической болезни сердца: современное состояние проблемы. Кардиология. 2023;63(6):3-13. doi:10.18087/cardio.2023.6.n2263.
- Petrosyan KV, Abrosimov AV, Goncharova ES. Assessing coronary blood flow physiology in the modern strategy of coronary artery disease catheterization treatment. Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2024;3(66):270-81. (In Russ.) Петросян К.В., Абросимов А.В., Гончарова Е.С. Физиологическая оценка показателей коронарного кровотока в современной стратегии интервенционного лечения ишемической болезни сердца. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2024;3(66):270-81. doi:10.24022/0236-2791-2024-66-3-270-281.



Влияние активации системной воспалительной реакции на риск развития дисфункции коронарных кондуитов и частоту сердечно-сосудистых осложнений после коронарного шунтирования

Бузиашвили Ю. И., Кокшенева И. В., Камардинов Д. Х., Тугеева Э. Ф., Шуваев И. П., Ирасханов А. Ш., Голубев Е. П., Ибрагимов Р. М., Бузиашвили В. Ю., Шерстянникова О. М.

Цель. Определить влияние активации системной воспалительной реакции на частоту развития дисфункции коронарных кондуитов и риск сердечно-сосудистых осложнений после операции коронарного шунтирования, выявить наиболее значимые гуморальные маркеры.

Материал и методы. В исследование включено 84 пациента со стабильной ишемической болезнью сердца, проходивших обследование и хирургическое лечение — изолированное аортокоронарное шунтирование (АКШ). Оценка гуморальных маркеров воспаления проводилась до операции, через 24 ч и на 7 сут. после операции. Контрольная коронарошунтография проводилась интраоперационно и через 1 год после АКШ.

Проведен анализ клинико-инструментальных и лабораторных данных в двух группах больных: 1 группа с дисфункцией шунтов (ДШ+) (10 больных) — пациенты, у которых диагностирована дисфункция шунта при контрольной шунтографии через 1 год после операции; 2 группа без дисфункции шунтов (ДШ-) (74 больных) — пациенты, у которых определялась нормальная функция коронарных графтов при контрольной шунтографии через 1 год после АКШ.

Результаты. Дисфункция коронарных кондуитов определена у 10 (12%) пациентов через 1 год после АКШ, которая была обусловлена: в 7 (70%) случаях тромботической окклюзией венозного шунта, в 3 (30%) — гемодинамически значимым стенозом шунта. У этих пациентов зарегистрированы следующие неблагоприятные сердечно-сосудистые события: 2 (20%) случая сердечно-сосудистой смерти; у 8 (80%) пациентов возврат стенокардии; 4 (40%) пациента перенесли острый инфаркт миокарда; 2 (20%) пациентам потребовалась госпитализация в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности; 8 (80%) больным выполнены повторные процедуры реваскуляризации миокарда; у 3 (30%) больных регистрировались жизнеугрожающие нарушения ритма сердца — пароксизмы желудочковой тахикардии. У этих пациентов определялись значимо более высокие уровни высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), фракталина, IL-1 β , неоптерина во всех временных точках тестирования (до операции, через 24 ч и на 7 сут. после АКШ), что указывает на более выраженную активацию механизмов воспаления.

Заключение. Проведенное исследование подтвердило ведущую роль воспаления в запуске и поддержании основных механизмов, определяющих повреждение сосудистой стенки коронарных кондуитов после АКШ, что является основой развития дисфункции шунтов. Это позволяет рассматривать воспаление в качестве самостоятельной причины сосудистого повреждения, а установленные значимые биомаркеры воспаления (вч-СРБ, фракталин, IL-1 β , неоптерин) в качестве предикторов дисфункции шунтов и негативных исходов реваскуляризации миокарда.

Ключевые слова: аортокоронарное шунтирование, дисфункция коронарных шунтов, активация воспалительной реакции, неблагоприятные сердечно-сосудистые события, высокочувствительный С-реактивный белок, фракталин, неоптерин, интерлейкин-1 β .

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева Минздрава России, Москва, Россия.

Бузиашвили Ю. И. — д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель клинично-диагностического отделения, ORCID: 0000-0001-7016-7541, Кокшенева И. В. — д.м.н., с.н.с. клинично-диагностического отделения, ORCID: 0000-0002-8797-9340, Камардинов Д. Х. — д.м.н., врач-кардиолог клинично-диагностического отделения, ORCID: 0000-0002-8748-6423, Тугеева Э. Ф. — д.м.н., с.н.с. клинично-диагностического отделения, ORCID: 0000-0003-1751-4924, Шуваев И. П. — д.м.н., врач-кардиолог клинично-диагностического отделения, ORCID: 0000-0003-1242-687X, Ирасханов А. Ш.* — аспирант клинично-диагностического отделения, ORCID: 0000-0001-7826-5154, Голубев Е. П. — к.м.н., с.н.с. клинично-диагностического отделения, ORCID: 0000-0003-0507-9937, Ибрагимов Р. М. — к.м.н., м.н.с. клинично-диагностического отделения, ORCID: 0000-0003-4164-5051, Бузиашвили В. Ю. — к.м.н., м.н.с. клинично-диагностического отделения, ORCID: нет, Шерстянникова О. М. — к.м.н., н.с. клинично-диагностического отделения, ORCID: 0000-0002-0340-695X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

atabi_095@mail.ru

АСБ — атеросклеротическая бляшка, вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КШ — (аорто)коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МАСЕ — крупные неблагоприятные сердечно-сосудистые события, ОР — отношение рисков, СРБ — С-реактивный белок, ФВ — фракция выброса, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭхоКГ — эхокардиография, IL — интерлейкин, TNF- α — фактор некроза опухоли- α , AISI — совокупный индекс системного воспаления (Aggregate Inflammation Systemic Index), SII — индекс системного воспаления (Systemic Inflammation Index), SIRI — индекс системного воспалительного ответа (Systemic Inflammation Response Index).

Рукопись получена 30.08.2024

Рецензия получена 23.10.2024

Принята к публикации 15.02.2025



Для цитирования: Бузиашвили Ю. И., Кокшенева И. В., Камардинов Д. Х., Тугеева Э. Ф., Шуваев И. П., Ирасханов А. Ш., Голубев Е. П., Ибрагимов Р. М., Бузиашвили В. Ю., Шерстянникова О. М. Влияние активации системной воспалительной реакции на риск развития дисфункции коронарных кондуитов и частоту сердечно-сосудистых осложнений после коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(4):6112. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6112. EDN VPJVMG

Impact of systemic inflammatory response activation on the risk of coronary conduit dysfunction and the incidence of cardiovascular events after coronary artery bypass grafting

Buziashvili Yu. I., Koksheneva I. V., Kamardinov D. Kh., Tugeeva E. F., Shuvaev I. P., Iraskhanov A. Sh., Golubev E. P., Ibragimov R. M., Buziashvili V. Yu., Sherstyannikova O. M.

Aim. To assess the influence of systemic inflammatory response activation on the incidence of coronary conduit dysfunction and the risk of cardiovascular events after coronary artery bypass grafting, as well as to identify the most significant humoral markers.

Material and methods. The study included 84 patients with stable coronary artery disease who underwent examination and isolated coronary artery bypass grafting (CABG). Humoral inflammation markers were assessed before surgery, 24 hours and 7 days after CABG. Control coronary bypass angiography was performed intraoperatively and 1 year after CABG.

An analysis of clinical and paraclinical data was performed in two following groups: Group 1 — patients (n=10) diagnosed with bypass graft dysfunction (D+) during control bypass angiography 1 year after surgery; Group 2 — patients (n=74) without bypass graft dysfunction (D-) according to control bypass angiography 1 year after CABG.

Results. Coronary conduit dysfunction was detected in 10 (12%) patients 1 year after CABG, which was caused by venous bypass graft thrombotic occlusion in 7 (70%) cases, and hemodynamically significant bypass graft stenosis in 3 (30%) cases. The following adverse cardiovascular events were registered in these patients: cardiovascular death — 2 patients; recurrent angina — 8 (80%) patients; acute myocardial infarction — 4 (40%) patients; hospitalization due to decompensated heart failure — 2 (20%) patients; repeated myocardial revascularization — 8 (80%) patients; life-threatening arrhythmias (ventricular tachycardia) — 3 (30%) patients. These patients had significantly higher levels of hs-C-reactive protein (hs-CRP), fractalkine, IL-1 β , neopterin at all testing time points (before surgery, 24 hours and 7 days after CABG), indicating a more pronounced activation of inflammatory mechanisms.

Conclusion. The study confirmed the leading role of inflammation in triggering and maintaining the main mechanisms determining coronary conduit damage after CABG, which is the basis for bypass graft dysfunction. This allows us to consider inflammation as an independent cause of vascular damage, and the established signifi-

cant inflammatory biomarkers (hs-CRP, fractalkine, IL-1 β , neopterin) as predictors of bypass graft dysfunction and unfavorable outcomes of myocardial revascularization.

Keywords: coronary artery bypass grafting, coronary artery bypass graft dysfunction, inflammatory response activation, adverse cardiovascular events, high-sensitivity C-reactive protein, fractalkine, neopterin, interleukin-1 β .

Relationships and Activities: none.

Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia.

Buziashvili Yu. I. ORCID: 0000-0001-7016-7541, Koksheneva I. V. ORCID: 0000-0002-8797-9340, Kamardinov D. Kh. ORCID: 0000-0002-8748-6423, Tugeeva E. F. ORCID: 0000-0003-1751-4924, Shuvaev I. P. ORCID: 0000-0003-1242-687X, Iraskhanov A. Sh.* ORCID: 0000-0001-7826-5154, Golubev E. P. ORCID: 0000-0003-0507-9937, Ibragimov R. M. ORCID: 0000-0003-4164-5051, Buziashvili V. Yu. ORCID: none, Sherstyannikova O. M. ORCID: 0000-0002-0340-695X.

*Corresponding author: atabi_095@mail.ru

Received: 30.08.2024 **Revision Received:** 23.10.2024 **Accepted:** 15.02.2025

For citation: Buziashvili Yu. I., Koksheneva I. V., Kamardinov D. Kh., Tugeeva E. F., Shuvaev I. P., Iraskhanov A. Sh., Golubev E. P., Ibragimov R. M., Buziashvili V. Yu., Sherstyannikova O. M. Impact of systemic inflammatory response activation on the risk of coronary conduit dysfunction and the incidence of cardiovascular events after coronary artery bypass grafting. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(4):6112. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6112. EDN VPJVMG

Ключевые моменты

- Воспаление играет ведущую роль в запуске и поддержании основных механизмов, определяющих повреждение сосудистой стенки коронарных кондуитов после коронарного шунтирования (КШ), что является основой развития дисфункции шунтов.
- Анализ динамики гуморальных маркеров воспалительной реакции после операции показал, что в группе больных с дисфункцией шунтов (ДШ+) наблюдались значимо более высокие уровни С-реактивного белка, фракталкина, IL-1 β , неоптерина во всех временных точках тестирования (до операции, через 24 ч и на 7 сут. после КШ).
- В перспективе разработка терапевтических подходов, направленных на блокаду CX3CL1/CX3CR1, IL-1 β , неоптерина, может стать новой стратегией профилактики и лечения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца, в т.ч. после КШ.

Key messages

- Inflammation plays a leading role in triggering and maintaining the main mechanisms determining coronary conduit damage after coronary artery bypass grafting (CABG), which is the basis for graft dysfunction.
- Analysis of changes in inflammatory response humoral markers after surgery showed that patients with bypass dysfunction (D+) had significantly higher levels of C-reactive protein, fractalkine, IL-1 β , neopterin at all testing time points (before surgery, 24 hours and 7 days after CABG).
- In the future, therapeutic approaches aimed at CX3CL1/CX3CR1/IL-1 β /neopterin block may become a new strategy for the prevention and treatment of adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease, including after CABG.

Несмотря на большую историю и опыт применения коронарного шунтирования (КШ), значимой проблемой до сегодняшнего дня остается развитие дисфункции коронарных кондуитов, в основе которой лежат три процесса: тромбоз, гиперплазия интимы и атеросклероз [1-3].

Частота развития дисфункции венозных графтов самая высокая в течение первых месяцев после операции. В течение первого месяца после операции развивается нарушение проходимости 10% шунтов, вследствие острого тромбоза. Высокая частота развития дисфункции коронарных шунтов наблюдается и в течение 3-18 мес., в течение этих временных рамок процессы формирования гиперплазии интимы наиболее активны. Через 1 год уже ~15% шунтов не функционирует. Спустя несколько лет после операции на первое место выходит роль атеросклероза в механизмах развития дисфункции шунтов [2, 4].

Важную роль в развитии дисфункции шунтов как в раннем, так и в отсроченном послеоперационном периоде играют эндотелиальная дисфункция, воспаление и прокоагулянтный статус. Дисфункция коронарного шунта — результат повреждения сосудистого эндотелия, инициирующего взаимодействие клеток периферической крови с клеточными компонентами сосудистой стенки. Поддержание и прогрессирование этой воспалительной реакции регулируется специфическими сигнальными путями экспрессии цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, факторов роста. Множество провоспалительных гуморальных факторов, включая цитокины и молекулы адгезии, были доказаны как важные участники этих процессов [4]. Гипотеза "реагирования на повреждение эндотелия" остается активной областью исследований.

На сегодняшний день известно о взаимосвязи повышенных уровней С-реактивного белка (СРБ) с неблагоприятными результатами реваскуляризации миокарда. Исследование EXCEL (включавшее наблюдение за 999 пациентами после КШ и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ)) продемонстрировало взаимосвязь между 3-летней совокупной частотой смертности, инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и исходным уровнем СРБ — показан устойчивый рост частоты неблагоприятных событий с более высокими уровнями СРБ [5].

Опубликованы данные, свидетельствующие о ценности индексов системного воспаления (которые рассчитываются на основе уровней лейкоцитов и их подтипов) в прогнозировании риска больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) после реваскуляризации миокарда [6]. В исследовании Urbanowicz T, et al., 2022 [7], включавшем 538 пациентов, которым выполнялась операция КШ, показано влияние индексов системного воспаления SII, AISI, NLR на риск 30-дневной смертности после операции.

В последние десятилетия особый интерес приобрела группа "новых" биомаркеров воспаления (интерлейкина (IL)-1 β , IL-6, фракталкина, неоптерина, плацентарного фактора роста) в аспекте их влияния на тяжесть и характер течения атеросклероза и его осложнений. Накопленные данные свидетельствуют, что данные биомаркеры играют важную роль в механизмах атерогенеза, нестабильности атеросклеротической бляшки (АСБ), развитии эндотелиальной дисфункции, тромбообразовании и показывают прогностическую значимость в развитии МАСЕ [8-11].

В то же время в литературе пока отсутствуют крупные исследования, посвященные оценке роли данных маркеров в механизмах дисфункции коронарных шунтов и развитии МАСЕ после КШ. Тогда как раскрытие механизмов и выявление связанных с ними биомаркеров негативных результатов реваскуляризации миокарда открывают возможности для более эффективной стратификации риска и дают новые инструменты для разработки эффективных стратегий лечения.

Цель исследования — определить влияние активации системной воспалительной реакции на частоту развития дисфункции коронарных кондуитов и риск сердечно-сосудистых осложнений после операции КШ, выявить наиболее значимые гуморальные маркеры.

Материал и методы

В исследование включено 84 пациента со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), прошедших обследование и хирургическое лечение — изолированное КШ в ФГБУ "НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева" Минздрава России с 2021 по 2022гг.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами клинической диагностики и лечения больных ИБС, направляемых на операцию КШ, в ФГБУ "НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева". До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие на проведение обследования и лечения.

Проведен анализ клиничко-инструментальных и лабораторных данных в двух группах больных:

1 группа (ДШ+) (10 больных) — пациенты, у которых диагностирована дисфункция шунта при контрольной шунтографии в средне-срочном периоде после КШ (через 1 год);

2 группа (ДШ-) (74 больных) — пациенты, у которых определялась нормальная функция коронарных графтов при контрольной шунтографии через 1 год после КШ.

Дизайн исследования. Проспективное исследование включало: подбор когорт пациентов в соответствии с критериями включения и исключения, оценку функциональных показателей, плазменных уровней маркеров воспаления в крови до операции, на 1, 7 сут. после вмешательства.

Критерии включения: изолированная операция КШ (плановое хирургическое вмешательство), много-сосудистое поражение коронарных артерий. Показаниями к проведению операции являлось: высокий функциональный класс стенокардии (III-IV функционального класса) или наличие прогностически неблагоприятного поражения коронарного русла, техническая возможность выполнения КШ.

Критерии исключения: экстренная или неотложная операция, вмешательства на клапанах и/или аорте, свежий ИМ (<10 дней), нестабильная стенокардия, отказ пациента от участия в исследовании.

Конечные точки исследования: для исследования была выбрана комбинированная конечная точка — MACE, которая включала: "большие кардиальные события" (смерть от кардиальных причин, нефатальный острый ИМ, возврат стенокардии), а также тромбоз или дисфункция шунта по данным контрольной шунтографии через год после операции. Все случаи смерти условлено было расценивать как кардиальные, если не было установлено другой причины.

Клиническая характеристика. По основным демографическим характеристикам (возраст, половой состав) пациенты двух групп не отличались. По частоте встречаемости основных факторов риска атеросклероза и ИБС (табакокурение, ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия) не выявлено значимых отличий у пациентов двух анализируемых групп ($p > 0,05$ при сравнении всех показателей) (табл. 1).

При сравнении клинических характеристик течения ИБС у больных двух групп (частота перенесенных ИМ в анамнезе, тяжесть клинических проявлений стенокардии, выполнение предшествующих процедур реваскуляризации миокарда — ЧКВ, наличие атеросклеротического поражения ≥ 2 сосудистых бассейнов) также не выявлено значимых различий.

Значительная часть пациентов обеих групп имела отягощающую состояние коморбидную патологию (пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, онкологическое заболевание, перенесенная новая коронавирусная инфекция в анамнезе). При этом частота сопутствующей патологии была сходной в обеих группах ($p > 0,05$ при сравнении всех параметров). Таким образом, частота встречаемости сопутствующей соматической патологии, потенциально могущей оказать влияние на активацию хронического воспаления (сахарный диабет, ожирение, онкозаболевания, перенесенная новая коронавирусная инфекция в анамнезе) не отличалась между группами (табл. 1).

Медикаментозная терапия. Все пациенты, согласно действующим клиническим рекомендациям, получали базовую терапию стабильной ИБС, включающую прием дезагрегантов (аспирин), статинов,

β -адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или сартанов, антагонистов кальциевых каналов, нитратов и диуретиков по показаниям.

После операции медикаментозная терапия включала: постоянный прием аспирина, клопидогрела в течение 6 мес. после КШ, статинов, β -адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов кальциевых каналов, диуретиков, антиаритмических препаратов по показаниям. Контролировались показатели липидограммы с целью достижения целевых значений атерогенных липидов.

Эхокардиографические структурно-функциональные показатели левого желудочка (ЛЖ) до операции значительно не отличались у больных двух групп сравнения. Средние значения конечно-диастолического объема составили $125,6 \pm 48,6$ мл и $127,4 \pm 36,9$ мл, в группах ДШ+ и ДШ-, соответственно. Средние значения конечно-систолического объема — $63,1 \pm 27,9$ мл и $59,7 \pm 22,7$ мл, в группах ДШ+ и ДШ-, соответственно. Средняя фракция выброса (ФВ) ЛЖ — $51,0 \pm 6,6\%$ и $53,2 \pm 5,9\%$, в группах ДШ+ и ДШ-, соответственно.

Характеристика выполненных операций. Полнота реваскуляризации миокарда и количество имплантированных коронарных анастомозов были сходными в обеих группах: в группе ДШ+ — $2,90 \pm 0,99$, в группе ДШ- — $2,68 \pm 0,71$ ($p = 0,39$). По количеству использованных артериальных трансплантатов (левая внутренняя грудная артерия, правая внутренняя грудная артерия, лучевая артерия), венозных анастомозов, применению Y-графтов и Snake-графтов статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$ для всех параметров) (табл. 2).

Всем пациентам выполнялась операция КШ на работающем сердце, части пациентов с применением параллельного искусственного кровообращения: в группе ДШ+ — 10 (30%), в группе ДШ- — 23 (33,3%) ($p > 0,05$). Но большинству больных была выполнена операция без использования искусственного кровообращения — МИРМ: в группе ДШ+ — 7 (70%), в группе ДШ- — 66,7% ($p > 0,05$). Частота применения этих методик КШ в двух группах сравнения значительно не различалась ($p > 0,05$).

Среднее время искусственного кровообращения и длительность искусственной вентиляции легких после операции в двух группах также значительно не отличались ($p > 0,05$).

Данные интраоперационной шунтографии. Всем пациентам по окончании основного этапа операции выполнялась интраоперационная шунтография для контроля состояния наложенных коронарных графтов. По данным интраоперационной шунтографии в группе ДШ+ не было выявлено нарушения проходимости наложенных кондуитов. В группе ДШ- у 5 (7%) пациентов отмечался незначимый стеноз ($\leq 50\%$) в д/3 шунта.

Методом количественного иммуноферментного анализа (ELISA) проводилась оценка концентрации аналитов (IL-1 β , IL-6, IL-18, фактора некроза опухолей- α (TNF- α), плацентарного фактора роста, фракталкина, неоптерина) в плазме крови. Оценка маркеров воспаления проводилась: до операции, через 24 ч после КШ и на 7 сут. после операции.

Расчетные индексы системного воспаления. Для оценки воспалительного статуса использовались новые расчетные индексы системного воспаления:

- SIRI (Systemic Inflammation Response Index) — индекс системного воспалительного ответа, который вычислялся по формуле: (количество нейтрофилов \times количество моноцитов) / количество лимфоцитов.

- AISI (Aggregate Inflammation Systemic Index) — совокупный индекс системного воспаления, вычислялся по формуле: (количество нейтрофилов \times количество моноцитов \times количество тромбоцитов) / количество лимфоцитов.

- SII (Systemic Inflammation Index) — индекс системного воспаления, вычислялся по формуле: (количество нейтрофилов \times количество тромбоцитов) / количество лимфоцитов.

Статистический анализ. Статистический анализ выполнен с использованием IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик — IBM Corporation). Данные представлены в виде $M \pm SD$ при нормальном распределении значений и как медиана — Me (Q1; Q3) при распределении значений, отличном от нормального. При сравнении средних значений независимых совокупностей в случае нормального распределения данных использовался t-критерий Стьюдента, а при сравнении независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни. Номинальные переменные сравнивали с помощью критерия хи-квадрат с поправкой Йейтса или точного критерия Фишера. Ранговая корреляция Спирмена использовалась для изучения связи между различными количественными переменными, распределение которых отличалось от нормального. Значения коэффициента корреляции r интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока. Анализ выживаемости пациентов проводился по методу регрессии Кокса, подразумевающему прогнозирование риска наступления события для рассматриваемого объекта и оценку влияния заранее определенных независимых предикторов на этот риск. Риск рассматривался как функция, зависящая от времени.

Результаты

Динамика гуморальных маркеров воспалительной реакции в раннем послеоперационном периоде

Наблюдалось значимое повышение уровней всех анализируемых гуморальных маркеров воспаления через 24 ч после КШ ($p < 0,001$ для всех маркеров), что

свидетельствует об активации различных механизмов системной воспалительной реакции (экспрессии цитокинов и хемокинов, клеточной иммунной системы), связанных с хирургическим вмешательством. К 7 сут. после операции наблюдалось снижение указанных маркеров. Однако уровни ряда маркеров на 7 сут. были статистически значимо выше предоперационного их уровня (высокочувствительного СРБ (вч-СРБ), IL-18, неоптерина и плацентарного фактора роста). Уровни IL-6, IL-1 β , TNF- α и фракталкина к 7 сут. после операции снизились и статистически значимо не различались с предоперационными показателями.

Динамика IL-6. Не выявлено статистически значимых различий между группами по концентрации IL-6 в сыворотке как до операции, так и через 24 ч и на 7 сут. после операции ($p > 0,05$ при сравнении между группами во всех временных точках тестирования). Однако отмечено, что уже в дооперационном периоде средние значения IL-6 несколько превышали референсные показатели в группе ДШ+, тогда как в группе ДШ- средние значения IL были в пределах нормальных значений.

Динамика IL-1 β . У больных группы ДШ+ определялись значительно более высокие значения концентрации IL-1 β во всех временных точках тестирования, в сравнении с группой ДШ-. Отмечена интересная закономерность — до операции уровни IL-1 β были в пределах нормальных значений в обеих группах, через 24 ч и на 7 сут. после операции уровни IL были значительно выше референсных показателей в группе ДШ+, тогда как в группе ДШ- не превышали нормативных значений.

Динамика IL-18. Уровни IL-18 до операции существенно не различались у больных двух групп, однако наблюдались значительно более высокие пиковые значения IL через 24 ч после операции в группе ДШ+, на 7 сут. после операции уровни IL снизились в обеих группах, но оставались более высокими в группе ДШ+.

Динамика TNF- α . Уровни TNF- α не отличались значимо у больных двух групп во всех временных точках тестирования ($p > 0,05$ при сравнении между группами во всех временных точках тестирования). Концентрации цитокина в сыворотке не превышали нормативные показатели во всех точках тестирования.

Динамика фракталкина. Установлены значимые различия по концентрациям фракталкина в сыворотке у больных двух анализируемых групп как до операции, так и во всех точках тестирования раннего послеоперационного периода. Более того, у больных группы ДШ+ уровни хемокина превышали референсные значения уже до выполнения операции.

Динамика вч-СРБ. Выявлены значимые различия между двумя группами по уровням вч-СРБ сыворотки во всех точках тестирования. Более того, у больных группы ДШ+ уровни этого маркера воспаления

превышали референсные значения уже в дооперационном периоде.

Динамика неоптерина. До выполнения операции уровни неоптерина в группе ДШ+ определялись несколько выше нормативных значений, тогда как в группе ДШ- находились в пределах нормальных значений (но различия не достигали статистической значимости). Через 24 ч после операции наблюдалось значительное повышение уровней маркера в обеих группах, но более выраженное в группе ДШ+, различия между группами стали статистически значимыми. К 7 сут. после операции отмечено снижение уровней неоптерина в обеих группах, но их концентрации в сыворотке оставались выше референсных значений и выше дооперационных показателей.

Динамика плацентарного фактора роста. Не было выявлено существенных различий между группами по уровням плацентарного фактора роста как до операции, так и при тестировании в раннем послеоперационном периоде ($p > 0,05$ при сравнении между группами во всех временных точках тестирования).

Результаты сравнительного анализа представлены в таблице 3.

Оценка функционального статуса и МАСЕ в средне-отдаленном периоде

Через 1 год после операции было проведено контрольное обследование пациентов, включавшее оценку клинического статуса, анализ данных эхокардиографии (ЭхоКГ), стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на тредмиле и коронаро-шунтографии.

За период наблюдения в группе ДШ+ зарегистрировано 2 (20%) случая внезапной сердечно-сосудистой смерти; у остальных 8 (80%) пациентов данной группы отмечался возврат стенокардии; 4 (40%) пациента перенесли острый ИМ в течение года после операции; 2 (20%) пациентам потребовалась госпитализация в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности; 8 (80%) больным выполнены повторные процедуры реваскуляризации миокарда — ЧКВ; у 3 (30%) больных регистрировались жизнеугрожающие нарушения ритма сердца — пароксизмы желудочковой тахикардии. В группе ДШ- данных МАСЕ за период наблюдения не отмечалось ($p < 0,001$ для всех показателей при сравнении между группами) (табл. 4).

Функциональное состояние миокарда и данные стресс-ЭхоКГ в отдаленном периоде

Через год после КШ в группе ДШ+ структурно-функциональные показатели ЛЖ были существенно хуже, чем в группе ДШ- (тогда как до проведения операции эти показатели существенно не различались у больных двух групп). Средние значения ФВ ЛЖ составили в группе ДШ+ $45,2 \pm 7,4\%$, в группе ДШ- $57,0 \pm 3,9\%$ ($p < 0,001$). Средние значения конечно-диастолического объема — $140,2 \pm 43,9$ мл и $116,0 \pm 26,2$ мл ($p = 0,122$); конечно-систолического объема —

$75,4 \pm 22,7$ мл и $49,6 \pm 12,7$ мл ($p = 0,006$), в группах ДШ+ и ДШ-, соответственно.

Стресс-ЭхоКГ с тредмил-тестом через год после операции была выполнена 5 больным группы ДШ+ и 68 пациентам группы ДШ-.

У 4 (80%) пациентов группы ДШ+ результат стресс-теста был положительным, у 1 (20%) — отрицательным. В группе ДШ- у 1 (1,5%) пациента результат стресс-теста был положительным, у 67 (98,5%) — отрицательным. Различия между группами по выявлению стресс-индуцированной ишемии миокарда высоко достоверны ($p < 0,001$).

Индекс Дьюка — показатель, отражающий риск МАСЕ в течение года, был значительно хуже у больных группы ДШ+. В группе ДШ+ этот показатель составил $-5,5 \pm 4,8$, что свидетельствовало о высоком риске МАСЕ. В группе ДШ- индекс Дьюка $+3,3 \pm 1,9$ свидетельствовал о низком риске МАСЕ в течение года. Различия между группами достоверны ($p = 0,018$).

Результаты коронарошунтографии в средне-срочном периоде

По результатам контрольной коронарошунтографии, выполненной через 1 год после операции КШ, в группе ДШ+ у 7 (70%) пациентов выявлена тромботическая окклюзия венозного шунта, которой не отмечалось по данным интраоперационной шунтографии, т.е. поздний тромбоз венозного шунта; у 3 (30%) больных — гемодинамически значимый стеноз кондукта (у 1 (10%) — артериального, у 2 (20%) — венозного), который также не определялся при интраоперационной шунтографии (рис. 1, 2).

В группе ДШ- также у 5 (7%) пациентов были выявлены гемодинамически незначимые сужения венозных графтов, не нарушающие функцию шунтов (табл. 5).

Лабораторные показатели через 1 год после КШ

В отдаленном периоде наблюдения (через 1 год после операции КШ) были оценены ряд лабораторных показателей. Показатели клинического анализа крови и лейкоцитарная формула значимо не отличались у больных двух групп.

Отмечены более выраженные нарушения в липидограмме у больных группы ДШ+: уровни общего холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛНП) были значимо выше, а уровни липопротеинов высокой плотности (ЛВП) ниже, что свидетельствовало о недостаточной компенсации нарушений липидного обмена, что, по-видимому, было следствием в т.ч. активации хронического субклинического воспаления.

Показатели гемостаза также свидетельствовали об активации хронического воспаления в группе ДШ+, у больных данной группы был повышен уровень фибриногена и показатель агрегации тромбоцитов, различия между двумя группами были статистически значимы. Параметры азотистого обмена и скорости клубочковой фильтрации между группами не различались (табл. 6).

Динамика индексов системного воспаления

До операции пациенты двух групп значимо различались по трем анализируемым показателям системного воспаления, что свидетельствовало о более выраженной активации воспалительной реакции в группе больных, у которых развилась дисфункция шунта в последующем (табл. 7).

Через 1 год после КШ пациенты двух анализируемых групп также значимо различались по показателям SIRI и AISI, что свидетельствовало о более значимой активации системного воспаления у пациентов с дисфункцией коронарных шунтов (табл. 7).

Гуморальные маркеры воспаления — предикторы риска дисфункции коронарных шунтов

Для прогнозирования риска развития дисфункции коронарных шунтов в средне-отдаленные сроки после операции КШ был проведен регрессионный анализ Кокса большого спектра клинических и лабораторных показателей (табл. 8).

Предикторное значение показали уровни гуморальных маркеров воспаления. До операции прогностическое значение имели уровни вч-СРБ (отношение рисков (ОР) = 1,43, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,23-1,67, $p < 0,001$), IL-1 β (ОР = 1,19, 95% ДИ: 1,05-1,35, $p = 0,007$), фрактакина (ОР = 1,08, 95% ДИ: 1,01-1,14). Через 24 ч после операции предикторное значение показали следующие гуморальные маркеры: вч-СРБ (ОР = 1,16, 95% ДИ: 1,06-1,27, $p < 0,001$), IL-1 β (ОР = 1,06, 95% ДИ: 1,01-1,11, $p = 0,016$), фрактакин (ОР = 1,06, 95% ДИ: 1,02-1,18, $p = 0,009$), неоптерин (ОР = 1,09, 95% ДИ: 1,01-1,18, $p = 0,026$). На 7 сут. после операции КШ прогностическое значение имели уровни следующих маркеров: IL-1 β (ОР = 1,18, 95% ДИ: 1,05-1,33, $p = 0,006$) и фрактакина (ОР = 1,03, 95% ДИ: 1,003-1,069, $p = 0,035$).

Высокое предикторное значение показали параметры дислипидемии: повышенные уровни ЛНП (ОР = 5,05, 95% ДИ: 1,76-14,48, $p = 0,003$), общего холестерина (ОР = 4,15, 95% ДИ: 1,46-11,81, $p = 0,008$), сниженные уровни ЛВП (ОР = 0,001, 95% ДИ: 0,0001-0,819, $p = 0,044$).

Кроме того, предикторное значение на риск развития дисфункции шунтов оказывали повышенные уровни фибриногена (ОР = 1,94, 95% ДИ: 1,28-2,93, $p = 0,002$) и креатинина сыворотки крови (ОР = 1,02, 95% ДИ: 1,002-1,042, $p = 0,029$) (табл. 8).

Обсуждение

КШ является эффективным и широко используемым методом лечения больных ИБС. Серьезной проблемой остается развитие дисфункции коронарных кондуитов, что ухудшает результаты хирургического лечения и является причиной неблагоприятных клинических исходов [12, 13].

Развитие дисфункции коронарных графтов является результатом сложных патофизиологических про-

цессов, которые приводят к частичному или полному нарушению кровотока по шунту. При этом центральными механизмами патофизиологии являются ремоделирование сосудистой стенки и воспаление.

Настоящее исследование было посвящено проверке основной гипотезы — является ли активация системной воспалительной реакции и поддержание ее в последующем после реваскуляризации миокарда одним из факторов, приводящих к развитию дисфункции коронарных кондуитов и в итоге к негативным результатам хирургического лечения.

Раннее развитие дисфункции коронарных кондуитов, которая возникает в течение первого месяца, обусловлено зачастую хирургическими техническими ошибками или тромбозом, чаще всего в месте наложения анастомоза. Известно, что эндотелиальное повреждение является ключевым фактором ранней дисфункции кондуита, поскольку повреждение субэндотелия способствует адгезии тромбоцитов и тромбозу. При выделении большой подкожной вены нарушается *vasa vasorum* адвентиции, что может вызвать повреждение эндотелия, вследствие гипоксии [2]. Помимо этого, при интраоперационной оценке целостности кондуита растяжением под высоким давлением, также может происходить повреждение эндотелия и инициироваться провоспалительные и прокоагулянтные реакции [14, 15].

Развитие дисфункции кондуитов в течение первого года после КШ обусловлено чаще всего прогрессирующим неоинтимальным утолщением, как клеточным, так и внеклеточным. Пусковым фактором является воздействие артериального кровотока на венозный кондуит [16]. Под воздействием артериального кровотока происходит повреждение венозного эндотелия, приводящее в последующем к высвобождению факторов роста и цитокинов, кроме того, к инициации адгезии и активации тромбоцитов и макрофагов. Гладкомышечные клетки мигрируют и гипертрофируются. Мигрирующие гладкомышечные клетки высвобождают внеклеточный матрикс, что способствует неоинтимальному утолщению. Факторы, способствующие пролиферации гладкомышечных клеток, включают: снижение синтеза оксида азота, продуцируемого эндотелием, а также выброс простагландинов и аденозина. Миграция и пролиферация гладкомышечных клеток и фибробластов, а также отложение внеклеточного матрикса способствуют неоинтимальной гиперплазии, которая проникает в просвет и способствует развитию поздней дисфункции шунта [17].

Касательно недостаточности коронарных кондуитов, которая возникает в более поздние сроки, более чем через 1 год после КШ, она вызывается прогрессированием атеросклероза. Как эндотелиальное повреждение, так и неоинтимальная гиперплазия инициируют этот процесс. Считается, что атеросклероз венозного кондуита отличается от нативной атеромы

коронарной артерии тем, что он бывает более диффузным и концентрическим, при этом менее кальцинированным [16].

Роль воспаления в механизмах повреждения сосудистого эндотелия и дисфункции коронарных кондуитов

На любом временном этапе формирования дисфункции коронарных кондуитов существует определенная степень локального острого или хронического воспаления в эндотелии, усугубляющего патофизиологические процессы, приводящие к нарушению проходимости шунтов [18, 19].

На начальном этапе повреждение сосудистого эндотелия сопровождается его отслойкой и обнажением основной мембраны, зона деэндотелизации рекрутирует лейкоциты и тромбоциты, которые инфильтрируют интиму. Этот процесс чередуется с острой и хронической активацией лейкоцитов [20]. Процесс гиперплазии интимы шунта усиливается повышенной продукцией факторов роста и цитокинов: IL-1 β , IL-6, TNF- α , высвобождаемыми воспалительными клетками.

На более поздней стадии моноциты инфильтрируют слой интимальной гиперплазии и дифференцируются в макрофаги, как это наблюдается в АСБ, и превращаются в пенистые клетки. Хроническая активация воспаления делает этот процесс быстрее, чем в нативных коронарных артериях. Интимальные макрофаги секретируют матриксные металлопротеиназы, происходит миграция сосудистых гладкомышечных клеток в интиму. Наличие гладкомышечных клеток в интимальном слое вызывает дальнейшее воспаление, привлекая дополнительные макрофаги в слой гиперплазированной интимы, тем самым ускоряя атерогенез [16]. Во время этого процесса воспаления повреждается периваскулярная клетчатка, высвобождаются цитокины и рекрутируются лимфатические клетки в адвентицию, которая, в свою очередь, секретирует провоспалительные цитокины, разрушение периваскулярного жира также снижает биодоступность оксида азота, который действует как регулятор сосудистого тонуса и сигнализирует сосудистым гладкомышечным клеткам о необходимости пребывания в сократительном состоянии [19].

По результатам нашего исследования установлено значимое влияние на риск развития дисфункции коронарных шунтов наряду с традиционными биомаркерами воспаления (вч-СРБ), также новых биомаркеров воспалительной реакции: IL-1 β , фракталкина, неоптерина.

Однофакторный регрессионный анализ Кокса выявил значимую роль повышенных уровней следующих гуморальных маркеров воспаления как факторов риска развития дисфункции коронарных шунтов в средне-срочном периоде после операции КШ:

— до операции прогностическое значение имели уровни: вч-СРБ, IL-1 β , фракталкина;

— через 24 ч после операции: вч-СРБ, IL-1 β , фракталкина, неоптерина;

— на 7 сут. после операции КШ: IL-1 β , фракталкина.

Установлено предикторное значение параметров липидограммы на риск развития дисфункции коронарных кондуитов: повышение ЛНП, повышение общего холестерина, снижение ЛВП.

Патофизиологическая роль фракталкина в механизмах воспаления и дисфункции коронарных шунтов

Фракталкин (FKN, CX3CL1) — представляет собой структурно и функционально уникальный хемокин, представлен в двух формах: мембраносвязанный фракталкин (FKN) облегчает межклеточную адгезию лейкоцитов к эндотелию, тогда как в растворимой форме (sFKN) он служит мощным хемоаттрактантом для клеток, экспрессирующих его рецептор CX3CR1. В 1997г учёные обнаружили подкласс хемокинов, состоящий всего лишь из 1 представителя, названного фракталкином, или CX3CL1, на сосудистом эндотелии [20].

FKN/CX3CL1 экспрессируется в активированном или стрессовом эндотелии, сосудистых гладкомышечных клетках, клетках скелетных мышц, макрофагах, нейронах, гепатоцитах и адипоцитах. Он связывается с рецептором CX3CR1, служа его эксклюзивным лигандом. Рецептор CX3CR1 экспрессируется на лейкоцитах: моноцитах, макрофагах, Т-клетках CD4, Т-клетках CD8, дендритных клетках, естественных клетках-киллерах, тромбоцитах, гладкомышечных клетках и кардиомиоцитах. Фракталкин оказывает цитотоксическое действие на эндотелий, а также антиапоптозное, пролиферативное воздействие на сосудистые клетки, влияя на стабильность АСБ. Взаимодействие фракталкина и его рецептора CX3CR1 способствует захвату и трансмиграции лейкоцитов в целевой области, что приводит к высвобождению цитотоксических белков и, в конечном итоге, дальнейшему повреждению эндотелия. Интересно, что он также экспрессируется кардиомиоцитами и фиброзной тканью [21, 22].

Специфические сигнальные пути, генерируемые взаимодействием фракталкина с рецептором CX3CR1, до сих пор плохо изучены. Однако известно, что регуляторный путь FKN/CX3CR1 влияет на несколько воспалительных сигнальных путей, среди которых JAK-STAT, Toll-подобный рецептор, MAPK, AKT, NF- κ B и Wnt/-катенин [23].

Помимо привлечения лейкоцитов фракталкин, экспрессируемый эндотелиальными клетками, также может активировать и дегранулировать тромбоциты, содержащие CX3CR1-соответствующие рецепторы. Эти тромбоциты запускают поверхностную экспрессию P-селектина, который затем прикрепляется к моноцитам, способствуя трансмиграции большего количества моноцитов [24].

Роль фракталкина в развитии атеросклероза хорошо известна. Он играет важную роль на всех стадиях атерогенеза, включая рекрутирование моноцитов при ранних атеросклеротических изменениях, а также способствует миграции гладкомышечных клеток и неангиогенезу на более поздних стадиях развития атеромы. Фракталкин как хемокин помимо рекрутирования воспалительных клеток, также действует как молекула адгезии, которая облегчает трансмиграцию лейкоцитов и ускоряет миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток. FKN/CX3CL1 функционирует как медиатор ремоделирования тканей и ангиогенеза, вызванного воспалением. Повышенные уровни фракталкина способствуют активации моноцитов и тромбоцитов, ускоряя развитие АСБ и создавая повышенный риск разрыва бляшек. Периваскулярное воспаление может выступать движущей силой в развитии сосудистого ремоделирования. Как было показано, FKN/CX3CL1 и другие хемокины участвуют на каждом этапе процесса сосудистого ремоделирования [18]. Эти сложные взаимодействия могут являться ключевыми, определяя значимую роль фракталкина в механизмах атерогенеза и сосудистого ремоделирования (рис. 3).

Взаимодействие фракталкина с рецептором CX3CR1 усиливает гуморальный иммунный ответ, напрямую связанный с уязвимостью АСБ. В нескольких опубликованных исследованиях рассматривалась значимость sFKN, а также клеток, экспрессирующих рецептор CX3CR1, в контексте разрыва бляшек. Ряд исследований провели сопоставление уровней фракталкина и его рецептора с нестабильностью АСБ, используя методологии интракоронарной визуализации, либо внутрисосудистого ультразвука, либо оптической когерентной томографии для оценки морфологии бляшек [25, 26].

В исследовании Li J, et al. (2012) были включены пациенты с нестабильной стенокардией и доказанной нестабильностью АСБ, обусловившей клинический синдром, у этих пациентов обнаружены значительно более высокие уровни фракталкина и мононуклеарных клеток, экспрессирующих рецептор CX3CR1, по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией и здоровыми людьми из контрольной группы. Исследование показало, что фракталкин участвует в патогенезе уязвимости бляшек и механизмах разрыва бляшек [27].

Помимо участия в механизмах нестабильности и разрыва АСБ, уровни фракталкина имеют прогностическое значение и повышают риск развития крупных МАСЕ.

Yaо K, et al. (2015) выявили положительную корреляцию между уровнем фракталкина через сутки после ЧКВ у больных с острым ИМ и уровнем тропонина на 7 день после процедуры. Уровни фракталкина также оказались обратно пропорциональны ФВ

ЛЖ, оцененной через 1 мес. Это исследование также установило, что фракталкин является независимым предиктором крупных МАСЕ, при этом более высокий уровень фракталкина через 1 сут. после ЧКВ определял повышенный риск МАСЕ в течение 1 года наблюдения [28].

В целом имеющиеся данные позволяют говорить, что фракталкин участвует в патогенезе атеросклероза, нестабильности и разрыва АСБ, а также посредством цитотоксического действия на эндотелий и механизмы сосудистого ремоделирования играет важную роль в патогенезе дисфункции коронарных кондуитов после КШ. Это открывает перспективы для разработки методов стратификации риска с использованием фракталкина, он может служить прогностическим фактором, диагностическим биомаркером.

Более того, некоторые аспекты биологии фракталкина делают его очень привлекательной целью для фармакотерапии. Блокировка пути CX3CL1/CX3CR1 может привести к снижению риска дисфункции коронарных кондуитов и связанных с ней крупных МАСЕ, что требует дальнейшего углубленного изучения. Текущие клинические испытания, такие как FRACTAL, скоро начнут проливать свет на терапевтический потенциал ингибирования фракталкина [21].

Патофизиологическая роль ИЛ-1 β в механизмах воспаления, атерогенеза и дисфункции коронарных шунтов

ИЛ-1 β — один из главных воспалительных цитокинов, участвующих в атеротромбозе. Семейство ИЛ-1 имеет три основных лиганда: в качестве агонистов ИЛ-1 α , ИЛ-1 β и внутренний антагонист — ИЛ-1Ra. Система ИЛ-1/ИЛ-1Ra способствует хроническому воспалительному процессу.

Известно, что ИЛ-1 индуцирует прокоагулянтную активность, а также адгезию моноцитов и лейкоцитов к сосудистой стенке. Эндотоксин и фактор некроза опухолей могут индуцировать экспрессию гена ИЛ-1 в сосудистых эндотелиальных и гладкомышечных клетках. АСБ содержат как ИЛ-1, так и ИЛ-1Ra [29].

На протяжении многих лет семейство ИЛ-1 изучалось в связи с регуляцией митогенеза эндотелиальных и гладкомышечных клеток, тромбогенной реакции эндотелиальных клеток, адгезии лейкоцитов, метаболизма липопротеинов, продукции внеклеточного матрикса и сосудистой проницаемости.

Биологические эффекты данного ИЛ также связаны с образованием и разрывом АСБ различными путями: стимуляцией сосудистых гладкомышечных клеток посредством повышения регуляции фактора роста- β (TGF- β), подавлением пролиферации эндотелиальных клеток, экспрессией эндотелиальными клетками молекул адгезии и модификацией эндотелия, что впоследствии благоприятствует тромбозу (рис. 4) [30].

Клинические исследования подтверждают эти концепции. Опубликованы наблюдения, что у больных с коронарным атеросклерозом уровни IL-1 выше, чем у пациентов с нормальными коронарными артериями [31].

Кроме того, уровни IL-1 β коррелируют с выработкой других медиаторов воспаления, таких как циклооксигеназа-2, что приводит к образованию простагландинов. Синтез IL-6 и матриксных металлопротеиназ также опосредуется IL-1 β , что приводит к повышению уровней белков острой фазы (СРБ, фибриногена), играющих роль в атерогенезе [32].

В исследовании CANTOS было доказано, что IL-1 β играет важную роль в развитии атеротромбоза, и была предложена терапия для его подавления в виде каникиномаба [33].

Таким образом, накопленные данные свидетельствуют, что IL-1 β , играя важную роль в механизмах атерогенеза, нестабильности АСБ, активации сосудистых гладкомышечных клеток, развитии эндотелиальной дисфункции, тромбообразовании, участвует и в механизмах развития дисфункции коронарных шунтов [34–36].

Патофизиологическая роль неоптерина в механизмах воспаления, атерогенеза и дисфункции коронарных шунтов

В последние десятилетия особый интерес приобрела группа "новых" биомаркеров. Неоптерин — член семейства птерицинов, является индикатором активации макрофагов. Ранее опубликованные исследования показали, что неоптерин является важным звеном патофизиологии атеросклероза и его значимым биомаркером [37].

Неоптерин является воспалительным фактором, синтезируемым и высвобождаемым моноцитами/макрофагами в ответ на стимуляцию γ -интерфероном и отражает клеточный иммунный ответ. Значимую роль макрофагов и неоптерина в раннем атерогенезе подчеркивают недавние открытия. Это ключевой этап развития атеросклероза, в этом контексте взаимосвязь между неоптеринем и атеросклерозом может объясняться активацией макрофагов. При этом важную роль играет окислительный стресс, поскольку неоптерин усиливает образование реактивных частиц кислорода [37, 38].

Считается, что активированные макрофаги в сегментах сосудов, пораженных атеросклерозом, повышают уровни неоптерина, тем самым индуцируя экспрессию молекул адгезии в эндотелиальных клетках. Адгезивные молекулы приводят к усилению адгезии лимфоцитов, тромбоцитов. Кроме того, неоптерин может способствовать росту АСБ и пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток (рис. 5) [39].

Первые исследования роли неоптерина в отношении атерогенеза и риска ИМ были опубликованы уже в 1990-х годах. По данным Fuchs D, et al., повы-

шенный уровень неоптерина в сыворотке предсказывает будущие МАСЕ у пациентов со стабильной стенокардией [40]. В дальнейшем многочисленные исследования подтвердили, что повышенные уровни неоптерина способствуют развитию атеросклероза. Несколько исследователей сообщили о связи между неоптеринем и прогрессированием или нестабильностью АСБ [41].

Последние два десятилетия неоптерину уделяется все больше внимания в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений. Неоптерин является ценным прогностическим маркером для стратификации риска у лиц с ИБС. Неоптерин является маркером риска нестабильной стенокардии, острого ИМ и сердечно-сосудистой смерти [42]. Повышенные уровни неоптерина в сыворотке связаны с рецидивом острого коронарного синдрома и госпитализацией по поводу сердечной недостаточности [43].

Было показано, что нестабильность АСБ и развитие острого коронарного синдрома коррелируют с концентрацией неоптерина. При остром ИМ, как фатальном последствии разрыва бляшки, уровни неоптерина значительно выше по сравнению с пациентами с хронической ИБС и контрольной группой. Авторы пришли к выводу, что уровни неоптерина у пациентов с острым коронарным синдромом были выше, чем у пациентов со стабильной ИБС, уровни неоптерина в сыворотке при ИМ с подъемом сегмента ST составляли — $11,5 \pm 3,2$ нмоль/л, а у пациентов с инфарктом без подъема сегмента ST — $9,8 \pm 2,9$ нмоль/л. Эти наблюдения позволяют сделать вывод, что эта молекула играет роль в нестабильности АСБ [42].

Zouridakis E, et al., выявили, что повышенные концентрации неоптерина связаны с более быстрым прогрессированием ИБС у пациентов со стабильной стенокардией. Эти данные указывают на то, что неоптерин может быть маркером агрессивности течения атеросклеротического процесса [44].

В научной литературе ведутся дискуссии относительно возможной связи между уровнем неоптерина и тяжестью коронарного атеросклероза. По данным Kember I, et al. [32], концентрации неоптерина в сыворотке положительно коррелируют с уровнями ЛНП и мочевины в сыворотке и отрицательно коррелируют с лактатом, что также указывает на связь между уровнями неоптерина и атеросклерозом.

Кроме того, было установлено, что уровень неоптерина повышен у больных с сахарным диабетом и ожирением. У пациентов с диабетом также подтверждено, что неоптерин является независимым предиктором ИБС и фатального исхода [45].

Текущие данные свидетельствуют о том, что диагностическая эффективность тестирования на неоптерин сопоставима с эффективностью хорошо известных биомаркеров, таких как уровни СРБ и холестерина в плазме. Сегодня неоптерин рассматривается

как маркер прогрессирования ИБС и как новая "терапевтическая мишень" при атеросклерозе и связанных с ним заболеваниях.

По-видимому, посредством биологических эффектов, участвующих в механизмах воспаления, атерогенеза, неоптерин участвует и в механизмах развития дисфункции шунтов после КШ.

Заключение

Проведенное исследование подтвердило ведущую роль воспаления в запуске и поддержании основных механизмов, определяющих повреждение сосудистой стенки коронарных кондуитов после КШ, что является основой развития дисфункции шунтов. Это позволяет рассматривать воспаление в качестве самостоятельной причины сосудистого повреждения, а установленные значимые биомаркеры воспаления (вч-СРБ, фракталкин, IL-1 β , неоптерин) в качестве предикторов дисфункции шунтов и негативных исходов реваскуляризации миокарда. Кроме того, пре-

дикторное значение показали параметры дислипидемии — недостижение целевых значений атерогенных липидов.

Биомаркеры воспалительной реакции играют важную роль в патогенезе дисфункции коронарных шунтов и развитии MACE после операции КШ. В перспективе разработка терапевтических подходов, направленных на блокаду (CX3CL1/CX3CR1, IL-1 β , неоптерина), может стать новой стратегией профилактики и лечения MACE у больных ИБС, в т.ч. после КШ.

Учитывая все это, воспалительный процесс, по-видимому, станет следующей "терапевтической мишенью" в будущем. А оценка воспалительного статуса станет обязательной у пациентов перед реваскуляризацией миокарда.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Bokeria LA, Avaliani VM, Butorin SP. Venous grafts and their viability in the immediate and late periods after coronary artery bypass grafting. Bulletin of the Bakulev Scientific Center of Cardiovascular Surgery, Russian Academy of Medical Sciences. Cardiovascular diseases. 2013;14(5):38-48. (In Russ.) Бокерия Л.А., Авалиани В.М., Буторин С.П. Венозные трансплантаты и их состоятельность в ближайшем и отдаленном периодах после аортокоронарного шунтирования. Бюллетень НЦССХ им. АН Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2013;14(5):38-48.
2. De Vries MR, Simons KH, Jukema JW, et al. Vein graft failure: from pathophysiology to clinical outcomes. Nature Reviews Cardiology. 2016;13(8):451-70. doi:10.1038/nrcardio.2016.76.
3. Kubova MCh, Bulaeva NI, Ruzina EV, Golukhova EZ. Risk factors for the development of bypass graft thrombosis in patients with coronary artery disease in the late stages after coronary artery bypass grafting. Creative cardiology. 2021;15(2):180. (In Russ.) Кубова М.С., Булаева Н.И., Рузина Е.В., Голухова Е.З. Факторы риска развития тромбоза шунтов у больных ишемической болезнью сердца в отдаленные сроки после операции коронарного шунтирования. Креативная кардиология. 2021;15(2):180. doi:10.24022/1997-3187-2021-15-2-180-193.
4. Baganha F, de Jong A, Jukema JW, et al. The role of immunomodulation in vein graft remodeling and failure. Journal of Cardiovascular Translational Research. 2021;14:100-9. doi:10.1007/s12265-020-10001-y.
5. Kosmidou I, Redfors B, Chen S, et al. C-reactive protein and prognosis after percutaneous coronary intervention and bypass graft surgery for left main coronary artery disease: analysis from the EXCEL trial. American heart journal. 2019;210:49-57. doi:10.1016/j.ahj.2018.12.013.
6. Shvarts VA, Talibova SM, Sokolskaya MA, et al. Association of new biomarkers of systemic inflammation with the development of atherosclerosis and its severity. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(8):6025. (In Russ.) Шварц В.А., Талибова С.М., Сокольская М.А. и др. Ассоциация новых биомаркеров системного воспаления с развитием атеросклероза и его выраженности. Российский кардиологический журнал. 2024;29(8):6025. doi:10.15829/1560-4071-2024-6025.
7. Urbanowicz T, Olasińska-Wiśniewska A, Gładki M, Jemielity M. The Significance of Simple Inflammatory Markers in Off Pump Surgery-Review. Rev. Cardiovasc. Med. 2022;23(12):400. doi:10.31083/j.rcm2312400.
8. Katkenov N, Mukhatayev Z, Kozhakhmetov S, et al. Systematic Review on the Role of IL-6 and IL-1beta in Cardiovascular Diseases. Cardiovasc. Dev. Dis. 2024;11(7):206. doi:10.3390/jcdd11070206.
9. Bonaventura A, Moroni F, Golino M, et al. IL-1 blockade in cardiovascular disease: an appraisal of the evidence across different inflammatory paradigms. Cardiol Angiol. 2024;72(5):477-88. doi:10.23736/S2724-5683.23.06390-1.
10. Potere N, Bonaventura A, Abbate A. Novel Therapeutics and Upcoming Clinical Trials Targeting Inflammation in Cardiovascular Diseases. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2024;44(12):2371-95. doi:10.1161/ATVBAHA.124.319980.
11. Attiq A, Afzal S, Ahmad W, Kandeel M. Hegemony of inflammation in atherosclerosis and coronary artery disease. Eur. J. Pharmacol. 2024;5(966):176338. doi:10.1016/j.ejphar.2024.176338.
12. Bokeria LA, Pursanov MG, Petrosyan KV, et al. Intraoperative bypass angiography: an optimal method for assessing the patency of coronary bypass grafts and further improving the results of surgical myocardial revascularization. Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2018;60(3):233-41. (In Russ.) Бокерия Л.А., Пурсанов М.Г., Петросян К.В. и др. Интраоперационная шунтография: оптимальный метод оценки проходимости коронарных шунтов и дальнейшего улучшения результатов хирургической реваскуляризации миокарда. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2018;60(3):233-41. doi:10.24022/0236-2791-2018-60-3233-241.
13. Sigaeв Yu, Keren MA, Shonia ZD. Capabilities of ultrasound flowmetry in combination with epicardial ultrasound scanning for a comprehensive assessment of the functional state of conduits in coronary artery bypass grafting operations. Thoracic and cardiovascular surgery. 2021;63(2):133-9. (In Russ.) Сигаев Ю., Керен М.А., Шония З.Д. Возможности ультразвуковой флоуметрии в сочетании с эпикардальным ультразвуковым сканированием для комплексной оценки функционального состояния кондуитов при операциях коронарного шунтирования. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2021;63(2):133-9. doi:10.24022/0236-2791-2021-63-2-133-139.
14. Xenogiannis I, Zenati M, Bhatt DL, et al. Saphenous vein graft failure: from pathophysiology to prevention and treatment strategies. Circulation. 2021;144(9):728-45. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052163.
15. Kršek A, Batičić L, urko-Cofek BC, et al. Insights into the Molecular Mechanism of Endothelial Glycocalyx Dysfunction during Heart Surgery. Curr. Issues Mol. Biol. 2024;46:3794-809. doi:10.3390/cimb46050236.
16. Guida GA, Angelini GD. Pathophysiology and mechanisms of saphenous vein graft failure. Brazilian journal of cardiovascular surgery. 2022;37(spe1):32-7. doi:10.21470/1678-9741-2022-0133.
17. Wadey K, Lopes J, Bendeck M, George S. Role of smooth muscle cells in coronary artery bypass grafting failure. Cardiovascular research. 2018;114(4):601-10. doi:10.1093/cvr/cvy021.
18. Irakhanov AS, Buziashvili Yul, Koksheneva IV, et al. The importance of inflammatory response mediators in the mechanisms of atherogenesis and their effect on the results of myocardial revascularization in patients with coronary heart disease. Creative cardiology. 2023;17(3):330-40. (In Russ.) Ирасханов А.Ш., Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В. и др. Значение медиаторов воспалительной реакции в механизмах атерогенеза и их влияние на результаты реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца. Креативная кардиология. 2023;17(3):330-40. doi:10.24022/1997-3187-2023-17-3-330-340.
19. Aydın C, Engin M. The value of inflammation indexes in predicting patency of saphenous vein grafts in patients with coronary artery bypass graft surgery. Cureus. 2021;13(7). doi:10.77559/2Fcureus.16646.
20. Bazan JF, Bacon KB, Hardiman G, et al. A new class of membrane-bound chemokine with a CX3C motif. Nature. 1997;385(6617):640-4. doi:10.1038/385640a0.
21. Loh SX, Ekinci Y, Spray L, et al. Fractalkine signalling (CX3CL1/CX3CR1 axis) as an emerging target in coronary artery disease. Journal of Clinical Medicine, 2023;12(14):4821. doi:10.3390/jcm12144821.

22. Szukiewicz D. CX3CL1 (Fractalkine)-CX3CR1 Axis in Inflammation-Induced Angiogenesis and Tumorigenesis. *International journal of molecular sciences*. 2024;25(9):4679. doi:10.3390/ijms25094679.
23. Zhuang Q, Ou J, Zhang S, Ming Y. Crosstalk between the CX3CL1/CX3CR1 axis and inflammatory signaling pathways in tissue injury. *Current Protein and Peptide Science*. 2019;20(8):844-54. doi:10.2174/1389203720666190305165722.
24. Flierl U, Bauersachs J, Schäfer A. Modulation of platelet and monocyte function by the chemokine fractalkine (CX3CL1) in cardiovascular disease. *European Journal of Clinical Investigation*. 2015;45(6):624-33. doi:10.1111/eci.12443.
25. Stangret A, Sadowski KA, Jabłoński K, et al. Chemokine Fractalkine and Non-Obstructive Coronary Artery Disease — Is There a Link? *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(7):3885. doi:10.3390/ijms25073885.
26. Boag SE, Das R, Shmeleva EV, et al. T lymphocytes and fractalkine contribute to myocardial ischemia/reperfusion injury in patients. *The Journal of clinical investigation*. 2015;125(8):3063-76. doi:10.1172/JCI80055.
27. Li J, Guo Y, Luan X, et al. Independent roles of monocyte chemoattractant protein-1, regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted and fractalkine in the vulnerability of coronary atherosclerotic plaques. *Circulation Journal*. 2012;76(9):2167-73. doi:10.1253/circj.11-1457.
28. Yao K, Zhang S, Lu H, et al. Changes in fractalkine in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Coronary Artery Disease*. 2015;26(6):516-20. doi:10.1097/MCA.0000000000000273.
29. Mai W, Liao Y. Targeting IL-1 β in the Treatment of Atherosclerosis. *Frontiers in immunology*. 2020;11:589654. doi:10.3389/fimmu.2020.589654.
30. Catană MG, Popențiu IA, Văleanu M, et al. IL-1 Beta — A Biomarker for Ischemic Stroke Prognosis and Atherosclerotic Lesions of the Internal Carotid Artery. *Medicina*. 2023; 59(10):1790. doi:10.3390/medicina59101790.
31. Olofsson Peder S, Yuri S, Ken J, et al. A functional interleukin-1 receptor antagonist polymorphism influences atherosclerosis development — the interleukin-1 β : interleukin-1 receptor antagonist balance in atherosclerosis. *Circulation Journal*. 2009;73(8):1531-6. doi:10.1253/circj.08-1150.
32. Kidder E, Pea M, Cheng S, et al. The interleukin-1 receptor type-1 in disturbed flow-induced endothelial mesenchymal activation. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023;10:1190460. doi:10.3389/fcvm.2023.1190460.
33. Libby P. Interleukin-1 beta as a target for atherosclerosis therapy: biological basis of CANTOS and beyond. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(18):2278-89. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.028.
34. Mohammadnia N, Opstal TSJ, El Messaoudi S, et al. An Update on Inflammation in Atherosclerosis: How to Effectively Treat Residual Risk. *Clin. Ther.* 2023;45(11):1055-9. doi:10.1016/j.clinthera.2023.08.016.
35. Gusev E, Sarapultsev A. Atherosclerosis and Inflammation: Insights from the Theory of General Pathological Processes. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24:7910. doi:10.3390/ijms24097910.
36. Kotlyarov S. Immune Function of Endothelial Cells: Evolutionary Aspects, Molecular Biology and Role in Atherogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(17):9770. doi:10.3390/ijms23179770.
37. Wan RH, Yuan Y, Hao W, et al. Relationship between serum neopterin level and peripheral arterial plaque in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. 2021;2871-8. doi:10.2147/DMSO.S315986.
38. Ünüvar S, Tanrıverdi Z, Aslanhan H. Potential prognostic role of immune system activation marker neopterin in patients with type 2 diabetes. *Journal of Medical Biochemistry*. 2018;37(4):465. doi:10.2478%2Fjomb-2018-0004.
39. De Rosa S, Cirillo P, Pacileo M, et al. Neopterin: from forgotten biomarker to leading actor in cardiovascular pathophysiology. *Current vascular pharmacology*. 2011;9(2):188-99. doi:10.2174/157016111794519372.
40. Fuchs D, Avanzas P, Arroyo-Espiguero R, et al. The role of neopterin in atherogenesis and cardiovascular risk assessment. *Current medicinal chemistry*. 2009;16(35):4644-53. doi:10.2174/092986709789878247.
41. Bjørnstad EØ, Borsholm RA, Svingen GF, et al. Neopterin as an effect modifier of the cardiovascular risk predicted by Total homocysteine: A prospective 2-cohort study. *Journal of the American heart association*. 2017;6(11):e006500. doi:10.1161/JAHA.117.006500.
42. Kember I, Sanajou S, Kilicarslan B, et al. Evaluation of neopterin levels and kynurenine pathway in patients with acute coronary syndrome. *Acute and Critical Care*. 2023;38(3):325. doi:10.4266%2Facc.2023.00024.
43. Nazer B, Ray KK, Sloan S, et al. Prognostic utility of neopterin and risk of heart failure hospitalization after an acute coronary syndrome. *European heart journal*. 2011;32(11):1390-7. doi:10.1093/eurheartj/ehr032.
44. Zouridakis E, Avanzas P, Arroyo-Espiguero R, et al. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. *Circulation*. 2004;110(13):1747-53. doi:10.1161/01.CIR.0000142664.18739.92.
45. Vengen IT, Dale AC, Wiseth R, et al. Neopterin predicts the risk for fatal ischemic heart disease in type 2 diabetes mellitus: long-term follow-up of the HUNT 1 study. *Atherosclerosis*. 2009;207(1):239-44. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.04.003.

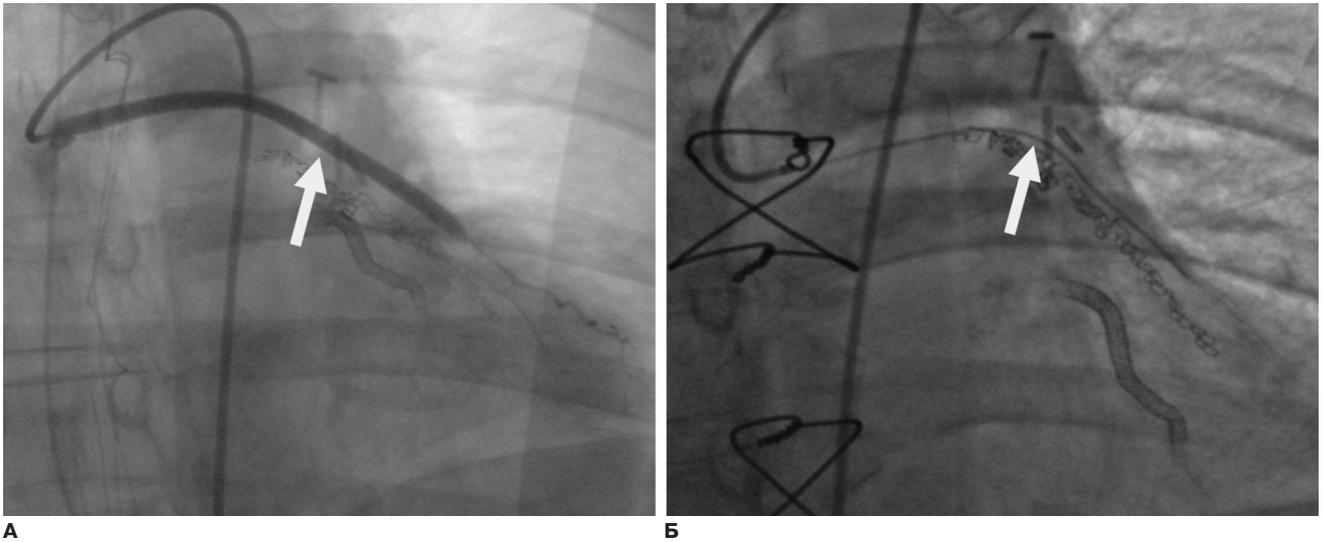


Рис. 1. Данные шунтографии интраоперационно и через 5 мес. после КШ.

Примечание: **А)** Интраоперационная шунтография: нормально функционирующий венозный шунт к ветви тупого края; **Б)** Шунтография через 5 мес. после операции: дисфункция шунта, резкое сужение просвета шунта за счет выраженной гиперплазии интимы.

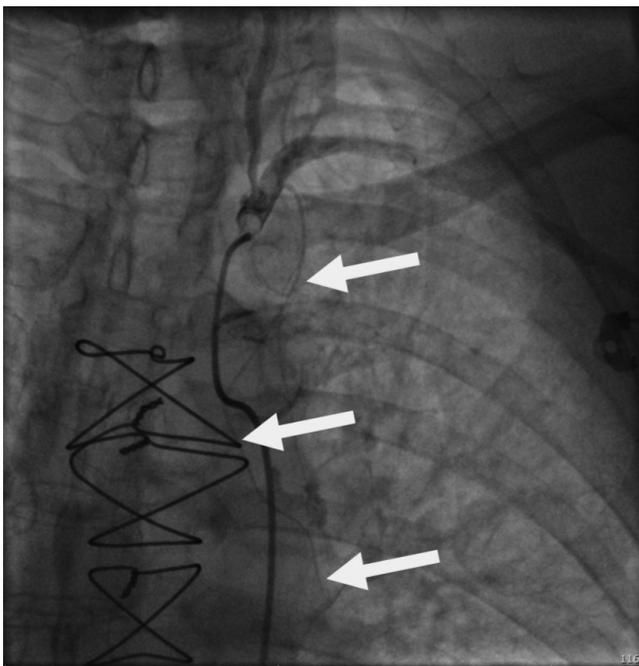


Рис. 2. Шунтография через 1 год после операции.

Примечание: дисфункция шунта, маммарокоронарное шунтирование с шунтированием передней нисходящей ветви, резкое сужение просвета шунта за счет выраженной гиперплазии интимы.

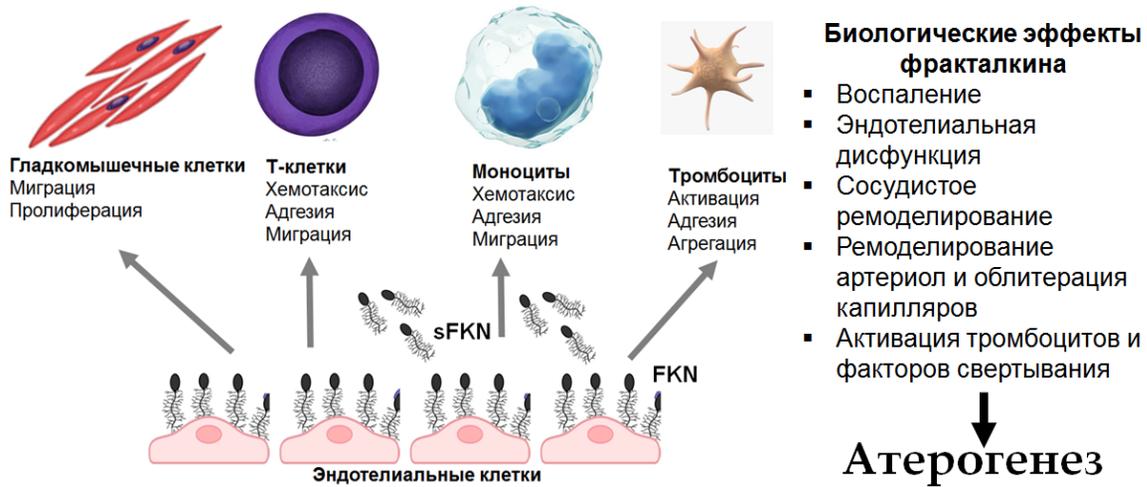


Рис. 3. Роль фракталкина в механизмах атерогенеза и сосудистого ремоделирования.

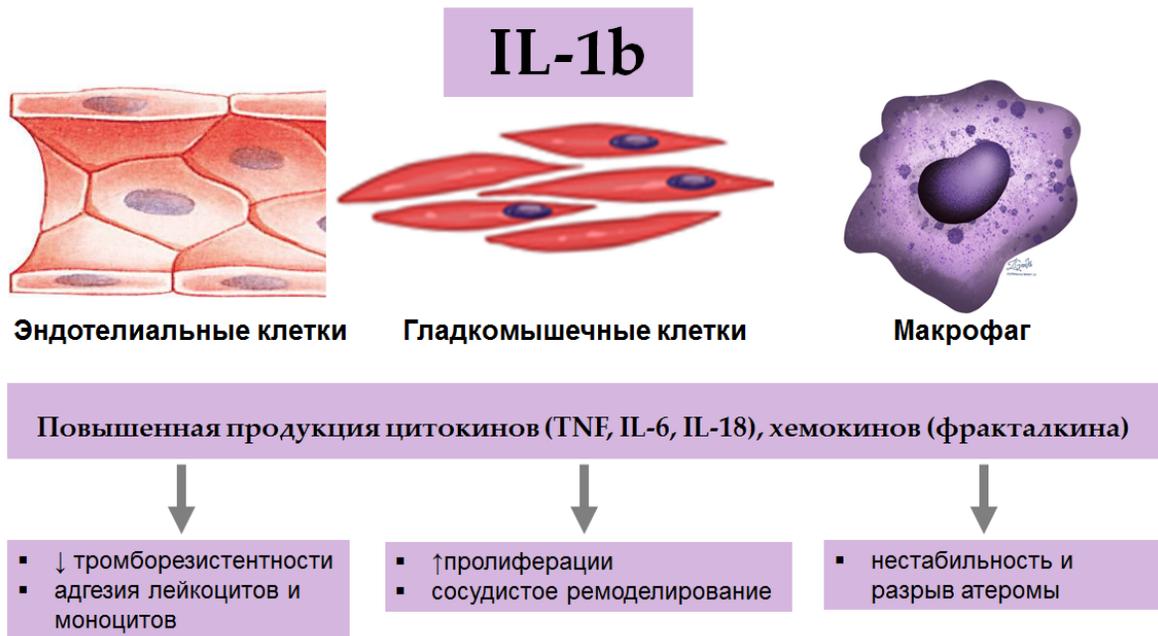


Рис. 4. Биологические эффекты IL-1 β .

Примечание: IL-1 β действует на многие типы клеток, в т.ч. на те, которые участвуют в атерогенезе, такие как сосудистый эндотелий, сосудистые гладкомышечные клетки и макрофаги. Посредством чего IL-1 β участвует в механизмах атерогенеза, нестабильности атеросклеротической бляшки, активации сосудистых гладкомышечных клеток, пролиферации эндотелия, развитии эндотелиальной дисфункции, сосудистом ремоделировании и тромбообразовании.

Сокращения: IL — интерлейкин, TNF — фактор некроза опухоли.

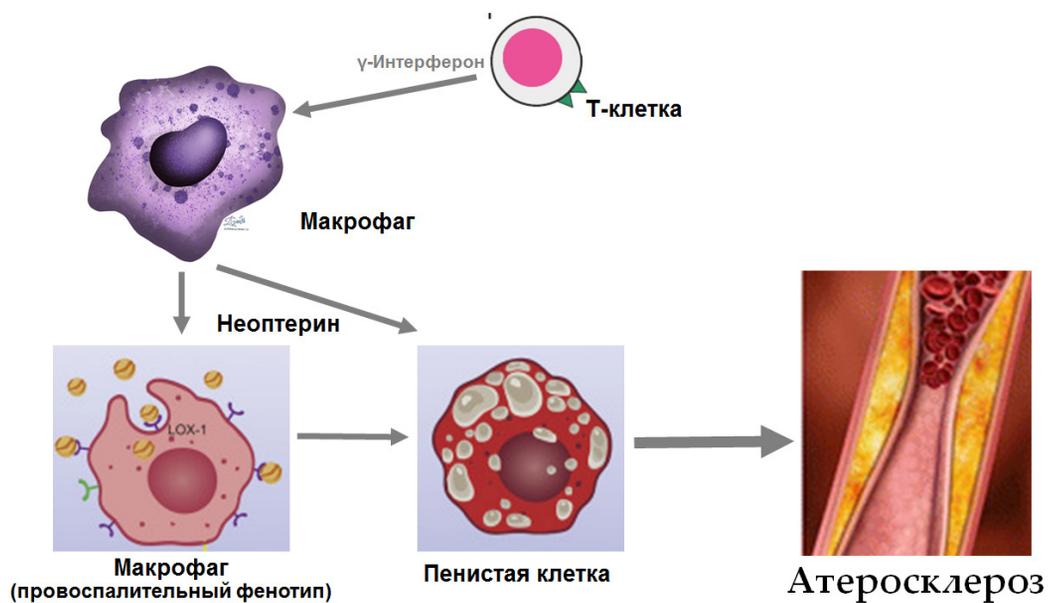


Рис. 5. Биологический путь образования неоптерина и его участие в механизмах атерогенеза.

Примечание: во время клеточного иммунного ответа активированные Т-лимфоциты высвобождают интерферон- γ , который стимулирует в макрофагах производство неоптерина. Активированные макрофаги повышают уровни неоптерина, индуцируют экспрессию молекул адгезии в эндотелиальных клетках. Адгезивные молекулы приводят к усилению адгезии лимфоцитов, тромбоцитов. Неоптерин способствует пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток и росту атеросклеротических бляшек.

Таблица 1

Сравнительная клиническая характеристика пациентов до операции в двух группах в зависимости от развития дисфункции коронарных шунтов в средне-срочном периоде

| Параметры | ДШ+ (n=10) | ДШ- (n=74) | p* |
|--|------------|------------|-------|
| Возраст, полных лет | 62,6±9,9 | 61,5±9,2 | 0,755 |
| Пол (муж), n (%) | 6 (60%) | 54 (73%) | 0,242 |
| Факторы риска атеросклероза и ИБС | | | |
| Индекс массы тела, кг/м ² | 30,5±5,0 | 29,8±4,0 | 0,631 |
| Ожирение, n (%) | 5 (50%) | 32 (43%) | 0,9 |
| Курение, n (%) | 4 (40%) | 29 (39%) | 1,00 |
| Артериальная гипертензия, n (%) | 10 (100%) | 65 (88%) | 0,9 |
| Сахарный диабет, n (%) | 3 (30%) | 20 (27%) | 0,9 |
| Дислипидемия, n (%) | 9 (90%) | 56 (76%) | 0,681 |
| Клиническая характеристика ИБС | | | |
| ОИМ в анамнезе, n (%) | 3 (30%) | 22 (30%) | 1,00 |
| Стенокардия: III-IV ФК, n (%) | 6 (60%) | 62 (84%) | 0,53 |
| Хроническая сердечная недостаточность (НУНА): | | | |
| I-II ФК, n (%) | 5 (50%) | 14 (19%) | 0,03 |
| III-IV ФК, n (%) | 2 (20%) | 2 (3%) | 0,02 |
| Процедуры реваскуляризации (ЧКВ) в анамнезе, n (%) | 5 (35,7%) | 16 (22%) | 0,78 |
| Мультифокальный атеросклероз, n (%) | 2 (20%) | 17 (23%) | 1,00 |
| Сопутствующая патология | | | |
| ОНМК в анамнезе, n (%) | 0 (0,0%) | 3 (4%) | 1,00 |
| Фибрилляция предсердий, n (%) | 1 (10%) | 2 (2,7%) | 0,337 |
| COVID-19 в анамнезе, n (%) | 3 (30%) | 31 (42%) | 0,502 |
| Онкопатология, n (%) | 0 (0,0%) | 6 (8%) | 0,9 |

Примечание: * — для сравнения групп по частоте качественных переменных использовался критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2).

Сокращения: ДШ+ — пациенты, у которых диагностирована дисфункция шунта через 1 год после КШ, ДШ- — пациенты, у которых определялась нормальная функция коронарных шунтов через 1 год после КШ, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ФК — функциональный класс, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Таблица 2

Характеристика выполненных операций в двух группах

| Показатель | ДШ+ (n=10) | ДШ- (n=74) | p* |
|--------------------------------------|-------------------|---------------------|-------|
| Количество шунтов | 2,90±0,99 | 2,68±0,71 | 0,394 |
| Артериальные графты: | | | |
| — ЛВГА | 10 (100%) | 74 (100%) | 1,0 |
| — ПВГА | 3 (30%) | 29 (39%) | 0,58 |
| — Лучевая артерия | 1 (10%) | 15 (20%) | 0,44 |
| Венозные графты | 14 (140%) | 80 (108%) | 1,0 |
| У-графты | 1 (10%) | 7 (9%) | 0,96 |
| Snake-графты | 0 | 8 (11%) | 0,28 |
| Полная артериальная реваскуляризация | 0 | 16 (22%) | 0,1 |
| Длительность операции, мин | 335,0 [310-415,0] | 350,0 [310,0-405,0] | 0,889 |
| Без ИК | 7 (70,0%) | 47 (64%) | 0,9 |
| Время ИК, мин | 80,0 [72,5-152,5] | 70,0 [65,0-88,5] | 0,468 |
| Длительность ИВЛ, часов | 10,0 [8,3-16,5] | 8,4 [5,9-11,2] | 0,238 |

Примечание: * — для сравнения групп по частоте качественных переменных использовался критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2).

Сокращения: ДШ+ — пациенты, у которых диагностирована дисфункция шунта через 1 год после КШ, ДШ- — пациенты, у которых определялась нормальная функция коронарных шунтов через 1 год после КШ, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ИК — искусственное кровообращение, ЛВГА — левая внутренняя грудная артерия, ПВГА — правая внутренняя грудная артерия.

Таблица 3

Динамика гуморальных маркеров воспаления в раннем послеоперационном периоде в зависимости от развития дисфункции коронарных шунтов

| Параметр | ДШ+ (n=10) | ДШ- (n=74) | p* |
|----------------------------------|---------------------|---------------------|--------|
| IL-6 (до операции), пг/мл | 7,5 [5,7-16,9] | 4,3 [2,2-9,7] | 0,089 |
| IL-6 (1 сут.), пг/мл | 16,4 [14,8-31,6] | 18,7 [13,1-30,0] | 0,081 |
| IL-6 (7 сут.), пг/мл | 12,1 [9,3-21,28] | 9,3 [3,4-15,1] | 0,290 |
| IL-1β (до операции), пг/мл | 7,4 [8,1-16,3] | 3,7 [2,0-4,9] | <0,001 |
| IL-1β (1 сут.), пг/мл | 21,7 [19,6-26,7] | 4,6 [3,0-7,9] | 0,005 |
| IL-1β (7 сут.), пг/мл | 16,6 [2,4-18,5] | 4,7 [2,5-8,0] | 0,367 |
| вчСРБ (до операции), мг/л | 7,5 [4,0-8,0] | 1,0 [1,0-3,0] | <0,001 |
| вчСРБ (1 сут.), мг/л | 24,0 [21,0-36,0] | 18,0 [16,0-23,0] | 0,005 |
| вчСРБ (7 сут.), мг/л | 14,0 [9,0-17,0] | 11,0 [8,0-14,0] | 0,242 |
| Неоптерин (до операции), нМоль/л | 11,5 [7,8-14,9] | 6,6 [8,1-11,9] | 0,236 |
| Неоптерин (1 сут.), нМоль/л | 21,8 [19,4-27,4] | 12,4 [9,3-19,0] | 0,025 |
| Неоптерин (7 сут.), нМоль/л | 11,7 [8,0-14,2] | 9,1 [7,8-11,7] | 0,600 |
| IL-18 (до операции), пг/мл | 282,8 [263,0-386,8] | 296,2 [209,3-401,1] | 0,531 |
| IL-18 (1 сут.), пг/мл | 631,3 [509,2-780,8] | 344,4 [286,8-478,6] | 0,001 |
| IL-18 (7 сут.), пг/мл | 494,7 [489,7-573,0] | 369,8 [234,2-448,1] | 0,079 |
| ПФР (до операции), пг/мл | 6,7 [6,7-8,7] | 8,6 [4,0-14,4] | 0,785 |
| ПФР (1 сут.), пг/мл | 18,9 [15,3-21,4] | 17,6 [12,5-22,6] | 0,761 |
| ПФР (7 сут.), пг/мл | 16,2 [12,5-16,8] | 12,4 [7,7-16,6] | 0,275 |
| TNF-α (до операции), пг/мл | 1,2 [1,0-1,2] | 0,8 [0,3-1,2] | 0,449 |
| TNF-α (1 сут.), пг/мл | 1,8 [1,4-1,9] | 1,1 [0,4-1,8] | 0,119 |
| TNF-α (7 сут.), пг/мл | 1,1 [0,8-1,2] | 0,7 [0,3-0,9] | 0,183 |
| Фракталин (до операции), пг/мл | 26,8 [25,9-35,2] | 3,5 [2,2-7,2] | <0,001 |
| Фракталин (1 сут.), пг/мл | 52,0 [49,4-67,1] | 12,3 [8,4-17,4] | <0,001 |
| Фракталин (7 сут.), пг/мл | 31,5 [12,9-34,2] | 3,2 [2,3-5,0] | <0,001 |

Примечание: * — для сравнения групп по частоте качественных переменных использовался критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2).

Сокращения: вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДШ+ — пациенты, у которых диагностирована дисфункция шунта через 1 год после КШ, ДШ- — пациенты, у которых определялась нормальная функция коронарных шунтов через 1 год после КШ, ПФР — плацентарный фактор роста, IL — интерлейкин, TNF-α — фактор некроза опухоли-α.

Таблица 4

Клинический статус пациентов и частота MACE через 1 год после КШ в двух группах

| Параметр | ДШ+ (n=10) | ДШ- (n=74) | p* |
|-------------------------------------|------------|------------|--------|
| Возврат стенокардии | 8 (80%) | 0 | |
| Нет стенокардии | 0 | 74 (100%) | |
| ОИМ за период наблюдения | 4 (40%) | 0 (0,0%) | <0,001 |
| Госпитализация с декомпенсацией ХСН | 2 (20%) | 0 (0,0%) | 0,015 |
| Повторная реваскуляризация миокарда | 8 (80%) | 1 (1,3%) | <0,001 |
| Пароксизмы ЖТ | 3 (30%) | 0 (0,0%) | 0,002* |
| Сердечно-сосудистая смерть | 2 (20%) | 0 (0,0%) | 0,015 |
| ОНМК за период наблюдения | 0 (0,0%) | 1 (1,3%) | 1,00 |
| ХБП | 2 (20%) | 1 (1,3%) | 0,041 |

Примечание: * — для сравнения групп по частоте качественных переменных использовался критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2).

Сокращения: ДШ+ — пациенты, у которых диагностирована дисфункция шунта через 1 год после КШ, ДШ- — пациенты, у которых определялась нормальная функция коронарных шунтов через 1 год после КШ, ЖТ — желудочковая тахикардия, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 5

Результаты коронарошунтографии в средне-срочном периоде в двух группах

| Параметр | ДШ+ (n=10) | ДШ- (n=74) |
|---|------------|------------|
| Тромбоз венозного шунта (поздний) | 7 (70%) | 0 |
| Гемодинамически значимый стеноз шунта | 3 (30%) | 0 |
| — артериального (ЛВГА) | 1 (10%) | — |
| — венозного | 2 (20%) | — |
| Гемодинамически незначимый стеноз венозного шунта | 0 | 5 (7%) |
| Всего больных с дисфункцией шунтов | 10 (100%) | — |

Сокращения: ДШ+ — пациенты, у которых диагностирована дисфункция шунта через 1 год после КШ, ДШ- — пациенты, у которых определялась нормальная функция коронарных шунтов через 1 год после КШ, ЛВГА — левая внутренняя грудная артерия.

Таблица 6

Лабораторные показатели (через 1 год после КШ) в двух группах, в зависимости от наличия дисфункции шунтов в отдаленном периоде

| Параметр | ДШ+ | ДШ- | p* |
|---|------------|------------|--------|
| Клинический анализ крови | | | |
| Гемоглобин, г/л | 125,2±17,2 | 140,5±12,8 | 0,002* |
| Эритроциты, *10 ¹² на л | 4,3±0,9 | 4,9±0,6 | 0,017 |
| Тромбоциты, *10 ⁹ на л | 241,0±55,6 | 255,7±50,2 | 0,418 |
| Лейкоциты, *10 ⁹ на л | 9,1±2,0 | 8,2±1,2 | 0,082 |
| Лимфоциты, % | 27,1±9,1 | 27,8±5,2 | 0,712 |
| Биохимические показатели | | | |
| Общий холестерин, ммоль/л | 4,9±0,9 | 4,3±0,8 | 0,034 |
| ЛНП, ммоль/л | 3,0±0,6 | 2,3±0,6 | 0,004 |
| ЛВП, ммоль/л | 0,9±0,1 | 1,0±0,1 | 0,030 |
| ТГ, ммоль/л | 1,5±0,2 | 1,5±0,4 | 0,717 |
| Общий белок, г/л | 63,8±10,4 | 67,0±7,5 | 0,251 |
| Мочевина, ммоль/л | 8,2±3,9 | 7,2±1,8 | 0,441 |
| Креатинин, мкмоль/л | 106,6±46,1 | 89,5±24,1 | 0,276 |
| Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ² | 74,48±2,55 | 79,46±2,14 | 0,1 |
| Показатели гемостаза | | | |
| Фибриноген, г/л | 5,5±1,3 | 4,3±1,1 | 0,003* |
| Степень агрегации тромбоцитов, % | 55,7±10,9 | 49,4±10,1 | 0,087 |
| Антитромбин III, % | 109,7±6,9 | 97,4±12,7 | 0,006* |

Примечание: * — для сравнения групп по частоте качественных переменных использовался критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2).

Сокращения: ДШ+ — пациенты, у которых диагностирована дисфункция шунта через 1 год после КШ, ДШ- — пациенты, у которых определялась нормальная функция коронарных шунтов через 1 год после КШ, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ТГ — триглицериды.

Таблица 7

Динамика индексов системного воспаления

| Показатель | ДШ+ | ДШ- | p* |
|-----------------------|--------------|--------------|--------|
| До операции | | | |
| SIRI | 1,50±0,35 | 0,89±0,35 | <0,001 |
| AISI | 376,3±0,60 | 216,4±0,14 | 0,002 |
| SII | 531,84±166,6 | 427,55±132,4 | 0,027 |
| 1 год после КШ | | | |
| SIRI | 1,39±0,37 | 0,93±0,36 | 0,0006 |
| AISI | 347,8±125,52 | 242,6±108,08 | 0,009 |
| SII | 510,0±201,74 | 475,0±134,31 | 0,49 |

Примечание: * — для сравнения групп по частоте качественных переменных использовался критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2).

Сокращения: ДШ+ — пациенты, у которых диагностирована дисфункция шунта через 1 год после КШ, ДШ- — пациенты, у которых определялась нормальная функция коронарных шунтов через 1 год после КШ, КШ — (аорто)коронарное шунтирование, AISI — совокупный индекс системного воспаления (Aggregate Inflammation Systemic Index), SII — индекс системного воспаления (Systemic Inflammation Index), SIRI — индекс системного воспалительного ответа (Systemic Inflammation Response Index).

Таблица 8

Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса факторов риска развития дисфункции шунтов

| Показатель | ОР | 95% ДИ | p |
|---------------------------------------|-------|--------------|---------|
| Возраст | 0,99 | 0,93-1,07 | 0,961 |
| Пол, мужской | 1,06 | 0,33-3,43 | 0,920 |
| Индекс массы тела | 1,04 | 0,92-1,18 | 0,535 |
| Инфаркт миокарда в анамнезе | 1,08 | 0,31-3,74 | 0,908 |
| ЧКВ в анамнезе | 1,13 | 0,37-3,40 | 0,833 |
| Онкопатология | 0,04 | 0,01-300,6 | 0,487 |
| Сахарный диабет | 0,71 | 0,19-2,56 | 0,597 |
| Курение | 0,95 | 0,27-3,36 | 0,933 |
| КДО ЛЖ | 1,00 | 0,99-1,02 | 0,677 |
| КСО ЛЖ | 1,01 | 0,99-1,03 | 0,474 |
| ФВ ЛЖ | 0,96 | 0,88-1,04 | 0,356 |
| Общий холестерин в отдаленном периоде | 4,15 | 1,46-11,81 | 0,008* |
| ЛНП в отдаленном периоде | 5,05 | 1,76-14,48 | 0,003* |
| ЛВП в отдаленном периоде | 0,001 | 0,0001-0,819 | 0,044* |
| ТГ в отдаленном периоде | 1,85 | 0,49-6,92 | 0,361 |
| Креатинин в отдаленном периоде | 1,02 | 1,002-1,042 | 0,029* |
| Фибриноген в отдаленном периоде | 1,94 | 1,28-2,93 | 0,002* |
| IL-6 (до операции) | 1,08 | 0,98-1,19 | 0,126 |
| IL-6 (1 сут.) | 1,01 | 0,95-1,06 | 0,870 |
| IL-6 (7 сут.) | 1,05 | 0,97-1,15 | 0,233 |
| IL-1 β (до операции) | 1,19 | 1,05-1,35 | 0,007* |
| IL-1 β (1 сут.) | 1,06 | 1,01-1,11 | 0,016* |
| IL-1 β (7 сут.) | 1,18 | 1,05-1,33 | 0,006* |
| СРБ (до операции) | 1,43 | 1,23-1,67 | <0,001* |
| СРБ (1 сут.) | 1,16 | 1,06-1,27 | <0,001* |
| СРБ (7 сут.) | 1,07 | 0,99-1,19 | 0,222 |
| Неоптерин (до операции) | 1,11 | 0,93-1,31 | 0,236 |
| Неоптерин (1 сут.) | 1,09 | 1,01-1,18 | 0,026* |
| Неоптерин (7 сут.) | 0,98 | 0,82-1,17 | 0,841 |
| IL-18 (до операции) | 1,002 | 0,99-1,009 | 0,444 |
| IL-18 (1 сут.) | 1,005 | 1,00-1,01 | 0,072 |
| IL-18 (7 сут.) | 1,004 | 0,99-1,009 | 0,112 |
| ПФР (до операции) | 0,99 | 0,83-1,17 | 0,891 |
| ПФР (1 сут.) | 1,02 | 0,99-1,14 | 0,736 |
| ПФР (7 сут.) | 1,08 | 0,99-1,22 | 0,246 |
| TNF- α (до операции) | 1,34 | 0,30-5,89 | 0,700 |
| TNF- α (1 сут.) | 1,59 | 0,65-3,87 | 0,310 |
| TNF- α (7 сут.) | 1,20 | 0,40-3,63 | 0,741 |
| Фракталкин (до операции) | 1,08 | 1,01-1,14 | 0,013* |
| Фракталкин (1 сут.) | 1,06 | 1,02-1,18 | 0,009* |
| Фракталкин (7 сут.) | 1,03 | 1,003-1,069 | 0,035* |

Примечание: * — различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОР — отношение рисков, ПФР — плацентарный фактор роста, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ФВ — фракция выброса, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, IL — интерлейкин, TNF- α — фактор некроза опухоли- α .

РАССЧИТАЙТЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК ВАШЕГО ПАЦИЕНТА

с учетом коморбидных состояний
и уровня ХС нелВП



ИНТЕРАКТИВНЫЙ КАЛЬКУЛЯТОР



Поможет легко и быстро
рассчитать десятилетний
риск ССЗ



Подскажет алгоритмы достижения
целей терапии по параметрам
липидного спектра



Оптимальные уровни липидных параметров в зависимости от категории риска¹

| ПАРАМЕТР | Низкий риск | Умеренный риск | Высокий риск | Очень высокий риск |
|-------------------|--------------------------------|--|--------------|--------------------|
| ХС ЛНП, ммоль/л | < 3,0 | < 2,6 | < 1,8* | < 1,4* |
| ХС ЛВП, ммоль/л | Мужчины > 1,0; | женщины > 1,2 для всех категорий риска | | |
| ХС нелВП, ммоль/л | x | x | < 2,6 | < 2,2 |
| ТГ, ммоль/л | < 1,7 для всех категорий риска | | | |
| Лп(а), мг/дл | < 50 | | < 30 | |

ТГ > 2,3 ммоль/л

Пациентам с уровнем ТГ > 2,3 ммоль/л на терапии ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, рекомендовано добавить **фенофибрат**** (предпочтительно в одной таблетке**) или **препарат омега-3 ПНЖК в дозе до 2 г 2 раза в день¹**

Трайкор® — первый и единственный микронизированный
фенофибрат в виде наночастиц в России²



Трайкор® 145 мг
произведен по технологии Nanocrystal³

Фенофибрат в виде наночастиц достоверно эффективнее
снижает атерогенные показатели липидного профиля,
чем обычная форма фенофибрата при добавлении к статинам⁴



ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты; ТГ — триглицериды; ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС нелВП — холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности; ЛП(а) — липопротеид(а); Nanocrystal — нанокристалл. * И снижение ХС ЛНП > 50% от исходного уровня. ** Зарегистрирован препарат фенофибрат 145 мг + розувастатин 10 мг (Супрозафен). 1. Клинические рекомендации «Нарушения липидного обмена» 2023, https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/752_1. Дата доступа: 17.02.2025. 2. По данным государственного реестра лекарственных средств <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspxs=%D1%84%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%B1%D1%80%D0%B0%D1%82&m=INN> Дата доступа: 28.01.2025. 3. Jens-Uwe A H Junghanns & Rainer H Müller (2008) Nanocrystal technology, drug delivery and clinical applications, International Journal of Nanomedicine, 3, 3, 295–310. DOI: 10.2147/ijn.s595. 4. Maciejewski, Stephanie, and Daniel Hilleman. «Effectiveness of a Fenofibrate 145-mg Nanoparticle Tablet Formulation Compared with the Standard 160-mg Tablet in Patients with Coronary Heart Disease and Dyslipidemia». Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy 28.5 (2008): 570–575.

Материал подготовлен при поддержке ООО «Эбботт Лэбораториз».

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Непосредственные и краткосрочные результаты чрескожного коронарного вмешательства у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением коронарного русла, не толерантных к аортокоронарному шунтированию

Зайнобидинов Ш. Ш.¹, Хелимский Д. А.¹, Баранов А. А.¹, Бадоян А. Г.¹, Цыденова А. Ю.^{1,2}, Найденов Р. А.¹, Крестьянинов О. В.^{1,2}

Цель. Оценить непосредственные ангиографические и клинические результаты чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца и многососудистым поражением коронарного русла, не толерантных к аортокоронарному шунтированию.

Материал и методы. В данное ретроспективное исследование были включены 307 пациентов с ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением коронарного русла, которым была выполнена реваскуляризация миокарда посредством ЧКВ в период с 2013 по 2022гг. Летальность, осложнения, клинические показатели после проведенной процедуры оценивались в раннем послеоперационном периоде.

Результаты. Реваскуляризация была успешной у 94,9% пациентов. Средняя продолжительность операции составила 59,0±28,9 мин. Частота серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий составила 3,1%. Полнота реваскуляризации была достигнута у 54 (17,6%) пациентов. Независимыми предикторами неполной реваскуляризации миокарда по данным многофакторного регрессионного анализа явились: высокий балл по шкалам EuroSCORE II (отношение шансов (ОШ) 0,83, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,68-1,0; p=0,047), SYNTAX score (ОШ 0,93, 95% ДИ: 0,89-0,97; p=0,001) и J-CTO score (ОШ 0,68, 95% ДИ: 0,49-0,94; p=0,0018).

Заключение. У пациентов с многососудистым поражением коронарного русла и не толерантных к аортокоронарному шунтированию ЧКВ является безопасной процедурой с низкой госпитальной летальностью и послеоперационными осложнениями. ЧКВ у данной когорты пациентов сопровождается высокой частотой процедурного успеха. Необходимы дополнительные исследования, в т.ч. рандомизированные, для оценки долгосрочного прогноза у данной когорты пациентов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, многососудистое поражение, чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное шунтирование.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск; ²ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Зайнобидинов Ш. Ш.* — врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, ORCID: 0000-0003-3235-3364, Хелимский Д. А. — к.м.н., н.с. научно-исследовательского отдела эндоваскулярной хирургии, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, ORCID: 0000-0001-5419-913X, Баранов А. А. — аспирант по специальности рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-2320-2233, Бадоян А. Г. — к.м.н., н.с.

научно-исследовательского отдела эндоваскулярной хирургии, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, ORCID: 0000-0003-4480-2585, Цыденова А. Ю. — н.с. научно-исследовательского отдела эндоваскулярной хирургии, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению; ассистент кафедры сердечно-сосудистой хирургии (ФПК и ППВ), ORCID: 0000-0003-4010-7518, Найденов Р. А. — к.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, ORCID: 0000-0002-1384-7185, Крестьянинов О. В. — д.м.н., зав. научно-исследовательским отделом эндоваскулярной хирургии, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению; профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии (ФПК и ППВ), ORCID: 0000-0001-5214-8996.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Shox.4454303@gmail.com

АКШ — аортокоронарное шунтирование, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛКА — левая коронарная артерия, ОКС — острый коронарный синдром, ОШ — отношение шансов, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХОКА — хроническая окклюзия коронарной артерии, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, EuroSCORE — European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, J-CTO — показатель сложности хронической окклюзии коронарной артерии по данным японского регистра, MACCE — серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые и цереброваскулярные события (от major adverse cardiac and cerebrovascular events), SYNTAX — Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery.

Рукопись получена 15.09.2024

Рецензия получена 10.10.2024

Принята к публикации 24.11.2024



Для цитирования: Зайнобидинов Ш. Ш., Хелимский Д. А., Баранов А. А., Бадоян А. Г., Цыденова А. Ю., Найденов Р. А., Крестьянинов О. В. Непосредственные и краткосрочные результаты чрескожного коронарного вмешательства у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением коронарного русла, не толерантных к аортокоронарному шунтированию. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(4):6128. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6128. EDN SOWXSW

Immediate and short-term outcomes of percutaneous coronary intervention in patients with stable and multivessel coronary artery disease, intolerant to coronary artery bypass grafting

Zainobidinov Sh. Sh.¹, Khelimskiy D. A.¹, Baranov A. A.¹, Badoyan A. G.¹, Tsydenova A. Yu.^{1,2}, Naidenov R. A.¹, Krestyaninov O. V.^{1,2}

Aim. To evaluate immediate angiographic and clinical outcomes of percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with stable and multivessel coronary artery disease (CAD), intolerant to coronary artery bypass grafting.

Material and methods. This retrospective study included 307 patients with multivessel CAD who underwent myocardial revascularization using PCI between 2013 and 2022. Mortality, complications, and clinical parameters after the procedure were assessed in the early postoperative period.

Results. Revascularization was successful in 94,9% of patients. The mean surgery duration was 59,0±28,9 min. The incidence of major adverse cardiac and cerebrovascular events was 3,1%. Complete revascularization was achieved in 54 (17,6%) patients. There were following independent predictors of incomplete myocardial revascularization according to multivariate regression analysis: high EuroSCORE II (odds ratio (OR) 0,83, 95% confidence interval (CI): 0,68-1,0; p=0,047), SYNTAX (OR 0,93, 95% CI: 0,89-0,97; p=0,001), and J-CTO (OR 0,68, 95% CI: 0,49-0,94; p=0,0018) scores.

Conclusion. PCI in patients with multivessel CAD and intolerance to coronary artery bypass grafting is a safe procedure with low inhospital mortality and postoperative complications. PCI in this cohort of patients is associated with a high rate of procedural success. Additional studies, including randomized trials, are needed to assess the long-term prognosis in this cohort of patients.

Keywords: coronary artery disease, multivessel disease, percutaneous coronary intervention, coronary artery bypass grafting.

Relationships and Activities: none.

¹Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk; ²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Zainobidinov Sh. Sh.* ORCID: 0000-0003-3235-3364, Khelimskiy D. A. ORCID: 0000-0001-5419-913X, Baranov A. A. ORCID: 0000-0002-2320-2233, Badoyan A. G.

ORCID: 0000-0003-4480-2585, Tsydenova A. Yu. ORCID: 0000-0003-4010-7518, Naidenov R. A. ORCID: 0000-0002-1384-7185, Krestyaninov O. V. ORCID: 0000-0001-5214-8996.

*Corresponding author:
Shox.4454303@gmail.com

Received: 15.09.2024 **Revision Received:** 10.10.2024 **Accepted:** 24.11.2024

For citation: Zainobidinov Sh. Sh., Khelimskiy D. A., Baranov A. A., Badoyan A. G., Tsydenova A. Yu., Naidenov R. A., Krestyaninov O. V. Immediate and short-term outcomes of percutaneous coronary intervention in patients with stable and multivessel coronary artery disease, intolerant to coronary artery bypass grafting. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(4):6128. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6128. EDN SOWXSW

Ключевые моменты

- Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла и не толерантных к аорто-коронарному шунтированию (АКШ) является безопасной процедурой с низкой частотой осложнений.
- Результаты ЧКВ при поражении ствола левой коронарной артерии и не толерантных к АКШ сопоставимы с общей когортой пациентов с многососудистым поражением коронарного русла, не толерантных к АКШ, подвергшихся к ЧКВ.
- При выборе стратегии ведения пациентов, не толерантных к АКШ (эндоваскулярное или консервативное лечение), необходимо опираться не только на клинические данные, но и на анатомические особенности поражения коронарного русла.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается самой частой причиной смертности и потери работоспособности среди взрослого населения во всем мире [1]. В последнее время прослеживается тенденция к увеличению числа больных с многососудистым поражением коронарного русла и коморбидным состоянием. Вероятно, это связано с улучшением оказания медицинской помощи больным и как результат — увеличением продолжительности жизни населения. Несомненно, хирургическая реваскуляризация миокарда в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией у пациентов с ИБС имеет преимущество перед консервативной терапией в отношении снижения частоты инфаркта миокарда (ИМ) и смертности от сердечно-сосудистых причин [2-4]. Однако при выборе оптимального метода реваскуляризации миокарда у пациентов со стабильной формой ИБС и многососудистым поражением коронарного русла необходимо учитывать как степень

Key messages

- Percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with multivessel coronary artery disease (CAD) intolerant to coronary artery bypass grafting (CABG) is a safe procedure with a low complication rate.
- The outcomes of PCI in patients with left main CAD intolerant to CABG are comparable with the general cohort of patients with multivessel CAD intolerant to CABG who underwent PCI.
- When choosing a management strategy for patients not tolerant to CABG (endovascular or conservative treatment), the specialists should rely not only on clinical data, but also on the coronary anatomical features.

тяжести поражения коронарного русла, так и наличие сопутствующей патологии. В ранее опубликованных исследованиях было продемонстрировано преимущество аортокоронарного шунтирования (АКШ) перед чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) при многососудистом поражении коронарного русла и высоким баллом по шкале SYNTAX score (Synergy between percutaneous coronary intervention with Taxus and cardiac surgery) [5-7]. Таким образом, на сегодняшний день АКШ остается золотым стандартом лечения у данной когорты пациентов. Однако несмотря на наличие показаний к реваскуляризации миокарда методом АКШ, часть пациентов с многососудистым поражением коронарного русла не получают необходимый объем оперативного лечения ввиду тяжести состояния или сопутствующей патологии. Следовательно, альтернативным методом реваскуляризации миокарда у данной когорты пациентов может служить ЧКВ как менее инвазивный метод лечения.

Несмотря на технологический прогресс в интервенционной кардиологии и накопленный опыт лечения пациентов со стабильной формой ИБС, вопрос

выбора оптимальной стратегии лечения (ЧКВ или оптимальная медикаментозная терапия) у пациентов с комплексным поражением коронарного русла и высоким хирургическим риском (не толерантных к АКШ) остается дискуссионным. Таким образом, целью настоящего исследования являлась оценка непосредственных и краткосрочных результатов ЧКВ у пациентов со стабильной формой ИБС и многососудистым поражением коронарного русла не толерантных к АКШ.

Материал и методы

В одноцентровое наблюдательное ретроспективное исследование были включены пациенты со стабильной формой ИБС и многососудистым поражением коронарного русла, не толерантные к АКШ, подвергшиеся ЧКВ за период с ноября 2013г по декабрь 2022г. Клинические данные были получены из медицинских карт и по результатам обследований.

Критериями включения в исследование были: возраст старше 18 лет, многососудистое поражение коронарного русла (поражение ствола левой коронарной артерии (ЛКА) (со стенозом $\geq 50\%$) и/или ≥ 2 крупных ($\geq 2,5$ мм) эпикардиальных артерий со стенозом $\geq 70\%$) по данным инвазивной коронарографии, наличие показаний к реваскуляризации миокарда методом АКШ, основанных на действующих клинических рекомендациях, и не толерантность или наличие противопоказаний к АКШ, ввиду сопутствующей патологии или высокого риска оперативного вмешательства.

Пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС), АКШ в анамнезе, нестабильной гемодинамикой и декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью не были включены в данный анализ. Результаты обследований и данные коронарографии каждого больного были обсуждены в составе мультидисциплинарной команды, включавшей кардиолога, кардиохирурга, врача по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения и анестезиолога-реаниматолога.

Всем пациентам перед ЧКВ выполнялось полное стандартное обследование, подбирались оптимальная медикаментозная терапия и назначалась пероральная антитромбоцитарная терапия в нагрузочной дозе (аспирин 300 мг и клопидогрел 300-600 мг или тикагрелор 180 мг) не менее чем за 24 ч до операции и далее с переходом на поддерживающую дозу. У каждого пациента, включенного в данное исследование, была проведена оценка риска открытой операции на сердце по шкале EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) II, а также оценка степени тяжести поражения коронарного русла по шкале SYNTAX score.

Диаметр пораженных артерий и наличие кальциноза на коронарных артериях были оценены визу-

альным методом. Кальциноз определяли как любое присутствие кальция по данным коронарографии. Выраженным кальцинозом считалось наличие линейных отложений кальция, видимых при флюороскопии минимум в двух ангиографических проекциях по всей окружности пораженной артерии. Процедура реваскуляризации выполнялась в соответствии со стандартным протоколом, утвержденным в нашем центре. После установки интродьюсера все больные получали нефракционированный гепарин из расчета 70-100 ЕД/кг массы тела под контролем активированного времени свертывания крови (250-350 сек). Выбор доступа и устройств основывался на предпочтениях оператора.

Конечные точки и определения исследования. Первичной конечной точкой исследования служила частота госпитальных серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий (МАССЕ, major adverse cardiac and cerebrovascular events), под которыми подразумевали совокупность смерти от всех причин, ИМ, незапланированной повторной реваскуляризации миокарда и инсульта/транзиторной ишемической атаки.

Вторичными конечными точками являлись частота процедурного успеха, интра- и послеоперационных осложнений и частота достижения полной анатомической реваскуляризации миокарда.

Успех процедуры определялся как финальный резидуальный стеноз $< 30\%$ по данным финальной ангиографии без признаков диссекции целевого сосуда, с кровотоком ТИМІ (Thrombolysis in Myocardial Infarction) III и отсутствием случаев смерти от любых причин, ИМ, связанного с лечением целевого поражения, повторной реваскуляризации целевого сосуда методом ЧКВ или АКШ, острого нарушения мозгового кровообращения, гемоперикарда, требующего пункции перикарда или хирургического вмешательства на госпитальном этапе. Полная анатомическая реваскуляризация миокарда определялась как отсутствие гемодинамически значимого ($\geq 70\%$) стеноза артерии диаметром не менее 2,5 мм на контрольной ангиографии после выполненного ЧКВ.

Ассоциированный с ЧКВ ИМ (тип 4a и b) определялся в соответствии с четвертым универсальным определением ИМ от 2018г [8].

Исследование проводилось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на оперативное вмешательство и обработку персональных данных.

Статистический анализ. Статистический анализ данных проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics for IOS, Version 27.0 (IBM Corp, США). Для

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

| Показатель | Количество пациентов (n=307) |
|---|------------------------------|
| Возраст, лет (Me [Q ₁ -Q ₃]) | 66 (59-73) |
| Мужской пол, n (%) | 221 (72,0%) |
| ИМТ, кг/м ² (Me [Q ₁ -Q ₃]) | 29,4 (26,6-33,8) |
| Ожирение, n (%) | |
| — I степени | 84 (27,5%) |
| — II степени | 32 (10,5%) |
| — III степени | 24 (8,0%) |
| Гипертоническая болезнь, n (%) | 293 (95,4%) |
| Постинфарктный кардиосклероз в анамнезе, n (%) | 208 (68,0%) |
| ЧКВ в анамнезе, n (%) | 82 (27,0%) |
| Отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, n (%) | 89 (29,0%) |
| Стенокардия напряжения, n (%) | |
| — ФК II | 89 (29,0%) |
| — ФК III | 183 (60,0%) |
| — ФК IV | 9 (3,0%) |
| — Безболевого ишемия миокарда | 26 (8,5%) |
| ХСН, n (%) | |
| — I стадии | 51 (16,6%) |
| — IIa стадии | 216 (70,4%) |
| — IIb стадии | 39 (12,7%) |
| — III стадии | 1 (0,3%) |
| ФК ХСН по NYHA, n (%) | |
| — I ФК | 9 (3,0%) |
| — II ФК | 105 (34,2%) |
| — III ФК | 191 (62,2%) |
| — IV ФК | 2 (0,7%) |
| ФП/ТП, n (%) | 50 (16,5%) |
| Дислипидемия, n (%) | 147 (48,0%) |
| Активный курильщик, n (%) | 43 (14,0%) |
| Курение в анамнезе, n (%) | 56 (18,5%) |
| Сахарный диабет, n (%) | 100 (32,6%) |
| Инсулинзависимый, n (%) | 29 (29,0%) |
| СКФ, мл/мин на 1,73 м ² , M±SD | 68,9±17,0 |
| Хроническая болезнь почек, n (%) | |
| — C2 стадии | 184 (60,0%) |
| — C3a стадии | 61 (20,0%) |
| — C3b стадии | 17 (5,5%) |
| — C4 и более стадии | 6 (2,0%) |
| Диализ, n (%) | 7 (2,3%) |
| ХОБЛ/Бронхиальная астма, n (%) | 52 (17,0%) |
| Дыхательная недостаточность, n (%) | 35 (11,5%) |
| Фракция выброса левого желудочка, (%) (Me [Q ₁ -Q ₃]) | 52 (34-61) |
| Систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст. (Me [Q ₁ -Q ₃]) | 33 (29-40) |
| Постинфарктная аневризма левого желудочка, n (%) | 31 (10,1%) |
| Поражение цереброваскулярных сосудов, n (%) | 173 (56,5%) |
| Инсульт/ТИА в анамнезе, n (%) | 51 (17,0%) |
| Энцефалопатия/неврологический дефицит, n (%) | 64 (21,0%) |
| Поражение периферических артерий, n (%) | 47 (15,5%) |
| Онкопатология в анамнезе, n (%) | 26 (8,5%) |
| EuroSCORE II, значение (Me [Q ₁ -Q ₃]) | 2,23 (1,32-3,61) |
| Принимаемые препараты | |
| Антитромбоцитарная монотерапия, n (%) (аспирин/клопидогрел) | 166 (54,0%) |
| Двойная антитромбоцитарная терапия, n (%) | 70 (23,0%) |
| β-адреноблокаторы, n (%) | 239 (78,0%) |

Таблица 1. Продолжение

| Показатель | Количество пациентов (n=307) |
|-----------------|------------------------------|
| иАПФ/БРА, n (%) | 190 (62,0%) |
| Статины, n (%) | 177 (58,0%) |

Сокращения: БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТП — трепетание предсердий, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, EuroSCORE — European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, NYHA — функциональная классификация Нью-Йоркской ассоциации сердца, SYNTAX — Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery.

Таблица 2

Ангиографическая характеристика пациентов

| Показатель | Количество пациентов (n=307) |
|---------------------------------|------------------------------|
| Тип кровотока, n (%) | |
| Правый | 284 (92,5%) |
| Левый | 15 (5,0%) |
| Трехсосудистое поражение, n (%) | 200 (65,0%) |
| Двухсосудистое поражение, n (%) | 107 (35,0%) |
| Локализация поражения: n (%) | |
| Ствол левой коронарной артерии | 75 (25,0%) |
| Передняя нисходящая артерия | 290 (94,5%) |
| Огибающая артерия | 206 (67,5%) |
| Правая коронарная артерия | 242 (79,0%) |
| Наличие ХОКА, n (%) | 198 (64,5%) |
| J-CTO score, балл (M±SD) | 2,14±0,65 |
| Бифуркационное поражение, n (%) | 229 (75,0%) |
| Истинная бифуркация | 141/229 (62,5%) |
| Рестеноз, n (%) | 28 (9,1%) |
| Выраженный кальциноз, n (%) | 91 (29,7%) |
| SYNTAX score, балл (M±SD) | 28,8±9,5 |
| Низкий (≤22), n (%) | 84 (27,5%) |
| Средний (23-32), n (%) | 124 (40,5%) |
| Высокий (≥33), n (%) | 99 (32,5%) |

Сокращения: ХОКА — хроническая окклюзия коронарной артерии, J-CTO — показатель сложности хронической окклюзии коронарной артерии по данным японского регистра, SYNTAX — Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery.

Таблица 3

Основные причины отказа от АКШ

| Причины отказа от АКШ | Количество пациентов (n=307) |
|---|------------------------------|
| Высокий хирургический риск/коморбидность, n (%) | 112 (36,5%) |
| Низкая ФВ ЛЖ (≤35%), n (%) | 84 (27,4%) |
| Возраст >75 лет, n (%) | 32 (10,5%) |
| Мультифокальный атеросклероз, n (%) | 29 (9,4%) |
| Старческая астения, n (%) | 28 (9,2%) |
| Онкология в анамнезе, n (%) | 26 (8,5%) |
| Остаточные явления ОНМК, n (%) | 22 (7,2%) |
| Высокая легочная гипертензия, n (%) | 20 (6,51%) |
| Хронические заболевания легких, n (%) | 20 (6,5%) |
| Энцефалопатия/деменция, n (%) | 18 (5,9%) |
| Хроническая болезнь почек (С ≥36), n (%) | 15 (5%) |
| ИМТ >40 кг/м ² , n (%) | 12 (3,9%) |
| Отсутствие кондуита, n (%) | 11 (3,6%) |
| Диффузное поражение принимающего русла, n (%) | 9 (2,93%) |
| Злокачественное новообразование, n (%) | 8 (2,6%) |
| Цирроз печени, n (%) | 4 (1,3%) |
| Предшествующая лучевая терапия ОГК, n (%) | 3 (1,0%) |

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИМТ — индекс массы тела, ОГК — органов грудной клетки, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

оценки характера распределений количественных показателей использовали критерия Колмогорова-Смирнова. Результаты представлены в виде M±SD при нормальном распределении; при распределении, отличном от нормального, значения представлены медианой (Me) с интерквартильным размахом в виде 25-го и 75-го (Q₁-Q₃) перцентилей. Качественные данные представлены в абсолютных цифрах с указанием доли в процентах от числа всех наблюдений. Оценку статистической значимости различий количественных показателей в группах проводили с помощью t-критерия Стьюдента при нормальности распределения или с помощью критерия Манна-Уитни при отличии распределения от нормального. Статистически значимые различия категориальных показателей в группах выявляли по χ²-критерию Пирсона или по точному критерию Фишера. Уровень

статистической значимости для всех используемых методов установлен как p=0,05.

Результаты

Всего в исследование было включено 307 пациентов со стабильной формой ИБС и многососудистым поражением коронарного русла, которым было выполнено 389 процедур ЧКВ. Клинико-демографическая характеристика пациентов, вошедших в исследование, представлена в таблице 1. Медиана возраста пациентов составила 66 (59-73) лет, большинство из них были лицами мужского пола (72,0%). Сахарный диабет был диагностирован у 32,6% пациентов. Подавляющее большинство пациентов, включенных в анализ, имели клинику стенокардии напряжения 3 функционального класса по классификации Канадского общества кардиологов. Постинфарктный кардиосклероз

Таблица 4

Процедурные результаты

| Показатель | Количество процедур (n=389) |
|---|-----------------------------|
| Процедурный успех, n (%) | 369 (94,9%) |
| Артериальный доступ, n (%) | |
| — лучевой | 342 (87,9%) |
| — бедренный | 16 (4,1%) |
| — плечевой | 20 (5,2%) |
| — локтевой | 9 (2,3%) |
| ЧКВ ствола ЛКА, n (%) | 60 (15,4%) |
| ЧКВ ПНА, n (%) | 212 (54,5%) |
| ЧКВ ОА, n (%) | 110 (28,3%) |
| ЧКВ ПКА, n (%) | 112 (28,8%) |
| ЧКВ ХОКА, n (%) | 113 (29,0%) |
| Количество пролеченных артерий за одну процедуру, n (%) | |
| — 1 | 208 (53,5%) |
| — 2 | 146 (37,5%) |
| — ≥3 | 32 (8,2%) |
| Количество этапов ЧКВ на одного больного (n=307), n (%) | |
| — 1 этап | 236 (76,9%) |
| — 2 этапа | 63 (20,5%) |
| — 3 этапа | 8 (2,6%) |
| Количество имплантированных стентов, M±SD | 1,9±1,0 |
| Общая длина имплантированных стентов, мм (M±SD) | 43,8±26,4 |
| Бифуркационное стентирование, n (%) | 143 (36,8%) |
| "Провизорное" T-стентирование | 127/143 (88,8%) |
| Kissing постдилатация, n (%) | 70/143 (49,0%) |
| Ротационная атерэктомия, n (%) | 6 (1,6%) |
| Внутрисосудистая визуализация (ВСУЗИ/ОКТ), n (%) | 5 (1,3%) |
| Полная реваскуляризация миокарда (n=307), n (%) | 54 (17,6%) |
| Длительность процедуры, мин (M±SD) | 59,0±28,9 |
| Объем контрастного вещества, мл (M±SD) | 176,8±70,3 |
| Острое почечное повреждение, n (%) | 4 (1,02%) |
| Резидуальный SYNTAX score, балл (M±SD) | 14,8±10,3 |

Сокращения: ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ЛКА — левая коронарная артерия, ОА — огибающая артерия, ОКТ — оптическая когерентная томография, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, ХОКА — хроническая окклюзия коронарной артерии, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, SYNTAX — Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery.

в анамнезе отмечался у 68,0%, а ЧКВ у 27,0% пациентов. Медиана баллов по шкале EuroSCORE II составила 2,3 (1,32–3,61).

Ангиографическая характеристика пациентов представлена в таблице 2. У большинства пациентов (65,0%) выявлено трехсосудистое поражение коронарного русла. Поражение ствола ЛКА и передней нисходящей артерии отмечалось у 25,0% и 94,5% пациентов, соответственно. Бифуркационное поражение наблюдалось у 75,0% пациентов, а у 64,5% имела место хронической окклюзии (ХОКА) одной или нескольких коронарных артерий. Средний балл по шкале SYNTAX score составил 28,8±9,5.

Были проанализированы основные причины отказа от АКШ у данной когорты пациентов. Результаты проведенного анализа представлены в таблице 3.

Основные характеристики ЧКВ представлена в таблице 4. Процедурный успех ЧКВ составил 94,9%. Количество ЧКВ на одного больного составило 1,27.

Процедура реваскуляризации в основном выполнялась через лучевую артерию (87,9%). Среднее количество имплантированных стентов составило 1,9±1,0, а средняя длина 43,8±26,4 мм. В 95% случаев были имплантированы стенты с лекарственным покрытием различных производителей, а в остальных случаях имплантированы голометаллические стенты (5%). Средняя продолжительность операции составила 59,0±28,9 мин. Основной причиной статистически значимого увеличения продолжительности операции являлось ЧКВ ХОКА (69,3±33,8 мин vs 55,6±27,1 мин, $p<0,001$). Средний объем введенного контрастного вещества составил 176,8±70,3 мл.

В 15,4% случаев выполнялось ЧКВ ствола ЛКА, что составило 80% (60/75) от всех стенозов поражения, а реканализация ХОКА в 29% случаев. Частота процедурного успеха при ЧКВ ствола ЛКА и ХОКА составила 95% и 86%, соответственно. Учитывая многососудистый характер поражения коронарного

Таблица 5

Предикторы неполной реваскуляризации миокарда

| Фактор | Однофакторный регрессионный анализ | | Многофакторный регрессионный анализ | |
|--|------------------------------------|---------|-------------------------------------|---------|
| | ОШ (95% ДИ) | р | СОШ (95% ДИ) | р |
| Возраст, полных лет | 0,99; 0,95-1,04 | 0,779 | | |
| Мужской пол | 1,31; 0,66-2,58 | 0,508 | | |
| ИМТ, кг/м ² | 1,00; 0,95-1,06 | 0,940 | | |
| Сахарный диабет | 0,53; 0,27-1,05 | 0,079 | | |
| Постинфарктный кардиосклероз в анамнезе | 0,63; 0,34-1,15 | 0,148 | | |
| ФВ ЛЖ, % | 1,00; 0,98-1,03 | 0,875 | | |
| СКФ, мл/мин на 1,73 м ² | 1,01; 0,99-1,03 | 0,446 | | |
| ХОБЛ/астма | 0,69; 0,29-1,62 | 0,548 | | |
| Оценка по шкале EuroSCORE II | 0,85; 0,66-1,09 | 0,188 | 0,83; 0,68-1,0 | 0,047* |
| Многососудистое/трехсосудистое поражение | 1,46; 0,70-3,04 | 0,316 | | |
| ХОКА | 0,36; 0,20-0,66 | <0,001* | | |
| Оценка по шкале J-CTO score | 0,65; 0,45-0,95 | 0,020 | 0,68; 0,49-0,94 | 0,0018* |
| Бифуркационное поражение | 0,86; 0,45-1,67 | 0,731 | | |
| Рестеноз | 0,73; 0,24-2,19 | 0,798 | | |
| Выраженный кальциноз | 0,33; 0,02-6,61 | 0,463 | | |
| SYNTAX score, баллы | 0,95; 0,90-1,00 | 0,052 | 0,93; 0,89-0,97 | 0,001* |

Примечание: * — статистически значимое.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ОШ — отношение шансов, СОШ — скорректированное отношение шансов, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХОКА — хроническая окклюзия коронарной артерии, J-CTO — показатель сложности хронической окклюзии коронарной артерии по данным японского регистра, SYNTAX — Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery.

русла и риск, связанный с увеличением объема контрастного вещества и дозы рентгеновского облучения, часть пациентов проходили поэтапную реваскуляризацию миокарда (23,1%). Средний период между этапами реваскуляризации составил 3,5±2,7 мес. Полная анатомическая реваскуляризация миокарда была достигнута у 54 (17,6%) пациентов.

По данным многофакторного регрессионного анализа независимыми предикторами неполной реваскуляризации миокарда явились: высокий балл по шкалам EuroSCORE II (отношение шансов (ОШ) 0,83, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,68-1,0; p=0,047), SYNTAX score (ОШ 0,93, 95% ДИ: 0,89-0,97; p=0,001) и J-CTO score (показатель сложности ХОКА по данным японского регистра) (ОШ 0,68, 95% ДИ: 0,49-0,94; p=0,0018). В таблице 5 представлены результаты однофакторного и многофакторного логистического регрессионного анализов.

Частота процедурных осложнений представлена в таблице 6. Наиболее частым осложнением являлась диссекция коронарной артерии (15 (3,9%)), что в 73% (11/15) случаев потребовало имплантации дополнительного стента в пораженный участок коронарной артерии. Общая частота МАССЕ составила 3,1%. При проведении сравнительного анализа частоты МАССЕ у пациентов, подвергшихся к ЧКВ ствола ЛКА и без стволового поражения коронарного русла статистически значимой разницы получено не было (ОШ 1,87, 95% ДИ: 0,49-7,12; p=0,407). Аналогичные

Таблица 6

Процедурные и внутригоспитальные осложнения

| Осложнения | Количество процедур (n=389) |
|--|-----------------------------|
| МАССЕ, n (%) | 12 (3,1%) |
| Летальный исход, n (%) | 5 (1,3%) |
| Инфаркт миокарда 4а типа, n (%) | 5 (1,3%) |
| Повторное незапланированное ЧКВ, n (%) | 4 (1,1%) |
| Инсульт/ТИА, n (%) | 3 (0,8%) |
| Тромбоз стента, n (%) | 4 (1,1%) |
| Диссекция, n (%) | 15 (3,9%) |
| Перфорация коронарной артерии, n (%) | 5 (1,3%) |
| ФЖ/ЖТ, n (%) | 1 (0,3%) |
| Гемоперикард, n (%) | 3 (0,8%) |
| Гематома на месте доступа, n (%) | 8 (2,1%) |

Сокращения: ЖТ — желудочковая тахикардия, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФЖ — фибрилляция желудочков, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, МАССЕ — серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые и цереброваскулярные события.

результаты были получены и у пациентов после ЧКВ ХОКА (ОШ 0,215, 95% ДИ: 0,03-1,69; p=0,193).

Послеоперационный период у трех пациентов осложнился тромбозом стента, который привел к ИМ и летальному исходу. В одном случае тромбоз стента случился во время операции, что потребовало дополнительной баллонной ангиопластики и введения блокаторов гликопротеина IIb/IIIa рецепторов

тромбоцитов. В последующем пациент был выписан в удовлетворительном состоянии на 7 сут. послеоперационного периода. У другого больного из-за выраженного кальциноза коронарных артерий имплантировать стент в пораженный участок целевого сосуда не удалось, что также привело к развитию перипроцедурного ИМ и летальному исходу. Таким образом, внутригоспитальная смертность составила 1,3%. Острое почечное повреждение отмечалось в 4 случаях, в одном из них потребовалось проведение заместительной почечной терапии.

Обсуждение

Целью статьи являлась оценка совокупной частоты серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий в госпитальном периоде наблюдения у пациентов, подвергшихся к ЧКВ и не толерантных к АКШ. Основные результаты заключаются в следующем: самыми частыми причинами отказа от проведения АКШ у исследуемой когорты пациентов явились: высокий хирургический риск/коморбидность (36,5%), низкая фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (27,3%), пожилой возраст (10,5%), мультифокальный атеросклероз (9,4%), старческая астения (9,2%) и онкологическое заболевание (8,5%). Трёхсосудистое поражение коронарного русла встречалось у 65,0%, а поражение ствола ЛКА у 25% пациентов. Хроническая тотальная окклюзия одной или нескольких коронарных артерий встречалась у более чем половины пациентов (64,5%). Процедурный успех ЧКВ у пациентов, не толерантных к АКШ, составил 94,9% со сравнительно низкой частотой внутригоспитальных осложнений. Основными предикторами неполной реваскуляризации миокарда по данным многофакторного логистического регрессионного анализа явились: высокий балл по шкалам EuroSCORE II, SYNTAX score и J-CTO score.

Несомненно, при многососудистом поражении коронарного русла предпочтительным методом реваскуляризации миокарда является операция АКШ, что отражено в действующих клинических рекомендациях [9, 10]. Однако стоит отметить, риск проведения АКШ у пациентов пожилого возраста, с низкой ФВ ЛЖ, цереброваскулярной патологией, ожирением или хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) был существенно выше в сравнении с ЧКВ [11-15]. Следовательно, основными причинами отказа от АКШ у данной когорты пациентов по литературным данным являются: коморбидность (67,6%), возраст ≥ 75 лет (до 44,5), старческая астения (33,6%), цереброваскулярные заболевания (35%), ХОБЛ (32,1%), низкая ФВ ЛЖ $\leq 30\%$ (25,5%) и злокачественные новообразования (19,4%) [16-18]. Таким образом, несмотря на улучшение анестезиологического обеспечения и разработку менее травматичных методов реваскуляризации (MIDCAB — Minimally Invasive Direct

Coronary Artery Bypass, TECAB — Total Endoscopic Coronary Artery Bypass и др.), коморбидные пациенты с многососудистым поражением коронарного русла являются потенциальными кандидатами для ЧКВ. В то же время стоит отметить, что основными факторами, увеличивающими риск оперативного лечения или неуспех реваскуляризации при ЧКВ чаще всего являются кальциноз, ХОКА, извитость или бифуркационное поражение коронарного русла, что требует использования специальных инструментов и навыков у специалистов [19-21]. Следовательно, при подборе пациентов на реваскуляризацию миокарда методом ЧКВ необходимо учитывать как клинические, так и анатомические факторы больных.

В нашем исследовании частота процедурного успеха ЧКВ составила 94,9%, что сопоставимо с результатами аналогичных исследований. Например, в исследовании Danson EJ, et al. (2019) сообщалось, что данный показатель достигает 98%, однако по некоторым данным частота процедурного успеха при стеновом поражении коронарного русла составляет только 92,9% [22, 23].

Известно, что полнота реваскуляризации улучшает прогноз пациентов с многососудистым поражением коронарного русла [24]. По данным регистра e-ULTIMASTER, полнота реваскуляризации миокарда уменьшает частоту смерти от всех причин ($p=0,01$), кардиальную смертность ($p=0,01$), необходимость повторной реваскуляризации ($p<0,0001$) и улучшает функциональный класс стенокардии ($p<0,0001$) как в среднесрочном, так и в долгосрочном периодах наблюдения [25]. В нашем исследовании полная реваскуляризация была достигнута лишь у 17,6% пациентов, что значительно меньше в сравнении с литературными данными.

В похожем по дизайну исследовании полнота реваскуляризации миокарда была достигнута в 39% случаев ($n=137$) [17]. Однако стоит отметить, что в представленном исследовании объем выборки был небольшим и, кроме того, подавляющее большинство пациентов имели низкий или средний балл по шкале SYNTAX score (56% и 30% соответственно) и только у 18% пациентов отмечалось трёхсосудистое поражение коронарного русла, что значительно меньше, чем в нашем исследовании.

По данным однофакторного регрессионного анализа в нашем исследовании наличие ХОКА явилось статистически значимым предиктором неполной реваскуляризации миокарда. Однако при многофакторном логистическом регрессионном анализе только сложность ХОКА, оцениваемая по шкале J-CTO score, вошла в окончательную модель. Таким образом, основными предикторами неполной реваскуляризации миокарда по данным многофакторного анализа явились высокие баллы по шкалам EuroSCORE II, SYNTAX score и J-CTO score. Следует отметить,

что каждая шкала имеет свои преимущества и недостатки. Например, шкала EuroSCORE II была разработана для оценки риска проведения открытой операции на сердце и она оценивает только клиническое состояние больного (возраст, пол, ФВ ЛЖ, наличие/отсутствие ХОБЛ, легочной гипертензии и др.), которое не всегда одинаково влияет на исход ЧКВ, в сравнении с АКШ. Другие шкалы как SYNTAX score и J-CTO score оценивают только анатомические составляющие поражения коронарного русла без учета важнейших клинических переменных, которые также имеют ключевое значение при принятии решения о реваскуляризации миокарда. Значимость шкалы EuroSCORE II объясняется тем, что она, вероятно, сыграла роль сдерживающего фактора от проведения полной реваскуляризации миокарда пациентам с коморбидным состоянием ввиду высокого риска осложнений. Следовательно, у этих пациентов реваскуляризация миокарда выполнялась только наиболее значимых (субтотальных) поражений коронарного русла по данным селективной коронарографии.

В некоторой степени шкалы SYNTAX score и J-CTO score взаимодополняют друг друга — SYNTAX score оценивает как наличие стеноза коронарной артерии, так и тотальной окклюзии в ней, тогда как шкала J-CTO score, разработанная японскими авторами, оценивает морфологию и техническую сложность реканализации ХОКА [26]. Следовательно, полнота реваскуляризации миокарда у пациентов с высоким баллом по шкале SYNTAX score или J-CTO score достигается сравнительно редко, ввиду сложности поражения коронарного русла или крайне высокого риска осложнений.

В нашем исследовании частота внутрисосудистых МАССЕ составила 3,1%. Полученные данные не соотносятся с некоторыми ранее проведенными исследованиями, где частота внутрисосудистых МАССЕ составила 12,2% и 12,8% [22, 23]. Столь большая разница по частоте МАССЕ, вероятно, обусловлена высокими исходными показателями SYNTAX score и EuroSCORE в представленных исследованиях, которые составили 31 ± 4 и $8,7 \pm 10,2$, соответственно. Помимо этого, стоит отметить, что в упомянутых исследованиях были включены пациенты с ОКС (58% и 41,2% случаев, соответственно), что также может повлиять на исход оперативного лечения.

В схожем по дизайну исследовании Shields MC, et al. (2021) частота 30-дневных МАССЕ и смертности составила 3,6% и 2,2%, соответственно [26]. Однако стоит отметить, что в представленном исследовании подавляющее большинство пациентов, включенных в анализ, не имели комплексного поражения коронарного русла, а именно частота трёхсосудистого поражения коронарного русла и ХОКА была значительно меньше, чем в нашем наблюдении (37% vs 65% и 10% vs 64,5%, соответственно).

На сегодняшний день литературные данные, касающиеся результатов ЧКВ у пациентов с поражением ствола ЛКА и не толерантных к АКШ, весьма скудные. Так, в исследовании Waldo SW, et al. (2014) частота внутрисосудистой смертности после ЧКВ у пациентов ($n=218$) с поражением ствола ЛКА и/или многососудистым поражением коронарного русла, не толерантных к АКШ, составила 7,0% [16]. По другим данным частота МАССЕ после ЧКВ ствола ЛКА при ОКС составляет 30% vs 10% ($p=0,001$) при плановом ЧКВ [23]. Помимо этого, авторами Sukul D, et al. (2017) сообщалось, что частота внутрисосудистой смертности и кардиогенного шока у данной когорты пациентов ($n=20$), подвергшихся ЧКВ ствола ЛКА, может достигать до 20% и 25%, соответственно [27]. Однако данные результаты не нашли своего подтверждения в нашем наблюдении, где частота перипроцедурного ИМ, внутрисосудистой смертности и МАССЕ у пациентов ($n=60$) с поражением ствола ЛКА составила 3,3%, 1,7% и 5,0%, соответственно. Это, вероятно, связано с исходной тяжестью пациентов в представленных исследованиях. Так, например: в исследовании Sukul D, et al. (2017) ОКС (нестабильная стенокардия и ИМ без подъема сегмента ST) был диагностирован у 63,3% пациентов, а в другом исследовании данный показатель составил 41,2% [27]. Помимо этого, в исследовании Gomez-Hospital JA, et al. (2012) в 37,6% случаев были использованы устройства для гемодинамической поддержки, что также указывает на более тяжелый контингент пациентов [23].

Ограничения исследования. Необходимо отметить, что представленное исследование имеет некоторые ограничения. Одним из ограничений является ретроспективный характер исследования. Кроме того, к процедурному ограничению следует отнести низкую частоту применения внутрисосудистой визуализации и технологий для дебалкинга (ротационная атерэктомия, режущие баллоны и др.), потенциально позволяющих оптимизировать результаты ЧКВ и увеличить частоту как процедурного успеха, так и полноту реваскуляризации миокарда. К другим ограничениям исследования стоит отнести отсутствие информации о проведенных нагрузочных тестах у подавляющего большинства пациентов перед реваскуляризацией миокарда ввиду ретроспективного характера исследования. Выбор тактики для реваскуляризации миокарда при этом основывался на данных селективной коронарографии и клиническом статусе больного.

Заключение

ЧКВ у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла и не толерантных к АКШ является безопасной процедурой с низкой госпитальной летальностью и послеоперационными осложнениями. ЧКВ у данной когорты пациентов сопровождается высокой частотой процедурного успеха. Необходимы

дополнительные исследования, в т.ч. рандомизированные, для оценки долгосрочного прогноза у данной когорты пациентов.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, et al. Mortality From Ischemic Heart Disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12(6):e005375. doi:10.1161/circoutcomes.118.005375.
- Nishiyama S, Iwase T, Ishiwata S, et al. Comparison of long-term efficacy of medical treatment versus coronary artery bypass grafting (CABG) in multivessel coronary artery disease. *Jpn Heart J*. 1995;36(6):709-17. doi:10.1536/hj.36.709.
- Bershtein LL, Katamadze NO, Andreeva AE, et al. Revascularization or conservative strategy in patients with stable coronary heart disease: a contemporary view. *Kardiologiya*. 2014;54(1):64-72. (In Russ.) Берштейн Л.Л., Катамадзе Н.О., Андреева А.Е. и др. Реваскуляризация или консервативная тактика при стабильной ишемической болезни сердца: современный взгляд на проблему. *Кардиология*. 2014;54(1):64-72. doi:10.18565/cardio.2014.1.64-72.
- Shumakov DV, Kusmina IM, Kiladze ES, et al. A comparison of outcomes in coronary artery disease patients treated with coronary artery bypass graft surgery and medical therapy. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2006;1:20-4. (In Russ.) Шумаков Д.В., Кузьмина И.М., Киладзе Е.С. и др. Отдаленные результаты реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения у больных ишемической болезнью сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2006;1:20-4.
- Formica F, Galligani A, Tuttolomondo D, et al. Long-Term Outcomes Comparison Between Surgical and Percutaneous Coronary Revascularization in Patients With Multivessel Coronary Disease or Left Main Disease: A Systematic Review and Study Level Meta-Analysis of Randomized Trials. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48(7):101699. doi:10.1016/j.cpcardiol.2023.101699.
- Zhai C, Cong H, Hou K, et al. Clinical outcome comparison of percutaneous coronary intervention and bypass surgery in diabetic patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11:110. doi:10.1186/s13098-019-0506-y.
- Sokolova NY, Golukhova EZ. What is better for a patient with stable coronary artery disease — bypass surgery or percutaneous coronary intervention? *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2020;75(1):46-53. (In Russ.) Соколова Н.Ю., Голухова Е.З. Что лучше для больного стабильной ишемической болезнью сердца — аортокоронарное шунтирование или чрескожное коронарное вмешательство? *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020;75(1):46-53. doi:10.15690/vramn1232.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Glob Heart*. 2018;13(4):305-38. doi:10.1016/j.ghheart.2018.08.004.
- Popova NV, Popov VA, Revishvili AS. Myocardial revascularization in chronic coronary artery disease. State of art. *Kardiologiya*. 2023;63(6):3-13. (In Russ.) Попова Н.В., Попов В.А., Ревিশвили А.Ш. Реваскуляризация миокарда при стабильных формах ишемической болезни сердца: современное состояние проблемы. *Кардиология*. 2023;63(6):3-13. doi:10.18087/cardio.2023.6.n2263.
- Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2024;45(36):3415-537. doi:10.1093/eurheartj/ehae177.
- Kamal YA, Al-Elwany SEM, Ghoneim AMF, et al. Predictors of adverse effects after coronary artery bypass grafting in patients with reduced left ventricular ejection fraction. *Journal of the Egyptian Society of Cardio-Thoracic Surgery*. 2017;25(1):20-7. doi:10.1016/j.jescts.2017.02.002.
- Santarpino G, Nicolini F, De Feo M, et al. Prognostic Impact of Asymptomatic Carotid Artery Stenosis in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2018;56(5):741-8. doi:10.1016/j.ejvs.2018.07.042.
- Barbarash OL, Zhidkova II, Shibanova IA, et al. The impact of comorbidities and age on the nosocomial outcomes of patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(2):58-64. (In Russ.) Барбараш О.Л., Жидкова И.И., Шибанова И.А. и др. Влияние коморбидной патологии и возраста на госпитальные исходы пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(2):58-64. doi:10.15829/1728-8800-2019-2-58-64.
- Atamas OV, Antonyuk MV. Impact of chronic obstructive pulmonary disease in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2021;81(1):126-34. (In Russ.) Атамась О.В., Антонюк М.В. Влияние хронической обструктивной болезни легких на результат аортокоронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2021;81(1):126-34. doi:10.36604/1998-5029-2021-81-126-134.
- Bakhtari M, Shaker F, Shirmard FO, et al. Frailty efficacy as a predictor of clinical and cognitive complications in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a prospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024;16;24(1):110. doi:10.1186/s12872-024-03781-7.
- Waldo SW, Secemsky EA, O'Brien C, et al. Surgical ineligibility and mortality among patients with unprotected left main or multivessel coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2014;23;130(25):2295-301. doi:10.1161/circulationaha.114.011541.
- Shields MC, Ouellette M, Kiefer N, et al. Characteristics and outcomes of surgically ineligible patients with multivessel disease treated with percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021;98(7):1223-9. doi:10.1002/ccd.29508.
- Yukiko Matsumura-Nakano, Hiroki Shiomi, Takeshi Morimoto, et al. Surgical Ineligibility and Long-Term Outcomes in Patients With Severe Coronary Artery Disease. *Circulation Journal*. 2019;83(10):2061-9. doi:10.1253/circj.CJ-19-0440.
- Madan P, Elayda MA, Lee VV, et al. Predicting major adverse cardiac events after percutaneous coronary intervention: the Texas Heart Institute risk score. *Am Heart J*. 2008;155(6):1068-74. doi:10.1016/j.ahj.2008.01.034.
- Rempakos A, Simsek B, Kostantinis S, et al. Impact of lesion length on the outcomes of chronic total occlusion percutaneous coronary intervention: Insights from the PROGRESS-CTO registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2023;101(4):747-55. doi:10.1002/ccd.30581.
- Mohamed MO, Polad J, Hildick-Smith D, et al. Impact of coronary lesion complexity in percutaneous coronary intervention: one-year outcomes from the large, multicentre e-Ultimaster registry. *EuroIntervention*. 2020;16(7):603-12. doi:10.4244/eij-d-20-00361.
- Danson EJF, Sapontis J, Kaura A, et al. Long-term outcomes in surgically ineligible patients managed with percutaneous coronary revascularization or medical therapy. *Cardiovasc Interv Ther*. 2019;34(3):249-59. doi:10.1007/s12928-018-0554-5.
- Gómez-Hospital JA, Gomez-Lara J, Rondan J, et al. Long-term follow-up after percutaneous treatment of the unprotected left main stenosis in high risk patients not suitable for bypass surgery. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(6):530-7. doi:10.1016/j.recesp.2011.12.020.
- Aggarwal V, Rajpathak S, Singh M, et al. Clinical outcomes based on completeness of revascularisation in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of multivessel coronary artery disease studies. *EuroIntervention*. 2012;7(9):1095-102. doi:10.4244/eijv7i9a174.
- Williams T, Mittal A, Karageorgiev D, et al. Complete revascularization optimizes patient outcomes in multivessel coronary artery disease: Data from the e-Ultimaster registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2022;99(4):961-7. doi:10.1002/ccd.30042.
- Morino Y, Abe M, Morimoto T, et al. Predicting successful guidewire crossing through chronic total occlusion of native coronary lesions within 30 minutes: the J-CTO (Multicenter CTO Registry in Japan) score as a difficulty grading and time assessment tool. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4(2):213-21. doi:10.1016/j.jcin.2010.09.024.
- Sukul D, Seth M, Dixon SR, et al. Clinical outcomes of percutaneous coronary intervention in patients turned down for surgical revascularization. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;90(1):94-101. doi:10.1002/ccd.26781.

Гендерно-половые различия в исходах современной коронарной хирургии: основные результаты исследования CROWN-SAGA (Coronary Revascularization Outcomes Within Necessary Sex And Gender Aspects)

Лилотхиа С. Х.¹, Комаров Р. Н.², Арутюнян В. Б.¹, Белов В. А.¹

Цель. Провести комплексный сравнительный анализ влияния предоперационного профиля и различных хирургических методик коронарного шунтирования (КШ) на непосредственные и отдаленные исходы операций у женщин и мужчин.

Материал и методы. Ретроспективно-проспективное одноцентровое исследование CROWN-SAGA (NCT06749171) включает выборку из 400 пациентов (200 женщин и 200 мужчин), которым было выполнено КШ в период с января 2016г по июль 2023г в Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии им. С. Г. Суханова (г. Пермь). Включенные в исследование пациенты были разделены на группы по половой принадлежности с дальнейшим выполнением propensity score matching (PSM, псевдорандомизация) анализа, а также на страты методик операций — ONCAB (КШ с искусственным кровообращением), OPCAB (КШ на работающем сердце), NTA (техника, исключающая манипуляции с аортой), MICSCAB (множественное миниинвазивное КШ на работающем сердце). Также анализировалось влияние мультиартериального шунтирования, тотальной артериальной реваскуляризации, комpositных и секвенциальных графтов на исходы для каждого пола. Первичной конечной точкой был комбинированный исход MACCE (комбинированный исход неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий), включающий смерть, инфаркт миокарда (ИМ), инсульт или транзиторную ишемическую атаку и повторную реваскуляризацию в отдаленном послеоперационном периоде. Вторичной конечной точкой явилась смерть от всех причин в отдаленном периоде.

Результаты. Медианная длительность наблюдения составила 50 (1-й (Q1) и 3-й (Q3) квартили: 30; 72) мес.: 54,5 (33; 75,8) среди женщин и 46 (22; 71) среди мужчин. Женщины отличались менее благоприятным предоперационным профилем по сравнению с мужчинами. Ближайшие исходы у женщин и мужчин относительно смерти (2,5% vs 3,5%) и MACCE (1% vs 1,5%) были схожи. В отдаленном периоде распространенность MACCE составила 21,2% среди женщин и 16,2% среди мужчин (отношение рисков (HR) = 1,15 [95% доверительный интервал (ДИ): 0,72; 1,82], $p=0,557$), частота летального исхода составила 11,1% среди женщин и 10,2% среди мужчин (HR = 0,94 [95% ДИ: 0,51; 1,72], $p=0,83$). Женщины характеризовались большим риском развития ИМ (HR = 6,66 [95% ДИ: 0,83; 53,28], $p=0,038$), реваскуляризации (HR = 4,11 [95% ДИ: 1,18; 14,32], $p=0,016$) и инсульта (HR = 1,24 [95% ДИ: 0,59; 2,6], $p=0,567$). Риски неблагоприятных отдаленных исходов выборки оказались выше в страте All Off-pumps (OPCAB, NTA, MICSCAB) в сравнении с ONCAB, как в отношении MACCE (HR = 1,54 [95% ДИ: 0,95; 2,49], $p=0,08$), так в отношении смерти (HR = 2,17 [95% ДИ: 1,14; 4,14], $p=0,016$). Среди женщин и среди мужчин риск MACCE и смерти в отдаленном периоде при сравнении страт ONCAB, OPCAB, MICSCAB и NTA оказался без значимой разницы, за исключением статистически значимо меньшего риска смерти у мужчин при ONCAB в сравнении с OPCAB (HR = 0,28 [95% ДИ: 0,09; 0,91], $p=0,03$). При визуализации у женщин отмечен более высокий риск возникновения любой окклюзии шунта, при этом после операций на работающем сердце риск возникновения любой окклюзии был значительно выше среди обоих полов в сравнении с ONCAB. Предикторами MACCE и смерти в отдаленном периоде явились для женщин — использование комpositных графтов, для мужчин — фракция выброса $\leq 40\%$, возраст >70 лет и КШ на работающем сердце. На момент последнего наблюдения среди пациентов женского пола сохранение жалоб на самочувствие было статистически значимо чаще, чем среди мужчин.

Заключение. Женщины в целом имеют менее благоприятные исходы хирургической реваскуляризации миокарда в сравнении с мужчинами. Существуют различия во влиянии на послеоперационные исходы разных хирургических техник шунтирования у женщин и у мужчин. Тактика КШ должна основываться на дифференцированном гендерно-половом подходе к выбору оптимальной

хирургической методики, позволяющей улучшить исходы пациентов после реваскуляризации миокарда.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, реваскуляризация, OPCAB, ONCAB, NTA, MICSCAB, мультиартериальное шунтирование, секвенциальное шунтирование, комpositное шунтирование, кардиохирургия, женщины, пол, гендер.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии им. С. Г. Суханова Минздрава России, Пермь; ²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Лилотхиа С. Х.* — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-6450-1977, Комаров Р. Н. — д. м. н., профессор, директор клиники факультетской хирургии, зав. кафедрой сердечно-сосудистой хирургии и инвазивной кардиологии, сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-3904-6415, Арутюнян В. Б. — д. м. н., зав. кардиохирургическим отделением № 1, сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-1730-9050, Белов В. А. — главный врач, сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-0945-8208.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
sophialilothia@gmail.com

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИК — искусственное кровообращение, ИМ — инфаркт миокарда, КШ — коронарное шунтирование, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МАШ — мультиартериальное шунтирование, OMT — оптимальная медикаментозная терапия, ФВ — фракция выброса, All Off-pumps — любой вид коронарного шунтирования на работающем сердце (OPCAB, NTA, MICSCAB), HR — hazard ratio (отношение рисков), MACCE — major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (комбинированный исход неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий), MICSCAB — minimally invasive multiple coronary artery bypass grafting (множественное миниинвазивное коронарное шунтирование на работающем сердце), NTA — no-touch-aorta (техника, исключающая манипуляции с аортой), ONCAB — on-pump coronary artery bypass grafting (коронарное шунтирование с искусственным кровообращением), OPCAB — off-pump coronary artery bypass grafting (коронарное шунтирование на работающем сердце), PSM — propensity score matching (псевдорандомизация), RR — относительный риск.

Рукопись получена 10.12.2024

Рецензия получена 03.02.2025

Принята к публикации 06.02.2025



Для цитирования: Лилотхиа С. Х., Комаров Р. Н., Арутюнян В. Б., Белов В. А. Гендерно-половые различия в исходах современной коронарной хирургии: основные результаты исследования CROWN-SAGA (Coronary Revascularization Outcomes Within Necessary Sex And Gender Aspects). *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(4):6212. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6212. EDN LOSWGR

Gender and sex differences in the outcomes of modern coronary surgery: the main results of the Coronary Revascularization Outcomes Within Necessary Sex And Gender Aspects (CROWN-SAGA) study

Lilotkhia S. Kh.¹, Komarov R. N.², Arutyunyan V. B.¹, Belov V. A.¹

Aim. To conduct an in-depth comparative analysis of the impact of preoperative profile and range of surgical techniques in coronary artery bypass grafting (CABG) surgery on short- and long-term outcomes in women and men.

Material and methods. This retrospective and prospective single-center CROWN-SAGA study (NCT06749171) includes a sample of 400 patients (200 women and 200 men) who underwent CABG in the period from January 2016 to July 2023 at the Sukhanov Federal Center for Cardiovascular Surgery (Perm). The patients included in the study were divided into groups by sex followed by propensity score matching (PSM) analysis, as well as into stratum of surgical techniques — on-pump coronary artery bypass grafting (ONCAB), off-pump coronary artery bypass grafting (OPCAB), no-touch aorta technique (NTA), minimally invasive multiple coronary artery bypass grafting (MICSCAB). Furthermore, the impact of multiple arterial grafting (MAG), total arterial revascularization (TAR), composite and sequential grafting on outcomes was analyzed for each sex. The primary endpoint was a composite of all-cause mortality, myocardial infarction (MI), stroke or transient ischemic attack (TIA) and repeat revascularization (major adverse cardiovascular and cerebrovascular events, MACCE) during the long-term follow-up. The secondary endpoint was all-cause mortality during the long-term follow-up.

Results. Median follow-up duration was 50 (1st (Q1) and 3rd (Q3) quartiles: 30; 72) months: 54,5 (33; 75,8) in women and 46 (22; 71) in men. Women had less favorable preoperative profile compared to men. Short-term in-hospital outcomes were comparable between women and men in terms of mortality (2,5% vs 3,5%) and MACCE (1% vs 1,5%). Over long-term follow-up, the incidence of MACCE was 21,2% in women and 16,2% in men (hazard ratio (HR) = 1,15 [95% confidence interval (CI): 0,72; 1,82], p=0,557) and the incidence of death was 11,1% in women and 10,2% in men (HR = 0,94 [95% CI: 0,51; 1,72], p=0,83). Female cohort had higher risks of MI (HR = 6,66 [95% CI: 0,83; 53,28], p=0,038), revascularization (HR = 4,11 [95% CI: 1,18; 14,32], p=0,016) and stroke (HR = 1,24 [95% CI: 0,59; 2,6], p=0,567). In the all off-pumps strata (OPCAB, NTA, MICSCAB) compared with ONCAB, risk of adverse long-term outcomes was higher among all patients in regard to both MACCE (HR = 1,54 [95% CI: 0,95; 2,49], p=0,08) and death (HR = 2,17 [95% CI: 1,14; 4,14], p=0,016). No significant difference was observed in long-term MACCE and death rates between women or men when comparing ONCAB, OPCAB, MICSCAB and NTA stratum, except for a significant lower risk of death in men with ONCAB compared to OPCAB (HR = 0,28 [95% CI: 0,09; 0,91], p=0,03).

The use of graft imaging revealed an increased risk of graft occlusion in women, whereas following off-pump CABG the risk of any occlusion was significantly higher in both sexes compared to ONCAB. Predictor of long-term MACCE and death for women was use of composite grafts, while for men — ejection fraction (EF) ≤40%, age >70 years, and off-pump CABG. At last follow-up, the persistence of health complaints was significantly higher among female patients versus male patients.

Conclusion. Women overall have less favorable outcomes following surgical myocardial revascularization compared with men. The impact of different surgical bypass techniques on postoperative outcomes varies between women and men. A differential sex-gender approach should be employed in the selection of the optimal surgical technique for CABG, with the objective of improving patient outcomes following myocardial revascularization.

Keywords: coronary artery bypass grafting, revascularization, OPCAB, ONCAB, NTA, MICSCAB, multiple arterial grafting, sequential grafts, composite grafts, cardiac surgery, women, sex, gender.

Relationships and Activities: none.

¹Sukhanov Federal Center for Cardiovascular Surgery, Perm; ²Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Lilotkhia S. H.* ORCID: 0000-0002-6450-1977, Komarov R. N. ORCID: 0000-0002-3904-6415, Arutyunyan V. B. ORCID: 0000-0002-1730-9050, Belov V. A. ORCID: 0000-0002-0945-8208.

*Corresponding author: sophialilothia@gmail.com

Received: 10.12.2024 **Revision Received:** 03.02.2025 **Accepted:** 06.02.2025

For citation: Lilotkhia S. Kh., Komarov R. N., Arutyunyan V. B., Belov V. A. Gender and sex differences in the outcomes of modern coronary surgery: the main results of the Coronary Revascularization Outcomes Within Necessary Sex And Gender Aspects (CROWN-SAGA) study. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(4):6212. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6212. EDN LOSWGR

Ключевые моменты

- По результатам исследования CROWN-SAGA с участием 200 женщин и 200 мужчин, перенесших коронарное шунтирование, при медиане наблюдения 50 мес. отдалённые исходы были менее благоприятными у пациентов женского пола.
- Исследование расширяет представление о значении гендерно-половых детерминант в отношении исходов при большом спектре методик шунтирования, с обозначением прогностически значимых факторов для каждого пола.
- Полученные данные подчеркивают важность дифференцированного гендерно-полового подхода к выбору оптимальной хирургической методики, позволяющей улучшить исходы пациентов после реваскуляризации миокарда.

Key messages

- Findings of CROWN-SAGA study enrolling 200 women and 200 men who underwent coronary artery bypass grafting with a median follow-up of 50 months showed that long-term outcomes were less favorable in female patients.
- This study broadens perspective on the significance of sex-gender variables with respect to outcomes across wide spectrum of surgical techniques, identifying prognostic factors for each sex.
- Results emphasize the importance of differential sex-gender approach towards selection of an optimal surgical technique that improves patient outcomes following myocardial revascularization.

Коронарное шунтирование (КШ) является наиболее часто выполняемой кардиохирургической операцией в мире и продолжает непрерывно совершенствоваться [1-4]. Однако существует дискурс относительно неравенства по половому признаку клинических исходов: многочисленные исследования и метаанализы свидетельствуют о более высокой ранней и отдалённой постоперационной летальности и других осложнениях у женщин [5-16]. При этом нет консенсуса относительно факторов, обуславливающих различия в исходах у мужчин и женщин [17, 18].

Менее благоприятные исходы у женщин объясняются тем, что они поступают в более старшем возрасте, с более запущенной формой ишемической болезни сердца (ИБС) и коморбидностью, с запоздалой диагностикой, предвзятостью при направлении к специалисту, неадекватным восприятием фактического риска самими пациентками и врачами, а также рядом анатомических и биологических особенностей, включая влияние эстрогенов на течение атеросклероза, малый диаметр коронарных артерий, различия в хирургической технике шунтирования у разных полов и более частое экстренное оперативное вмешательство [5, 9, 10, 19-23]. Кроме того, в послеоперационном периоде у женщин чаще возникают инфекционные осложнения, риск кровотечений и повторных госпитализаций, а также ухудшается функциональный статус по сравнению с мужчинами [9, 21]. Важно учитывать, что большинство опубликованных работ по КШ отражает данные когорт с преобладанием мужчин и могут быть неприменимы к женщинам [5, 11, 22, 24]. Помимо этого, имеющиеся данные ограничиваются узким географическим охватом, анализом отдельных показателей либо без сравнения хирургических техник, а также давностью многих проведённых исследований [6, 10, 25, 26].

Гендерно-половой анализ исходит из того, что женщины и мужчины не являются однородной группой, их возможности и риски для здоровья варьируются в зависимости от физиологических, социальных, экономических, экологических и культурных факторов в течение всей жизни [27-29]. Несмотря на растущее признание перечисленных факторов, влияющих на исход, женщины по-прежнему недостаточно представлены в клинических исследованиях, диагностическая и лечебная тактика с учётом пола не предусмотрена в клинических рекомендациях, женщины чаще сталкиваются с задержкой в постановке диагноза, получают менее эффективное лечение и более неблагоприятные исходы [30-32].

Учитывая вышеизложенное, целесообразно пересмотреть связь между полом пациента, осложнениями и летальностью после КШ на основании современной российской базы данных с широким спектром хирургических техник.

Материал и методы

Ретроспективно-проспективное одноцентровое исследование CROWN-SAGA (Coronary Revascularization Outcomes Within Necessary Sex And Gender Aspects) (NCT06749171) включает 400 пациентов, которым была выполнена операция КШ в период с января 2016г по июль 2023г в Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии им. С. Г. Суханова (г. Пермь). Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 8 от 25.09.2024). Критериями включения в исследование были пациенты с многоуровневым поражением коронарного русла, которым необходимо КШ в возрасте ≥ 18 лет, проживающие в Пермском крае. В исследование не включались однососудистые КШ, рещунтирования, наличие сочетанной патологии ИБС и брахиоцефальных артерий и/или клапанного аппарата и/или нарушений ритма сердца, требующие хирургического лечения. Отбор пациентов для исследования из общей когорты 7945 прооперированных больных осуществлялся по вышеописанным критериям с дальнейшим применением метода генерации случайных чисел для набора 200 женщин и 200 мужчин. Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Включенные в исследование пациенты были разделены на 2 основные группы по половой принадлежности с проведением псевдорандомизации, а также на страты методик оперативного вмешательства — ONCAB (КШ с искусственным кровообращением (ИК)), OPCAB (КШ на работающем сердце), NTA (техника, исключая манипуляции с аортой), MICSCAB (множественное миниинвазивное КШ на работающем сердце).

Конечные точки. Первичной конечной точкой был комбинированный исход неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий (MACCE), включающий смерть от всех причин, любой инфаркт миокарда (ИМ), любой инсульт или транзиторную ишемическую атаку и повторную реваскуляризацию (КШ или чрескожное вмешательство) в отдалённом послеоперационном периоде. Вторичной конечной точкой явилась смерть от всех причин в отдалённом периоде. Каждый компонент комбинированного исхода MACCE также оценивался отдельно. Анализировались факторы риска предоперационного профиля пациентов, предикторы и влияние хирургических методик на исходы операций для всей популяции и отдельно для каждого пола. Отобранные пациенты были оценены по 112 параметрам предоперационного профиля, интраоперационных характеристик, данных раннего и отдалённого послеоперационных периодов. Сбор данных периоперационного периода производился из цифровой медицинской информационной системы центра. Сбор данных отдалённого периода производился из региональной Единой

государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ) Пермского края путём отслеживания хронологии обращений пациентов в амбулаторном звене, последующих госпитализаций и клинико-лабораторных исследований.

Оперативные вмешательства. Показания для операций соответствовали актуальным на момент исследования клиническим рекомендациям по реваскуляризации миокарда. Выбор методики проведения КШ зависел от предпочтений оперирующего хирурга, анатомо-клинической картины поражения коронарного русла, выраженности атероматоза восходящей аорты и качества кондуитов. Сравнимаемыми стратами вмешательств являлись операция ONCAB стернотомным доступом, операция OPCAB — с использованием бокового аортального зажима или устройства для проксимального анастомоза Heartstring стернотомным доступом, операция NTA стернотомным доступом, операция MICSCAB торакотомным доступом, операции All Off-pumps — любой вид КШ на работающем сердце, включая OPCAB, NTA, MICSCAB.

Статистический анализ. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием среды для статистических вычислений R 4.3.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Описательные статистики представлены в виде абсолютной и относительной частот для качественных переменных; среднего (\pm стандартное отклонение) ($M \pm SD$) и медианы (1-й и 3-й квартили) ($Me (Q1-Q3)$) — для количественных переменных с симметричным распределением; медианы (1-й и 3-й квартили) ($Me (Q1-Q3)$) — для количественных переменных с асимметричным распределением. Соответствие количественных переменных нормальному распределению проводилось с использованием теста Шапиро-Уилка, кроме того, производилась оценка коэффициента асимметрии (в качестве критического значения использовали абсолютное значение коэффициента $>1,96$). Для сравнения двух групп в отношении количественных показателей использовался t-тест Уэлча и тест Манна-Уитни в зависимости от формы распределения. Для сравнения групп в отношении категориальных показателей использовались тест χ^2 Пирсона и точный тест Фишера. В качестве меры силы различий между группами в отношении бинарных исходов оценивался относительный риск (RR) с 95% доверительными интервалами (95% ДИ). Для анализа выживаемости использовался метод Каплана-Мейера и лог-ранговый тест для сравнения групп. Оценка отношений рисков (HR) с соответствующими 95% ДИ проводилась с использованием однофакторных регрессионных моделей Кокса. Различия между группами и ассоциацию считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для обеспечения сопоставимости групп использовалась процедура псевдорандомизации 1:1 с использованием мето-

да ближайшего соседа для определения оптимальной пары наблюдений, в качестве порогового значения propensity score (PS) использовалось 0,2.

Результаты

Предоперационный профиль. Женщины, включенные в исследование, характеризовались менее благоприятным предоперационным профилем в сравнении с мужчинами: были старше, чаще были нетрудоустроены либо пенсионерами, с большим индексом массы тела, большей распространённостью сахарного диабета, артериальной гипертензии и более высоким риском по шкале Euroscore II. Больше мужчин в сравнении с женщинами состояло в браке, характеризовалось более высокой частотой заболевания периферических артерий, хронической обструктивной болезни лёгких, активного курения, курения в анамнезе и меньшей фракцией выброса (ФВ). Предоперационный профиль пациентов страты All Off-pumps (OPCAB, NTA, MICSCAB) в сравнении с ONCAB отличался более возрастными пациентами, с меньшим индексом массы тела, большей распространённостью ИМ и инсульта в анамнезе, хронической болезни почек, гемодинамически значимых поражений брахиоцефальных артерий, более низкой ФВ и более высоким риском по шкале Euroscore II у обоих полов. Подробная исходная характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице 1.

Интраоперационные данные. Половой состав страт операций и характеристика проведённых вмешательств представлены в таблицах 2 и 3. Операции у женщин характеризовались большей экстренностью, меньшим использованием артериальных графтов и более частым применением венозных, при этом среди мужчин чаще выполнялись мультиартериальное шунтирование (МАШ), тотальная артериальная реваскуляризация и композитное шунтирование. Страта All Off-pumps в сравнении со стратой ONCAB отличалась среди обоих полов меньшей экстренностью вмешательств, большей длительностью операции, большим использованием внутренних грудных артерий, композитного шунтирования и меньшим использованием графта лучевой артерии. При операциях All Off-pumps женщины в сравнении с мужчинами получали большее количество дистальных анастомозов, при этом характеризовались меньшей длительностью операции.

Псевдорандомизация. Для обеспечения сопоставимости сравниваемых групп параметрами, включенными в propensity score matching (PSM) анализ, явились возраст, площадь поверхности тела, ИМ в анамнезе, сахарный диабет, курение в анамнезе, активное курение, стенокардия I-IV функционального класса, скорость клубочковой фильтрации, ФВ, Euroscore II, количество гемодинамически значимо поражённых коронарных артерий, тип операции (ONCAB или All

Off-pumps), NTA и количество дистальных анастомозов. После псевдорандомизации у женщин сохранилась тенденция к большим значениям оценки по шкале Euroscore II ($p=0,041$), статистически значимых отличий в отношении других параметров установлено не было. Путём учёта вышеперечисленных параметров, было получено 73 пары мужчин и женщин.

Ближайшие послеоперационные исходы. Ранний послеоперационный период для женщин исследуемой когорты и после PSM анализа в сравнении с мужчинами характеризовался большей длительностью искусственной вентиляции лёгких, необходимостью в проведении гемотрансфузии, более частым развитием стерильных и раневых осложнений, острого повреждения почек, при этом у обоих полов была схожа частота смерти (2,5% vs 3,5%) и MACCE (1% vs 1,5%) в стационаре (табл. 4). Страта All Off-pumps в сравнении со стратой ONCAB отличалась для обоих полов несколько большим числом случаев смерти (4% vs 1%) и MACCE (9% vs 3%) в стационаре, ИМ и острого повреждения почек, при этом меньшей для обоих полов частотой гемотрансфузий и кровотечений; для женщин на 81% большей частотой острого повреждения почек ($p=0,002$), большей частотой плевральных пункций и меньшей частотой инфекционных осложнений; для мужчин в 3,5 раза большей частотой впервые выявленного пароксизма фибрилляции предсердий ($p=0,013$), в 3 раза большей частотой развития стерильных осложнений ($p=0,074$), осложнений со стороны лёгких и MACCE (табл. 4).

Анализ коронарошунтографий. Коронарошунтография была проведена среди 20,3% пациентов исследуемой когорты в разные временные периоды послеоперационного течения и при разных обстоятельствах (табл. 5, рис. 2). Женщины исследуемой когорты в сравнении с мужчинами характеризовались более высоким риском возникновения любой окклюзии (HR = 1,25 [95% ДИ: 0,5; 3,13], $p=0,653$) и более высокой частотой окклюзий большой подкожной вены (RR = 4,57 [95% ДИ: 1,09; 19], $p=0,019$). После All Off-pumps риск возникновения любой окклюзии был значительно выше среди обоих полов в сравнении с ONCAB (HR = 5,08 [95% ДИ: 1,55; 16,7], $p=0,007$ для женщин; HR = 5,2 [95% ДИ: 0,99; 27,28], $p=0,051$ для мужчин).

Отдалённые послеоперационные исходы. Медианная длительность наблюдения в когорте составила 50 (30; 72) мес.: 54,5 (33; 75,8) среди женщин и 46 (22; 71) мес. среди мужчин. На момент последнего наблюдения 70,6% пациентов принимали оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ), включающую антитромбоцитарные препараты, статины, бета-блокаторы, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: 71,4% женщин и 69,5% мужчин. Лишь 8,8% пациентов достигли целевого уровня липопротеи-

нов низкой плотности (ЛНП), из них 6,8% женщин и 11,1% мужчин. Жалобы на одышку или приступы стенокардии были у 52,8% исследуемых, при этом среди женщин сохранение жалоб на самочувствие было статистически значимо чаще (табл. 6).

Отдалённые исходы среди женщин оказались менее благоприятными в сравнении с мужчинами, как в исследуемой когорте, так после PSM (табл. 7, рис. 3, 4). В исследуемой когорте комбинированный риск MACCE у женщин составил на 15% больше, чем у мужчин (HR = 1,15 [95% ДИ: 0,72; 1,82], $p=0,557$). Частота летального исхода среди женщин составила 11,1%, среди мужчин 10,2%. Сердечно-сосудистая смерть была зарегистрирована у 6,6% женщин и 4,6% мужчин. Риск развития инсульта у женщин был на 24% выше. Женщины характеризовались статистически значимо большим риском развития ИМ (HR = 6,66 [95% ДИ: 0,83; 53,28], $p=0,038$) и реваскуляризации (HR = 4,11 [95% ДИ: 1,18; 14,32], $p=0,016$).

На момент последнего наблюдения в страте All Off-pumps по сравнению с ONCAB комбинированный исход MACCE зафиксирован у 17,9% и 19,6%, смерть у 11,2% и 10%, сердечно-сосудистая смерть у 5,6% и 5,5%, ИМ у 5,1% и 2%, инсульт у 6,1% и 9%, реваскуляризация у 4,1% и 4,5% пациентов, соответственно. Вместе с тем риски отдалённых неблагоприятных исходов оказались выше после All Off-pumps по сравнению с ONCAB: риск MACCE на 54% выше ($p=0,08$), риск смерти в 2,17 раз статистически значимо выше ($p=0,016$), риск ИМ в 2,92 раза выше ($p=0,133$), риск инсульта на 18% выше ($p=0,687$), риск потребности в реваскуляризации на 57% выше ($p=0,374$) (табл. 8, рис. 5).

Проанализировав страты операций по полу, среди женщин риск развития MACCE и всех компонентов по отдельности был выше после All Off-pumps, чем после ONCAB, но без статистически значимой разницы. Среди мужчин после All Off-pumps риск развития MACCE и компонентов были также выше, со статистической значимостью в отношении смерти (HR = 2,61 [95% ДИ: 1,02; 6,67], $p=0,045$) и сердечно-сосудистой смерти (HR = 6,86 [95% ДИ: 1,44; 32,59], $p=0,016$) (табл. 9, рис. 5).

При анализе исходов у женщин в зависимости от типа вмешательств (ONCAB, OPCAB, NTA) было выявлено, что риск MACCE был ниже при ONCAB в сравнении с OPCAB (HR = 0,69), ниже при ONCAB в сравнении с NTA (HR = 0,77), выше при OPCAB в сравнении с NTA (HR = 1,11). Риск смерти был ниже при ONCAB в сравнении с OPCAB (HR = 0,65), ниже при ONCAB в сравнении с NTA (HR = 0,3), ниже при OPCAB в сравнении с NTA (HR = 0,47) (табл. 10, рис. 6).

При анализе исходов у мужчин в зависимости от типа вмешательств (ONCAB, OPCAB, NTA, MICSCAB) было выявлено, что риск MACCE был

ниже при ONCAB в сравнении с OPCAB (HR =0,52), выше при ONCAB в сравнении с NTA (HR =1,39), ниже при ONCAB в сравнении с MICSCAB (HR =0,68), выше при OPCAB в сравнении с NTA (HR =2,64), выше при OPCAB в сравнении с MICSCAB (HR =1,31), ниже при NTA в сравнении с MICSCAB (HR =0,51) (табл. 10, рис. 6). После ONCAB отмечалось статистически значимое уменьшение риска смерти и сердечно-сосудистой смерти в сравнении с OPCAB (HR =0,28 и HR =0,13, соответственно). Риск смерти был ниже при ONCAB в сравнении с NTA (HR =0,85), ниже при ONCAB в сравнении с MICSCAB (HR =0,54), выше при OPCAB в сравнении с NTA (HR =3,03), выше при OPCAB в сравнении с MICSCAB (HR =1,95), ниже при NTA в сравнении с MICSCAB (HR =0,66).

Предикторы MACCE и смерти в отдалённом периоде.

Прогностические факторы были выбраны на основании опубликованных в литературе данных и клинического опыта. Предиктором MACCE для женщин явилось использование композитных графтов (HR =2,79 [95% ДИ: 0,99; 7,87], $p=0,052$), для мужчин — ФВ $\leq 40\%$ (HR =2,49 [95% ДИ: 1,02; 6,05], $p=0,044$) (табл. 11). Предиктором смерти для женщин явилось использование композитных графтов (HR =5,03 [95% ДИ: 1,47; 17,16], $p=0,010$), для мужчин — возраст >70 лет (HR =2,86 [95% ДИ: 0,94; 8,69], $p=0,064$), ФВ $\leq 40\%$ (HR =3,76 [95% ДИ: 1,36; 10,36], $p=0,011$) и КШ на работающем сердце (HR =2,61 [95% ДИ: 1,02; 6,67], $p=0,045$) (табл. 11).

Обсуждение

В исследовании CROWN-SAGA проанализированы данные 400 пациентов (200 женщин и 200 мужчин), перенесших изолированное КШ в условиях одного кардиохирургического центра. Это первая работа в РФ, всесторонне оценивающая гендерно-половые различия с подробным набором исходных данных, множеством заданных переменных исхода и целым рядом техник хирургической реваскуляризации.

Анализ показал, что женщины и мужчины имеют разный предоперационный профиль: на момент операции женщины были старше и имели более агрессивное сочетание факторов риска (табл. 1). Эти данные подтверждаются многими исследованиями, в которых к моменту операции женщины имеют более высокий хирургический риск и больше сопутствующих заболеваний [19, 33-35].

Дополнительно был проведён PSM анализ с формированием 73 пар женщин и мужчин. Поскольку поступающие на КШ женщины значительно отличаются от мужчин, сопоставление пар методом PSM представляет некоторую трудность: так, в работах с использованием PSM лишь четверть женщин и еще меньше мужчин удавалось сопоставить друг с другом [36-38].

Госпитальные исходы у женщин и мужчин исследуемой выборки относительно смерти (2,5% vs 3,5%)

и MACCE (1% vs 1,5%) были схожи. Полученные результаты согласуются с данными ряда авторов, где сообщается об отсутствии значимой разницы в госпитальной смертности, даже при различиях в предоперационных профилях риска [23, 36, 38-44]. Вместе с тем ранний послеоперационный период для женщин характеризовался большей длительностью искусственной вентиляции лёгких, более частыми гемотранфузиями, развитием стерильных и раневых осложнений и острого повреждения почек (табл. 4). С другой стороны, множество проводимых пол-специфичных исследований по КШ продолжает демонстрировать более высокую госпитальную смертность и MACCE среди женщин [6, 8, 10, 11, 45-48].

При медиане наблюдения в 50 (30; 72) мес. отдалённые исходы MACCE и каждого компонента были хуже у женщин как в исследуемой когорте, так после PSM анализа, со статистической значимостью в отношении риска ИМ ($p=0,038$ до PSM и $p=0,032$ после PSM) и повторной реваскуляризации ($p=0,016$ до PSM) (табл. 7). Исследование Gaudio M, et al. с участием 13193 пациентов и средним сроком наблюдения 5 лет после КШ также подтвердило более высокую частоту MACCE у женщин, обусловленную большей распространённостью случаев ИМ и повторной реваскуляризации [42]. В то время как частота и риск смерти по любой причине в нашем исследовании были примерно схожими у обоих полов, риск сердечно-сосудистой смерти у женщин оказался выше (HR =1,2 [95% ДИ: 0,51; 2,8] в исследуемой когорте; HR =2,46 [95% ДИ: 0,65; 9,29] после PSM). В рамках собственной экспертизы качества полученные риски развития компонентов исхода были расценены клинически значимыми вопреки отсутствию статистической значимости. Менее благоприятные отдалённые исходы у женщин также описаны другими авторами в рамках масштабных исследований и метаанализов [11, 14, 35, 49-51].

Проведено немало работ, изучающих исходы после ONCAB и OPCAB, в т.ч. через призму пола, однако результаты остаются противоречивы, а современные данные немногочисленны [52-57]. Есть свидетельства, указывающие на благоприятный для женщин эффект OPCAB по сравнению с традиционным КШ [52, 56, 58-60]. По результатам CROWN-SAGA в страте All Off-pumps по сравнению с ONCAB композитный исход MACCE зафиксирован у 17,9% и 19,6%, а летальный исход у 11,2% и 10% пациентов, соответственно (табл. 9). В то же время отдалённые риски MACCE и смерти для всех исследуемых пациентов оказались выше после All Off-pumps (HR =1,54 [95% ДИ: 0,95; 2,49], $p=0,08$ и HR =2,17 [95% ДИ: 1,14; 4,14], $p=0,016$, соответственно). Следует отметить, что пациенты страты All Off-pumps были старше и с более отягощённым предоперационным профилем в сравнении с ONCAB (табл. 1). Учитывая, что

выборка пациентов включает операции с 2016г — момента инициации программы off-pump КШ в нашем центре, допустимо предположение о связи кривой обучения хирургов и бремени неблагоприятных исходов [61]. Целесообразно продолжить научный поиск в отношении более поздней когорты оперированных пациентов с пересмотром показаний и хирургической тактики в рамках off-pump.

Важно подчеркнуть, что в большинстве исследований при выполнении off-pump КШ не использовалась техника NTA, являющаяся предотвращающим фактором неврологических осложнений, а количество работ, сравнивающих анаортальное и классическое КШ с зажимом, ограничено [62-65]. По результатам CROWN-SAGA в страте NTA исход МАССЕ в отдалённом периоде происходил реже, чем в остальных стратах операций: у женщин — 1/7 (14,3%), у мужчин — 3/51 (5,9%) (табл. 10).

Данные исследований продемонстрировали улучшение клинических исходов и проходимости графтов у мужчин при использовании МАШ, однако польза данной стратегии у женщин оставалась неопределённой [19, 24, 66-75]. Так, не менее 9 метаанализов показало лучшую послеоперационную выживаемость в группе МАШ, а HR для летального исхода составляло от 0,65 до 0,81 [76-84]. В данной работе в очередной раз отмечено, что женщины получают значительно меньше артериальных графтов, несмотря на их благоприятное влияние на риск МАССЕ (HR =0,97) и смерти (HR =0,67) (табл. 11) [71, 85]. Для мужчин преимущество МАШ оказалось еще более выражено в снижении риска МАССЕ (HR =0,24) и смерти (HR =0,21). Данные Gaudino M, et al. также свидетельствуют о более явной выгоде МАШ в отношении МАССЕ для пациентов мужского пола (HR =0,86) в сравнении с женщинами (HR =0,97) [42]. В другом исследовании Gaudino M, et al. с участием 63402 пациентов МАШ ассоциировалось с лучшей выживаемостью и меньшей частотой неблагоприятных кардиальных событий среди мужчин и женщин низкого риска, нежели пациентов высокого риска обоих полов [24]. Результаты исследования ROMA:Women, посвященного женщинам, дадут возможность оценить исходы в зависимости от типа артериального графта и лягут в основу рекомендаций по проведению КШ с учётом половой принадлежности [86, 87].

Результатами анализа определено, что композитные графты являются предиктором неблагоприятных отдалённых исходов для женщин, значительно увеличивая риски МАССЕ (HR =2,79 [95% ДИ: 0,99; 7,87], $p=0,052$) и смерти (HR =5,03 [95% ДИ: 1,47; 17,16], $p=0,01$) (табл. 11). В то же время у мужчин их применение несколько снижало риски МАССЕ (HR =0,43) и смерти (HR =0,53). Примечательно, что подавляющая доля композитных графтов пришлась на страту All Off-pumps, что могло потенцировать не-

благоприятный исход операций без ИК (табл. 3). Секвенциальные графты были связаны с уменьшением риска МАССЕ и смерти как у женщин (HR =0,91 и HR =0,40, соответственно), так у мужчин (HR =0,83 и HR =0,71, соответственно).

В связи с тем, что коронарошунтография проводилась в различные временные периоды послеоперационного течения и при разных обстоятельствах, интерпретация результатов требует осмотрительности и контекста выполнения визуализаций. Женщины характеризовались более высоким риском возникновения любой окклюзии и более высокой частотой окклюзий большой подкожной вены, при этом после операций на работающем сердце риск возникновения окклюзий был значительно выше среди обоих полов в сравнении с ONCAB (табл. 5). Полученные результаты согласуются с данными работы Sandner S, et al., включающей >4 млн пациенток: несостоятельность шунта при визуализации значительно чаще наблюдалась у женщин, нежели у мужчин (37,3% vs 32,9% пациентов, 20,5% vs 15,8% графтов) [15]. Несостоятельность графта у женщин повышала риск ИМ, реваскуляризации и смерти. Кроме того, риск дисфункции был выше среди перенесших КШ на работающем сердце, чем у тех, кто перенес операцию с ИК. В ходе метаанализа, объединившего ангиографические данные 11641 шунтов, повышение риска окклюзии графтов также было выявлено в группе off-pump (RR =1,31 [95% ДИ: 1,17; 1,46]), хотя анализ в зависимости от пола не проводился, возможно предположить, что ввиду более тонких и хрупких КА и графтов, риск несостоятельности при технически более сложных операциях, таких как off-pump, у женщин может быть выше [88]. Связь несостоятельности графта с возникновением клинических событий носит более сложный и вариабельный характер, чем принято считать. Шунты отказывают по целому ряду причин и с разной временной периодичностью, при этом не всегда сопровождаются клиническими событиями или симптомами [89-91]. В сводном анализе 7 исследований, включавших 4413 пациентов и 13163 графта, было установлено, что спустя 1 год после КШ 16,6% шунтов были несостоятельны, а у 33,7% пациентов был минимум 1 несостоятельный шунт, что ассоциировалось с увеличением риска ИМ, повторной реваскуляризации и смерти, при этом женский пол также был связан с развитием дисфункции шунтов [89].

Несмотря на известную пользу ОМТ для вторичной профилактики, 70,6% включенных пациентов принимали ОМТ на момент последнего наблюдения, и только 8,8% пациентов достигли целевого уровня ЛНП (6,8% женщин и 11,1% мужчин) (табл. 6). Согласно амбулаторным записям, более половины пациентов предъявляли жалобы на одышку или стенокардию, чаще пациенты женского пола. Известно, что качество жизни после КШ у женщин хуже, вклю-

чая показатели физического и ментального благополучия [92-95]. В исследовании с участием 10112 пациентов с ИБС, набранных в Европе, Азии и Ближнем Востоке, также было показано, что контроль факторов риска в целях вторичной профилактики у женщин хуже в сравнении с мужчинами: женщины реже достигали целевых показателей общего холестерина, ЛНП, глюкозы, физической активности или отсутствия ожирения, хотя лучше контролировали артериальное давление и исключали курение [96]. Исходя из описанных данных, важно отметить, что отдалённые исходы КШ находятся не только в сфере влияния хирурга, но и специалистов амбулаторного звена, а также самих пациентов.

Существует взаимосвязь между риском смертности после КШ и такими социальными факторами, как возраст, семейное положение, доход и образование. По имеющимся данным, наличие действующего брака ассоциируется с лучшим состоянием здоровья и выживаемостью после КШ для обоих полов [97-100]. Увеличение риска смертности у одиноких пациентов может быть обусловлено ограниченной поддержкой семьи в период восстановления, злоупотреблением алкоголем и депрессией [101-103]. В исследовании Nielsen S, et al. связь между семейным положением и смертностью оказалась сильнее для женщин [98]. Незамужние женщины, перенесшие КШ, могут иметь меньшую социальную поддержку после выписки, чем неженатые мужчины, отмечать худшее самочувствие, физическое и ментальное состояние, а также быть более подвержены зависимостям [102, 104, 105]. Взаимосвязь трудоустройства, финансового неблагополучия и ухудшения исходов была выявлена как в целом у населения, так у пациентов после ИМ и КШ [98, 100, 106-108]. В проведённом нами исследовании статистически значимо меньше женщин состояло в браке, а замужество ассоциировалось со снижением рисков МАССЕ и смерти среди женщин, помимо этого женщины чаще были нетрудоустроены либо пенсионерами, что соответствует вышеупомянутым данным, являясь прогностически значимыми характеристиками (табл. 1, 11).

Еще одним фактором, влияющим на исход, является пол лечащего врача или хирурга, а также конкордантность пола пациента и специалиста [37, 109-111]. В исследовании Уоллиса, включавшем 1320108 канадских пациентов, перенесших различные хирургические вмешательства, в т.ч. КШ, прооперированных 2937 хирургами, худшие исходы были отмечены у пациентов-женщин, которых оперировали врач-мужчины, без подобной взаимосвязи у пациентов-мужчин и врачей-женщин [112]. Результаты спустя 90 дней и 1 год свидетельствовали о том, что пациенты, оперированные хирургами-женщинами, имели меньше неблагоприятных исходов, по сравнению с пациентами, оперированными хирургами-мужчинами [113]. В американской когорте из 2902756 хирургиче-

ских пациентов, включая 154409 пациентов с КШ, хирурги-женщины также демонстрировали отрыв, однако разница в послеоперационной смертности среди групп была небольшой [114]. Несмотря на то, что данный феномен не оценивался в CROWN-SAGA, ввиду того, что все оперирующие хирурги были мужчинами, медицинское сообщество имеет пищу для размышлений и совершенствования кадрового разнообразия.

Для повышения уровня представления данных о результатах исследований и экспериментов, учитывающих половую принадлежность, необходимо, прежде всего, отметить текущее состояние дел, заключающееся в низкой представленности женщин не только в исследуемых когортах, но и в кардиоваскулярной науке, кардиохирургии, редакционных советах, а также в качестве первых авторов и руководителей кардиоваскулярных рандомизированных контролируемых исследований [115-121]. Участие женщин в качестве ведущих авторов в публикациях может способствовать повышению качества и освещения гендерно-половой чувствительности исследования, увеличить представленность тем сердечно-сосудистого женского здоровья на конференциях, а также предоставить женщинам-ученым больше возможностей для представления своих работ.

Ограничения исследования. Полученные данные следует рассматривать с учётом частичного ретроспективного и одноцентрового дизайна исследования и связанных с ним особенностями. Решение о выполнении той или иной стратегии шунтирования принималось оперирующими хирургами, не предусматривало никаких определённых критериев отбора и могло быть подвержено личным предубеждениям.

Данные, сопоставленные путём PSM, менее подвержены влиянию конфаундеров, однако сравнение страт вмешательств проводилось без псевдорандомизации, ввиду относительно небольшого количества пациентов в некоторых группах. В связи с этим интерпретация полученных результатов относительно женщин страты NTA и страты MICSCAB предполагает осмотрительность, т.к. указанные группы не располагали достаточной статистической мощностью для установления достоверности и значимости различий по рискам исходов. Последнее вновь подчеркивает, что женщины реже получают щадящие и малоинвазивные стратегии вмешательств.

В анализ коронароангиографии вошли пациенты, которым была выполнена плановая послеоперационная либо внеплановая клинически обусловленная визуализация. Несостоятельность шунта определялась только при проведении коронароангиографии без возможности прецизионно определить время и обстоятельства её возникновения. В силу отсутствия общепринятого определения проходимости или несостоятельности графта, данную конечную точку сложнее оценивать и сравнивать.

Сбор данных отдалённого периода производился из информационной системы (ЕГИСЗ) путём хронологического анализа документации амбулаторного звена, госпитализаций в сторонние лечебные учреждения и патологоанатомических заключений.

В отсутствие информации о социально-экономическом статусе, репродуктивном анамнезе, образовании, психосоциальных и других гендерных характеристиках, влияющих на исходы КШ, невозможно было определить роль этих факторов в полученных результатах.

Настоящее исследование, безусловно, представляет собой лучшие из имеющихся на сегодняшний день российских современных данных о вариациях гендерно-половых аспектов КШ, включая равное количество женщин и мужчин. Значительным преимуществом исследования является охват практически всего спектра методик коронарной хирургии. Полученные данные помогут понять факторы, способствующие гендерно-половым различиям, повысить качество практики, а также оптимизировать и масштабировать будущие исследования в данной области.

Литература/References

- Gaudino M. Technical Aspects of Modern Coronary Artery Bypass Surgery. Elsevier; 2021. ISBN: 978-0-12-820348-4. doi:10.1016/C2019-0-01747-5.
- Van Praet KM, Kofler M, Nazari Shafiqi TZ, et al. Minimally Invasive Coronary Revascularisation Surgery: A Focused Review of the Available Literature. *Interv Cardiol.* 2021; 16:e08. doi:10.15420/icr.2021.05.
- Gaudino M, Bakaeen F, Davierwala P, et al. New Strategies for Surgical Myocardial Revascularization. *Circulation.* 2018;138(19):2160-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035956.
- Kim KM, Arghami A, Habib R, et al. The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2022 Update on Outcomes and Research. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2023;115(3):566-74. doi:10.1016/j.athoracsur.2022.12.033.
- Cho L, Kibbe MR, Bakaeen F, et al. Cardiac Surgery in Women in the Current Era: What Are the Gaps in Care? *Circulation.* 2021;144(14):1172-85. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056025.
- Swaminathan RV, Feldman DN, Pashun RA, et al. Gender Differences in In-Hospital Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting. *The American Journal of Cardiology.* 2016;118(3):362-8. doi:10.1016/j.amjcard.2016.05.004.
- Angraal S, Khera R, Wang Y, et al. Sex and Race Differences in the Utilization and Outcomes of Coronary Artery Bypass Grafting Among Medicare Beneficiaries, 1999-2014. *JAMA.* 2018;7(14):e009014. doi:10.1161/JAHA.118.009014.
- Ter Woortst JF, Van Straten AHM, Houterman S, Soliman-Hamad MA. Sex Difference in Coronary Artery Bypass Grafting: Preoperative Profile and Early Outcome. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 2019;33(10):2679-84. doi:10.1053/j.jvca.2019.02.040.
- Vaccarino V, Abramson JL, Veledar E, Weintraub WS. Sex Differences in Hospital Mortality After Coronary Artery Bypass Surgery: Evidence for a Higher Mortality in Younger Women. *Circulation.* 2002;105(10):1176-81. doi:10.1161/hc1002.105133.
- Mohamed W, Mohamed MO, Hirji S, et al. Trends in sex-based differences in outcomes following coronary artery bypass grafting in the United States between 2004 and 2015. *International Journal of Cardiology.* 2020;320:42-8. doi:10.1016/j.ijcard.2020.07.039.
- Alam M, Bhandeal SJ, Kayani WT, et al. Comparison by Meta-Analysis of Mortality After Isolated Coronary Artery Bypass Grafting in Women Versus Men. *The American Journal of Cardiology.* 2013;112(3):309-17. doi:10.1016/j.amjcard.2013.03.034.
- Enumah ZO, Canner JK, Alejo D, et al. Persistent Racial and Sex Disparities in Outcomes After Coronary Artery Bypass Surgery: A Retrospective Clinical Registry Review in the Drug-eluting Stent Era. *Annals of Surgery.* 2020;272(4):660-7. doi:10.1097/SLA.0000000000004335.
- Gaudino M, Chadow D, Rahouma M, et al. Operative Outcomes of Women Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery in the US, 2011 to 2020. *JAMA Surg.* 2023;158(5):494-502. doi:10.1001/jamasurg.2022.8156.
- Bryce Robinson N, Naik A, Rahouma M, et al. Sex differences in outcomes following coronary artery bypass grafting: a meta-analysis. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery.* 2021;33(6):841-7. doi:10.1093/icvts/ivab191.

Заключение

Женщины имеют менее благоприятные результаты КШ в сравнении с мужчинами, а влияние различных хирургических техник шунтирования на исходы отличается между полами. Имеющийся массив данных свидетельствует о том, что на сегодняшний день мы можем обеспечить более качественную реваскуляризацию пациентам. Стандартизация методов хирургической реваскуляризации для каждого пола должна стать приоритетом на пути к устранению неравенства в исходах КШ. Требуется проведение дальнейших исследований с адекватным количеством включённых женщин-пациентов и женщин-исследователей. Не исключено, что имеются не установленные социальные, системные или пациентские факторы, требующие изучения для объяснения сохраняющегося разрыва в заболеваемости и смертности между полами.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

- Sandner S, Redfors B, An KR, et al. Coronary Artery Bypass Graft Failure in Women. *Journal of the American College of Cardiology.* 2024;84(2):182-91. doi:10.1016/j.jacc.2024.04.046.
- Lilothia SH. Timeline of scientific knowledge in the field of coronary artery bypass surgery focusing in the gender and sex perspective. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2024;13(2):196-202. (In Russ.) Лилотхиа С.Х. Хронология научного познания в области коронарного шунтирования в гендерно-половом аспекте. *Комплексные Проблемы Сердечно-Сосудистых Заболеваний.* 2024;13(2):196-202. doi:10.17802/2306-1278-2024-13-2-196-202.
- Hessian R, Jabagi H, Ngu JMC, Rubens FD. Coronary Surgery in Women and the Challenges We Face. *Canadian Journal of Cardiology.* 2018;34(4):413-21. doi:10.1016/j.cjca.2018.01.087.
- Kachroo P. Gender-Based Outcomes After Surgical Revascularization in Stable Coronary Disease Patients: Decades Later and Questions Remain. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2021;112(6):1981-2. doi:10.1016/j.athoracsur.2021.02.039.
- Attia T, Koch CG, Houghtaling PL, et al. Does a similar procedure result in similar survival for women and men undergoing isolated coronary artery bypass grafting? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2017;153(3):571-9.e9. doi:10.1016/j.jtcvs.2016.11.033.
- Shaw LJ, Charney P, Wenger NK. Chapter 108: women and ischemic heart disease: an evolving saga. In: Fuster V, Harrington RA, Narula J, Eapen ZJ. eds. *Hurst's The Heart*, 14e. McGraw-Hill Education; 2017. ISBN: 978-0-07-184324-9.
- Lawton JS. Sex and Gender Differences in Coronary Artery Disease. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2011;23(2):126-30. doi:10.1053/j.semtcvs.2011.07.006.
- Gaudino M, Alexander JH, Egorova N. Sex-related differences in outcomes after coronary artery bypass surgery — A patient-level pooled analysis of randomized controlled trials, rationale and study protocol. *J Card Surg.* 2020;1-5. doi:10.1111/jocs.14903.
- Mickleborough LL, Carson S, Ivanov J. Gender differences in quality of distal vessels: effect on results of coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(4):950-8. doi:10.1016/s0022-5223(02)73596-4.
- Gaudino M, Samadashvili Z, Hameed I, et al. Differences in Long-term Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting Using Single vs Multiple Arterial Grafts and the Association With Sex. *JAMA Cardiol.* 2021;6(4):401. doi:10.1001/jamacardio.2020.6585.
- Jawitz OK, Lawton JS, Thibault D, et al. Sex Differences in Coronary Artery Bypass Grafting Techniques: A Society of Thoracic Surgeons Database Analysis. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2022;113(6):1979-88. doi:10.1016/j.athoracsur.2021.06.039.
- Rubens FD, Wells GA, Coutinho T, et al. Sex differences after coronary artery bypass grafting with a second arterial conduit. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2022;163(2):686-95.e10. doi:10.1016/j.jtcvs.2020.04.058.
- Clayton JA, Tannenbaum C. Reporting Sex, Gender, or Both in Clinical Research? *JAMA.* 2016;316(18):1863. doi:10.1001/jama.2016.16405.

28. Heidari S, Babor TF, De Castro P, et al. Sex and Gender Equity in Research: rationale for the SAGER guidelines and recommended use. *Res Integr Peer Rev.* 2016;1(1):2. doi:10.1186/s41073-016-0007-6.
29. Schiebinger L. Gendered innovations: harnessing the creative power of sex and gender analysis to discover new ideas and develop new technologies. *Triple Helix.* 2014;1(1):9. doi:10.1186/s40604-014-0009-7.
30. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *The Lancet.* 2021;397(10292):2385-438. doi:10.1016/S0140-6736(21)00684-X.
31. Marvao A, Alexander D, Bucciarelli-Ducci C, Price S. Heart disease in women: a narrative review. *Anaesthesia.* 2021;76(S4):118-30. doi:10.1111/anae.15376.
32. Liliothia SH. Gender inequality and cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(6):5873. (In Russ.) Лилотиа С.Х. Гендерно-половое неравенство и сердечно-сосудистые заболевания. *Российский кардиологический журнал.* 2024; 29(6):5873. doi:10.15829/1560-4071-2024-5873.
33. Koch CG, Khandwala F, Nussmeier N, Blackstone EH. Gender profiling in coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(6):2044-51. doi:10.1016/s0022-5223(03)00955-3.
34. Blankstein R, Ward RP, Arnsdorf M, et al. Female gender is an independent predictor of operative mortality after coronary artery bypass graft surgery: contemporary analysis of 31 Midwestern hospitals. *Circulation.* 2005;112(9 Suppl):I323-327. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.525139.
35. Saxena A, Dinh D, Smith JA, et al. Sex differences in outcomes following isolated coronary artery bypass graft surgery in Australian patients: analysis of the Australasian Society of Cardiac and Thoracic Surgeons cardiac surgery database. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(4):755-62. doi:10.1093/ejcts/ezr039.
36. Parolari A, Dainese L, Naliato M, et al. Do Women Currently Receive the Same Standard of Care in Coronary Artery Bypass Graft Procedures as Men? A Propensity Analysis. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2008;85(3):885-90. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.11.022.
37. Zwischenberger BA, Jawitz OK, Lawton JS. Coronary surgery in women: How can we improve outcomes. *JTCVS Techniques.* 2021;10:122-8. doi:10.1016/j.jtc.2021.09.051.
38. Koch CG, Khandwala F, Nussmeier N, Blackstone EH. Gender and outcomes after coronary artery bypass grafting: a propensity-matched comparison. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(6):2032-43. doi:10.1016/s0022-5223(03)00950-4.
39. Aldea GS, Gaudiani JM, Shapira OM, et al. Effect of gender on postoperative outcomes and hospital stays after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1999;67(4):1097-103. doi:10.1016/s0003-4975(99)00055-7.
40. Jacobs AK, Kelsey SF, Brooks MM, et al. Better outcome for women compared with men undergoing coronary revascularization: a report from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation.* 1998;98(13):1279-85. doi:10.1161/01.cir.98.13.1279.
41. Toumpoulis IK, Anagnostopoulos CE, Balaram SK, et al. Assessment of independent predictors for long-term mortality between women and men after coronary artery bypass grafting: Are women different from men? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2006;131(2):343-51. doi:10.1016/j.jtcvs.2005.08.056.
42. Gaudino M, Di Franco A, Alexander JH, et al. Sex differences in outcomes after coronary artery bypass grafting: a pooled analysis of individual patient data. *European Heart Journal.* 2021;43(1):18-28. doi:10.1093/eurheartj/ehab504.
43. Sajja LR, Mannam G, Kamtam DN, Balakrishna N. Female gender does not have any significant impact on the early postoperative outcomes after coronary artery bypass grafting: a propensity-matched analysis. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg.* 2023;39(3):231-7. doi:10.1007/s12055-022-01465-5.
44. Gurram A, Krishna N, Vasudevan A, et al. Female Gender is not a Risk Factor for Early Mortality after Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Card Anaesth.* 2019;22(2):187-93. doi:10.4103/aca.ACA_27_18.
45. Hogue CW, Barzilai B, Pieper KS, et al. Sex differences in neurological outcomes and mortality after cardiac surgery: a society of thoracic surgery national database report. *Circulation.* 2001;103(17):2133-7. doi:10.1161/01.cir.103.17.2133.
46. Gupta S, Lui B, Ma X, et al. Sex Differences in Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 2020;34(12):3259-66. doi:10.1053/j.jvca.2020.04.030.
47. Matyal R, Qureshi NQ, Mufarrih SH, et al. Update: Gender differences in CABG outcomes-Have we bridged the gap? *PLoS One.* 2021;16(9):e0255170. doi:10.1371/journal.pone.0255170.
48. Dixon LK, Tommaso ED, Dimagli A, et al. Impact of sex on outcomes after cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology.* 2021; 343:27-34. doi:10.1016/j.ijcard.2021.09.011.
49. Hassan A, Chiasson M, Buth K, Hirsch G. Women have worse long-term outcomes after coronary artery bypass grafting than men. *Can J Cardiol.* 2005;21(9):757-62.
50. Cartier R, Bouchot O, El-Hamamsy I. Influence of sex and age on long-term survival in systematic off-pump coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34(4):826-32. doi:10.1016/j.ejcts.2008.07.024.
51. Den Ruijter HM, Haitjema S, Van Der Meer MG, et al. Long-term outcome in men and women after CABG; results from the IMAGINE trial. *Atherosclerosis.* 2015;241(1):284-8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.039.
52. Puskas JD, Kilgo PD, Kutner M, et al. Off-Pump Techniques Disproportionately Benefit Women and Narrow the Gender Disparity in Outcomes After Coronary Artery Bypass Surgery. *Circulation.* 2007;116(11 supplement). doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678979.
53. Puskas JD, Kilgo PD, Lattouf OM, et al. Off-pump coronary bypass provides reduced mortality and morbidity and equivalent 10-year survival. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(4):1139-1146; discussion 1146. doi:10.1016/j.athoracsur.2008.05.073.
54. Petro KR, Dullum MK, Garcia JM, et al. Minimally invasive coronary revascularization in women: A safe approach for a high-risk group. *Heart Surg Forum.* 2000;3(1):41-6.
55. Brown PP, Mack MJ, Simon AW, et al. Outcomes experience with off-pump coronary artery bypass surgery in women. *Ann Thorac Surg.* 2002;74(6):2113-9; discussion 2120. doi:10.1016/s0003-4975(02)03988-7.
56. Mack MJ, Brown P, Houser F, et al. On-Pump Versus Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery in a Matched Sample of Women: A Comparison of Outcomes. *Circulation.* 2004;110(11_suppl_1). doi:10.1161/01.CIR.0000138198.62961.41.
57. Wang J, Yu W, Zhao D, et al. In-Hospital and Long-Term Mortality in 35,173 Chinese Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting in Beijing: Impact of Sex, Age, Myocardial Infarction, and Cardiopulmonary Bypass. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 2017;31(1):26-31. doi:10.1053/j.jvca.2016.08.004.
58. Edwards FH, Ferraris VA, Shahian DM, et al. Gender-Specific Practice Guidelines for Coronary Artery Bypass Surgery: Perioperative Management*. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2005;79(6):2189-94. doi:10.1016/j.athoracsur.2005.02.065.
59. Puskas JD, Edwards FH, Pappas PA, et al. Off-Pump Techniques Benefit Men and Women and Narrow the Disparity in Mortality After Coronary Bypass Grafting. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2007;84(5):1447-56. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.06.104.
60. Ter Woortst JF, Hoff AHT, Haanschoten MC, et al. Do women benefit more than men from off-pump coronary artery bypass grafting? *Neth Heart J.* 2019;27(12):629-35. doi:10.1007/s12471-019-01333-9.
61. Sergeant P. We should ban the OPCAB approach in CABG, just as we should ban jetliners and bicycles, or maybe not! *J Thorac Dis.* 2016;8(Suppl 10):S818-S823. doi:10.21037/jtd.2016.10.105.
62. Head SJ, Borgermann J, Osnabrugge RLJ, et al. Coronary artery bypass grafting: Part 2—optimizing outcomes and future prospects. *European Heart Journal.* 2013; 34(37):2873-86. doi:10.1093/eurheartj/ehd284.
63. Guerrieri Wolf L, Abu-Omar Y, Choudhary BP, et al. Gaseous and solid cerebral micro-embolization during proximal aortic anastomoses in off-pump coronary surgery: the effect of an aortic side-biting clamp and two clampless devices. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(2):485-93. doi:10.1016/j.jtcvs.2006.10.002.
64. Torregrossa G, Amabile A, Williams EE, et al. Multi-arterial and total-arterial coronary revascularization: Past, present, and future perspective. *J Card Surg.* 2020;35(5):1072-81. doi:10.1111/jocs.14537.
65. Zhao DF, Edelman JJ, Seco M, et al. Coronary Artery Bypass Grafting With and Without Manipulation of the Ascending Aorta. *Journal of the American College of Cardiology.* 2017;69(8):924-36. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.071.
66. Vrancic JM, Navia DO, Espinoza JC, et al. Is sex a risk factor for death in patients with bilateral internal thoracic artery grafts? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2019;158(5):1345-53.e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2019.01.025.
67. Benedetto U, Altman DG, Gerry S, et al. Pedicled and skeletonized single and bilateral internal thoracic artery grafts and the incidence of sternal wound complications: Insights from the Arterial Revascularization Trial. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2016;152(1):270-6. doi:10.1016/j.jtcvs.2016.03.056.
68. Schwann TA, Habib RH, Wallace A, et al. Operative Outcomes of Multiple-Arterial Versus Single-Arterial Coronary Bypass Grafting. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2018;105(4):1109-19. doi:10.1016/j.athoracsur.2017.10.058.
69. Gaudino M, Benedetto U, Fremes S, et al. Association of Radial Artery Graft vs Saphenous Vein Graft With Long-term Cardiovascular Outcomes Among Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2020;324(2):179. doi:10.1001/jama.2020.8228.
70. Chikwe J, Sun E, Hannan EL, et al. Outcomes of Second Arterial Conduits in Patients Undergoing Multivessel Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Journal of the American College of Cardiology.* 2019;74(18):2238-48. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.1043.
71. Tam DY, Rocha RV, Fang J, et al. Multiple arterial coronary bypass grafting is associated with greater survival in women. *Heart.* 2021;107(11):888-94. doi:10.1136/heartjnl-2020-317737.
72. Schwann TA, Engoren M, Bonnell M, et al. Comparison of late coronary artery bypass graft survival effects of radial artery versus saphenous vein grafting in male and female patients. *Ann Thorac Surg.* 2012;94(5):1485-91. doi:10.1016/j.athoracsur.2012.05.029.
73. Pullan M, Kirmani BH, Conley T, et al. The effect of patient sex on survival in patients undergoing isolated coronary artery bypass surgery receiving a radial artery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2015;47(2):324-30. doi:10.1093/ejcts/ezu100.
74. Dimitrova KR, Hoffman DM, Geller CM, et al. Radial artery grafting in women improves 15-year survival. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2013;146(6):1467-73. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.10.004.
75. Kurlansky PA, Traad EA, Dorman MJ, et al. Bilateral internal mammary artery grafting reverses the negative influence of gender on outcomes of coronary artery bypass grafting surgery†. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2013;44(1):54-63. doi:10.1093/ejcts/ezs683.
76. Kajimoto K, Yamamoto T, Amano A. Coronary Artery Bypass Revascularization Using Bilateral Internal Thoracic Arteries in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2015;99(3):1097-104. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.09.045.

77. Taggart DP, D'Amico R, Altman DG. Effect of arterial revascularisation on survival: a systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries. *The Lancet*. 2001;358(9285):870-5. doi:10.1016/S0140-6736(01)06069-X.
78. Buttar SN, Yan TD, Taggart DP, Tian DH. Long-term and short-term outcomes of using bilateral internal mammary artery grafting versus left internal mammary artery grafting: a meta-analysis. *Heart*. 2017;103(18):1419-26. doi:10.1136/heartjnl-2016-310864.
79. Zhou P, Zhu P, Nie Z, Zheng S. Is the era of bilateral internal thoracic artery grafting coming for diabetic patients? An updated meta-analysis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019;158(6):1559-70.e2. doi:10.1016/j.jtcvs.2019.01.129.
80. Yi G, Shine B, Rehman SM, et al. Effect of Bilateral Internal Mammary Artery Grafts on Long-Term Survival: A Meta-Analysis Approach. *Circulation*. 2014;130(7):539-45. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004255.
81. Gaudino M, Rahoouma M, Abouarab A, et al. Radial artery versus saphenous vein as the second conduit for coronary artery bypass surgery: A meta-analysis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019;157(5):1819-25.e10. doi:10.1016/j.jtcvs.2018.08.123.
82. Takagi H, Goto S, Watanabe T, et al. A meta-analysis of adjusted hazard ratios from 20 observational studies of bilateral versus single internal thoracic artery coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(4):1282-90. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.01.010.
83. Urso S, Nogales E, González JM, et al. Bilateral internal thoracic artery versus single internal thoracic artery: a meta-analysis of propensity score-matched observational studies. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2019;29(2):163-72. doi:10.1093/icvts/ivz037.
84. Deo SV, Altarabsheh SE, Shah IK, et al. Are two really always better than one? Results, concerns and controversies in the use of bilateral internal thoracic arteries for coronary artery bypass grafting in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Surgery*. 2015;16:163-70. doi:10.1016/j.ijssu.2015.01.008.
85. Jabagi H, Tran DT, Hessian R, et al. Impact of Gender on Arterial Revascularization Strategies for Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg*. 2018;105(1):62-8. doi:10.1016/j.athoracsur.2017.06.054.
86. Gaudino M, Fremes SE, Mehran R, on behalf of the ROMA-Women Steering Committee and Investigators. ROMA-Women: Innovative Approaches for the First Cardiac Surgery Trial in Women. *Circulation*. Published online April 3, 2023. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064033.
87. Gaudino M. Randomized Comparison of the Outcome of Single Versus Multiple Arterial Grafts trial (ROMA): Women—a trial dedicated to women to improve coronary bypass outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2024;(167):1316-21.
88. Zhou Z, Fu G, Feng K, et al. Randomized evidence on graft patency after off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: An updated meta-analysis. *International Journal of Surgery*. 2022;98:106212. doi:10.1016/j.ijssu.2021.106212.
89. Gaudino M, Sandner S, An KR, et al. Graft Failure After Coronary Artery Bypass Grafting and Its Association With Patient Characteristics and Clinical Events: A Pooled Individual Patient Data Analysis of Clinical Trials With Imaging Follow-Up. *Circulation*. 2023;148(17):1305-15. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064090.
90. Gaudino M, Di Franco A, Bhatt DL, et al. The association between coronary graft patency and clinical status in patients with coronary artery disease. *European Heart Journal*. 2021;42(14):1433-41. doi:10.1093/eurheartj/ehab096.
91. Gaudino M, Antoniadou C, Benedetto U, et al. Mechanisms, Consequences, and Prevention of Coronary Graft Failure. *Circulation*. 2017;136(18):1749-64. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027597.
92. Lindquist R, Dupuis G, Terrin ML, et al. Comparison of health-related quality-of-life outcomes of men and women after coronary artery bypass surgery through 1 year: findings from the POST CABG Biobehavioral Study. *American Heart Journal*. 2003;146(6):1038-44. doi:10.1016/S0002-8703(03)00451-4.
93. Kendel F, Dunkel A, Müller-Tasch T, et al. Gender Differences in Health-Related Quality of Life After Coronary Bypass Surgery: Results From a 1-Year Follow-Up in Propensity-Matched Men and Women. *Psychosomatic Medicine*. 2011;73(3):280-5. doi:10.1097/PSY.0b013e3182114d35.
94. Koch CG, Khandwala F, Cywinski JB, et al. Health-related quality of life after coronary artery bypass grafting: A gender analysis using the Duke Activity Status Index. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2004;128(2):284-95. doi:10.1016/j.jtcvs.2003.12.033.
95. Vaccarino V, Lin ZQ, Kasl SV, et al. Gender differences in recovery after coronary artery bypass surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(2):307-14. doi:10.1016/S0735-1097(02)02698-0.
96. Zhao M, Vaartjes I, Graham I, et al. Sex differences in risk factor management of coronary heart disease across three regions. *Heart*. 2017;103(20):1587-94. doi:10.1136/heartjnl-2017-311429.
97. Manfredini R, De Giorgi A, Tiseo R, et al. Marital Status, Cardiovascular Diseases, and Cardiovascular Risk Factors: A Review of the Evidence. *Journal of Women's Health*. 2017;26(6):624-32. doi:10.1089/jwh.2016.6103.
98. Nielsen S, Giang KW, Wallinder A, et al. Social Factors, Sex, and Mortality Risk After Coronary Artery Bypass Grafting: A Population-Based Cohort Study. *JAMA*. 2019;8(6):e011490. doi:10.1161/JAHA.118.011490.
99. King KB, Reis HT. Marriage and long-term survival after coronary artery bypass grafting. *Health Psychol*. 2012;31(1):55-62. doi:10.1037/a0025061.
100. Assmann AK, Assmann A, Waßenberg S, et al. The impact of socio-demographic factors on health-related quality of life after coronary artery bypass surgery. *Interdisciplinary Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2023;36(2):ivad014. doi:10.1093/icvts/ivad014.
101. Buckley JP, Furze G, Doherty P, et al. BACPR scientific statement: British standards and core components for cardiovascular disease prevention and rehabilitation. *Heart*. 2013;99(15):1069-71. doi:10.1136/heartjnl-2012-303460.
102. Stenman M, Holzmann MJ, Sartipy U. Do socioeconomic factors modify the association between preoperative antidepressant use and survival following coronary artery bypass surgery? *Int J Cardiol*. 2015;198:206-12. doi:10.1016/j.ijcard.2015.06.125.
103. Okkonen E, Vanhanen H. Family support, living alone, and subjective health of a patient in connection with a coronary artery bypass surgery. *Heart Lung*. 2006;35(4):234-44. doi:10.1016/j.hrtlng.2005.11.002.
104. Bjørnnes AK, Parry M, Falk R, et al. Impact of marital status and comorbid disorders on health-related quality of life after cardiac surgery. *Qual Life Res*. 2017;26(9):2421-34. doi:10.1007/s11136-017-1589-2.
105. Gjeilo KH, Wahba A, Klepstad P, et al. The role of sex in health-related quality of life after cardiac surgery: a prospective study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15(4):448-52. doi:10.1097/HJR.0b013e3282fbc95a.
106. Fritzell J, Nermo M, Lundberg O. The impact of income: assessing the relationship between income and health in Sweden. *Scand J Public Health*. 2004;32(1):6-16. doi:10.1080/14034950310003971.
107. Beckman AL, Buchholz EM, Zhang W, et al. Sex Differences in Financial Barriers and the Relationship to Recovery After Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(10):e003923. doi:10.1161/JAHA.116.003923.
108. Dalén M, Ivert T, Holzmann MJ, Sartipy U. Household Disposable Income and Long-Term Survival After Cardiac Surgery: A Swedish Nationwide Cohort Study in 100,534 Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(17):1888-97. doi:10.1016/j.jacc.2015.08.036.
109. Gaudino M, Di Franco A, Cao D, et al. Sex-Related Outcomes of Medical, Percutaneous, and Surgical Interventions for Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(14):1407-25. doi:10.1016/j.jacc.2021.07.066.
110. Lau ES, Hayes SN, Volgman AS, et al. Does Patient-Physician Gender Concordance Influence Patient Perceptions or Outcomes? *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(8):1135-8. doi:10.1016/j.jacc.2020.12.031.
111. Greenwood BN, Carnahan S, Huang L. Patient-physician gender concordance and increased mortality among female heart attack patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115(34):8569-74. doi:10.1073/pnas.1800097115.
112. Wallis CJD, Jerath A, Coburn N, et al. Association of Surgeon-Patient Sex Concordance With Postoperative Outcomes. *JAMA Surg*. 2022;157(2):146-56. doi:10.1001/jamasurg.2021.6339.
113. Wallis CJD, Jerath A, Aminoltejeri K, et al. Surgeon Sex and Long-Term Postoperative Outcomes Among Patients Undergoing Common Surgeries. *JAMA Surg*. 2023;158(11):1185-94. doi:10.1001/jamasurg.2023.3744.
114. Wallis Cj, Jerath A, Ikesu R, et al. Association between patient-surgeon gender concordance and mortality after surgery in the United States: retrospective observational study. *BMJ*. 2023;383:e075484. doi:10.1136/bmj-2023-075484.
115. Clavel MA, Van Spall HGC, Mantella LE, et al. The Canadian Women's Heart Health Alliance ATLAS on the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Cardiovascular Disease in Women — Chapter 8: Knowledge Gaps and Status of Existing Research Programs in Canada. *CJC Open*. 2024;6(2):220-57. doi:10.1016/j.cjco.2023.1.1013.
116. Papageorge MV, Luc JGY, Olive JK, Antonoff MB. Authorship Trends and Disparities in Cardiothoracic Surgery. *Ann Thorac Surg*. 2023;116(6):1329-34. doi:10.1016/j.athoracsur.2022.09.046.
117. Soletti GJ, Perezgrovas-Olaria R, Dimagli A, et al. Gender Disparities in Cardiac Surgery Trials: Leadership, Authorship, and Patient Enrollment. *Ann Thorac Surg*. 2023;116(3):643-9. doi:10.1016/j.athoracsur.2023.01.022.
118. Denby KJ, Szpakowski N, Silver J, et al. Representation of Women in Cardiovascular Clinical Trial Leadership. *JAMA Intern Med*. 2020;180(10):1382. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2485.
119. Van Spall HGC, Lala A, Deering TF, et al. Ending Gender Inequality in Cardiovascular Clinical Trial Leadership. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(23):2960-72. doi:10.1016/j.jacc.2021.04.038.
120. Hofstra B, Kulkarni VV, Munoz-Najar Galvez S, et al. The Diversity—Innovation Paradox in Science. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020;117(17):9284-91. doi:10.1073/pnas.1915378117.
121. Guetter CR, Vervoort D, Luc JGY, Ouzounian M. Female and Country Representation on Editorial Boards of Cardiothoracic Surgery Journals. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;34(4):1233-15. doi:10.1053/j.semtcvs.2021.08.015.

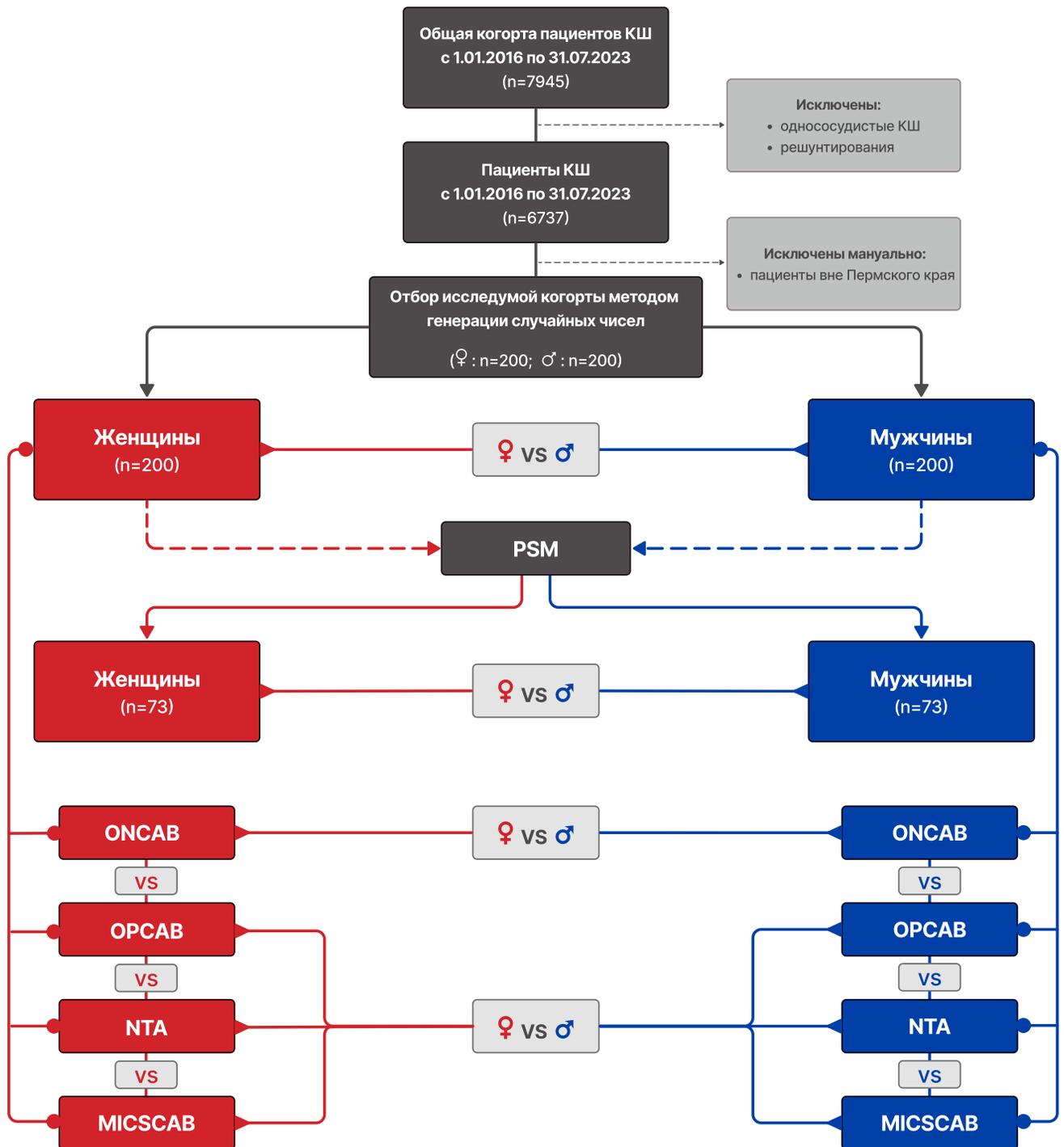


Рис. 1. Дизайн исследования.

Сокращения: КШ — коронарное шунтирование, MICSCAB — minimally invasive multiple coronary artery bypass grafting (множественное миниинвазивное коронарное шунтирование на работающем сердце), NTA — no-touch-aorta (техника, исключающая манипуляции с аортой), ONCAB — on-pump coronary artery bypass grafting (коронарное шунтирование с искусственным кровообращением), OPCAB — off-pump coronary artery bypass grafting (коронарное шунтирование на работающем сердце), PSM — propensity score matching (псевдорандомизация).

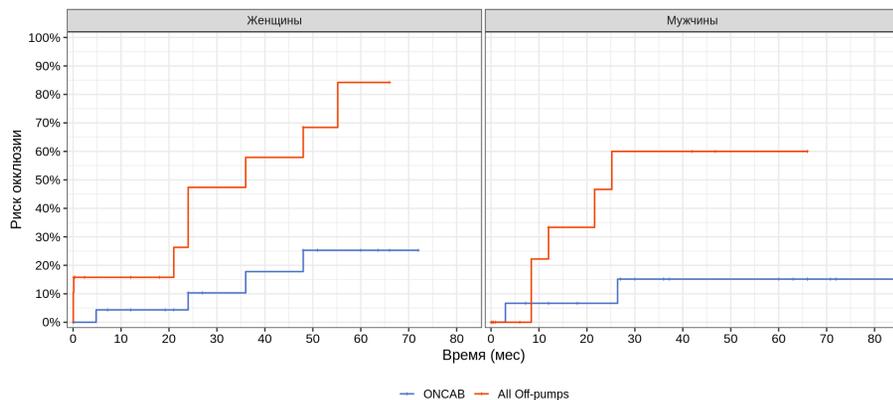


Рис. 2. Риск развития любой окклюзии при ONCAB и All Off-pumps среди женщин и мужчин.

Сокращения: ONCAB — on-pump coronary artery bypass grafting (коронарное шунтирование с искусственным кровообращением), OPCAB — off-pump coronary artery bypass grafting (коронарное шунтирование на работающем сердце).

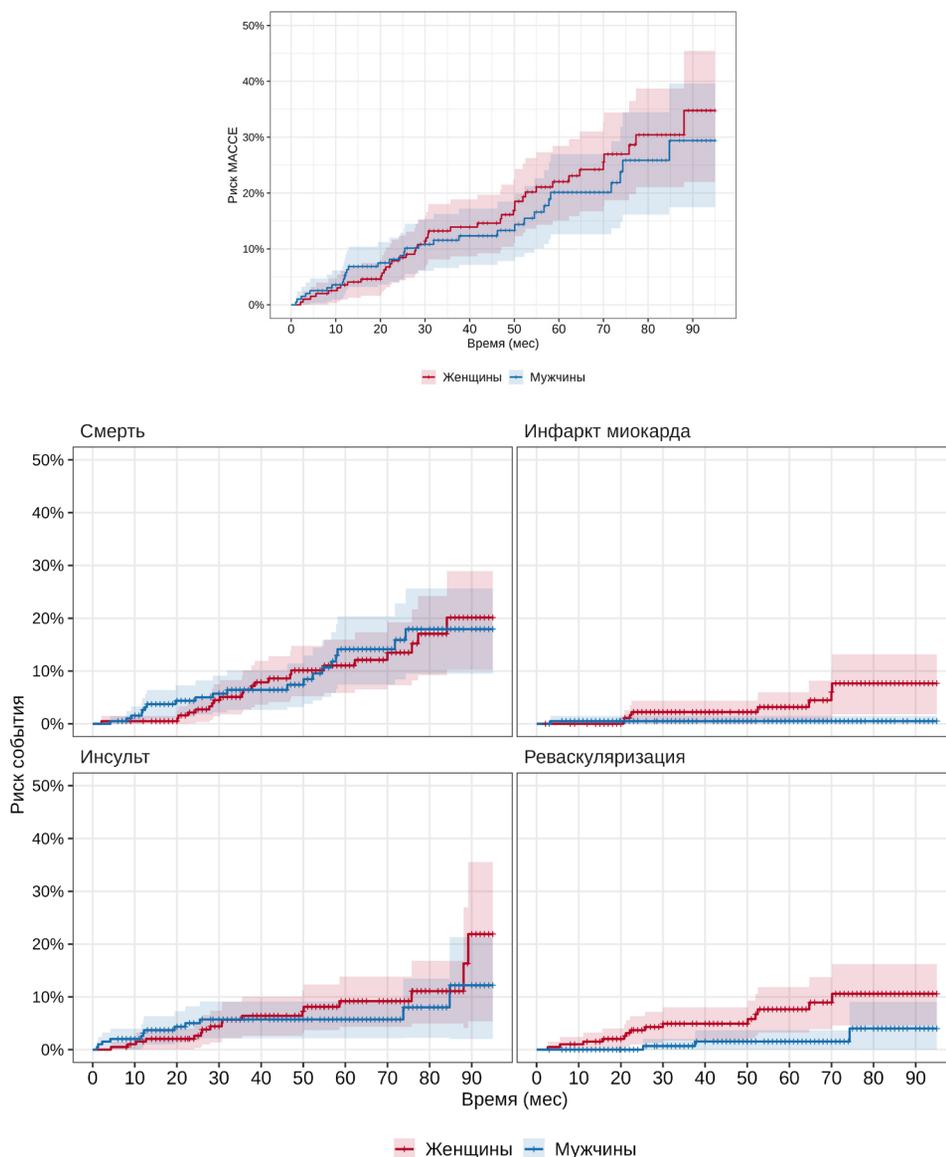


Рис. 3. Риск МАССЕ и компонентов исследуемой когорты в зависимости от пола.

Сокращение: МАССЕ — major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (комбинированный исход неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий).

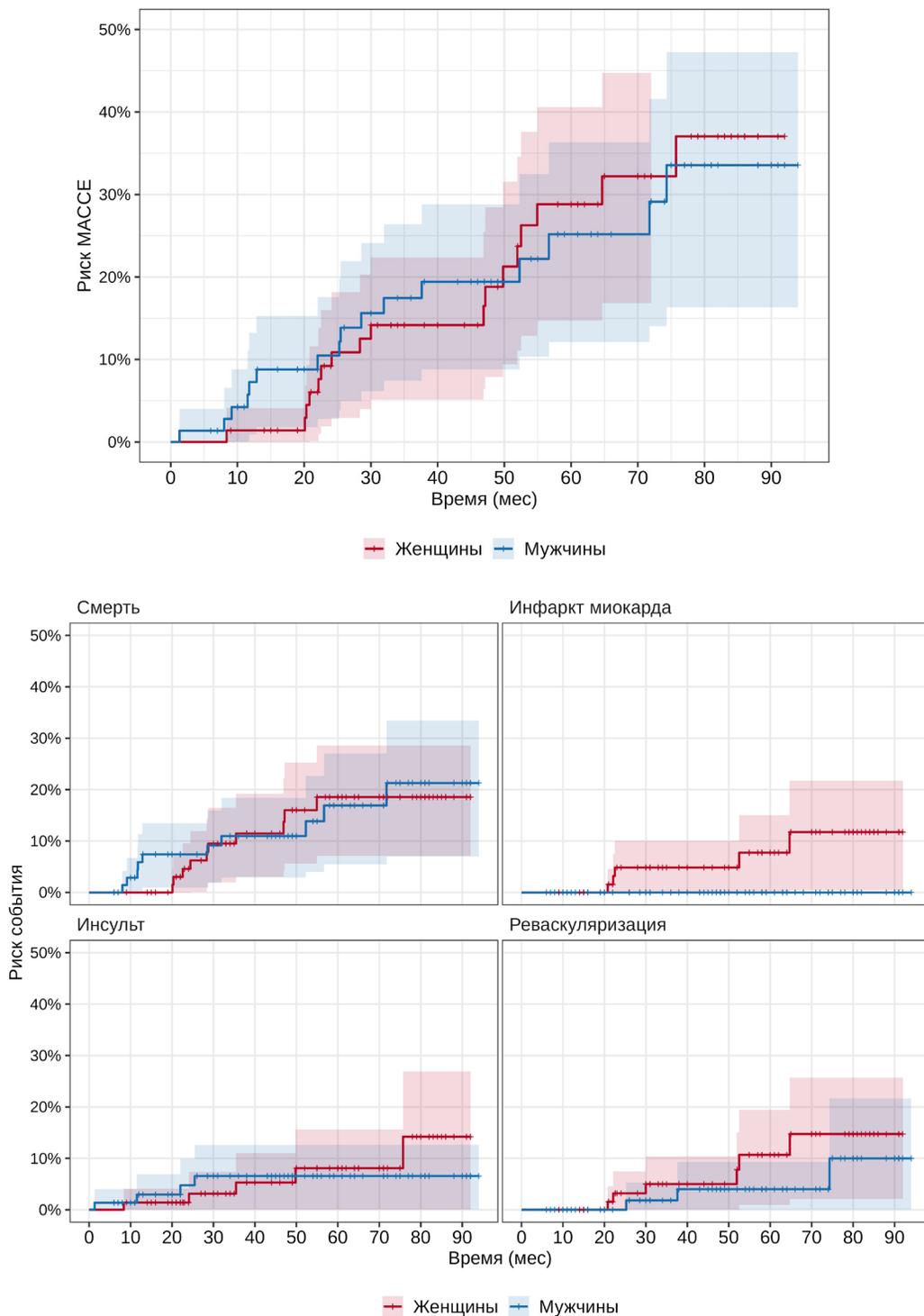


Рис. 4. Риск МАССЕ и компонентов в зависимости от пола после псевдорандомизации.

Сокращение: МАССЕ — major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (комбинированный исход неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий).

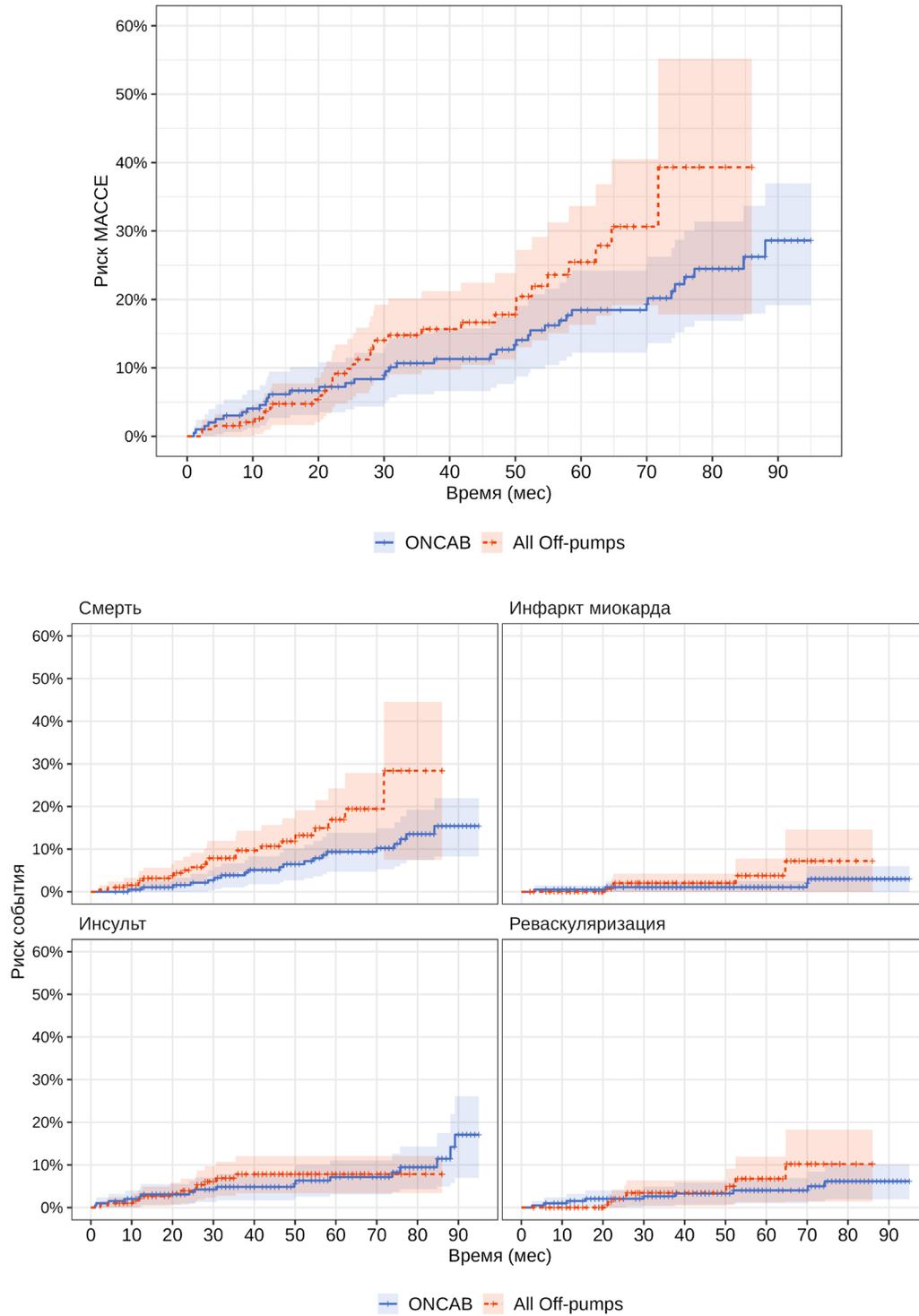


Рис. 5. Риск MACCE и компонентов в зависимости от пола и типа операции (ONCAB/All Off-pumps).

Сокращения: All Off-pumps — любой вид коронарного шунтирования на работающем сердце (OPCAB, NTA, MICSCAB), MACCE — major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (комбинированный исход неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий), ONCAB — on-pump coronary artery bypass grafting (коронарное шунтирование с искусственным кровообращением).

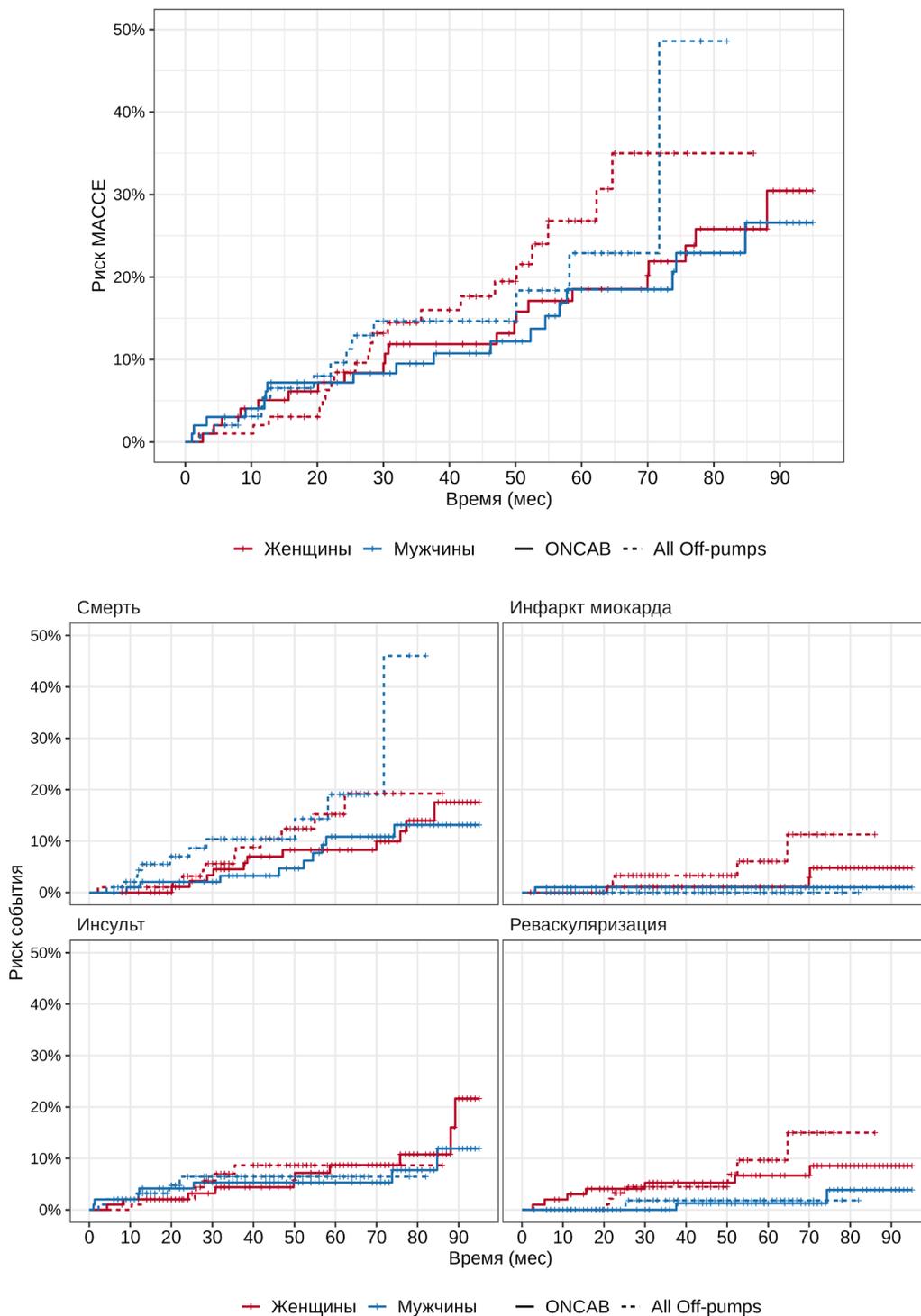


Рис. 5. Продолжение. Риск МАССЕ и компонентов в зависимости от пола и типа операции (ONCAB/All Off-pumps).

Сокращения: All Off-pumps — любой вид коронарного шунтирования на работающем сердце (OPCAB, NTA, MICSCAB), MACCE — major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (комбинированный исход неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий), ONCAB — on-pump coronary artery bypass grafting (коронарное шунтирование с искусственным кровообращением).

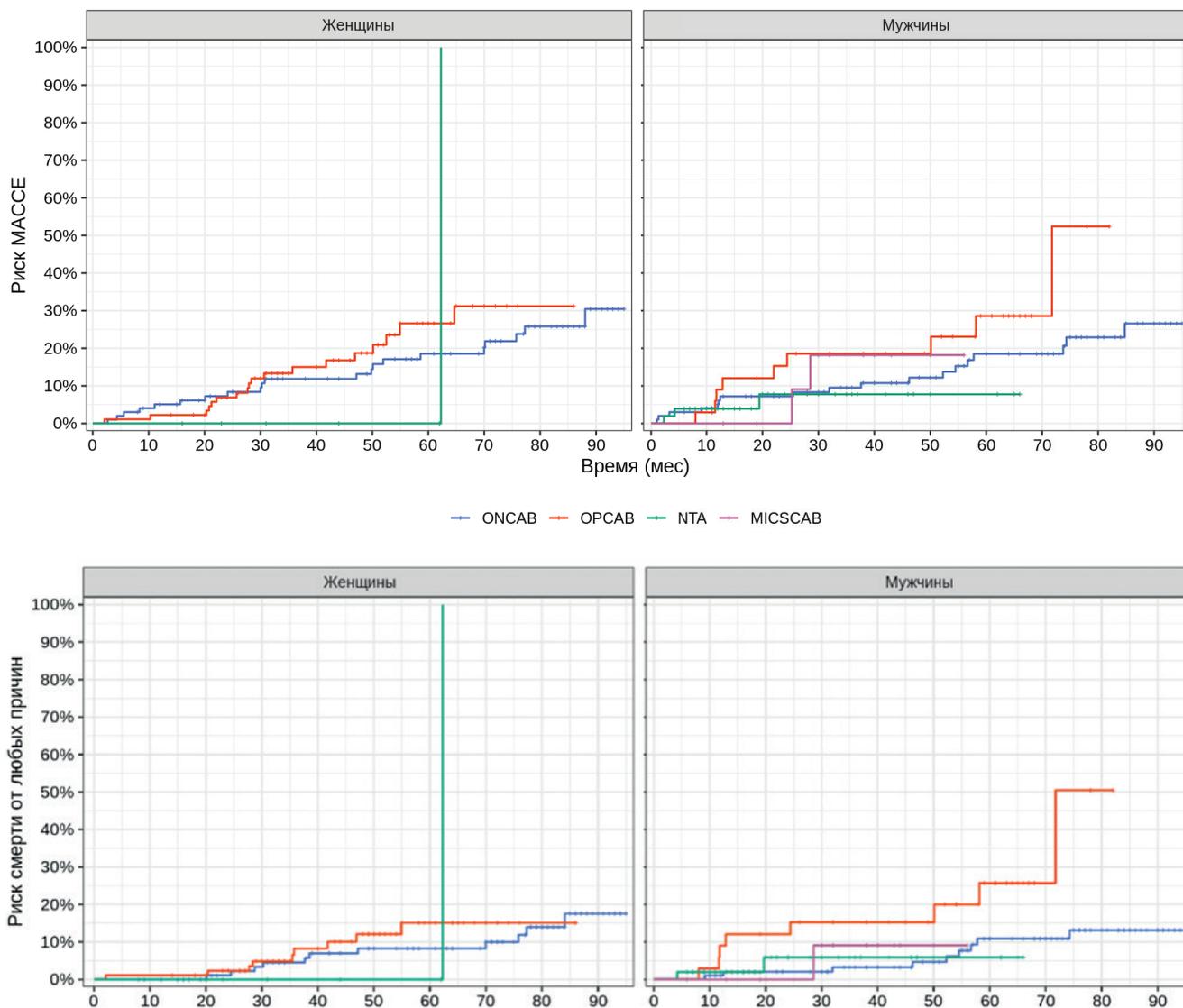


Рис. 6. Риск МАССЕ и смерти в зависимости от типа операции (ONCAB/OPCAB/NTA/MICSCAB) среди женщин и мужчин.

Сокращения: МАССЕ — major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (комбинированный исход неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий), MICSCAB — minimally invasive multiple coronary artery bypass grafting (множественное миниинвазивное коронарное шунтирование на работающем сердце), NTA — no-touch-aorta (техника, исключающая манипуляции с аортой), ONCAB — on-pump coronary artery bypass grafting (коронарное шунтирование с искусственным кровообращением), OPCAB — off-pump coronary artery bypass grafting (коронарное шунтирование на работающем сердце).

Таблица 1

Характеристика пациентов на предоперационном этапе в зависимости от пола и типа операции (ONCAB/All Off-pumps)

| Характеристика | Все пациенты, n=400 | Женщины, n=200 | | Мужчины, n=200 | | p | ONCAB, n=200 | | All Off-pumps (OPCAB, NTA, MISCAB), n=200 | | ONCAB vs All Off-pumps, Мужчины | | ONCAB vs All Off-pumps, Женщины | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------|----------------|-----------------|--------|-------------------|-----------------|---|----------------|---------------------------------|--------|---------------------------------|---|
| | | Женщины, n=100 | Мужчины, n=100 | Женщины, n=100 | Мужчины, n=100 | | Женщины, n=100 | Мужчины, n=100 | Женщины, n=100 | Мужчины, n=100 | p | p | p | p |
| Возраст (лет) | 64.1 (±7.5) 65 (60; 69) | 65.7 (±7) 66 (61; 70) | 62.5 (±7.7) 63 (58; 68) | <0,001 | 61.5 (57.8; 66) | <0,001 | 65 (61; 69) | 67 (62; 72) | 66 (58.8; 69) | 0,074 | 0,028 | <0,001 | | |
| Женат/замужем | 197/204 (96,6%) | 47/54 (87%) | 150/150 (100%) | <0,001 | 80/80 (100%) | 0,245 | 25/26 (96,2%) | 22/28 (78,6%) | 70/70 (100%) | <0,001 | 0,102 | — | | |
| Безработный/пенсия | 317/395 (80,3%) | 173/197 (87,8%) | 144/198 (72,7%) | <0,001 | 69/100 (69%) | <0,001 | 94/99 (94,9%) | 79/98 (80,6%) | 75/98 (76,5%) | 0,602 | 0,002 | 0,266 | | |
| ИМТ (кг/м ²) | 29.2 (±4.9) 28,7 (25,7; 32,1) | 30,3 (±5,1) 30,1 (26,7; 33,3) | 28 (±4,4) 28 (25,3; 30,5) | <0,001 | 28 (25,3; 30,7) | 0,002 | 30,5 (27,1; 33,3) | 29,9 (26,6; 33) | 27,9 (24,9; 29,3) | <0,001 | 0,341 | 0,217 | | |
| ППТ (м ²) | 1,8 (±0,2) 1,8 (1,7; 1,9) | 1,7 (±0,2) 1,7 (1,6; 1,9) | 1,9 (±0,2) 1,9 (1,8; 2) | <0,001 | 1,9 (1,8; 2) | <0,001 | 1,7 (1,6; 1,9) | 1,7 (1,6; 1,8) | 1,9 (1,8; 2) | <0,001 | 0,334 | 0,034 | | |
| АГ | 384 (94%) | 196 (98%) | 188 (94%) | 0,041 | 95/100 (95%) | 0,721 | 97/100 (97%) | 99/100 (99%) | 93/100 (93%) | 0,065 | 0,621 | 0,767 | | |
| ИМ в анамнезе | 221 (55,3%) | 102 (51%) | 119 (59,5%) | 0,087 | 57/100 (57%) | 0,157 | 46/100 (46%) | 56/100 (56%) | 62/100 (62%) | 0,472 | 0,203 | 0,565 | | |
| Исульт в анамнезе | 57 (14,3%) | 31 (15,5%) | 26 (13%) | 0,474 | 8/100 (8%) | 0,480 | 12/100 (12%) | 19/100 (19%) | 18/100 (18%) | >0,999 | 0,241 | 0,057 | | |
| СД | 107 (26,8%) | 75 (37,5%) | 32 (16%) | <0,001 | 17/100 (17%) | <0,001 | 41/100 (41%) | 34/100 (34%) | 15/100 (15%) | 0,003 | 0,381 | 0,847 | | |
| ЗПА | 41 (10,3%) | 13 (6,5%) | 28 (14%) | 0,013 | 11/100 (11%) | 0,311 | 6/100 (6%) | 7/100 (7%) | 17/100 (17%) | 0,048 | >0,999 | 0,308 | | |
| ЧКВ в анамнезе | 75 (18,8%) | 33 (16,5%) | 42 (21%) | 0,249 | 21/100 (21%) | 0,358 | 15/100 (15%) | 18/100 (18%) | 21/100 (21%) | 0,721 | 0,704 | >0,999 | | |
| Нарушения ритма | 94 (23,5%) | 49 (24,5%) | 45 (22,5%) | 0,637 | 21/100 (21%) | 0,865 | 23/100 (23%) | 26/100 (26%) | 24/100 (24%) | 0,870 | 0,743 | 0,735 | | |
| ХБП | 98 (24,5%) | 56 (28%) | 42 (21%) | 0,104 | 17/100 (17%) | 0,168 | 26/100 (26%) | 30/100 (30%) | 25/100 (25%) | 0,527 | 0,637 | 0,224 | | |
| ХОБЛ | 36 (9%) | 8 (4%) | 28 (14%) | <0,001 | 18/100 (18%) | 0,003 | 4/100 (4%) | 4/100 (4%) | 10/100 (10%) | 0,164 | >0,999 | 0,153 | | |
| Курение в анамнезе | 117 (29,3%) | 15 (7,5%) | 102 (51%) | <0,001 | 51/100 (51%) | <0,001 | 6/100 (6%) | 9/100 (9%) | 51/100 (51%) | <0,001 | 0,593 | >0,999 | | |
| Активное курение | 79 (19,8%) | 8 (4%) | 71 (35,5%) | <0,001 | 34/100 (34%) | <0,001 | 3/100 (3%) | 5/100 (5%) | 37/100 (37%) | <0,001 | 0,721 | 0,768 | | |
| Стенокардия | | | | 0,325 | | 0,117 | | | | | 0,012 | 0,046 | | |
| — нет | 5 (1,3%) | 1 (0,5%) | 4 (2%) | | 1/100 (1%) | | — | 1/100 (1%) | 3/100 (3%) | | — | | | |
| — I ФК | 4 (1%) | 2 (1%) | 2 (1%) | | 1/100 (1%) | | 1/100 (1%) | 1/100 (1%) | 1/100 (1%) | | — | | | |
| — II ФК | 142 (35,5%) | 64 (32%) | 78 (39%) | | 35/100 (35%) | | 23/100 (23%) | 41/100 (41%) | 43/100 (43%) | | — | | | |
| — III ФК | 220 (55%) | 116 (58%) | 104 (52%) | | 53/100 (53%) | | 67/100 (67%) | 49/100 (49%) | 51/100 (51%) | | — | | | |
| — IV ФК | 29 (7,3%) | 17 (8,5%) | 12 (6%) | | 10/100 (10%) | | 9/100 (9%) | 8/100 (8%) | 2/100 (2%) | | — | | | |
| БИИМ | 4 (1%) | 1 (0,5%) | 3 (1,5%) | 0,623 | 1/100 (1%) | >0,999 | 1/100 (1%) | — | 2/100 (2%) | 0,497 | >0,999 | >0,999 | | |
| NYHA | | | | 0,205 | | 0,422 | | | | | 0,364 | 0,776 | | |
| — I ФК | 2 (0,5%) | 0 (0%) | 2 (1%) | | 2/100 (2%) | | — | — | — | | — | | | |
| — II ФК | 326 (81,5%) | 160 (80%) | 166 (83%) | | 82/100 (82%) | | 81/100 (81%) | 79/100 (79%) | 84/100 (84%) | | — | | | |
| — III ФК | 71 (17,8%) | 40 (20%) | 31 (15,5%) | | 15/100 (15%) | | 19/100 (19%) | 21/100 (21%) | 16/100 (16%) | | — | | | |
| — IV ФК | 1 (0,3%) | 0 (0%) | 1 (0,5%) | | 1/100 (1%) | | — | — | — | | — | | | |
| Гемодинамически значимое поражение БЦА | 91 (22,8%) | 40 (20%) | 51 (25,5%) | 0,19 | 22/100 (22%) | 0,197 | 14/100 (14%) | 26/100 (26%) | 29/100 (29%) | 0,752 | 0,051 | 0,330 | | |
| Euroscore II (%) | 1,2 (0,9; 1,9) | 1,5 (0,9; 2,2) | 1 (0,8; 1,5) | <0,001 | 1 (0,8; 1,3) | <0,001 | 1,3 (0,9; 2,2) | 1,6 (0,9; 2,2) | 1,1 (0,8; 1,7) | <0,001 | 0,169 | 0,128 | | |

Таблица 1. Продолжение

| Характеристика | Все пациенты, n=400 | Женщины, n=200 | Мужчины, n=200 | p | ONCAB, n=200 | | p | All Off-pumps (OPCAB, NTA, MISCAB), n=200 | | p | ONCAB vs All Off-pumps, Мужчины | | ONCAB vs All Off-pumps, Женщины |
|---|---------------------|-----------------|----------------|--------|------------------|-----------------|--------|---|-------------------|--------|---------------------------------|----------------|---------------------------------|
| | | | | | Женщины, n=100 | Мужчины, n=100 | | Женщины, n=100 | Мужчины, n=100 | | Женщины, n=100 | Мужчины, n=100 | |
| Эхокардиографические данные | | | | | | | | | | | | | |
| ФВ (%) | 55 (50; 59) | 57 (52; 60) | 54 (47; 57) | <0,001 | 57 (53; 61) | 55 (49; 58) | 0,003 | 56 (51; 60) | 52 (44; 56) | <0,001 | 0,161 | 0,012 | |
| — >50% | 292 (73%) | 160 (80%) | 132 (66%) | | | | | | | | | | |
| — 41-50% | 77 (19,3%) | 28 (14%) | 49 (24,5%) | | | | | | | | | | |
| — <40% | 31 (7,8%) | 12 (6%) | 19 (9,5%) | | | | | | | | | | |
| КДО (мл) | 92 (75; 114) | 81 (70; 101,3) | 104 (86; 127) | <0,001 | 80,5 (70; 103,2) | 107 (86; 129,2) | <0,001 | 82 (69,5; 98) | 100 (86; 125,2) | <0,001 | 0,479 | 0,544 | |
| КСО (мл) | 40 (32; 54) | 35 (28,8; 45,3) | 48 (37; 63,3) | <0,001 | 35 (28; 43,2) | 47,5 (36; 63) | <0,001 | 35 (29; 46) | 49,5 (37,8; 68,2) | <0,001 | 0,913 | 0,564 | |
| Гипертрофия ЛЖ | 349 (87,3%) | 179 (89,5%) | 170 (85%) | 0,177 | 89/100 (89%) | 87/100 (87%) | 0,828 | 90/100 (90%) | 83/100 (83%) | 0,214 | >0,999 | 0,553 | |
| АР I-II степени | 91 (22,8%) | 50 (25%) | 41 (20,5%) | 0,283 | 20/100 (20%) | 19/100 (19%) | >0,999 | 30/100 (30%) | 22/100 (22%) | 0,259 | 0,141 | 0,726 | |
| МР I-II степени | 320 (80%) | 162 (81%) | 158 (79%) | 0,617 | 80/100 (80%) | 74/100 (74%) | 0,401 | 82/100 (82%) | 84/100 (84%) | 0,851 | 0,857 | 0,118 | |
| Данные коронарографии | | | | | | | | | | | | | |
| ЛКА | 133 (33,3%) | 69 (34,5%) | 64 (32%) | 0,596 | | | | | | | | | |
| % стеноза | 0 (0; 36,3) | 0 (0; 40) | 0 (0; 30) | 0,573 | 0 (0; 36,2) | 0 (0; 30) | 0,875 | 0 (0; 40) | 0 (0; 40) | 0,551 | 0,520 | 0,812 | |
| ПНА | 398 (99,5%) | 199 (99,5%) | 199 (99,5%) | >0,999 | | | | | | | | | |
| % стеноза | 84 (70; 95) | 80 (70; 95) | 85 (70; 96,3) | 0,673 | 85 (70; 95) | 82 (70; 95) | 0,777 | 80 (70; 95) | 85 (70; 99) | 0,720 | 0,599 | 0,620 | |
| ДВ 1 | 168 (42%) | 83 (41,5%) | 85 (42,5%) | 0,839 | | | | | | | | | |
| % стеноза | 0 (0; 70) | 0 (0; 70) | 0 (0; 70) | 0,924 | 0 (0; 73,5) | 0 (0; 70) | 0,856 | 0 (0; 70) | 0 (0; 70) | 0,728 | 0,964 | 0,610 | |
| ДВ 2 | 35 (8,8%) | 20 (10%) | 15 (7,5%) | 0,376 | | | | | | | | | |
| % стеноза | 0 (0; 0) | 0 (0; 0) | 0 (0; 0) | 0,319 | 0 (0; 0) | 0 (0; 0) | 0,523 | 0 (0; 0) | 0 (0; 0) | 0,447 | 0,378 | 0,407 | |
| МВ | 89 (22,3%) | 34 (17%) | 55 (27,5%) | 0,012 | | | | | | | | | |
| % стеноза | 0 (0; 0) | 0 (0; 0) | 0 (0; 40) | 0,03 | 0 (0; 0) | 0 (0; 52,5) | 0,159 | 0 (0; 0) | 0 (0; 0) | 0,099 | 0,249 | 0,302 | |
| ОА | 321 (80,3%) | 165 (82,5%) | 156 (78%) | 0,258 | | | | | | | | | |
| % стеноза | 70 (30; 90) | 72,5 (40; 95) | 60 (30; 80) | <0,001 | 80 (50; 96,5) | 60 (30; 80) | <0,001 | 70 (30; 90) | 60 (30; 80) | 0,085 | 0,081 | 0,81 | |
| ВТК 1 | 166 (41,5%) | 81 (40,5%) | 85 (42,5%) | 0,685 | | | | | | | | | |
| % стеноза | 0 (0; 70) | 0 (0; 70) | 0 (0; 70) | 0,725 | 0 (0; 50) | 0 (0; 65) | 0,085 | 0 (0; 80) | 0 (0; 70) | 0,257 | 0,009 | 0,828 | |
| ВТК 2 | 56 (14%) | 25 (12,5%) | 31 (15,5%) | 0,387 | | | | | | | | | |
| % стеноза | 0 (0; 0) | 0 (0; 0) | 0 (0; 0) | 0,388 | 0 (0; 0) | 0 (0; 0) | 0,175 | 0 (0; 0) | 0 (0; 0) | 0,807 | 0,909 | 0,089 | |
| ПКА | 361 (90,3%) | 183 (91,5%) | 178 (89%) | 0,399 | | | | | | | | | |
| % стеноза | 80 (50; 99) | 80 (50; 99) | 80 (50; 100) | 0,279 | 80 (50; 99) | 82,5 (50; 100) | 0,550 | 80 (50; 99) | 80 (50; 100) | 0,347 | 0,578 | 0,866 | |
| ЗНА | 86 (21,5%) | 42 (21%) | 44 (22%) | 0,808 | | | | | | | | | |
| % стеноза | 0 (0; 0) | 0 (0; 0) | 0 (0; 0) | 0,898 | 0 (0; 10) | 0 (0; 0) | 0,425 | 0 (0; 0) | 0 (0; 0) | 0,307 | 0,171 | 0,678 | |
| ЛЖВ | 73 (18,3%) | 40 (20%) | 33 (16,5%) | 0,365 | | | | | | | | | |
| % стеноза | 0 (0; 0) | 0 (0; 0) | 0 (0; 0) | 0,366 | 0 (0; 0) | 0 (0; 0) | 0,978 | 0 (0; 0) | 0 (0; 0) | 0,196 | 0,965 | 0,214 | |
| Количество поражённых и стентированных КА | 5 (4; 6) | 5 (4; 6) | 5 (4; 6) | >0,999 | 5 (4; 6) | 5 (4; 6) | 0,628 | 5 (4; 6) | 5 (4; 5) | 0,605 | 0,797 | 0,496 | |

Таблица 1. Продолжение

| Характеристика | Все пациенты, n=400 | Женщины, n=200 | Мужчины, n=200 | p | ONCAB, n=200 | | p | All Off-pumps (OPCAB, NTA, MICS CAB), n=200 | | ONCAB vs All Off-pumps, Женщины | ONCAB vs All Off-pumps, Мужчины | |
|--|---------------------|----------------|----------------|--------|-------------------|----------------------|--------|---|----------------|---------------------------------|---------------------------------|--|
| | | | | | Женщины, n=100 | Мужчины, n=100 | | Женщины, n=100 | Мужчины, n=100 | | | |
| Количество гемодинамически значимо поражённых КА | 3 (2; 4) | 3 (2; 4) | 3 (2; 4) | 0,251 | 3 (2; 4) | 3 (2; 4) | 0,391 | 3 (2; 4) | 3 (2; 4) | 0,468 | 0,939 | |
| Стеноз ЛКА ≥50% | 86 (21,5%) | 45 (22,5%) | 41 (20,5%) | 0,626 | 22/100 (22%) | 19/100 (19%) | 0,726 | 23/100 (23%) | 22/100 (22%) | >0,999 | >0,999 | |
| Лабораторные данные | | | | | | | | | | | | |
| Гемоглобин (г/л) | 134 (124; 143) | 128 (122; 136) | 140 (132; 149) | <0,001 | 128 (122; 135,2) | 141,5 (128,8; 150,2) | <0,001 | 128 (122; 137,2) | 140 (133; 146) | <0,001 | 0,608 | |
| Креатинин (мкмоль/л) | 91 (76; 104) | 82 (70,2; 95) | 95 (85; 109) | <0,001 | 84 (72; 96) | 97 (87; 111,2) | <0,001 | 79 (69; 90,2) | 94 (84; 107,4) | <0,001 | 0,198 | |
| СКФ (мл/мин) | 69 (57; 81) | 63,5 (54; 78) | 71 (60,8; 86) | <0,001 | 60,5 (53,8; 74,2) | 70,5 (59; 85) | <0,001 | 67 (56; 78) | 72 (61; 86) | 0,013 | 0,114 | |
| Холестерин (ммоль/л) | 4,7 (3,7; 5,8) | 4,8 (3,9; 6,1) | 4,4 (3,7; 5,3) | 0,031 | 4,8 (3,9; 6) | 4,5 (3,7; 5,5) | 0,189 | 4,8 (3,8; 6,1) | 4,3 (3,7; 5,3) | 0,087 | 0,878 | |
| ЛНП (ммоль/л) | 2,7 (2; 3,6) | 2,8 (2; 3,7) | 2,7 (2,1; 3,5) | 0,711 | 3 (2; 3,7) | 2,7 (2,3; 3,5) | 0,972 | 2,8 (2; 3,7) | 2,6 (1,9; 3,5) | 0,670 | 0,703 | |
| Глюкоза (ммоль/л) | 5,8 (5,1; 6,9) | 6 (5,3; 7,2) | 5,5 (5; 6,6) | <0,001 | 6 (5,2; 7) | 5,5 (5; 6,7) | 0,065 | 6 (5,5; 7,5) | 5,5 (5,1; 6,4) | 0,001 | 0,504 | |
| HbA _{1c} (%) | 6,8 (5,6; 8,9) | 6,8 (5,8; 9,8) | 7 (5,5; 7,6) | 0,521 | 6,4 (4,7; 8,6) | 8,8 (8,1; 9,4) | 0,241 | 7,7 (6; 10) | 6,2 (5,3; 7,1) | 0,122 | 0,206 | |

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АР — артериальная регургитация, ББИМ — безболезненная ишемия миокарда, БЦА — брахиоцефальные артерии, ВТК — ветвь тулового края, ДВ — диагональная ветвь, ЗНА — задняя нисходящая артерия, ЗПА — заболевание периферических артерий, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарная артерия, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛЖВ — левожелудочковая ветвь, ЛКА — левая коронарная артерия, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МВ — межугловая ветвь, МР — митральная регургитация, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, ППТ — площадь поверхности тела, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, All Off-pumps — любой вид коронарного шунтирования на работающем сердце (OPCAB, NTA, MICS CAB), HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, MICS CAB — minimally invasive multiple coronary artery bypass grafting (множественное миниинвазивное коронарное шунтирование на работающем сердце), NTA — по-touch-aorta (техника, исключающая манипуляции с аортой), NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца, ONCAB — on-pump coronary artery bypass grafting (коронарное шунтирование с искусственным кровообращением), OPCAB — off-pump coronary artery bypass grafting (коронарное шунтирование на работающем сердце).

Таблица 2

Половой состав страт операций

| Пол | ONCAB, n=200 | NTA, n=61 | MICS CAB, n=15 |
|---------|---------------|---------------|----------------|
| Женщины | 100/200 (50%) | 8/61 (13,1%) | 2/15 (13,3%) |
| Мужчины | 100/200 (50%) | 53/61 (86,9%) | 13/15 (86,7%) |

Сокращения: MICS CAB — minimally invasive multiple coronary artery bypass grafting (множественное миниинвазивное коронарное шунтирование на работающем сердце), NTA — по-touch-aorta (техника, исключающая манипуляции с аортой), ONCAB — on-pump coronary artery bypass grafting (коронарное шунтирование с искусственным кровообращением), OPCAB — off-pump coronary artery bypass grafting (коронарное шунтирование на работающем сердце).

Таблица 3

Интраоперационные характеристики в зависимости от пола и типа операции (ONCAB/All Off-pumps)

| Характеристика | Все пациенты, n=400 | ONCAB, n=200 | | All Off-pumps (OPCAB, NTA, MICSCAB), n=200 | | ONCAB vs All Off-pumps, Мужчины | | ONCAB vs All Off-pumps, Женщины | |
|--|---------------------|----------------|----------------|--|----------------|---------------------------------|----------------|---------------------------------|--------|
| | | Женщины, n=200 | Мужчины, n=200 | Женщины, n=100 | Мужчины, n=100 | Женщины, n=100 | Мужчины, n=100 | р | р |
| Экстренная операция | 19 (4,8%) | 14 (7%) | 5 (2,5%) | 11 (11%) | 4 (4%) | 3 (3%) | 1 (1%) | 0,621 | 0,369 |
| ЛВГА | 376 (94%) | 182 (91%) | 194 (97%) | 93 (93%) | 95 (95%) | 89 (89%) | 99 (99%) | 0,003 | 0,459 |
| ПВГА | 57 (14,3%) | 10 (5%) | 47 (23,5%) | 2 (2%) | 4 (4%) | 8 (8%) | 43 (43%) | <0,001 | <0,001 |
| ЛВГА+ПВГА | 55 (13,8%) | 9 (4,5%) | 46 (23%) | 1 (1%) | 4 (4%) | 8 (8%) | 42 (42%) | <0,001 | <0,001 |
| ЛА | 31 (7,8%) | 12 (6%) | 19 (9,5%) | 8 (8%) | 14 (14%) | 4 (4%) | 5 (5%) | >0,999 | 0,373 |
| БПВ | 345 (86,3%) | 183 (91,5%) | 162 (81%) | 91 (91%) | 86 (86%) | 92 (92%) | 76 (76%) | 0,002 | >0,999 |
| МАШ | 77 (19,3%) | 18 (9%) | 59 (29,5%) | 9 (9%) | 13 (13%) | 9 (9%) | 46 (46%) | <0,001 | >0,999 |
| ТАР | 54 (13,5%) | 17 (8,5%) | 37 (18,5%) | 9 (9%) | 13 (13%) | 8 (8%) | 24 (24%) | 0,002 | >0,999 |
| Секвенциальное шунтирование | 105 (26,3%) | 55 (27,5%) | 50 (25%) | 29 (29%) | 26 (26%) | 26 (26%) | 24 (24%) | 0,744 | 0,752 |
| Композитное шунтирование | 64 (16%) | 10 (5%) | 54 (27%) | 1 (1%) | 3 (3%) | 9 (9%) | 51 (51%) | <0,001 | 0,018 |
| Устройство для проксимального анастомоза | 16 (4%) | 7 (3,5%) | 9 (4,5%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 7 (7%) | 9 (9%) | 0,602 | >0,999 |
| Количество дистальных анастомозов | 3 (2; 3) | 3 (2; 3) | 3 (2; 3) | 3 (2; 3) | 3 (2; 3) | 3 (2; 3) | 2 (2; 3) | 0,031 | 0,544 |
| 2 | 185 (46,3%) | 90 (45%) | 95 (47,5%) | 44 (44%) | 33 (33%) | 46 (46%) | 62 (62%) | | |
| 3 | 148 (37%) | 73 (36,5%) | 75 (37,5%) | 35 (35%) | 49 (49%) | 38 (38%) | 26 (26%) | | |
| 4 | 56 (14,4%) | 31 (15,5%) | 25 (12,5%) | 17 (17%) | 13 (13%) | 14 (14%) | 12 (12%) | | |
| 5 | 10 (2,5%) | 6 (3%) | 4 (2%) | 4 (4%) | 4 (4%) | 2 (2%) | 0 (0%) | | |
| 6 | 1 (0,3%) | 0 (0%) | 1 (0,5%) | 0 (0%) | 1 (1%) | 0 (0%) | 0 (0%) | | |
| Длительность операции (мин) | 160 (140; 185) | 160 (140; 185) | 160 (140; 195) | 150 (135; 175) | 150 (130; 175) | 165 (145; 191) | 185 (155; 225) | 0,002 | 0,011 |
| Длительность ИК (мин) | 54 (45; 63) | 54 (44; 65) | 53 (47; 62) | 54 (44; 65,3) | 53 (47; 62) | — | — | — | — |
| Длительность зажима на аорте (мин) | 28 (23; 35) | 28,5 (22; 36) | 27,5 (23; 34) | 28,5 (22; 36) | 27,5 (23; 34) | — | — | — | — |

Сокращения: БПВ — большая подкожная вена, ИК — искусственное кровообращение, ЛА — лучевая артерия, ЛВГА — левая внутренняя грудная артерия, МАШ — мультиартериальное шунтирование, ПВГА — правая внутренняя грудная артерия, ТАР — тотальная артериальная ревааскуляризация, All Off-pumps — любой вид коронарного шунтирования на работающем сердце (OPCAB, NTA, MICSCAB), MICSCAB — minimally invasive multiple coronary artery bypass grafting (множественное минимальное шунтирование на работающем сердце), NTA — no-touch-aorta (техника, исключающая манипуляции с аортой), ONCAB — on-pump coronary artery bypass grafting (коронарное шунтирование с искусственным кровообращением), OPCAB — off-pump coronary artery bypass grafting (коронарное шунтирование на работающем сердце).

Таблица 4

Характеристика раннего послеоперационного периода в зависимости от пола и типа операции (ONCAB/All Off-pumps)

| Характеристика | Когорта в целом | | После PSM | | ONCAB, n=200 | | All Off-pumps (OPCAB, NTA, MICS/CAB), n=200 | | ONCAB vs All Off-pumps, Женщины | | ONCAB vs All Off-pumps, Мужчины | |
|---------------------------------------|-----------------|-------------|-------------|-------------|--------------|----------------|---|----------------|---------------------------------|--------|---------------------------------|--------|
| | Все пациенты | Женщины | Мужчины | Женщины | Мужчины | Женщины, n=100 | Мужчины, n=100 | Женщины, n=100 | Мужчины, n=100 | p | p | p |
| Длительность ИВЛ (мин) | 10 (9; 12) | 10 (9; 12) | 10 (8; 12) | 10 (9; 12) | 10 (8; 12) | 10 (9; 13) | 10 (8; 12) | 10 (9; 12) | 10 (8; 12,2) | 0,184 | 0,662 | 0,209 |
| Рейнтубажия | 14 (3,5%) | 7 (3,5%) | 7 (3,5%) | 3 (4,1%) | 2 (2,7%) | >0,999 | 3 (3%) | 4 (4%) | >0,999 | >0,999 | >0,999 | >0,999 |
| Длительность пребывания в ОРИТ (дней) | 1 (1; 1) | 1 (1; 1) | 1 (1; 1) | 1 (1; 1) | 1 (1; 1) | 0,284 | 1 (1; 1) | 1 (1; 1) | 0,413 | 0,487 | 0,825 | 0,922 |
| Длительность госпитализации (дней) | 14 (13; 17) | 14 (13; 17) | 14 (13; 17) | 14 (13; 18) | 14 (13; 17) | 0,655 | 14 (13; 19) | 14 (13; 17) | 0,866 | 0,535 | 0,363 | 0,168 |
| ИМ | 9 (2,3%) | 3 (1,5%) | 6 (3%) | 1 (1,4%) | 2 (2,7%) | >0,999 | 0 (0%) | 3 (3%) | 5 (5%) | 0,721 | 0,246 | 0,212 |
| Инсульт | 4 (1%) | 2 (1%) | 2 (1%) | 0 (0%) | 1 (1,4%) | >0,999 | 1 (1%) | 1 (1%) | >0,999 | >0,999 | >0,999 | >0,999 |
| Инвалидизирующий инсульт | 3 (0,8%) | 1 (0,5%) | 2 (1%) | 0 (0%) | 1 (1,4%) | >0,999 | 0 (0%) | 1 (1%) | >0,999 | >0,999 | >0,999 | >0,999 |
| Преходящий неврологический дефицит | 16 (4%) | 7 (3,5%) | 9 (4,5%) | 1 (1,4%) | 2 (2,7%) | >0,999 | 3 (3%) | 4 (4%) | >0,999 | >0,999 | >0,999 | >0,999 |
| Проведение гемотрансфузии | 136 (34%) | 84 (42%) | 52 (26%) | 29 (39,7%) | 22 (30,1%) | 0,298 | 54 (54%) | 30 (30%) | <0,001 | 0,259 | <0,001 | 0,259 |
| Количество гемотрансфузий | 0 (0; 1) | 0 (0; 2) | 0 (0; 1) | 0 (0; 2) | 0 (0; 1) | 0,121 | 1 (0; 2) | 0 (0; 1) | 0,004 | 0,171 | <0,001 | 0,123 |
| Кровотечения | 8 (2%) | 2 (1%) | 6 (3%) | 1 (1,4%) | 2 (2,7%) | >0,999 | 2 (2%) | 4 (4%) | 0,683 | 0,497 | 0,497 | 0,683 |
| Инфекционные осложнения | 38 (9,5%) | 17 (8,5%) | 21 (10,5%) | 7 (9,6%) | 4 (5,5%) | 0,347 | 11 (11%) | 9 (9%) | 0,637 | 0,138 | 0,205 | 0,489 |
| Осложнения со стороны лёгких | 25 (6,3%) | 12 (6%) | 13 (6,5%) | 5 (6,8%) | 5 (6,8%) | >0,999 | 7 (7%) | 4 (4%) | 0,352 | 0,268 | 0,552 | 0,152 |
| Острое повреждение почек | 133 (33,3%) | 73 (36,5%) | 60 (30%) | 28 (38,4%) | 19 (26%) | 0,111 | 26 (26%) | 27 (27%) | 0,873 | 0,043 | 0,002 | 0,355 |
| Осложнения со стороны ЖКТ | 4 (1%) | 2 (1%) | 2 (1%) | 1 (1,4%) | 1 (1,4%) | >0,999 | 1 (1%) | 0 (0%) | >0,999 | >0,999 | >0,999 | 0,497 |
| Впервые выявленный пароксизм ФП | 34 (8,5%) | 16 (8%) | 18 (9%) | 7 (9,6%) | 7 (9,6%) | >0,999 | 8 (8%) | 4 (4%) | 0,234 | 0,175 | >0,999 | 0,013 |
| Установка водителя ритма | 1 (0,3%) | 0 (0%) | 1 (0,5%) | 0 (0%) | 0 (0%) | >0,999 | 0 (0%) | 0 (0%) | — | >0,999 | — | >0,999 |
| Нестабильность грудины или СРИ | 32 (8%) | 20 (10%) | 12 (6%) | 9 (12,3%) | 4 (5,5%) | 0,146 | 11 (11%) | 3 (3%) | 0,027 | >0,999 | 0,637 | 0,074 |

Таблица 4. Продолжение

| Характеристика | Когорта в целом | | После PSM | | ONCAB, n=200 | | All Off-pumps (OPCAB, NTA, MISCAB), n=200 | | ONCAB vs All Off-pumps, Мужчины | | ONCAB vs All Off-pumps, Женщины | | | |
|--|-----------------|----------|-----------|--------------|--------------|----------|---|----------------|---------------------------------|--------|---------------------------------|--------|--------------|--------|
| | Все пациенты | Женщины | Мужчины | р | Женщины | Мужчины | р | Женщины, n=100 | Мужчины, n=100 | р | р | р | | |
| Раневые осложнения в местах забора кондуитов | 11 (2,8%) | 10 (5%) | 1 (0,5%) | 0,006 | 6 (8,2%) | 0 (0%) | 0,028 | 5 (5%) | 1 (1%) | 0,212 | 5 (5%) | 0 (0%) | 0,059 | >0,999 |
| Ревизия средостения по поводу кровотечения | 7 (1,8%) | 4 (2%) | 3 (1,5%) | >0,999 | 1 (1,4%) | 0 (0%) | >0,999 | 2 (2%) | 2 (2%) | >0,999 | 1 (1%) | 1 (1%) | >0,999 | >0,999 |
| Плевральная пункция | 25 (6,3%) | 14 (7%) | 11 (5,5%) | 0,535 | 5 (6,8%) | 3 (4,1%) | 0,719 | 5 (5%) | 6 (6%) | 0,756 | 9 (9%) | 5 (5%) | 0,268 | 0,756 |
| МАССЕ | 12 (3%) | 5 (2,5%) | 7 (3,5%) | 0,558 | 2 (2,7%) | 3 (4,1%) | >0,999 | 2 (2%) | 1 (1%) | >0,999 | 3 (3%) | 6 (6%) | 0,498 | >0,999 |
| Смерть в стационаре | 5 (1,3%) | 2 (1%) | 3 (1,5%) | >0,999 | 1 (1,4%) | 0 (0%) | >0,999 | 0 (0%) | 1 (1%) | >0,999 | 2 (2%) | 2 (2%) | >0,999 | >0,999 |
| Гибридная реваскуляризация | 1 (0,3%) | 0 (0%) | 1 (0,5%) | >0,999 | 0 (0%) | 1 (1,4%) | >0,999 | 0 (0%) | 0 (0%) | — | 0 (0%) | 1 (1%) | >0,999 | >0,999 |

Сокращения: ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких; ИМ — инфаркт миокарда; ОРМТ — отделении реанимации и интенсивной терапии; СРП — стерильная раневая инфекция; ФП — фибрилляция предсердий; All Off-pumps — любой вид коронарного шунтирования на работающем сердце (OPCAB, NTA, MISCAB); МАССЕ — major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (комбинированный исход неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий); MISCAB — minimally invasive multiple coronary artery bypass grafting (множественное миниинвазивное коронарное шунтирование на работающем сердце); NTA — no-touch-aorta (техника, исключающая манипуляции с аортой); ONCAB — on-pump coronary artery bypass grafting (коронарное шунтирование с искусственным кровообращением); OPCAB — off-pump coronary artery bypass grafting (коронарное шунтирование на работающем сердце); PSM — propensity score matching (псевдорандомизация).

Таблица 5
Результаты коронарошунтографии в исследуемой когорте, после псевдорандомизации, в зависимости от пола и типа операции (ONCAB/All Off-rimpr)

| Характеристика | Когорта в целом | | После PSM | | ONCAB, n=200 | | All Off-rimpr (OPCAB, NTA, MICSCAB), n=200 | | ONCAB vs All Off-rimpr, Мужчины | | ONCAB vs All Off-rimpr, Женщины | |
|------------------|-----------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--|----------------|---------------------------------|--------|---------------------------------|--------|
| | Все пациенты | Женщины | Мужчины | р | Женщины | Мужчины | р | Женщины, n=100 | Мужчины, n=100 | р | р | р |
| КШГ | 81 (20,3%) | 46 (23%) | 35 (17,5%) | 0,213 | 16 (21,9%) | 15 (20,5%) | >0,999 | 19/100 (19%) | 17/100 (17%) | 0,854 | 0,239 | >0,999 |
| Любая окклюзия | 20/81 (24,7%) | 13/46 (28,3%) | 7/35 (20%) | 0,445 | 3/16 (18,8%) | 4/15 (26,7%) | 0,685 | 9/19 (47,4%) | 5/17 (29,4%) | 0,322 | 0,022 | 0,228 |
| Окклюзия ЛВГА | 7/81 (8,6%) | 3/46 (6,5%) | 4/35 (11,4%) | 0,458 | 0/16 (0%) | 3/15 (20%) | 0,101 | 2/19 (10,5%) | 2/17 (11,8%) | >0,999 | 0,561 | >0,999 |
| Окклюзия ПВГА | 2/81 (2,5%) | 1/46 (2,2%) | 1/35 (2,9%) | >0,999 | 1/16 (6,2%) | 0/15 (0%) | >0,999 | 1/19 (5,3%) | 1/17 (5,9%) | >0,999 | 0,413 | 0,486 |
| Окклюзия ЛА | 0/81 (0%) | 0/46 (0%) | 0/35 (0%) | — | 0/16 (0%) | 0/15 (0%) | — | 0/19 (0%) | 0/17 (0%) | — | — | — |
| Окклюзия БПВ | 14/81 (17,3%) | 12/46 (26,1%) | 2/35 (5,7%) | 0,019 | 3/16 (18,8%) | 1/15 (6,7%) | 0,6 | 8/19 (42,1%) | 2/17 (11,8%) | 0,065 | 0,049 | 0,229 |
| Стеноз >50% ЛВГА | 3/81 (3,7%) | 2/46 (4,3%) | 1/35 (2,9%) | >0,999 | 0/16 (0%) | 1/15 (6,7%) | 0,484 | 1/19 (5,3%) | 1/17 (5,9%) | >0,999 | >0,999 | 0,486 |
| Стеноз >50% ПВГА | 0/81 (0%) | 0/46 (0%) | 0/35 (0%) | — | 0/16 (0%) | 0/15 (0%) | — | 0/19 (0%) | 0/17 (0%) | — | — | — |
| Стеноз >50% ЛА | 1/81 (1,2%) | 0/46 (0%) | 1/35 (2,9%) | 0,432 | 0/16 (0%) | 1/15 (6,7%) | 0,484 | 0/19 (0%) | 1/17 (5,9%) | 0,472 | — | 0,486 |
| Стеноз >50% БПВ | 7/81 (8,6%) | 3/46 (6,5%) | 4/35 (11,4%) | 0,458 | 1/16 (6,2%) | 4/15 (26,7%) | 0,172 | 1/19 (5,3%) | 3/18 (16,7%) | >0,999 | >0,999 | 0,603 |

Сокращения: БПВ — большая подкожная вена, КШГ — коронарошунтография, ЛА — лучевая артерия, ЛВГА — левая внутренняя грудная артерия, ПВГА — правая внутренняя грудная артерия, All Off-rimpr — любой вид коронарного шунтирования на работающем сердце (OPCAB, NTA, MICSCAB), MICSCAB — minimally invasive multiple coronary artery bypass grafting (множественное миниинвазивное коронарное шунтирование на работающем сердце), NTA — no-touch-aorta (техника, исключающая манипуляции с аортой), ONCAB — on-pump coronary artery bypass grafting (коронарное шунтирование с искусственным кровообращением), OPCAB — off-pump coronary artery bypass grafting (коронарное шунтирование на работающем сердце), PSM — propensity score matching (псевдорандомизация).

Таблица 6

Длительность наблюдения после операции, применение ОМТ, достижение целевого уровня ЛНП и сохранение жалоб в исследуемой когорте и после псевдорандомизации

| Характеристика | Когорта в целом | | После PSM | | p |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|---------------|-------|
| | Все пациенты | Женщины | Мужчины | Женщины | |
| Длительность наблюдения (мес.) | 50 (30; 72) | 54,5 (33; 75,8) | 46 (22; 71) | 49 (31; 71,3) | 0,009 |
| Применение ОМТ | 70,6% (223/316) | 71,4% (125/175) | 69,5% (98/141) | 76,2% (48/63) | 0,709 |
| Достижение целевого уровня ЛНП | 8,8% (30/339) | 6,8% (12/177) | 11,1% (18/162) | 6,3% (4/64) | 0,161 |
| Кардио жалобы | 52,8% (199/377) | 59,7% (117/196) | 45,3% (82/181) | 64,3% (45/70) | 0,005 |

Сокращения: ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, PSM — propensity score matching (псевдорандомизация).

Таблица 7

Неблагоприятные события в отдалённом периоде в исследуемой когорте и после псевдорандомизации

| Исход | Когорта в целом | | После PSM | | p |
|----------------------------|-----------------|----------------|---------------|---------------|-------|
| | Женщины | Мужчины | Женщины | Мужчины | |
| МАССЕ | 42/198 (21,2%) | 32/197 (16,2%) | 17/72 (23,6%) | 16/73 (21,9%) | 0,989 |
| Инфаркт миокарда | 8/198 (4%) | 1/197 (0,5%) | 5/72 (6,9%) | — | 0,032 |
| Инсульт | 18/198 (9,1%) | 12/197 (6,1%) | 6/72 (8,3%) | 4/73 (5,5%) | 0,807 |
| Реваскуляризация | 14/198 (7,1%) | 3/197 (1,5%) | 6/72 (8,3%) | 3/73 (4,1%) | 0,347 |
| Смерть | 22/198 (11,1%) | 20/197 (10,2%) | 10/72 (13,9%) | 10/73 (13,7%) | 0,872 |
| Сердечно-сосудистая смерть | 13/198 (6,6%) | 9/196 (4,6%) | 8/72 (11,1%) | 3/73 (4,1%) | 0,168 |

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, HR — hazard ratio (отношение рисков), МАССЕ — major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (комбинированный исход неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий), PSM — propensity score matching (псевдорандомизация).

Таблица 8
Анализ риска развития неблагоприятных событий в отдалённом периоде в зависимости от типа операции (ONCAB/All Off-pumps) и пола

| Исход | Период (мес.) | ONCAB | | All Off-pumps | | ONCAB | | All Off-pumps | |
|------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|-------------------|------------------|
| | | Риск [95% ДИ] | Женщины | Риск [95% ДИ] | Женщины | Риск [95% ДИ] | Мужчины | Риск [95% ДИ] | Мужчины |
| МАССЕ | 12 | 5,1 [2; 8,1] | 5,1 [0,6; 9,3] | 3,7 [1; 6,3] | 5,1 [0,6; 9,3] | 5,1 [0,6; 9,3] | 5,1 [0,6; 9,3] | 2 [0; 4,8] | 5,4 [0,7; 9,9] |
| | 24 | 7,2 [3,5; 10,8] | 7,2 [1,9; 12,3] | 9,2 [4,8; 13,4] | 7,2 [1,9; 12,3] | 7,2 [1,9; 12,2] | 7,2 [1,9; 12,2] | 8,4 [2,7; 13,9] | 9,6 [2,9; 15,9] |
| | 36 | 10,7 [6,1; 15] | 11,9 [5; 18,2] | 15,7 [9,7; 21,2] | 11,9 [5; 18,2] | 9,5 [3,4; 15,3] | 9,5 [3,4; 15,3] | 16 [7,9; 23,4] | 14,7 [6; 22,5] |
| | 48 | 12,7 [7,6; 17,4] | 13,2 [5,9; 19,9] | 17,8 [11,2; 23,9] | 13,2 [5,9; 19,9] | 12,2 [5,1; 18,8] | 12,2 [5,1; 18,8] | 19,5 [10,1; 27,8] | 14,7 [6; 22,5] |
| | 60 | 18,4 [12,2; 24,2] | 18,5 [9,8; 26,4] | 25,5 [16,3; 33,6] | 18,5 [9,8; 26,4] | 18,5 [9,3; 26,8] | 18,5 [9,3; 26,8] | 26,8 [14,6; 37,3] | 22,9 [8,5; 35,1] |
| | 72 | 20,2 [13,6; 26,3] | 21,9 [12,2; 30,6] | 39,3 [17,8; 55,2] | 21,9 [12,2; 30,6] | 18,5 [9,3; 26,8] | 18,5 [9,3; 26,8] | 35 [18,5; 48,2] | 48,6 [0; 77,3] |
| | 12 | 0,5 [0; 1,5] | 0 [0; 0] | 2,6 [0,3; 4,9] | 0 [0; 0] | 1 [0; 3] | 1 [0; 3] | 1 [0; 3] | 4,4 [0,1; 8,4] |
| | 24 | 1,6 [0; 3,3] | 1,1 [0; 3,2] | 5,1 [1,8; 8,2] | 1,1 [0; 3,2] | 2,1 [0; 4,9] | 2,1 [0; 4,9] | 3,2 [0; 6,6] | 7 [1,4; 12,3] |
| | 36 | 3,9 [1; 6,6] | 4,5 [0,1; 8,8] | 9,7 [4,8; 14,3] | 4,5 [0,1; 8,8] | 3,3 [0; 6,8] | 3,3 [0; 6,8] | 8,8 [2,2; 14,9] | 10,4 [3,1; 17,2] |
| | 48 | 6,5 [2,7; 10,1] | 8,3 [2,2; 14] | 11,8 [6,1; 17,2] | 8,3 [2,2; 14] | 4,7 [0; 9,1] | 4,7 [0; 9,1] | 12,4 [4,2; 19,9] | 10,4 [3,1; 17,2] |
| 60 | 9,4 [4,7; 13,8] | 16,9 [8,9; 24,2] | 16,9 [8,9; 24,2] | 8,3 [2,2; 14] | 10,9 [3,3; 17,8] | 10,9 [3,3; 17,8] | 15,2 [5,4; 24] | 19,1 [4,8; 31,2] | |
| 72 | 10,2 [5,3; 14,9] | 28,4 [7,5; 44,6] | 28,4 [7,5; 44,6] | 9,9 [3,1; 16,3] | 10,9 [3,3; 17,8] | 10,9 [3,3; 17,8] | 19,3 [6,6; 30,2] | 46,1 [0; 76,2] | |
| Инфаркт миокарда | 12 | 0,5 [0; 1,5] | 0 [0; 0] | 0 [0; 0] | 0 [0; 0] | 1 [0; 3] | 1 [0; 3] | 0 [0; 0] | 0 [0; 0] |
| | 24 | 1,1 [0; 2,5] | 1,1 [0; 3,2] | 2 [0; 4,3] | 1,1 [0; 3,2] | 1 [0; 3] | 1 [0; 3] | 3,3 [0; 6,9] | 0 [0; 0] |
| | 36 | 1,1 [0; 2,5] | 1,1 [0; 3,2] | 2 [0; 4,3] | 1,1 [0; 3,2] | 1 [0; 3] | 1 [0; 3] | 3,3 [0; 6,9] | 0 [0; 0] |
| | 48 | 1,1 [0; 2,5] | 1,1 [0; 3,2] | 2 [0; 4,3] | 1,1 [0; 3,2] | 1 [0; 3] | 1 [0; 3] | 3,3 [0; 6,9] | 0 [0; 0] |
| | 60 | 1,1 [0; 2,5] | 1,1 [0; 3,2] | 3,8 [0; 7,8] | 1,1 [0; 3,2] | 1 [0; 3] | 1 [0; 3] | 6,1 [0; 12,3] | 0 [0; 0] |
| | 72 | 3 [0; 6] | 4,8 [0; 10,1] | 7,2 [0; 14,6] | 4,8 [0; 10,1] | 1 [0; 3] | 1 [0; 3] | 11,3 [0; 22,2] | 0 [0; 0] |
| | 12 | 2,5 [0,3; 4,7] | 2 [0; 4,8] | 2,1 [0; 4,1] | 2 [0; 4,8] | 3,1 [0; 6,4] | 3,1 [0; 6,4] | 1 [0; 3] | 3,2 [0; 6,7] |
| | 24 | 3,1 [0,6; 5,5] | 2 [0; 4,8] | 3,9 [1; 6,8] | 2 [0; 4,8] | 4,2 [0,1; 8,1] | 4,2 [0,1; 8,1] | 2 [0; 4,8] | 6,4 [0,7; 11,9] |
| | 36 | 4,8 [1,7; 7,9] | 4,4 [0,1; 8,5] | 7,8 [3,4; 12,1] | 4,4 [0,1; 8,5] | 5,3 [0,7; 9,7] | 5,3 [0,7; 9,7] | 8,7 [2,2; 14,7] | 6,4 [0,7; 11,9] |
| | 48 | 4,8 [1,7; 7,9] | 4,4 [0,1; 8,5] | 7,8 [3,4; 12,1] | 4,4 [0,1; 8,5] | 5,3 [0,7; 9,7] | 5,3 [0,7; 9,7] | 8,7 [2,2; 14,7] | 6,4 [0,7; 11,9] |
| 60 | 7,2 [3,1; 11,1] | 8,7 [2,2; 14,7] | 7,8 [3,4; 12,1] | 8,7 [2,2; 14,7] | 5,3 [0,7; 9,7] | 5,3 [0,7; 9,7] | 8,7 [2,2; 14,7] | 6,4 [0,7; 11,9] | |
| 72 | 7,2 [3,1; 11,1] | 8,7 [2,2; 14,7] | 7,8 [3,4; 12,1] | 8,7 [2,2; 14,7] | 5,3 [0,7; 9,7] | 5,3 [0,7; 9,7] | 8,7 [2,2; 14,7] | 6,4 [0,7; 11,9] | |
| Реваскуляризация | 12 | 1,5 [0; 3,2] | 3 [0; 6,3] | 0 [0; 0] | 3 [0; 6,3] | 0 [0; 0] | 0 [0; 0] | 0 [0; 0] | 0 [0; 0] |
| | 24 | 2,1 [0; 4] | 4,1 [0,1; 7,9] | 2 [0; 4,2] | 4,1 [0,1; 7,9] | 0 [0; 0] | 0 [0; 0] | 3,3 [0; 6,8] | 0 [0; 0] |
| | 36 | 2,6 [0,3; 4,9] | 5,3 [0,6; 9,7] | 3,4 [0,4; 6,4] | 5,3 [0,6; 9,7] | 0 [0; 0] | 0 [0; 0] | 4,5 [0,1; 8,6] | 1,8 [0; 5,3] |
| | 48 | 3,3 [0,7; 5,9] | 5,3 [0,6; 9,7] | 3,4 [0,4; 6,4] | 5,3 [0,6; 9,7] | 1,3 [0; 3,7] | 1,3 [0; 3,7] | 4,5 [0,1; 8,6] | 1,8 [0; 5,3] |
| | 60 | 4 [1; 6,9] | 6,7 [1,3; 11,8] | 6,8 [1,2; 12] | 6,7 [1,3; 11,8] | 1,3 [0; 3,7] | 1,3 [0; 3,7] | 9,7 [1,2; 17,4] | 1,8 [0; 5,3] |
| | 72 | 5 [1,4; 8,4] | 8,5 [2,1; 14,6] | 10,2 [1,4; 18,2] | 8,5 [2,1; 14,6] | 1,3 [0; 3,7] | 1,3 [0; 3,7] | 15 [1,3; 26,8] | 1,8 [0; 5,3] |

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, All Off-pumps — любой вид коронарного шунтирования на работающем сердце (OPCAB, NTA, MIOCSAB), MASSE — major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (комбинированный исход неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий), ONCAB — on-pump coronary artery bypass grafting (коронарное шунтирование с искусственным кровообращением).

Таблица 9
Неблагоприятные события в отдалённом периоде в зависимости от пола и типа операции (ONCAB/All Off-pumps)

| Исход | Женщины | | Мужчины | |
|----------------------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| | ONCAB | All Off-pumps | ONCAB | All Off-pumps |
| МАССЕ | 21/100 (21%) | 21/98 (21,4%) | 18/99 (18,2%) | 14/98 (14,3%) |
| Инфаркт миокарда | 3/100 (3%) | 5/98 (5,1%) | 1/99 (1%) | — |
| Инсульт | 11/100 (11%) | 7/98 (7,1%) | 7/99 (7,1%) | 5/98 (5,1%) |
| Реваскуляризация | 7/100 (7%) | 7/98 (7,1%) | 2/99 (2%) | 1/98 (1%) |
| Смерть | 11/100 (11%) | 11/98 (11,2%) | 9/99 (9,1%) | 11/98 (11,2%) |
| Сердечно-сосудистая смерть | 8/100 (8%) | 5/98 (5,1%) | 3/99 (3%) | 6/98 (6,1%) |

Риск [95% ДИ], p

МАССЕ HR=1,56 [95% ДИ: 0,82; 2,95], p=0,177

Инфаркт миокарда HR=3,75 [95% ДИ: 0,78; 18,1], p=0,1

Инсульт HR=1,16 [95% ДИ: 0,41; 3,31], p=0,776

Реваскуляризация HR=1,39 [95% ДИ: 0,47; 4,15], p=0,55

Смерть HR=1,76 [95% ДИ: 0,72; 4,28], p=0,216

Сердечно-сосудистая смерть HR=1,25 [95% ДИ: 0,37; 4,18], p=0,718

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, All Off-pumps — любой вид коронарного шунтирования на работающем сердце (ORCAB, NTA, MICSCAB), HR — hazard ratio (отношение рисков), МАССЕ — major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (комбинированный исход неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий), ONCAB — on-pump coronary artery bypass grafting (коронарное шунтирование с искусственным кровообращением).

Таблица 10
Неблагоприятные события в отдалённом периоде у женщин и мужчин в стратах операций ONCAB, ORCAB, NTA, MICSCAB

| Исход | ONCAB | | ORCAB | | NTA | | MICSCAB | |
|----------------------------|--------------|---------------|---------------|--------------|-------------|-------------|------------|--------------|
| | Ж | М | Ж | М | Ж | М | Ж | М |
| МАССЕ | 21/100 (21%) | 18/99 (18,2%) | 18/89 (20,2%) | 9/34 (26,5%) | 1/7 (14,3%) | 3/51 (5,9%) | 2/2 (100%) | 2/13 (15,4%) |
| Инфаркт миокарда | 3/100 (3%) | 1/99 (1%) | 4/89 (4,5%) | — | — | — | 1/2 (50%) | — |
| Инсульт | 1/100 (1%) | 7/99 (7,1%) | 6/89 (6,7%) | 2/34 (5,9%) | — | 3/51 (5,9%) | 1/2 (50%) | — |
| Реваскуляризация | 7/100 (7%) | 2/99 (2%) | 7/89 (7,9%) | — | — | — | — | 1/13 (7,7%) |
| Смерть | 11/100 (11%) | 9/99 (9,1%) | 9/89 (10,1%) | 8/34 (23,5%) | 1/7 (14,3%) | 2/51 (3,9%) | 1/2 (50%) | 1/13 (7,7%) |
| Сердечно-сосудистая смерть | 8/100 (8%) | 3/99 (3%) | 4/89 (4,5%) | 4/34 (11,8%) | — | 2/51 (3,9%) | 1/2 (50%) | — |

Риск [95% ДИ], p

МАССЕ HR=1,1 [95% ДИ: 0,59; 2,07], p=0,759

Инфаркт миокарда HR=2,85 [95% ДИ: 0,3; 27,39], p=0,365

Инсульт HR=1,34 [95% ДИ: 0,51; 3,52], p=0,555

Реваскуляризация HR=3,47 [95% ДИ: 0,72; 16,72], p=0,121

Смерть HR=1,13 [95% ДИ: 0,47; 2,74], p=0,779

Сердечно-сосудистая смерть HR=2,4 [95% ДИ: 0,63; 9,04], p=0,197

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, HR — hazard ratio (отношение рисков), МАССЕ — major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (комбинированный исход неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий), MICSCAB — minimally invasive multiple coronary artery bypass grafting (многоэтапное миниинвазивное коронарное шунтирование на работающем сердце), NTA — no-touch-aorta (техника, исключающая манипуляции с аортой), ONCAB — on-pump coronary artery bypass grafting (коронарное шунтирование с искусственным кровообращением), ORCAB — off-pump coronary artery bypass grafting (коронарное шунтирование на работающем сердце).

Таблица 11

Результаты анализа прогностических факторов развития МАССЕ и смерти в отдалённом послеоперационном периоде

| Предиктор | МАССЕ | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--------------|------------|----------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|-------------|-------------|--------------|--------------|----------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | Все пациенты | | | | Женщины | | | | Мужчины | | | | Смерть | | | | | | |
| | HR | 95% ДИ | p | 95% ДИ | HR | 95% ДИ | p | 95% ДИ | HR | 95% ДИ | p | 95% ДИ | HR | 95% ДИ | p | 95% ДИ | | | |
| Женат/замужем | 0,13 | 0,05; 0,32 | < 0,001 | 0,07; 0,54 | 0,19 | 0,07; 0,54 | 0,002 | — | — | — | 0,18 | 0,07; 0,52 | < 0,001 | 0,01 | 0,01; 0,96 | 0,042 | — | — | |
| Безработный/пенсия | 1,18 | 0,65; 2,15 | 0,586 | 0,42; 3,3 | 1,17 | 0,42; 3,3 | 0,763 | 0,52; 2,43 | 0,766 | 0,85; 6,68 | 0,101 | 0,85; 3,72 | 0,128 | 1,32 | 0,49; 3,59 | 0,582 | 2,56 | 0,75; 8,74 | 0,134 |
| Возраст >70 лет | 1,45 | 0,81; 2,6 | 0,214 | 0,36 | 0,67; 2,77 | 0,399 | 0,53; 4,4 | 0,436 | 0,419 | 0,85; 3,72 | 0,128 | 0,95; 3,3 | 0,073 | 2,11 | 0,91; 4,88 | 0,082 | 1,60 | 0,94; 8,69 | 0,064 |
| СД | 1,39 | 0,85; 2,27 | 0,184 | 1,32 | 0,72; 2,44 | 0,370 | 0,49; 3,52 | 0,419 | 1,77 | 0,95; 3,3 | 0,073 | 0,8; 2,83 | 0,206 | 2,21 | 0,9; 5,42 | 0,084 | 0,95 | 0,39; 2,33 | 0,916 |
| ИМ в анамнезе | 1,25 | 0,78; 1,99 | 0,349 | 1,56 | 0,84; 2,89 | 0,158 | 0,47; 1,94 | 0,904 | 1,50 | 0,8; 2,83 | 0,206 | 0,55; 3,13 | 0,534 | 0,64 | 0,15; 2,76 | 0,554 | 2,52 | 0,83; 7,64 | 0,103 |
| Инсульт в анамнезе | 1,01 | 0,5; 2,03 | 0,974 | 0,82 | 0,32; 2,09 | 0,677 | 0,46; 3,78 | 0,611 | 1,32 | 0,99; 1,47 | 0,062 | 0,99; 1,51 | 0,062 | 1,26 | 0,95; 1,67 | 0,105 | 1,19 | 0,85; 1,66 | 0,309 |
| Увеличение количества гемодинамически значимо поражённых КА на каждую единицу | 1,17 | 1; 1,37 | 0,05 | 0,99; 1,47 | 0,062 | 1,11 | 0,85; 1,44 | 0,455 | 1,22 | 0,99; 1,51 | 0,062 | 0,99; 1,51 | 0,062 | 1,26 | 0,95; 1,67 | 0,105 | 1,19 | 0,85; 1,66 | 0,309 |
| ЧКВ в анамнезе | 0,69 | 0,34; 1,39 | 0,297 | 0,73 | 0,29; 1,87 | 0,513 | 0,22; 1,79 | 0,386 | 0,39 | 0,12; 1,25 | 0,114 | 0,27 | 0,04; 1,98 | 0,197 | 0,47 | 0,11; 2,03 | 0,313 | | |
| ФВ <40% | 2,13 | 1,06; 4,28 | 0,034 | 1,8 | 0,55; 5,83 | 0,328 | 1,02; 6,05 | 0,044 | 3,05 | 1,35; 6,88 | 0,007 | 2,03 | 0,47; 8,72 | 0,339 | 3,76 | 1,36; 10,36 | 0,011 | | |
| СКФ <60 мл/мин | 0,84 | 0,51; 1,39 | 0,5 | 0,82 | 0,44; 1,55 | 0,548 | 0,31; 1,85 | 0,549 | 1,13 | 0,6; 2,13 | 0,704 | 1,36 | 0,59; 3,16 | 0,469 | 0,83 | 0,28; 2,5 | 0,746 | | |
| ИМТ >30 кг/м ² | 0,96 | 0,61; 1,53 | 0,876 | 0,88 | 0,48; 1,61 | 0,677 | 0,49; 2,2 | 0,919 | 1,10 | 0,6; 2,03 | 0,751 | 1,03 | 0,45; 2,37 | 0,950 | 1,27 | 0,5; 3,17 | 0,615 | | |
| НУНА III-IV ФК | 1,40 | 0,82; 2,39 | 0,212 | 1,22 | 0,6; 2,49 | 0,580 | 0,73; 3,64 | 0,236 | 1,40 | 0,69; 2,86 | 0,363 | 0,88 | 0,3; 2,61 | 0,822 | 2,11 | 0,81; 5,5 | 0,127 | | |
| Стенокардия III-IV ФК | 0,99 | 0,61; 1,59 | 0,958 | 0,88 | 0,46; 1,69 | 0,709 | 0,53; 2,24 | 0,808 | 0,76 | 0,41; 1,42 | 0,393 | 0,60 | 0,26; 1,41 | 0,240 | 1,00 | 0,41; 2,45 | >0,999 | | |
| Экстренная операция | 0,41 | 0,1; 1,67 | 0,213 | 0,23 | 0,03; 1,66 | 0,144 | 0,16; 8,47 | 0,891 | 0,78 | 0,19; 3,22 | 0,728 | 0,47 | 0,06; 3,51 | 0,460 | 1,77 | 0,24; 13,32 | 0,577 | | |
| Стеноз ЛКА >50% | 1,06 | 0,6; 1,87 | 0,839 | 0,98 | 0,45; 2,12 | 0,961 | 0,5; 2,7 | 0,721 | 1,30 | 0,64; 2,66 | 0,464 | 1,25 | 0,46; 3,4 | 0,660 | 1,38 | 0,5; 3,8 | 0,534 | | |
| Увеличение количества дистальных анастомозов | 0,92 | 0,69; 1,22 | 0,559 | 1,06 | 0,75; 1,51 | 0,739 | 0,71 | 0,43; 1,18 | 0,77 | 0,52; 1,14 | 0,192 | 0,95 | 0,58; 1,55 | 0,836 | 0,55 | 0,28; 1,1 | 0,090 | | |
| МАШ | 0,45 | 0,18; 1,12 | 0,086 | 0,97 | 0,3; 3,13 | 0,955 | 0,06; 1 | 0,049 | 0,35 | 0,08; 1,46 | 0,149 | 0,67 | 0,09; 4,97 | 0,692 | 0,21 | 0,03; 1,6 | 0,132 | | |
| Секвенциальные графты | 0,88 | 0,52; 1,5 | 0,647 | 0,91 | 0,46; 1,81 | 0,787 | 0,83 | 0,36; 1,93 | 0,672 | 0,53 | 0,23; 1,19 | 0,122 | 0,40 | 0,12; 1,34 | 0,138 | 0,71 | 0,24; 2,12 | 0,535 | |
| Композитные графты | 0,89 | 0,41; 1,95 | 0,776 | 2,79 | 0,99; 7,87 | 0,052 | 0,43 | 0,13; 1,43 | 0,171 | 1,32 | 0,51; 3,38 | 0,567 | 5,03 | 1,47; 17,16 | 0,010 | 0,53 | 0,12; 2,3 | 0,393 | |
| Off-pump | 1,54 | 0,95; 2,49 | 0,082 | 1,56 | 0,82; 2,95 | 0,177 | 1,43 | 0,68; 3 | 0,349 | 2,17 | 1,14; 4,14 | 0,018 | 1,76 | 0,72; 4,28 | 0,216 | 2,61 | 1,02; 6,67 | 0,045 | |
| NTA | 0,70 | 0,25; 1,95 | 0,501 | 1,02 | 0,14; 7,43 | 0,988 | 0,60 | 0,18; 2,03 | 0,413 | 1,18 | 0,36; 3,9 | 0,789 | 2,48 | 0,33; 18,65 | 0,379 | 0,75 | 0,17; 3,36 | 0,703 | |

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарная артерия, ЛКА — левая коронарная артерия, МАШ — мультиартериальное шунтирование, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, HR — hazard ratio (отношение рисков), NTA — по-touch-aorta (техника, исключающая манипуляции с аортой), NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца, Off-pump — коронарное шунтирование на работающем сердце.



ШАГ НАВСТРЕЧУ КАЧЕСТВУ ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ^{2,3}



НАЧАЛО ЛЕЧЕНИЯ И ПОДБОР ДОЗЫ¹

Рекомендованная начальная доза препарата Ранекса[®] для взрослых составляет 500 мг 2 раза в сутки. Через 2-4 недели доза, при необходимости, может быть увеличена до 1000 мг 2 раза в сутки.



2-4 НЕДЕЛИ



НАЧАЛЬНАЯ ДОЗА

☀️
500 мг + ☾

ЧЕРЕЗ 2-4 НЕДЕЛИ

☀️ + ☾
1000 мг + 1000 мг

МАКСИМАЛЬНАЯ ДОЗА¹

Максимальная суточная доза составляет 2000 мг



☀️ + ☾
1000 мг + 1000 мг

Базовая информация о препарате Ранекса[®] от 25.03.2024.

Международное непатентованное наименование: ранолазин, дозировка 500 мг и 1000 мг. **Показания к применению:** Стабильная стенокардия. Препарат Ранекса предназначен для применения в составе комплексной терапии для симптоматического лечения стабильной стенокардии напряжения в случае недостаточной эффективности и/или непереносимости антиангинальных препаратов «первого ряда» (таких как бета-адреноблокаторы и/или блокаторы «медленных» кальциевых каналов). Препарат Ранекса показан к применению у взрослых. **Противопоказания:** гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин); печеночная недостаточность средней (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или тяжелой (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести; одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента СУР3А4 (например, итраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол, ингибиторы ВИЧ-протеазы, кларитромицин, телитромицин, нефазодон); одновременное применение с антиаритмическими средствами класса IA (например, хинидин) или класса III (например, дофетилид, соталол), за исключением амиодарона, беременность; период грудного вскармливания.

¹ Общая характеристика лекарственного препарата Ранекса[®] (ОХЛП). ² Alexopoulos D, Kouchadakis G, Althonidis D, et al. Ranolazine reduces angina frequency and severity and improves quality of life: Observational study in patients with chronic angina under ranolazine treatment in Greece (OSCAR-GR). Int J Cardiol. 2016;205:111-116. doi:10.1016/j.ijcard.2015.10.180. ³ Diedrichs H, Wollenberg U, Schmerbach K, et al. Application of Ranolazine in Stable Angina Pectoris Therapy (ARETHA): Real-World Data from an Observational Study. J Clin Exp Cardiol 2015 6 (12): 1-6. doi:10.4172/2155-9880.1000412.



← ДЛЯ ПРОСМОТРА ОХЛП И ЛИСТКА-ВКЛАДЫША ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ОТСКАНИРУЙТЕ QR-КОД

Подобная информация содержится в общей характеристике лекарственного препарата Ранекса[®] Отпускается по рецепту врача. Информация для специалистов здравоохранения. RU_Ran_07_2024_v01_print, одобрен 12.04.2024.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б, Тел: (495) 785-01-00; факс: (495) 785-01-01; www.berlin-chemie.ru. Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста, сообщите об этом на электронный адрес AE-BC-RU@berlin-chemie.com



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Кардосал®
олмесартан медокомил



Кардосал® (олмесартан) эффективно и равномерно снижает АД в течение 24 часов¹ и обладает дополнительными ангиопротективными свойствами²⁻³

¹ Ознакомьтесь с полной информацией о лекарственном препарате Кардосал® 10, 20 и 40, используя QR-код. 2. Fliser D, Buchholz K, Haller H; European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis (EUFOPIA) Investigators. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. Circulation. 2004;110(9):1103-1107. doi:10.1161/01.CIR.0000140265.21608.8E. 3. Smith RD, Yokoyama H, Avenitl DB, Schiffrin EL, Ferrario CM. Reversal of vascular hypertrophy in hypertensive patients through blockade of angiotensin II receptors. J Am Soc Hypertens. 2008;2(3):163-172. doi:10.1016/j.jash.2007.11.001

² **Дизайн:** рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование фазы III с параллельными группами. **Цель:** оценить противовоспалительное действие олмесартана в дозе 20 мг/сут при монотерапии и в комбинации с правастатином в дозе 20 мг/сут (n=100) по сравнению с плацебо (n=99) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и любыми из следующих патологических состояний, характеризующихся микровоспалением: атеросклероз (ишемическая болезнь сердца или атеросклероз периферических артерий), сахарный диабет 2 типа и/или уровень холестерина липопротеинов низкой плотности в диапазоне 3,9-6,5 ммоль/л. Пациентам без должного ответа на лечение, например, уровень диастолического артериального давления (АД) в положении сидя ≥ 90 мм рт. ст. дополнительно назначался гидрохлоротиазид в дозе 12,5 или 25 мг/сут. После периода двойной слепой терапии продолжительностью 6 недель все пациенты дополнительно получали правастатин 20 мг 1 раз в день вечером. Первичные конечные точки: уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) и фактора некроза опухоли альфа (вЧНО-альфа), интерлейкина-6 (ИЛ-6), моноцитарного хемотаксического белка 1 (МХБ-1). **Результаты:** Через 6 недель терапии у пациентов с АГ в группе олмесартана отмечалось достоверное снижение уровня вЧСРБ (-15,1%; p<0,05), вЧНО-альфа (-8,9%; p<0,02), ИЛ-6 (-14,0%; p<0,05) и МХБ-1 (-6,5%; p<0,01). Через 12 недель на фоне комбинированной терапии олмесартан+правастатин обнаружено еще более выраженное снижение уровня маркеров воспаления.

³ **Дизайн:** рандомизированное, контролируемое, открытое, проспективное исследование. **Цель:** оценить состояние подкожных ягочичных резистивных артерий у пациентов с АГ I стадии без сахарного диабета (61% мужчин; в возрасте 38-67 лет) исходно и через 1 год на фоне приема олмесартана медокомсила [20-40 мг] или ателолола [50-100 мг] плюс дополнительные препараты (гидрохлоротиазид, амлодипин или гидралазин) по мере необходимости для достижения целевого АД <140/90 мм рт. ст. Получены результаты биопсии 22 реципиентов ателолола, 27 реципиентов олмесартана медокомсила и 11 здоровых добровольцев из контрольной группы. **Результаты:** АД снижалось в сопоставимой степени при приеме олмесартана медокомсила (с $149 \pm 11/92 \pm 8$ до $120 \pm 9/77 \pm 6$ мм рт. ст.; p<0,05 [среднеэстандартное отклонение]) и ателолола (с $147 \pm 10/90 \pm 6$ до $125 \pm 12/78 \pm 7$ мм рт. ст.; p<0,05) [p<0,08 для 40-недельного лечения среднее между группами]. Через 1 год лечения отношение стенки к просвету в артериях у пациентов, получавших олмесартан медокомсил, значительно уменьшилось (с 14,9% до 11,1%; p<0,01), в то время как у пациентов, принимавших ателолол, существенных изменений в артериях не наблюдалось (с 16,0% до 15,5%; p=не достоверно); соотношение стенки к просвету в контрольной группе составило 11,0%.

БАЗОВАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА КАРДОСАЛ® ПЛЮС

(фиксированная комбинация олмесартана медокомсила и гидрохлоротиазида 20 + 12,5 и 20 + 25 мг) от 10.03.2025

Показания к применению: показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет при артериальной гипертензии (при неэффективности монотерапии олмесартаном медокомилом). **Способ применения и дозы:** таблетки препарата Кардосал® плюс принимают внутрь в одно и то же время, независимо от времени приема пищи, 1 раз в сутки, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (например, стаканом воды). Рекомендуемая доза составляет 1 таблетку препарата Кардосал® плюс, содержащего 20 мг олмесартана медокомсила и 12,5 мг гидрохлоротиазида. Максимальная суточная доза препарата Кардосал® плюс составляет 20 мг олмесартана медокомсила и 25 мг гидрохлоротиазида 1 раз в сутки. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к олмесартану медокомилу, гидрохлоротиазиду или другим производным сульфонамидов или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав; почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), состояние после трансплантации почки (нет опыта клинического применения); печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) [рис развития печеночной комы], обструкция желчевыводящих путей и холестаз; рефрактерная гипокальциемия, гипонатриемия, гиперкальциемия и симптоматическая гиперурикемия; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы; одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и / или почечной недостаточностью [скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/м²]; беременность; период грудного вскармливания; первичный альдостеронизм; возраст до 18 лет [эффективность и безопасность не установлены].

БАЗОВАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ КАРДОСАЛ® 10, КАРДОСАЛ® 20 ИЛИ КАРДОСАЛ® 40

(олмесартан медокомил 10, 20 и 40 мг, соответственно) от 05.06.2024

Показания к применению: лечение эссенциальной гипертензии у взрослых, лечение эссенциальной гипертензии у детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет. **Способ применения и дозы:** внутрь. Препарат принимают в одно и то же время независимо от времени приема пищи 1 раз в сутки, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Для подбора необходимого режима дозирования целесообразно применять наиболее подходящую дозировку препарата: 10 мг, 20 мг или 40 мг [возможно применение препаратов Кардосал® 10, Кардосал® 20 или Кардосал® 40, соответственно]. **Максимальная суточная доза** составляет 40 мг. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; обструкция желчевыводящих путей; почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина менее 20 мл/мин), состояние после трансплантации почки (нет опыта клинического применения); печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, нет опыта клинического применения); беременность; период грудного вскармливания; возраст до 6 лет [эффективность и безопасность не установлены]; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы; одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); одновременное применение с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с диабетической нефропатией; первичный гиперальдостеронизм.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста, сообщите об этом на электронный адрес AE-BC-RU@berlin-chemie.com
RU_CAR_08_2025_v01_print. Одобрено: 18 марта 2025 года

ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНФОРМАЦИЕЙ О ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ КАРДОСАЛ, ИСПОЛЬЗУЯ QR-КОД

Кардосал® 40



Кардосал® 20



Кардосал® 10



Кардосал® плюс



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

000 Берлин-Хеми/А.Менарини, 123112, Россия, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ Башня на Набережной, Блок Б, тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01.