

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

**Ульбашев
Даниил Сергеевич**

**КОМПЛЕКСНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ
ИБС С ДИФфуЗНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНОГО
РУСЛА: ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ СТРАТЕГИЯ**

Специальность: 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
**Академик РАН,
доктор медицинских наук,
профессор
Шевченко Юрий Леонидович**

Москва – 2025 г.

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	7
ВВЕДЕНИЕ.....	9
ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ИБС И ДИФфуЗНЫМ КОРОНАРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ, СТРАТЕГИИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	18
1.1. ИБС и диффузное поражение коронарного русла – состояние проблемы	18
1.1.1. Эпидемиологические данные.....	18
1.1.2. Современные патогенетические особенности заболевания	20
1.1.3. Факторы риска развития диффузного поражения	21
1.2. Проблема описания и классификации диффузного поражения	33
1.3. Современные стратегии хирургического лечения пациентов с диффузным поражением коронарного русла	36
1.3.1. Эндоваскулярная реваскуляризация миокарда.....	37
1.3.2. Внутрисосудистая визуализация и физиологическая оценка коронарного кровотока.....	39
1.3.3. Коронарное шунтирование	43
1.3.4. Непрямая реваскуляризация	44
1.3.5. Стимуляция экстракардиальной васкуляризации миокарда	45
1.4. Интраоперационный контроль результатов коронарного шунтирования ...	49
1.5. Особенности хирургического лечения различных групп пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла	52
1.5.1. Реваскуляризации миокарда у пациентов с сахарным диабетом	52
1.5.2. Реваскуляризации миокарда у пожилых пациентов	55
1.5.3. Реваскуляризации миокарда у пациентов со сниженной фракцией выброса.....	59
ГЛАВА II. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	66
2.1. Методология исследования и клиническая характеристика больных	66

2.2. Характеристика методов исследования	82
2.2.1. Оценка приверженности лечению	83
2.2.2. Оценка качества жизни	84
2.2.3. Инструментальные методы исследования.....	85
2.2.3.1. Электрокардиография.....	85
2.2.3.2. Эхокардиография	86
2.2.3.3. Синхро-ОФЭКТ с ^{99m} Tc-технетрилом.....	87
2.2.3.4. Магнитно-резонансная томография сердца	89
2.2.3.5. Коронарография, коронароангиошунтография	89
2.2.4. Лабораторные методы исследования	90
2.2.5. Морфологические методы исследования	91
2.3. Коронарное шунтирование, дополненное методом ЮрЛеон.....	93
2.4. Этапная реваскуляризация миокарда.....	97
2.5. Статистическая обработка результатов исследований	99
ГЛАВА III. ДИФFUЗНОЕ ПОРАЖЕНИЕ КОРОНАРНОГО РУСЛА: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА, АНГИОГРАФИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ ПАЦИЕНТОВ.....	103
3.1. Оценка распространенности диффузного поражения коронарного русла и анализ факторов риска.....	104
3.2. Способ оценки изменений дистального коронарного русла по данным коронароангиографии	110
3.2.1. Возможности прогнозирования послеоперационных осложнений и оценка межнаблюдательной вариабельности показателей	113
3.3. Типы диффузного поражения коронарного русла.....	123
3.3.1. Первый тип диффузного поражения коронарного русла (умеренная степень диффузного поражения).....	127
3.3.2. Второй тип диффузного поражения коронарного русла (тяжелая степень диффузного поражения).....	128
3.3.3. Третий тип диффузного поражения коронарного русла (крайне тяжелая степень диффузного поражения).....	129
3.4. Комплексная оценка пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла (проспективное исследование)	131

3.4.1. Оценка приверженности лечению у больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла	133
3.4.2. Оценка качества жизни у больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла	146
3.4.3. Оценка генетических факторов у больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла	158
3.4.4. Оценка факторов риска послеоперационных осложнений у больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла	160
3.5. Основные клинические фенотипы пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла.....	167
3.5.1. Метаболический фенотип	178
3.5.2. Сенильный полиморбидный фенотип.....	180
3.5.3. Фенотип сниженных миокардиальных резервов.....	183
3.5.4. ИИФС-ассоциированный фенотип.....	185
3.5.5. Эссенциальный фенотип	187
ГЛАВА IV. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ, ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ИММОБИЛИЗИРУЮЩЕГО ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ФИБРОЗА СЕРДЦА, ЕГО ВЛИЯНИЕ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ.....	189
4.1. Морфологические и патофизиологические особенности ИИФС у пациентов с ИБС.....	190
4.2. Клинико-диагностические возможности определения ИИФС у пациентов с ИБС и диффузным коронарным атеросклерозом	205
4.2.1. Инструментальная диагностика	205
4.2.2. Экстравазальная компрессия дистальных отделов коронарных артерий при иммобилизирующем интерстициальном фиброзе сердца – ангиографический симптомокомплекс Шевченко-Брэдо.....	211
4.2.3. Лабораторные маркеры фиброза у пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла	216
4.2.4. Комплексная диагностика ИИФС	223
4.3. Патогенетические связи развития интерстициального и очагового фиброза сердца	224

4.4. Влияние ИИФС на результаты реваскуляризации миокарда у пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла	227
ГЛАВА V. ОЦЕНКА ЖИЗНЕСПОСОБНОГО МИОКАРДА ПРИ ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИСХОДОВ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИФФУЗНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНОГО РУСЛА	
5.1. Определение степени гибернации и объема жизнеспособного миокарда у пациентов с диффузным поражением коронарного русла	241
5.1.1. Динамика восстановления сократительной способности дисфункциональных сегментов миокарда ЛЖ	243
5.1.2. Стратегии прогнозирования восстановления миокарда: перфузионно-функциональное соответствие и его роль	244
5.1.3. Влияние объема гибернированного миокарда на восстановление сократительной функции левого желудочка.....	247
5.2. Влияние оценки гибернированного миокарда на выбор тактики лечения и результаты реваскуляризации.....	250
5.3. Способ эффективного хирургического восстановления функции жизнеспособного миокарда у пациентов с диффузным поражением коронарного русла.....	253
5.3.1. Динамика восстановления гибернированного миокарда.....	255
5.3.2. Сегментный анализ динамики перфузии и функции	257
5.3.3. Оценка восстановления функции ассоциаций кардиомиоцитов в зависимости от вариантов ПФС	258
5.3.4. Оценка динамики общей фракции выброса ЛЖ.....	259
ГЛАВА VI. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ДИФФУЗНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНОГО РУСЛА.....	
6.1. Результаты хирургического лечения пациентов с ИБС и умеренной степенью диффузного поражения коронарных артерий.....	263
6.1.1. Возможности эндоваскулярных методов в комплексной реваскуляризации миокарда	273
6.2. Результаты хирургического лечения пациентов с ИБС и тяжелой степенью диффузного поражения коронарных артерий.....	287

6.3. Результаты хирургического лечения пациентов с ИБС и крайне тяжелой степенью диффузного поражения коронарных артерий.....	296
6.4. Результаты коронарошунтографии после комплексной реваскуляризации в отдаленном послеоперационном периоде	303
6.5. Стратегии интраоперационного и послеоперационного комплексного контроля результатов реваскуляризации.....	306
6.5.1. Интраоперационная флоуметрия	306
6.5.2. Интраоперационная оценка перфузии миокарда	313
6.5.3. Коронарошунтография в раннем послеоперационном.....	323
ГЛАВА VII. ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ВЫБОРЕ ТАКТИКИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ ВЫДЕЛЕННЫХ ФЕНОТИПОВ.....	327
7.1. Математическая модель прогнозирования рисков осложнений реваскуляризации для выделенных фенотипов больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла.....	327
7.1.1. Оценка индивидуального риска кардиальных осложнений у пациентов с метаболическим фенотипом.....	330
7.1.2. Оценка индивидуального риска кардиальных осложнений у пациентов сенильного полиморбидного фенотипа	332
7.1.3. Оценка индивидуального риска кардиальных осложнений у пациентов с фенотипом сниженных миокардиальных резервов	333
7.1.4. Оценка индивидуального риска кардиальных осложнений у пациентов с ИИФС-ассоциированным фенотипом.....	335
7.1.5. Оценка индивидуального риска кардиальных осложнений у пациентов эссенциального фенотипа.....	336
7.2. Сравнительные результаты комплексной реваскуляризации миокарда с учетом персонализированной стратегии	338
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	359
ВЫВОДЫ.....	373
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	376
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	379

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
БСК – болезни системы кровообращения
ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование
ДА – диагональная артерия
ДИ – доверительный интервал
ДРК – диастолический резерв кровотока
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИИФС – иммобилизирующий интерстициальный фиброз сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИМА – интермедиарная артерия
ИМН – индекс микроциркуляторных нарушений
ИМТ – индекс массы тела
ИТДП – индекс тяжести диффузного поражения
КА – коронарные артерии
КАГ – коронарография
КДО – конечный диастолический объем
КСО – конечный систолический объем
КШ – коронарное шунтирование
ЛВГА – левая внутренняя грудная артерия
ЛЖ – левый желудочек
ЛКА – левая коронарная артерия
Лп (а) – липопротеин (а)
МКШ – маммаро-коронарное шунтирование
МРК – моментальный резерв кровотока
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОА – огибающая артерия
ОКТ – оптическая когерентная томография
ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия

ОНМК – острые нарушения мозгового кровообращения
ОШ – отношение шансов
ПКА – правая коронарная артерия
ПНА – передняя нисходящая артерия
ПФС – перфузионно-функциональное соответствие
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РФП – радиофармпрепарат
СД – сахарный диабет
Синхро-ОФЭКТ – синхронизированная с электрокардиограммой
однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда
СН – сердечная недостаточность
ТЛБАП – транслюминальная баллонная ангиопластика
ТМЛР – трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация
УО – ударный объем
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ФРК – фракционный резерв кровотока
ХБП – хроническая болезнь почек
ХИНК – хроническая ишемия нижних конечностей
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография, электрокардиограмма
ЭхоКГ – эхокардиография
AUC – area under the curve
MACCE – major adverse cardiovascular and cerebrovascular events
MACE – major adverse cardiac events
QCA – quantitative coronary angiography
VEGF – Vascular endothelial growth factor

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующее положение в структуре сердечно-сосудистых заболеваний, оставаясь глобальной проблемой современной кардиологии и кардиохирургии (Акчурин Р.С., 2021; Барбараш О.Л., 2024; Бойцов С.А., 2023; Шевченко Ю.Л., 2024; Шляхто Е.В., 2024; Martin S.S., 2025). Благодаря развитию медицины за последние десятилетия, удалось достичь существенного прогресса в лечении пациентов с ИБС (Бойцов С.А., 2023; Голухова Е.З., 2023). Ключевую роль играют хирургические методы, позволяющие не только восстановить перфузию и сократительную функцию миокарда, но и существенно увеличить продолжительность жизни пациентов и повысить ее качество (Акчурин Р.С., 2021; Хубулава Г.Г., 2020; Шевченко Ю.Л., 2020-2024; Шнейдер Ю.А., 2023; Шумаков Д.В., 2022).

В последнее время в кардиохирургической практике наблюдается значительная трансформация характера коронарной патологии: если ранее преобладали больные с локальными стенозами венечных артерий, то сейчас все чаще встречаются пациенты с диффузным дистальным поражением коронарного русла (Акчурин Р.С., 2018; Ширяев А.А., 2021). Эта тревожная тенденция обусловлена комплексом взаимосвязанных факторов: широким внедрением чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), существенным прогрессом в медикаментозной терапии, приводящим к длительному консервативному ведению пациентов, а также увеличением возраста больных, направляемых на хирургическую реваскуляризацию миокарда (Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г., 2022).

Особую группу представляют пациенты с диффузным поражением коронарного русла, у которых отмечается тяжелая, медикаментозно-резистентная стенокардия, что выводит проблему выбора оптимальной хирургической тактики на первый план (Бокерия Л.А., 2023,2024; Гордеев М.В. 2024). При этом традиционные подходы к реваскуляризации миокарда

не только оказываются недостаточно эффективными, но и сопряжены с высокими рисками ухудшения клинического течения заболевания, значительным повышением периоперационной летальности и развитием тяжелых осложнений, что диктует необходимость поиска новых стратегий хирургического лечения и совершенствования существующих методик (Борщев Г.Г., 2024; Донаканян С.А., 2024).

Разработанная и внедренная в клиническую практику комплексная реваскуляризация миокарда – дополнение коронарного шунтирования (КШ) или ЧКВ методикой стимуляции экстракардиального неоангиогенеза «ЮрЛеон» – продемонстрировала эффективность и безопасность в различных исследованиях (Шевченко Ю.Л., 2018-2025; Борщев Г.Г., 2022-2024).

Однако, несмотря на эти достижения, применение принципов персонализированного подхода в выборе стратегии лечения остается недостаточно изученным, что делает эту задачу особенно актуальной для современной медицины.

В настоящее время отсутствуют единые стандарты оценки степени диффузного поражения венечных артерий и прогнозирования исходов операции, что приводит к значительной вариабельности выбора тактики ведения больных ИБС (Mizukami T., 2022; Sakai K., 2023). Существующие шкалы тяжести атеросклеротических изменений коронарного русла, такие как SYNTAX Score, Gensini Score или Jeopardy Score, были разработаны преимущественно для анализа локальных стенозов и не в полной мере учитывают специфику диффузного атеросклеротического поражения (Акчурин Р.С., 2018). Сложившаяся ситуация с увеличением числа таких пациентов диктует острую необходимость создания комплексных прогностических моделей, включающих как ангиографические критерии, так и показатели жизнеспособности миокарда, его функциональные резервы и индивидуальные клинические особенности больных.

Современные взгляды на патофизиологию ИБС продолжают углубляться, выходя за рамки традиционных представлений. В фокусе научного внимания сегодня находятся ключевые аспекты: адаптационные механизмы ишемизированных кардиомиоцитов (феномены станнинга и гибернации), сложные процессы структурного ремоделирования миокарда, а также генетические детерминанты, определяющие индивидуальную предрасположенность к развитию и прогрессированию заболевания (Голухова Е.З., 2021; Обрезан А.Г., 2020; Попов М.А., 2022; Шевченко Ю.Л., 2024; Frangogiannis N.G., 2021; López B., 2021; Vaidya Y., 2025). Особое значение приобретает изучение иммобилизирующего интерстициального фиброза сердца (ИИФС), характеризующегося избыточным накоплением внеклеточного матрикса и нарушением архитектоники сердечной ткани, что формирует предпосылки для прогрессирования диастолической и систолической дисфункции, в конечном итоге, сердечной недостаточности (Шевченко Ю.Л., 2022-2025). Наличие ИИФС может не только ограничивать потенциальную пользу от восстановления коронарного кровотока, но и повышать риск периоперационных осложнений вследствие снижения функционального резерва миокарда, поэтому его оценка перестает быть исключительно исследовательской задачей, становясь важным элементом персонализированного подхода к ведению пациентов с ИБС.

Особую научную и практическую значимость приобретает проблема выделения клинических фенотипов больных с диффузным поражением коронарных артерий (Krohn J.B., 2022). Фенотипическая стратификация должна учитывать не только анатомические особенности поражения сосудистого русла, но и комплекс функциональных, метаболических, клинико-anamнестических параметров, особенностей приверженности лечению.

Интеграция этих многомерных данных с использованием современных методов анализа открывает перспективы для создания персонализированных алгоритмов ведения таких пациентов, где выбор

между консервативной терапией и хирургической реваскуляризацией будет основываться на доказательных предикторах эффективности конкретного метода для данного фенотипа, а медикаментозная стратегия будет учитывать индивидуальные особенности приверженности лечению (Голухова Е.З., 2023; Николаев Н.А., Мартынов А.И., 2023). Такой подход требует междисциплинарного взаимодействия кардиологов, кардиохирургов, рентгенэндоваскулярных хирургов, специалистов по радионуклидной и функциональной диагностике.

Разработка и внедрение в клиническую практику новых алгоритмов ведения пациентов с ИБС, основанных на современных принципах персонализированной медицины, представляет собой важную научно-практическую задачу (Шляхто Е.В., 2025). Решение этой задачи требует проведения комплексных исследований, включающих как анализ ближайших и отдаленных результатов различных стратегий реваскуляризации, так и разработку новых диагностических и прогностических инструментов.

Внедрение детализированной классификации диффузного поражения коронарных артерий в клиническую практику, совершенствование методов оценки индивидуальных рисков и разработка персонализированных алгоритмов комплексной реваскуляризации миокарда открывают новые перспективы в лечении этой наиболее сложной категории пациентов.

В соответствии с этим определена цель данного исследования.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла путем создания персонализированной стратегии комплексной реваскуляризации миокарда.

Для достижения данной цели поставлены следующие задачи.

Задачи исследования

1. Разработать способ оценки изменений дистального коронарного русла у больных ИБС с диффузной формой венечного атеросклероза по результатам ангиографии.
2. Выделить фенотипы больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла в зависимости от клинических, инструментальных и лабораторных данных.
3. Определить морфофизиологические особенности и диагностические маркеры иммобилизирующего интерстициального фиброза сердца у больных ИБС с диффузным поражением венечных артерий.
4. Разработать принципы дооперационной оценки миокардиальных резервов и прогнозирования динамики восстановления сократительной функции левого желудочка у больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла.
5. Проанализировать отдаленные результаты комплексной реваскуляризации миокарда у больных ИБС с различными типами диффузного поражения венечных артерий.
6. Изучить возможности комплексного периоперационного контроля результатов реваскуляризации с использованием ультразвуковой флоуметрии шунтов, оценки миокардиальной перфузии, коронарошунтографии.
7. Разработать персонализированную стратегию комплексной реваскуляризации миокарда у больных ИБС на основе выделенных фенотипов.

Научная новизна исследования

Разработан новый способ количественной оценки изменений дистального коронарного русла, по данным ангиографии, позволяющий объективизировать выбор тактики реваскуляризации у пациентов с ИБС.

Впервые выделены фенотипы больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла, по результатам комплексной оценки клинико-anamnestических данных, инструментальных, генетических исследований.

Определены морфофизиологические особенности, диагностические маркеры иммобилизирующего интерстициального фиброза сердца у пациентов с ИБС, проведен анализ результатов хирургического лечения таких больных.

Разработаны принципы оценки степени тяжести гибернированного миокарда, выделены прогностически значимые критерии успешности восстановления сократительной способности сердца после его реваскуляризации, определена значимость оценки жизнеспособного миокарда у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка.

Впервые проанализированы отдаленные результаты комплексного хирургического лечения больных ИБС в зависимости от степени тяжести диффузного поражения коронарного русла.

Определены интраоперационные прогностические критерии технического успеха реваскуляризации миокарда у пациентов с диффузным поражением коронарного русла, по данным флоуметрии шунтов и оценки миокардиальной перфузии, в сравнении с результатами коронарошунтографии.

Разработана персонализированная стратегия комплексной реваскуляризации миокарда у больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла на основе расчета индивидуального риска основных кардиальных осложнений с учетом фенотипа заболевания. Проанализированы ранние и отдаленные результаты ее применения в клинической практике.

Практическая значимость исследования

Практическая значимость работы заключается в использовании разработанного способа количественной оценки изменений дистального коронарного русла, по данным ангиографии, с целью прогнозирования рисков основных кардиальных осложнений в послеоперационном периоде.

Предложена стратегия персонализированной комплексной хирургической реваскуляризации миокарда больных ИБС с диффузным поражением венечных артерий.

Предлагаемые алгоритмы лечения пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла внедрены и использованы в отделениях сердечно-сосудистой хирургии, рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, кардиологии Клиники грудной и сердечно-сосудистой хирургии им. Св. Георгия ФГБУ «Национального медико-хирургического центра имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. Материалы исследования используются в процессе обучения на кафедре грудной и сердечно-сосудистой хирургии с курсами рентгенэндоваскулярной хирургии, хирургической аритмологии и хирургических инфекций Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национального медико-хирургического центра имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. При планировании хирургического лечения больных ИБС с диффузным дистальным коронарным атеросклерозом целесообразно проводить комплексный анализ ангиографических данных с расчетом индексов тяжести диффузного поражения и микроциркуляторных нарушений.

2. При дооперационном обследовании пациентов особое внимание следует уделять верификации фенотипов ИБС с диффузным поражением коронарного русла и прогностической оценке возможных результатов лечения.

3. При хирургическом лечении больных ИБС с различной степенью диффузного поражения коронарного русла прямая реваскуляризация миокарда должна быть дополнена методикой стимуляции экстракардиальной васкуляризации миокарда «ЮрЛеон».

4. У больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла необходим комплексный периоперационный контроль результатов реваскуляризации с помощью ультразвуковой флоуметрии шунтов, оценки миокардиальной перфузии, коронарошунтографии.

5. Выбор тактики лечения пациентов с диффузным поражением коронарного русла должен быть основан на расчете индивидуального риска сердечно-сосудистых осложнений при учете ангиографических и клинических фенотипов ИБС.

Апробация и реализация работы.

Основные материалы диссертации доложены на: XXV ежегодном съезде сердечно-сосудистых хирургов научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН (Москва, 2019); конкурсе молодых ученых ФГБУ «НМХЦ им Н.И.Пирогова» Минздрава России (Москва, 2021); VII съезде хирургов Юга России (Пятигорск, 2021); XXVII ежегодном съезде сердечно-сосудистых хирургов научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН (Москва, 2021), XXVII Ежегодной Сессии «НМИЦ ССХ им. А.Н.Бакулева» со Всероссийской конференцией молодых ученых и I Всероссийским кардиохирургическим саммитом (Москва, 2024), XXX Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2024), международном конгрессе «От науки к практике в кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии» (Кемерово, 2024), ежегодной сессии XXVIII Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2025), XI съезде кардиологов Сибирского федерального округа «Сибирская кардиология – 2025: от профилактики сердечно-сосудистых заболеваний к активному долголетию» (Томск, 2025), ежегодной всероссийской научно-

практической конференции «Кардиология на Марше 2025» и 65-й сессии, посвященных 80-летию ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (Москва, 2025).

Результаты научных исследований по теме диссертации опубликованы в 54 печатных работах, в том числе в 32 рецензируемых научных изданиях.

Структура и объем диссертации.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, характеристики обследованных больных и методов исследования, пяти глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 423 страницах печатного текста, иллюстрирована 132 рисунками, содержит 64 таблицы. Список литературы представлен 316 источниками литературы, из которых 77 отечественных автора.

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ИБС И ДИФфуЗНЫМ КОРОНАРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ, СТРАТЕГИИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. ИБС и диффузное поражение коронарного русла – состояние проблемы

1.1.1. Эпидемиологические данные

Несмотря на достижения современной кардиологии, эндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии, ИБС продолжает сохранять лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности, оставаясь важнейшей проблемой здравоохранения как в нашей стране, так и во всем мире [17, 58, 133, 207]. В 2023 году в Российской Федерации общая заболеваемость болезнями системы кровообращения (БСК) увеличилась на 7,64% (с 32 291,3 – в 2022 году до 34 757,5 случаев на 100 тысяч населения). Особую тревогу вызывает рост первичной заболеваемости на 5,92% (с 4 056,4 до 4 296,7 случаев на 100 тысяч населения) [12]. В 2023 году было зарегистрировано 673,0 на 100 000 пациентов с диагнозом ИБС, установленным впервые в жизни [24]. При этом отмечается увеличение доли смертности от ИБС в общей структуре с 23,75% до 24,7%, что подчеркивает возрастающую нагрузку на систему здравоохранения и необходимость оптимизации стратегий профилактики и лечения больных [12, 63].

В 2023 году количество операций КШ увеличилось на 5,84% (с 35 458 до 37 530 случаев). В то же время объемы ЧКВ показали стремительный рост на 24,99% (с 239 070 до 298 830 процедур) [12]. Такая выраженная диспропорция в темпах роста различных методов реваскуляризации отражает глобальную тенденцию к миниинвазивности и расширению возможностей эндоваскулярной хирургии.

Представленные данные вызывают несколько важных вопросов для научного осмысления. Во-первых, сохраняющийся рост заболеваемости ИБС, несмотря на значительное увеличение объемов высокотехнологичной помощи (особенно ЧКВ), требует пересмотра эффективности существующих профилактических и лечебных программ. Во-вторых, превышение количества ЧКВ в сравнении с КШ (при разнице в темпах роста) может свидетельствовать как о расширении показаний к эндоваскулярным вмешательствам, так и о возможной гипердиагностике. В-третьих, продолжающийся рост смертности от ИБС на фоне увеличения объемов реваскуляризации указывает на необходимость более тщательного отбора пациентов для различных видов вмешательств и разработки персонализированных подходов к лечению [69].

Важно отметить, что выбор метода реваскуляризации должен основываться не только на технической доступности, но и на строгих клинических показаниях [71]. Многочисленные исследования подтверждают, что при многососудистых поражениях, особенно у пациентов с сахарным диабетом (СД) и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ), КШ продолжает демонстрировать преимущества в отдаленном прогнозе [296]. Это подчеркивает необходимость взвешенного подхода к выбору стратегии лечения, учитывающего как современные тенденции, так и индивидуальные особенности каждого больного.

Особую тревогу в настоящее время вызывает неуклонный рост числа пациентов с диффузным поражением коронарного русла, что формирует серьезную клиническую дилемму в выборе оптимальной тактики лечения. Согласно данным многоцентровых исследований, от 5% до 15% пациентов, направляемых на коронарографию по поводу стабильной стенокардии напряжения, оказываются неоперабельными ввиду диффузного характера атеросклеротического поражения коронарного русла, когда традиционные методы реваскуляризации миокарда становятся технически невыполнимыми или клинически неэффективными [199, 205, 222, 302]. Данная проблема

приобретает особую актуальность на фоне увеличения продолжительности жизни населения и частоты встречаемости больных с повторными коронарными вмешательствами, что создает порочный круг: первичные ЧКВ, улучшая краткосрочный прогноз, способствуют формированию популяции пациентов с многососудистым диффузным поражением коронарного русла. Патофизиологической основой этого феномена служит системный характер атеросклеротического процесса, особенно выраженный у пациентов с коморбидной патологией – СД 2 типа, хронической болезнью почек и аутоиммунными заболеваниями, где эндотелиальная дисфункция сочетается с хроническим воспалением и метаболическими нарушениями [35, 68]. Ключевой проблемой при диффузном коронарном атеросклерозе является не столько наличие нескольких гемодинамически значимых стенозов, сколько прогрессирующее поражение дистального русла, что делает невозможным полноценную реваскуляризацию как хирургическими, так и эндоваскулярными методами. При этом потенциал консервативной терапии, несмотря на доказанную эффективность медикаментозного лечения больных ИБС, существенно ограничен в этой группе пациентов [1, 20].

1.1.2. Современные патогенетические особенности заболевания

Диффузное поражение коронарных артерий представляет собой особую форму атеросклероза, характеризующуюся распространенным изменением венечного русла с поражением не только проксимальных, но и дистальных сегментов, что приводит к сужению просвета сосудов и нарушению коронарного кровотока. В основе патогенеза лежит сложное взаимодействие системных метаболических нарушений, хронического воспаления, эндотелиальной дисфункции [61].

Патогенетические аспекты диффузной ИБС остаются недостаточно изученными, что существенно ограничивает возможности разработки целенаправленных методов лечения. Клинические наблюдения демонстрируют парадоксальное явление: при сходных профилях

традиционных факторов риска (таких как дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), СД и прочее) у одних пациентов развивается ограниченное сегментарное поражение коронарных артерий, в то время как у других наблюдается диффузный процесс [106]. Это различие трудно объяснить исключительно с позиций классических гемодинамических теорий атерогенеза, поскольку эндотелий сосудов у всех пациентов подвергается примерно одинаковому воздействию повреждающих факторов. Данное наблюдение предполагает существование дополнительных, пока не идентифицированных механизмов, определяющих индивидуальные морфологические особенности сосудистой стенки (фиброз, кальциноз) [143].

Отсутствие четких границ между «здоровыми» и пораженными сегментами затрудняет реваскуляризацию и требует разработки новых подходов к лечению. Клиническая картина диффузного коронарного атеросклероза при ИБС характеризуется рядом особенностей, существенно ухудшающих отдаленный прогноз у пациентов. У таких больных часто развивается рефрактерная стенокардия, резистентная не только к стандартной медикаментозной терапии, но и к современным методам прямой реваскуляризации [11]. Это состояние сопровождается выраженным ограничением физической активности, значительным снижением качества жизни и высокой частотой госпитализаций, создавая существенную нагрузку на систему здравоохранения [113].

1.1.3. Факторы риска развития диффузного поражения

Современные клинические наблюдения и патофизиологические исследования демонстрируют, что пожилой возраст, ожирение, СД 2 типа, дислипидемия, курение, хроническая болезнь почек, заболевания соединительной ткани, множественные ЧКВ в анамнезе, генетические особенности могут представлять основные факторы риска развития диффузного атеросклеротического поражения коронарного русла [70]. Данная ассоциация факторов объясняется сложным синергизмом патогенетических

механизмов: хроническое воспаление, генерализованное повреждение эндотелия, повторные механические травмы, процессы кальцинирования бляшек и ремоделирования сосудистой стенки и потеря эластичности [106, 186].

Сахарный диабет 2 типа

СД 2 типа представляет собой системное метаболическое заболевание, которое рассматривается современной кардиологией как основной фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [146]. Это обусловлено комплексным воздействием хронической гипергликемии, инсулинорезистентности и сопутствующих метаболических нарушений на сосудистую стенку. У пациентов с СД 2 типа по сравнению с недиабетической популяцией диффузный коронарный атеросклероз развивается раньше и чаще имеет многососудистый характер [195, 240, 247]. А также ассоциирован с увеличением количества осложнений после реваскуляризации [126, 146, 147, 150].

По данным исследований Ак Е. с коллегами, у пациентов, страдающих СД 2 типа индуцируется комплекс патологических изменений в стенке венозных трансплантатов, что может существенно ухудшать их функциональность после КШ. Отмечается снижение экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) – ключевого фермента, ответственного за вазодилатацию и поддержание антитромбогенных свойств эндотелия, при этом количественная оценка показывает выраженное увеличение фиброза интимы ($1,95 \pm 0,99$ против $1,3 \pm 0,8$ у пациентов без диабета, $p = 0,04$), что отражает активацию процессов патологического ремоделирования сосудистой стенки. Электронно-микроскопические исследования выявляют характерные ультраструктурные изменения: выраженную вакуолизацию эндотелиальных клеток, свидетельствующую о нарушении их функциональной целостности; аномальное накопление внеклеточного матрикса с преобладанием грубоволокнистых коллагеновых

структур (преимущественно коллагена I типа), снижающего эластические свойства сосудистой стенки; а также признаки цитоплазматической дегенерации с вакуолизацией в гладкомышечных клетках медиа [81].

Примечательно, что даже при оптимальном контроле гликемии сохраняется повышенный сердечно-сосудистый риск, что свидетельствует о наличии так называемого «метаболического памяти» – долгосрочного негативного влияния предшествующей гипергликемии на сосудистую систему через механизмы эпигенетической регуляции [23, 308].

Дислипидемия

Современные исследования больше внимания уделяют роли системного воспаления в патогенезе диффузного поражения. С-реактивный белок, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли- α , демонстрируют устойчивую корреляцию с распространенностью атеросклеротического процесса. Интересно, что при диффузной форме ИБС воспалительная активность часто носит более выраженный и системный характер по сравнению с локальными формами атеросклероза [186].

Нарушение метаболизма холестерина приводит к дислипидемии и атеросклерозу. Липидные нарушения, особенно сочетание повышенного уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и сниженного уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), создают метаболическую основу для генерализованного поражения сосудов. При этом важно отметить, что традиционные показатели липидного обмена могут недооценивать риск у пациентов с диффузным поражением, что диктует необходимость более детальной оценки липидного профиля, включая уровень липопротеина(а) [Лп(а)] и аполипопротеинов. Формированию атеросклеротических поражений предшествует накопление липопротеинов, содержащих аполипопротеины, в основном ЛПНП, в субэндотелиальном пространстве. Эти липопротеины подвергаются модификации путём окисления, ацетилирования и агрегации, что приводит к усилению их

провоспалительного эффекта [248]. Окисленный ЛПНП и холестерин вызывают функциональные повреждения эндотелия, при этом повышают экспрессию молекул адгезии. Количество моноцитов, прикрепляющихся к эндотелиальным клеткам, увеличивается, и они перемещаются из эндотелиальных клеток в субэндотелиальные макрофаги, которые затем превращаются в пенистые клетки посредством фагоцитоза окисленного ЛПНП рецепторами «скевенджерами», образуя самые ранние липидные полосы атеросклеротических поражений [88, 94, 154, 298, 299, 307].

Проведенное исследование, включившее 390 пациентов, продемонстрировало независимую связь повышения содержания Лп(а) с диффузным поражением коронарных артерий и их кальцинозом. Важно отметить, что эта связь сохранялась после поправки на традиционные факторы риска, включая дислипидемию, артериальную гипертензию и СД, что подчеркивает самостоятельную роль Лп(а) в прогрессировании атеросклероза. Статистический анализ выявил значимые различия в медианных концентрациях Лп(а) между сравниваемыми группами: у пациентов с диффузным поражением коронарного русла уровень Лп(а) составил 28 мг/дл против 16 мг/дл при локальном поражении ($p = 0,023$), при наличии кальциноза — 35 мг/дл против 19 мг/дл ($p = 0,046$). Эти цифры не только подтверждают наличие связи, но и позволяют предположить порог концентрации Лп(а) (≥ 30 мг/дл), при котором существенно увеличивается вероятность развития диффузного поражения (ОШ = 2,18; 95% ДИ 1,34–3,54; $p = 0,002$), кальциноза (ОШ = 2,15; 95% ДИ 1,15–4,02; $p = 0,02$) и особенно их сочетания (ОШ = 4,30; 95% ДИ 1,81–10,19; $p = 0,0009$). Столь выраженный рост отношения шансов при комбинированном поражении свидетельствует о возможном синергическом взаимодействии патогенетических механизмов, опосредованных Лп(а) [166].

Клиническая значимость полученных результатов подкрепляется данными о прогнозе: у пациентов с сочетанными диффузными и кальцинированными поражениями коронарных артерий риск развития

основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение первого года после КШ был в 2,38 раза выше по сравнению с пациентами, имевшими локальные стенозы без кальциноза (95% ДИ 1,13–5,01; $p = 0,02$). Это наблюдение имеет важное практическое значение, поскольку указывает на необходимость более тщательной стратификации риска у пациентов с повышенным Лп(а), особенно при планировании реваскуляризации [166].

Гиперхолестеринемия занимает важнейшее место в патогенезе тяжелого атеросклеротического поражения коронарных артерий. Отмечается зависимость между уровнем холестерина и риском развития сердечно-сосудистых событий [128]. В контексте ожирения и метаболического синдрома патогенез атеросклероза приобретает особые черты: инсулинорезистентность и сопутствующая дислипидемия (характеризующаяся повышением уровня триглицеридов, снижением ЛПВП и преобладанием ЛПНП) потенцируют эндотелиальную дисфункцию, создавая порочный круг метаболических нарушений [179]. При этом ожирение влияет на прогрессирование ИБС [243, 263, 310]. Однако клинические исследования показывают, что снижение уровня ЛПНП, а не просто уменьшение массы тела, оказывает наиболее выраженное положительное влияние на восстановление эндотелиальной функции [111, 112, 315].

Согласно результатам исследования Yu Q. с соавт., включавшего 500 пациентов, перенесших первичное изолированное КШ, с медианой наблюдения 5,2 года (межквартильный размах 4,2–6,1 лет), выявили существенные различия в достижении целевых уровней липидов и их связи с клиническими исходами. Лишь у 129 пациентов (28,1%) был достигнут рекомендуемый целевой уровень ХС ЛПНП $<1,8$ ммоль/л, тогда как у 186 (40,5%) пациентов значения находились в промежуточном диапазоне $1,8–<2,6$ ммоль/л, а у 144 (31,4%) сохранялся повышенный уровень $\geq 2,6$ ммоль/л. Эти данные вызывают серьезную озабоченность, поскольку свидетельствуют о недостаточной эффективности текущих стратегий вторичной профилактики

у значительной части прооперированных больных, что может существенно ограничивать потенциальные преимущества хирургической реваскуляризации [309].

Многофакторный анализ продемонстрировал четкую градацию риска в зависимости от степени контроля липидного профиля. По сравнению с группой, достигшей оптимального уровня ХС ЛПНП ($<1,8$ ммоль/л), риск развития комбинированной конечной точки МАССЕ (включая сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и повторную реваскуляризацию) возрастал в 1,92 раза (95% ДИ 1,12–3,29; $p=0.019$) при промежуточных значениях ХС ЛПНП (1,8–2,6 ммоль/л) и в 3,90 раза (95% ДИ 2,29–6,64; $p<0.001$) при сохранении уровня $\geq 2,6$ ммоль/л. Такая выраженная подчеркивает критическую важность снижения ХС ЛПНП в послеоперационном периоде и ставит под сомнение адекватность существующих терапевтических порогов для данной категории пациентов высокого риска. Исходный уровень Лп(а) ≥ 30 мг/дл, выявленный у 131 пациента (28.5%), ассоциировался с повышением риска МАССЕ на 52% (Отношение рисков=1,52; 95% ДИ 1.06–2.18; $p=0.022$), независимо от других факторов риска. Этот факт приобретает особую значимость в свете современных представлений о патофизиологической роли Лп(а) в прогрессировании атеросклероза, воспалении сосудистой стенки и протромботических эффектах. Примечательно, что неблагоприятное влияние повышенного Лп(а) проявлялось даже на фоне оптимального контроля ХС ЛПНП, что указывает на необходимость комплексного подхода к коррекции липидных нарушений у пациентов после КШ [309].

Полученные данные подтверждают необходимость более строгого контроля ХС ЛПНП у пациентов после КШ, возможно, с пересмотром целевых значений в сторону дальнейшего снижения для отдельных категорий высокого риска; рассмотрение возможности более раннего назначения комбинированной липидснижающей терапии у пациентов с резистентной гиперхолестеринемией [76]. Выявленная ассоциация

повышенного Лп(а) с ухудшением исходов обосновывает целесообразность рутинного скрининга этого показателя в послеоперационном периоде. Разработка новых препаратов, направленных на специфическое снижение Лп(а), открывает перспективы для персонализированного подхода ко вторичной профилактике.

Курение

Курение является одним из наиболее изученных модифицируемых факторов ИБС, что подтверждается многочисленными эпидемиологическими, экспериментальными и клиническими данными [105, 152, 289]. Исследования демонстрируют, что отказ от курения приводит к значительному снижению риска сердечно-сосудистых событий у заядлых курильщиков, причем положительный эффект наблюдается уже в первые годы после отказа от привычки, что подчеркивает обратимость части патофизиологических изменений, индуцированных курением [134]. Причинно-следственная связь между курением и развитием ИБС была дополнительно верифицирована методами менделевской рандомизации, что исключает влияние обратной причинности и смешивающих факторов, подтверждая независимую роль курения в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [200]. На сегодняшний день детально изучены ключевые механизмы, посредством которых курение способствует развитию ИБС, включая эндотелиальную дисфункцию, усиление окислительного стресса, активацию воспалительных каскадов, дислипидемию, повышение тромбогенного потенциала и нарушение вазомоторной регуляции [213]. Однако несмотря на значительный объем накопленных данных, остаются еще вопросы о том, каким образом курение, как многокомпонентное воздействие окружающей среды, взаимодействует с индивидуальным генетическим профилем, модулируя риск развития диффузного поражения коронарных артерий [163]. В частности, требуют дальнейшего исследования потенциальные эпигенетические модификации, индуцированные курением, а

также полиморфизмы генов, ассоциированных с метаболизмом никотина, оксидативным стрессом и воспалительным ответом, которые могут объяснить вариабельность индивидуальной восприимчивости к кардиотоксическим эффектам табачного дыма.

Хроническая болезнь почек

Представляет собой еще один значимый фактор риска, причем степень поражения коронарного русла коррелирует со стадией почечной дисфункции [210]. Основной патологией является нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации. Пациенты с диализно-зависимой почечной недостаточностью чаще отмечается более высокую степень дистального диффузного поражения коронарного русла [218, 234, 269].

Системные заболевания соединительной ткани

Ряд системных заболеваний соединительной ткани, включая системную красную волчанку, ревматоидный артрит, системный склероз и болезнь Такаясу, характеризуются развитием выраженной сосудистой дисфункции и прогрессирующего фиброза сердца, что существенно ухудшает их клиническое течение и прогноз. Одним из ключевых патологических изменений при этих нозологиях является коронарная микрососудистая дисфункция, которая развивается вследствие комплексного взаимодействия хронического воспаления, аутоиммунных механизмов и нарушений ремоделирования сосудистой стенки [137, 301]. Патогенетический каскад начинается с раннего повреждения эндотелия, что приводит к нарушению его вазорегуляторной функции и запускает процессы ремоделирования сосудов. Это приводит к прогрессирующему сужению сосудистого просвета и нарушению регионального кровотока, даже при отсутствии значимого эпикардального стеноза коронарных артерий [186].

Структурные изменения в микрососудистом русле при этих заболеваниях имеют принципиальные отличия от классического

атеросклероза. В отличие от локализованных атеросклеротических бляшек, при системных заболеваниях соединительной ткани наблюдается диффузное поражение всей артериальной стенки с формированием экстравазальной компрессией, что делает традиционные хирургические подходы малоэффективными. Анатомические особенности поражения (равномерное утолщение стенки, фиброз адвентиции) создают значительные технические трудности при выполнении КШ и ограничивают возможности ЧКВ [186, 273].

Предшествующие операции на коронарных артериях

Особую группу составляют пациенты с предшествующими вмешательствами на коронарных артериях (ЧКВ или КШ), у которых риск прогрессирования диффузного поражения после операции значительно возрастает. Это связано как с продолжающимся естественным течением атеросклероза, так и с ятрогенным повреждением сосудистой стенки во время вмешательств. Важно подчеркнуть, что у таких больных часто наблюдается резкое прогрессирование атеросклероза, особенно в участках, прилегающих к местам предыдущих вмешательств [151, 279].

Рестеноз после стентирования коронарных артерий представляет собой клинически значимое проявление гиперпластической артериопатии, характеризующееся пролиферацией неоинтимы и экстрацеллюлярного матрикса, что приводит к стенозированию просвета. Данный процесс является результатом сложного взаимодействия механического повреждения сосудистой стенки, хронического воспаления и дисфункции эндотелия, запускающих каскад клеточной пролиферации и ремоделирования. В случаях проксимального стенозирования венечных артерий КШ, как правило, остается технически выполнимым благодаря сохранению дистальных участков коронарной стенки. Однако ситуация кардинально меняется у пациентов с многочисленными повторными ЧКВ в анамнезе, когда диффузное поражение артериального русла, усугубляемое множественными

стентированиями, создает значительные трудности для хирургического лечения.

Патогенез внутрискелетового рестеноза представляет собой сложный многофакторный процесс, в котором ключевую роль играют следующие механизмы:

Технические аспекты имплантации скелета [119, 174, 175, 262]

- неполное раскрытие скелета (malapposition);
- диастаз между скелетами;
- перелом или перегиб скелета, особенно при кальцинированных поражениях.

Крайевые осложнения [176, 295]

- нераспознанные интраоперационные крайевые диссекции;
- остаточный стеноз по его краю >30%;
- геометрическое несоответствие скелета и сосуда.

Биологические факторы [197, 281]

- индивидуальные особенности эндотелизации;
- гиперпролиферативный ответ гладкомышечных клеток;
- персистирующее воспаление в стенке сосуда;
- неатеросклероз как позднее осложнение.

Перспективным направлением профилактики рестеноза у пациентов с диффузным поражением является интраоперационное применение методов внутрисосудистой визуализации в сочетании с оценкой функциональной значимости поражений.

Эндоваскулярные вмешательства способствуют диффузному поражению коронарного русла через несколько взаимосвязанных механизмов. Во-первых, повторные механические травмы при имплантации скелетов приводят к структурной дезорганизации сосудистой стенки, активации провоспалительных цитокинов (таких как IL-6, TNF- α) и стимуляции миграции гладкомышечных клеток в интимальный слой. Во-

вторых, хроническое воспаление в зонах стентирования сопровождается эндотелиальной дисфункцией, усилением окислительного стресса, что способствует прогрессированию атеросклеротических изменений [197, 281].

Это связано со значительным усложнением выбора стратегии реваскуляризации. Традиционные методы становятся менее эффективными из-за отсутствия адекватного дистального русла для анастомозирования. При этом альтернативные подходы, включая гибридную реваскуляризацию (сочетание хирургического шунтирования и стентирования), также сталкиваются с ограничениями, связанными с прогрессирующим характером заболевания [73]. Особое значение приобретает профилактика рестеноза, которая должна включать оптимизацию медикаментозной терапии, использование стентов нового поколения с антипролиферативными покрытиями (например, эверолимус, зотаролимус) и тщательный отбор пациентов для повторных вмешательств [22].

Влияние генетической предрасположенности

ИБС представляет собой мультифакториальное заболевание, патогенез которого формируется под влиянием сложного взаимодействия генетической предрасположенности, факторов окружающей среды и образа жизни [292]. Эта гетерогенность этиопатогенеза создает существенные трудности как для прогнозирования индивидуального риска, так и для выбора оптимальных стратегий лечения. Полногеномные исследования (GWAS) идентифицировали более 100 генетических локусов, ассоциированных с ИБС, что подтверждает ее полигенную природу [231]. Однако выявленные генетические варианты, как правило, обладают относительно малым эффектом, и их совокупный вклад объясняет лишь небольшую часть наследуемости заболевания [164].

Важнейшим аспектом современного понимания генетической архитектуры ИБС является концепция ген-средового взаимодействия («gene-environment interaction»), которая объясняет, почему носители определенных

генетических вариантов демонстрируют различную восприимчивость к одним и тем же факторам риска в зависимости от условий окружающей среды и образа жизни [158].

Особый интерес представляют исследования, демонстрирующие, что эффекты генетической предрасположенности могут усиливаться или ослабляться под влиянием модифицируемых факторов, таких как курение, физическая активность, характер питания и прочее [156, 163, 254, 256]. С клинической точки зрения перспективным направлением является использование генетической информации для выявления специфических фенотипов ИБС с различными патофизиологическими механизмами, что может способствовать разработке персонализированных стратегий профилактики, направленных на коррекцию именно тех факторов риска, к которым конкретный пациент наиболее чувствителен, а также таргетных терапевтических подходов [215]. Например, идентификация пациентов с генетически обусловленными нарушениями липидного обмена (такими как семейная гиперхолестеринемия) позволяет применять более агрессивную липидснижающую терапию [79]. Особое значение приобретает фармакогенетика, изучающая влияние генетических вариаций на эффективность и безопасность лекарственных средств [305].

Несмотря на значительный прогресс в понимании генетических основ ИБС, многие вопросы остаются нерешенными. Необходима разработка стандартизированных подходов к включению генетической информации в клинические рекомендации и системы здравоохранения, с учетом не только медицинских, но и этических, правовых и социальных аспектов. Реализация потенциала персонализированной медицины потребует тесного взаимодействия между исследователями, клиницистами, специалистами по биоинформатике и самими пациентами для создания действительно эффективных и доступных стратегий профилактики и лечения этого сложного многофакторного заболевания [9].

1.2. Проблема описания и классификации диффузного поражения

В настоящее время отсутствует единое общепринятое определение диффузного поражения коронарного русла при ИБС, что создает существенные сложности как для клинической работы, так и для научных исследований [2]. Эта терминологическая неопределенность проявляется в использовании различных взаимозаменяемых понятий для описания группы пациентов, у которых традиционные методы реваскуляризации оказываются неэффективными или совсем неприменимыми. Сложившаяся ситуация отражает не только лингвистические разночтения, но и фундаментальные пробелы в понимании патогенеза данного фенотипа ИБС [193, 261]. Анализ литературы показывает, что критерии диффузного поражения варьируют в зависимости от исследовательских подходов и клинических задач. Первая обобщенная систематизация морфологии повреждения коронарных артерий была опубликована экспертами Американского общества кардиологов (АСС) и Американской ассоциации сердца (АСН) в 1988 г. В данной системе тип А (простейшие поражения) по определению характеризуется дискретными изменениями (<10 мм), тогда как тип С (наиболее сложные поражения) включает диффузные изменения (>20 мм). Промежуточные категории В1 и В2 отражают градацию сложности между этими крайними вариантами [260]. Эта классификация, первоначально разработанная для прогнозирования результатов ЧКВ, фактически вводит количественный критерий диффузности через параметр протяженности поражения. Однако клинический опыт показывает, что подобный подход не всегда адекватно отражает реальную сложность ситуации, особенно в случаях значимого поражения дистального русла или выраженного кальциноза.

Альтернативный вариант описания, используемый в части исследований, определяет диффузную ИБС как поражение более двух третей длины левой или правой коронарных артерий, характеризующееся неровностями контура или множественными стенозами [141]. Диффузное поражение определялось также как распространенное от проксимальных до

дистальных отделов атеросклеротическое изменение стенки коронарной артерии, приводящее к ее нитевидному виду с малым диаметром (< 1 мм) дистального русла, обычно (но не обязательно) включавшем три коронарные артерии и их основные ветви [129].

По другим данным, диффузным считается атеросклеротическое поражение двух и более сегментов одной магистральной артерии, общей протяженностью поражения более 50% всей длины сосуда при наличии гемодинамически значимого сужения просвета и малым диаметром дистального русла (менее 2 мм) [276].

Традиционная коронарная ангиография, оставаясь «золотым стандартом» диагностики ИБС, демонстрирует ограничения при оценке диффузного поражения коронарных артерий, что обусловлено ее принципиальной неспособностью достоверно оценить трехмерную структуру сосудистой стенки и истинный объем атеросклеротических изменений. Данное обстоятельство диктует необходимость применения более совершенных методов визуализации, таких как внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) и оптическая когерентная томография (ОКТ), позволяющих проанализировать морфологию бляшки, степень ремоделирования сосуда и истинную протяженность поражения. Особую ценность приобретают функциональные методы оценки, в частности измерение фракционного резерва кровотока (ФРК) и моментального резерва кровотока (МРК), которые позволяют оценить гемодинамическую значимость стеноза даже при отсутствии выраженных изменений по коронарографии [249, 266].

Гемодинамические изменения при диффузном атеросклерозе коронарных артерий имеют принципиальные отличия от таковых при локальных стенозах. Если при очаговом поражении (длиной менее 20 мм) наблюдается резкое падение давления на коротком участке, подчиняющееся классическим гидродинамическим уравнениям (Бернулли, Пуазейля), то при диффузном поражении (более 20 мм) отмечается постепенное снижение

градиента давления на протяжении всего сосуда. Это создает парадоксальную ситуацию, когда значимая ишемия миокарда может развиваться даже при относительно небольшом перепаде давления в условиях гиперемии, что объясняется кумулятивным эффектом протяженного сопротивления [115, 116, 120, 135, 224, 226, 244, 260, 274, 283].

Клинические исследования демонстрируют существенные расхождения между ангиографической картиной и физиологическими показателями [124, 170, 225, 300].

В целом, гемодинамические измерения позволяют переквалифицировать заболевание более чем в 35% случаев [170]. В реестре сердечно-сосудистых вмешательств (CVIT)-DEFER расхождения между количественным коронарографическим анализом (QCA) и ФРК наблюдались более чем в 60% случаев, при этом несоответствие (QCA аномальное/ФРК нормальное) наблюдалось в 43% случаев, а обратное несоответствие (QCA нормальное/ФРК аномальное) — в 23% случаев. Интересно, что диффузное заболевание и последовательные поражения были независимыми предикторами обратного несоответствия [225].

Проблема терминологической неоднозначности усугубляется тем, что в клинической практике понятие «диффузного поражения» часто используется для описания различных по своей природе состояний: от технически сложных для реваскуляризации анатомических вариантов до невыполнимых [2]. Такой широкий спектр трактовок затрудняет сопоставление данных различных исследований и разработку унифицированных протоколов ведения пациентов. Особую сложность представляет дифференциация между собственно диффузным атеросклеротическим поражением и вторичными у пациентов с иммобилизирующим интерстициальным фиброзом сердца. В последнем случае морфологические изменения могут включать не только атеросклеротические поражения, но и последствия механической

экстравазальной компрессии, что создает принципиально иную патофизиологическую картину [56].

1.3. Современные стратегии хирургического лечения пациентов с диффузным поражением коронарного русла

Диффузный атеросклероз коронарных артерий создает значительные трудности при проведении реваскуляризации миокарда, существенно ограничивая выбор доступных методов лечения [59]. Такие патологические изменения сосудистой стенки не только усложняют выполнение ангиопластики и стентирования, но и снижают долгосрочную эффективность КШ из-за значимых изменений дистального русла и увеличения риска ранней окклюзии шунтов. В современных условиях широкое применение оптимальной медикаментозной терапии и малоинвазивных чрескожных вмешательств позволяет у значительной части пациентов добиться стабилизации состояния и отсрочить необходимость хирургического лечения. Однако при прогрессировании заболевания и неэффективности консервативных методов возникает потребность в более радикальных подходах.

Наличие диффузного поражения коронарных артерий представляет собой значимый независимый фактор риска развития осложнений и ранней летальности у пациентов, подвергающихся хирургической реваскуляризации миокарда. Этот клинический феномен объясняется тем, что качество дистального коронарного русла, доступного для шунтирования, является определяющим фактором успеха операции и напрямую влияет на возможность выполнения полной реваскуляризации [155, 211, 257]. Морфологические особенности диффузного атеросклероза, включая выраженное кальцинирование, уменьшение диаметра сосуда и поражение дистальных сегментов, создают технические сложности при формировании анастомозов и ограничивают количество адекватных зон для шунтирования. В результате, даже при успешно выполненной операции, у таких пациентов

сохраняется риск неполной реваскуляризации, что может нивелировать потенциальные преимущества хирургического лечения, что приводит к периоперационным осложнениям с длительной потребностью в инотропной поддержке, а также к возможному летальному исходу [253].

Для систематизации процесса принятия решения были разработаны различные стратегии стратификации риска [21]. Среди них широкое применение получил ангиографический SYNTAX score, первоначально созданный для выбора между ЧКВ и КШ [276]. Хотя этот инструмент предоставляет ценную прогностическую информацию о сложности коронарного поражения, его применение у пациентов с диффузным атеросклерозом имеет существенные ограничения. Недостаток заключается в том, что стандартная оценка SYNTAX score не всегда позволяет достоверно предсказать вероятность несостоятельности шунтов в послеоперационном периоде, что является критически важным параметром для данной категории больных [184].

1.3.1. Эндоваскулярная реваскуляризация миокарда

У пациентов с диффузным поражением коронарного русла неудовлетворительные результаты эндоваскулярной реваскуляризации миокарда наблюдаются намного чаще по сравнению с локальными стенозами [80, 89, 96, 245, 313]. Так, в исследовании HAWKEYE неоптимальные результаты ЧКВ (фракционный резерв кровотока (ФРК) $<0,90$) встречались при диффузном поражении в 33% наблюдений, при локальных – в 8% ($p=0,03$) [96].

Более того, при протяженных (>50 мм) стенозах удовлетворительные значения ФРК после стентирования достигаются лишь у 26,2% пациентов, а у 20% отмечается значимое ухудшение показателей ($\text{ФРК} \leq 0,80$) в течение 9 месяцев наблюдения [89]. Эти данные свидетельствуют о необходимости разработки новых стратегий вмешательства при диффузном атеросклерозе, учитывающих как морфологические особенности поражения, так и его

функциональное значение. Неоптимальные результаты после ЧКВ, оцениваемые по показателю ФРК, ассоциированы с повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и сохраняющейся стенокардией в отдаленном послеоперационном периоде [191, 239].

Исследование ОхОРТ-РСІ продемонстрировало, что при субоптимальных значениях ФРК ($<0,90$) оптическая когерентная томография (ОКТ) выявляет ряд технических недостатков имплантации стента, включая его неполное раскрытие (74% случаев), мальпозицию (23%), пролапс атероматозных масс и краевую диссекцию. Важно отметить, что коррекция этих состояний путем дополнительного стентирования (39% случаев), постдилатации (46%) или их комбинации приводила к значимому улучшению функциональных показателей (ФРК увеличивался с $0,80 \pm 0,02$ до $0,88 \pm 0,01$). Однако в 22,8% случаев ОКТ выявляла диффузное поражение, не поддающееся дальнейшей коррекции, что объясняет сохраняющиеся функциональные нарушения у пациентов этой группы даже после технически успешного вмешательства [97, 304].

Аналогичные данные были получены в исследовании FFR SEARCH, где внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) при $\text{ФРК} \leq 0,85$ выявляло остаточные очаговые поражения в проксимальных (29%) и дистальных (30%) сегментах, недостаточное расширение стента (74%) и его мальпозицию (23%). Интересно, что в 8% случаев причиной сниженного ФРК являлось диффузное поражение коронарного русла, а в 9% – вазоспазм [294]. Эти данные согласуются с результатами исследования DEFINE PCI, где остаточная ишемия ($\text{МРК} < 0,90$) после ангиографически успешного ЧКВ наблюдалась в 24% случаев, причем в 81,6% она была обусловлена локальными стенозами, а в остальных случаях – диффузным поражением коронарного русла [172].

Выбор стратегии лечения пациентов с диффузным поражением коронарных артерий остается сложной задачей. Несмотря на потенциальные преимущества КШ в этой группе пациентов, убедительных доказательств его

превосходства над оптимальной медикаментозной терапией или ЧКВ под интракоронарным визуальным контролем в настоящее время нет. При принятии решения о проведении ЧКВ у таких пациентов обязательным следует считать использование методов интракоронарной визуализации для минимизации риска неоптимальных функциональных результатов и улучшения долгосрочного прогноза [129].

ЧКВ у пациентов с диффузным поражением коронарного русла, выполняемые под контролем внутрисосудистой визуализации, представляют собой сложную, но выполнимую процедуру, требующую особого технического подхода. Современные стенты нового поколения обладают улучшенными характеристиками: ультратонкие стент-платформы, биосовместимые полимерные покрытия с контролируемым высвобождением препаратов, а также оптимизированная конструкция ячеек, обеспечивающая равномерное прилегание к стенке сосуда даже при выраженном кальцинозе. Совершенствование методик ЧКВ, появление новых стентов привело к значимому снижению количества осложнений, улучшению долгосрочных результатов [167]. Однако у пациентов высокого риска, с диффузным поражением венечного русла и анатомическими особенностями коронарных артерий рестеноз продолжает оставаться наиболее частым и клинически значимым осложнением в отдаленном послеоперационном периоде, несмотря на все достижения современной интервенционной кардиологии [216, 220]. Эпидемиологические данные демонстрируют значительную вариабельность частоты этого осложнения – от 7% до 36% случаев в течение трехлетнего периода наблюдения, причем наибольшие показатели характерны для пациентов с СД, хронической болезнью почек и многососудистым поражением [82, 255].

1.3.2. Внутрисосудистая визуализация и физиологическая оценка коронарного кровотока

Современные данные убедительно свидетельствуют о преимуществах интракоронарной визуализации при проведении ЧКВ у пациентов с

диффузным поражением коронарных артерий [31]. Мета-анализ 7 рандомизированных исследований (n=3192) продемонстрировал значительное снижение риска рестеноза и повторной реваскуляризации при выполнении ВСУЗИ во время стентирования по сравнению с группой контроля [136].

ВСУЗИ основано на использовании высокочастотных (40-60 МГц) ультразвуковых датчиков, что позволяет детально визуализировать все слои сосудистой стенки и характер атеросклеротического поражения; точнее оценить протяженность стеноза; определить истинный диаметр просвета; выявить кальцинированные участки; оптимизировать выбор длины и диаметра стента; контролировать результат предилатации (особенно важной при кальцинированных поражениях); обеспечить правильную имплантацию стента с адекватным прилеганием к стенке сосуда; выявить диссекцию, неполное раскрытие стента [29].

В исследовании IVUS-XPL было показано, что стентирование под контролем ВСУЗИ при диффузном поражении коронарного русла ассоциировано с более низкой частотой серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий через 5 лет наблюдения (5,6% против 10,7%; ОР: 0,50; 95% ДИ: 0,34-0,75; $P < 0,001$). Субоптимальные критерии имплантации стентов выявлялись более чем в половине случаев и ассоциировались с ухудшением долгосрочного прогноза (7,4% против 4,0%; ОР: 0,48; 95% ДИ: 0,28-0,83; $P = 0,048$) [162].

Одним из наиболее валидированных и хорошо изученных методов инвазивной оценки гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий является измерение ФРК (англ. fractional flow reserve, FFR). Данная методика основана на определении градиента давления в области стеноза при индукции максимальной гиперемии миокарда, что позволяет количественно оценить степень снижения резерва кровотока [25]. Физиологическая сущность ФРК заключается в расчете отношения максимального кровотока в стенозированной артерии к теоретически возможному кровотоку в интактном

сосуде ($\text{ФРК} = \text{Pd}/\text{Pa}$ при максимальной гиперемии), где Pd – давление дистальное стеноза, Pa – аортальное давление. Для достижения адекватной вазодилатации коронарного русла при проведении ФРК используются фармакологические агенты: аденозин (внутривенное введение в дозе 140-180 мкг/кг/мин или интракоронарное болюсное введение 60-120 мкг), никорандил (интракоронарное введение 2 мг) или папаверин (интракоронарное введение 10-20 мг). Однако применение этих препаратов имеет ряд существенных ограничений: противопоказания при тяжелой бронхиальной астме (для аденозина), атриовентрикулярных блокадах высокой степени, артериальной гипотензии, а также потенциальные побочные эффекты (одышка, преходящие нарушения проводимости и др.) [117].

В связи с указанными ограничениями были разработаны альтернативные методы оценки функциональной значимости коронарных поражений, не требующие искусственно вызванной гиперемии. Наиболее простым из них является расчет отношения среднего давления в дистальном участке коронарной артерии к среднему аортальному давлению в покое (Pd/Pa), который, однако, обладает меньшей диагностической точностью по сравнению с ФРК из-за вариабельности коронарного сопротивления в состоянии покоя [206]. Более совершенной метрикой стал коэффициент полного цикла покоя (resting full cycle ratio, RFR), определяемый как наименьшее значение отношения дистального коронарного давления к аортальному давлению в течение всего сердечного цикла в состоянии покоя. RFR демонстрирует лучшую корреляцию с ФРК, особенно при промежуточных значениях (0,75-0,85) [223].

Особое место среди безгиперемических методов занимает показатель моментального резерва кровотока (МРК; instant wave-free ratio, IFR), основанный на измерении отношения дистального коронарного давления к аортальному давлению (Pd/Pa) в течение специфического диастолического «безволнового» периода (wave-free period, WFP). Физиологическое

обоснование МРК базируется на том факте, что в определенную фазу диастолы (приблизительно 25% от общей продолжительности диастолы) сопротивление коронарного микроциркуляторного русла достигает естественного минимума и становится стабильным, что создает условия, аналогичные фармакологически индуцированной гиперемии. Этот период характеризуется отсутствием ретроградных волн давления в коронарном русле, что позволяет получить более воспроизводимые и точные измерения. Клинические исследования продемонстрировали сопоставимую с ФРК прогностическую ценность МРК при существенно лучшей переносимости процедуры пациентами и сокращении времени исследования [92, 252].

Диастолический коэффициент отсутствия гиперемии или диастолический резерв кровотока (ДРК, англ. «diastolic hyperemia-free ratio», DFR) – еще один недавно появившийся индекс, который, как было показано, эквивалентен МРК, позволяет с высокой точностью оценить гемодинамическую значимость стеноза КА и снижает возможные интраоперационные риски [252].

Исследование по анализу поражений коронарных артерий, опубликованное в феврале 2018 года, продемонстрировало, что визуальная оценка врачом степени стеноза приводит к более высоким показателям его тяжести по сравнению с количественным коронарным анализом (quantitative coronary angiography, QCA) [312]. Это подчеркивает необходимость повышения точности информации, используемой для принятия решений о тактике лечения.

Гемодинамически значимые поражения коронарных артерий (сужение просвета сосуда более 90%) являются показанием к ЧКВ. Стенозы менее 50% считаются не лимитирующими венечный кровоток – в таких случаях рекомендуется оптимизировать медикаментозную терапию и динамически наблюдать больного [5]. Пограничные поражения всегда были предметом дискуссий [280]. Для таких случаев были разработаны методы определения функциональной значимости стенозов, включая ФРК, МРК и их прямые

аналоги. ЧКВ под контролем оценки ФРК (значимость стеноза определялась при ФРК менее 0,80) снижал риск смерти, нефатального инфаркта миокарда и повторной реваскуляризации через один год по сравнению со стандартным ЧКВ [287]. Результаты реваскуляризации под контролем МРК при серьезных неблагоприятных сердечных событиях в течение 1 года наблюдения были сопоставимы (значимость стеноза при МРК определялась менее 0,89) [280].

1.3.3. Коронарное шунтирование

При определении оптимальной стратегии ведения пациентов с тяжелой диффузной формой ИБС, рассматриваемых для КШ, необходимо тщательно оценивать баланс между потенциальной пользой от реваскуляризации и риском интраоперационных и послеоперационных осложнений [74]. Ключевым аспектом этой оценки становится прогнозирование объема возможной реваскуляризации, который может быть достигнут без превышения приемлемого уровня операционного риска [15].

Исторически пациенты с тяжелыми формами диффузного поражения коронарных артерий рассматривались как неоперабельные в связи с технической невозможностью выполнения адекватной реваскуляризации. Однако развитие современных реконструктивных методик, включающих эндартерэктомию, ангиопластику пораженных участков и применение микрохирургической техники, расширило возможности хирургического лечения данной категории больных [3, 4, 7, 37, 64, 138, 201].

Несмотря на эти достижения, эффективность таких вмешательств остается существенно зависимой от опыта и квалификации хирурга, что создает значительные ограничения для широкого внедрения этих методик в клиническую практику. Особую проблему представляет повышенный риск периоперационного инфаркта миокарда после выполнения эндартерэктомии, патогенез которого, по-видимому, связан с комплексом факторов: активацией коагуляционного каскада в раннем послеоперационном периоде вследствие повреждения эндотелия, а также пролиферацией гладкомышечных клеток и

соединительной ткани на более поздних сроках [157, 233]. Эти патофизиологические особенности диктуют необходимость строгого соблюдения протоколов антитромбоцитарной терапии в послеоперационном периоде, хотя оптимальные режимы такой терапии для данной категории пациентов требуют дальнейшего изучения.

1.3.4. Непрямая реваскуляризация

Особый интерес в контексте лечения диффузного поражения коронарного русла представляет трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация (ТМЛР), методика, впервые предложенная М. Mirhoseini и М. Cayton в 1981 году [214]. Первоначальный энтузиазм, связанный с этим подходом, постепенно сменился скептицизмом по мере накопления клинических данных, демонстрирующих противоречивые результаты относительно эффективности и безопасности методики. Фундаментальная проблема ТМЛР заключается в отсутствии четкого понимания механизмов, которые могли бы объяснить предполагаемый терапевтический эффект. Некоторые исследования отмечают улучшение клинического состояния и качества жизни пациентов после проведения ТМЛР, не исключено, что наблюдаемые эффекты могут быть объяснены в рамках плацебо-феномена [10, 104, 267]. Более того, анализ отдаленных результатов не выявил различий в выживаемости между пациентами, подвергшимися ТМЛР, и контрольными группами, а в некоторых исследованиях даже отмечалось увеличение послеоперационной летальности в группе вмешательства [242]. По данным многих исследований, проведение ТМЛР не влияет на увеличение перфузии и функции миокарда [169, 284, 293]. Эти результаты ставят под сомнение целесообразность широкого применения ТМЛР в клинической практике, поскольку потенциальные риски процедуры, по-видимому, перевешивают ее возможную пользу.

Современное состояние вопроса о хирургическом лечении пациентов с диффузным поражением коронарного русла характеризуется рядом

нерешенных проблем. С одной стороны, развитие реконструктивных методик предоставляет новые возможности для пациентов, ранее считавшихся неоперабельными. С другой стороны, их ограниченная эффективность, техническая сложность и потенциальные риски требуют тщательного взвешивания показаний к хирургическому вмешательству в каждом конкретном случае. Особую актуальность приобретает разработка четких критериев отбора пациентов для различных видов хирургического лечения, а также стандартизация самих методик с целью минимизации рисков и улучшения отдаленных результатов. В этом контексте большое значение имеет продолжение фундаментальных исследований, направленных на изучение патофизиологических механизмов, лежащих в основе, как самого диффузного поражения коронарных артерий, так и последствий различных видов хирургического вмешательства. Перспективным направлением представляется разработка специализированных алгоритмов прогнозирования, учитывающих специфику диффузного поражения. Такие алгоритмы могли бы включать не только ангиографические параметры, но и маркеры системного воспаления и генетической предрасположенности к агрессивному течению атеросклероза. Особое значение приобретает мультидисциплинарный подход к принятию решений, когда кардиохирург, интервенционный кардиолог и специалист по визуализации совместно оценивают все аспекты конкретного клинического случая [130].

1.3.5. Стимуляция экстракардиальной васкуляризации миокарда

Мета-анализ Meier P. и соавторов, включивший 12 исследований с общим числом участников 6529, предоставляет убедительные доказательства протективной роли развития коллатерального кровообращения, демонстрируя 36% снижение риска смерти у пациентов с хорошо сформированными внутри- и внесердечными коллатералями [212]. Эти данные имеют принципиальное значение для понимания компенсаторных механизмов при хронической ишемии миокарда, особенно в контексте

диффузного поражения коронарного русла, где возможности прямой реваскуляризации часто ограничены. Полученные результаты поднимают важный патофизиологический вопрос: может ли стимуляция неоангиогенеза стать стратегией выбора для пациентов с технически неоперабельными формами ИБС?

Физиологическая основа защитного действия коллатералей заключается в их способности поддерживать перфузию миокарда в условиях окклюзии эпикардальных артерий или у пациентов с предшествующим КШ окклюзии шунтов, предотвращая развитие обширных зон ишемии и замедляя процессы ремоделирования левого желудочка. Однако естественный неоангиогенез представляет собой длительный процесс, эффективность которого варьирует в зависимости от индивидуальных особенностей пациента, включая генетическую предрасположенность, выраженность ишемического прекондиционирования и наличие сопутствующих метаболических нарушений. В этом контексте особый интерес представляют пациенты с диффузным поражением, у которых традиционные методы реваскуляризации либо технически невозможны, либо сопряжены с неприемлемо высоким риском осложнений. Для этой категории больных стимуляция экстракардиального кровоснабжения миокарда может стать важным компонентом комплексной терапии, направленной на улучшение перфузии ЛЖ и клинических исходов. Основной проблемой является временной диссонанс между быстрым развитием ишемических повреждений и медленным естественным процессом формирования коллатералей, что делает необходимым разработку подходов, позволяющих ускорить и усилить васкуляризацию. Еще одним важным аспектом является необходимость достижения не просто увеличения количества коллатералей, но и формирования функционально полноценной сосудистой сети, способной обеспечить адекватный кровоток в условиях продолжающегося атеросклеротического процесса [51].

Современные подходы к терапевтическому ангиогенезу включают несколько стратегий: применение ростовых факторов (VEGF, FGF), использование аутологичных клеточных продуктов (мезенхимальные стволовые клетки, клетки-предшественники эндотелия) [121]. Однако клиническая эффективность этих методов остается предметом дискуссий, что отчасти может быть связано с гетерогенностью изучаемых популяций и различиями в протоколах лечения.

Перспективным направлением стало применение комплексных подходов, сочетающих прямую реваскуляризацию и методику стимуляции неоангиогенеза. В 2007 году академиком Ю.Л. Шевченко внедрен в клиническую практику метод индукции непрямой реваскуляризации миокарда из околосердечных источников (*Патент на изобретение RU №2758024C1. Заявка № 2021105731*). По данным многих экспериментальных и клинических исследований, подтверждена эффективность и безопасность подобного комплексного лечения больных ИБС с диффузным поражением коронарных артерий [51].

Внедрение в клиническую практику методов хирургической стимуляции экстракардиальной васкуляризации миокарда у пациентов с ИБС и диффузным многососудистым поражением коронарного русла открывает новые возможности для категории больных, ранее считавшихся неоперабельными [49, 59]. Эти инновационные подходы основаны на глубоком понимании молекулярных механизмов ангиогенеза, где ключевую роль играют факторы роста, которые образуют сложную сеть взаимодействий, регулирующих процесс неоваскуляризации [246]. Среди них особое место занимает сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), являющийся наиболее изученным и мощным стимулятором ангиогенеза, чья уникальная селективность в отношении эндотелиальных клеток отличает его от других факторов роста. VEGF представляет собой стресс-индуцированный пептид, экспрессия которого находится под строгим контролем

гипоксического ответа, что делает его центральным медиатором в каскаде реакций, запускаемых ишемией миокарда [87].

Физиологический ангиогенез как адаптационный ответ на дефицит кислорода представляет собой сложный многоэтапный процесс, где тонкий баланс между проангиогенными и антиангиогенными факторами определяет возможность формирования новой сосудистой сети. В условиях гипоксии происходит значительное преобладание проангиогенных сигналов, что приводит к переходу эндотелиальных клеток из состояния покоя в активную фазу, сопровождающуюся их миграцией во внесосудистое пространство и последующей пролиферацией. Завершающими стадиями этого процесса являются организация клеточных элементов, стабилизация новообразованных структур перицитами и формирование функционально активной капиллярной сети, способной обеспечить адекватную перфузию ишемизированного миокарда [185, 227].

Все эти фундаментальные клинические знания легли в основу разработки метода хирургической стимуляции экстракардиальной васкуляризации «ЮрЛеон», где ключевой задачей является создание условий для стимуляции ангиогенеза с целью улучшения кровоснабжения миокарда в отдаленном послеоперационном периоде [16, 42, 44–48, 52, 57].

Результаты исследований содержания VEGF в биологических жидкостях пациентов с ИБС выявили парадоксальный феномен: дренажная жидкость, собираемая в раннем послеоперационном периоде после КШ, содержит значительно более высокие концентрации VEGF ($289 \pm 20,44$ пг/мл) по сравнению с другими изучаемыми тканями [50]. Выявленный феномен можно объяснить комплексом взаимосвязанных механизмов: хирургическая травма и ишемическое прекондиционирование во время операции КШ индуцируют каскад биохимических реакций, приводящих к активации синтеза VEGF клетками эндотелия, кардиомиоцитами и резидентными макрофагами перикарда. При этом дренажная жидкость представляет собой уникальную биологическую среду, содержащую не только высокие

концентрации VEGF, но и комплекс сопутствующих факторов роста, которые синергично усиливают ангиогенный потенциал этого концентрата.

С практической точки зрения, обнаруженные свойства дренажного экссудата открыли новые перспективы для разработки методов стимуляции экстракардиального неоангиогенеза у пациентов с диффузным поражением коронарного русла. Введение обогащенной VEGF дренажной жидкости в перикардиальное пространство может создать мощный пролонгированный стимул для формирования коллатерального кровообращения. Этот подход имеет несколько преимуществ по сравнению с традиционными методами терапевтического ангиогенеза: во-первых, используется аутологичный материал, что исключает иммунологические реакции и проблемы биосовместимости; во-вторых, дренажная жидкость содержит естественный баланс различных факторов роста, который трудно воспроизвести при экзогенном введении отдельных рекомбинантных белков; в-третьих, такой метод технически прост и может быть легко интегрирован в стандартный хирургический протокол.

1.4. Интраоперационный контроль результатов коронарного шунтирования

Количественная оценка параметров кровотока по шунтам является ключевым интраоперационным методом объективизации эффективности выполненной реваскуляризации. Среди современных технологий особое место занимает ультразвуковая флоуметрия (Transit-time flow measurement, TTFM), которая сочетает высокую информативность с технической доступностью [311]. Согласно совместным рекомендациям Европейской Ассоциации кардио-торакальной хирургии (EACTS) и Европейского общества кардиологов (ESC), интраоперационная флоуметрия получила класс рекомендаций IIa с уровнем доказательности B [229].

Однако, несмотря на широкое использование TTFM, остается ряд нерешенных вопросов относительно оптимальных параметров флоуметрии

для прогнозирования проходимости трансплантатов у пациентов с диффузным поражением коронарного русла.

Однако, несмотря на широкое применение ультразвуковой флоуметрии в интраоперационной оценке кровотока по шунтам, сохраняется значительная неопределённость в отношении оптимальных параметров для достоверного прогнозирования долгосрочной проходимости трансплантатов у пациентов с диффузным поражением коронарного русла. Основные дискуссии касаются пороговых значений среднего потока крови (MGF), индекса пульсации (PI), которые могут требовать индивидуальной коррекции при выраженном диффузном дистальном поражении. По результатам различных исследований, технический успех шунтирования может быть признан при определении MGF для внутренней грудной артерии ≥ 20 мл/мин, для аутовенозных кондуитов ≥ 40 мл/мин; при PI, отражающий сопротивление дистального русла, < 5 [118, 181, 277, 282]. Однако существующие критерии были разработаны преимущественно для пациентов с локальными проксимальными стенозами и могут недостаточно точно отражать гемодинамику в условиях множественных дистальных изменений, характерных для диффузного коронарного атеросклероза. Это подчёркивает необходимость дальнейших исследований по валидации параметров ультразвуковой флоуметрии с учётом степени дистального поражения.

Интраоперационная коронарошунтография представляет собой наиболее точный и информативный метод визуализации в рамках оценки качества наложенных коронарных шунтов, что подтверждается ее статусом «золотого» стандарта в данной области. В отличие от других методик интраоперационного контроля, шунтография обеспечивает прямую визуализацию анастомоза и дистального русла, позволяя детально оценить проходимость шунта, выявить возможные стенозы, перегибы, тромбозы или технические погрешности наложения. Это особенно важно, поскольку дисфункция шунта в раннем послеоперационном периоде часто обусловлена

такими факторами, как избыточное натяжение шунта, его перегиб, стеноз в области анастомозов [14].

Преимущество шунтографии заключается в ее высокой чувствительности и специфичности при выявлении патологий, что позволяет хирургу немедленно провести коррекцию, тем самым минимизируя риск послеоперационных осложнений, включая ИМ. Кроме того, выполнение интраоперационный контроль проходимости шунтов напрямую коррелирует с выживаемостью пациентов и снижением частоты повторных реваскуляризаций [13].

Шунтография остается незаменимым инструментом в кардиохирургии, обеспечивающим не только диагностику, но и возможность немедленной коррекции технических погрешностей, что в конечном итоге повышает эффективность КШ и улучшает прогноз лечения пациентов [72].

Несмотря на существующий арсенал интраоперационных методов оценки непосредственных результатов операции у пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла, ни один из них изолированно не обеспечивает комплексной и достоверной оценки качества выполненной реваскуляризации. Они не отражают функциональную состоятельность микроциркуляции и тканевого уровня перфузии. Данные ограничения особенно критичны при оценке эффективности КШ у пациентов с диффузным поражением венечных артерий и выраженными изменениями микроциркуляторного русла, где стандартные критерии адекватности шунтирования могут не отражать истинной перфузионной эффективности. Это диктует необходимость разработки комбинированных протоколов оценки, сочетающих несколько методов, а также поиска новых интраоперационных технологий, позволяющих в реальном времени оценивать тканевую перфузию.

1.5. Особенности хирургического лечения различных групп пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла

1.5.1. Реваскуляризации миокарда у пациентов с сахарным диабетом

В настоящее время, согласно результатам многих исследований, СД 2 типа не является дополнительным риском летального исхода при КШ, однако связан с увеличением частоты кардиальных осложнений [192, 217, 251].

Исследование Moutakiallah Y. и соавторов, включившее 529 пациентов с СД 2 типа, перенесших КШ, при среднем сроке наблюдения $63,5 \pm 48,3$ месяцев, предоставляет важные данные о специфических рисках и исходах кардиохирургического лечения в этой сложной категории больных. Полученные результаты демонстрируют, что внутрибольничная летальность после КШ у пациентов с СД 2 типа составила 5,9% ($n=31$), а отдаленная – 6,9% ($n=32$), что превышает аналогичные показатели в общей популяции пациентов после КШ и отражает существенное влияние СД 2 типа на периоперационный риск и долгосрочный прогноз. Анализ послеоперационных осложнений выявил характерную для диабетических пациентов структуру неблагоприятных исходов: частота инфаркта миокарда составила 9,1%, поверхностной раневой инфекции – 25,5%, медиастинита – 3,8% и синдрома низкого сердечного выброса – 12,7%, что подчеркивает мультисистемный характер негативного влияния СД 2 типа на послеоперационное течение. Особое внимание привлекает выявленная зависимость между недостаточным периоперационным контролем гликемии и риском госпитальной смерти ($ОШ=1,53$; 95% ДИ 1,12-2,38; $p=0,014$), что подтверждает важность строгого мониторинга и коррекции уровня глюкозы крови в интраоперационном и раннем послеоперационном периоде как компонента стратегии снижения хирургического риска. Патогенетически это может быть связано с негативным влиянием гипергликемии на функцию эндотелия, реологические свойства крови и иммунный ответ, что создает

предпосылки для развития системного воспаления, нарушений микроциркуляции и повышенного риска инфекционных осложнений. Исследование также идентифицировало специфические предикторы медиастинита у пациентов с СД 2 типа: ожирение (ОШ=5,86; 95% ДИ 1,43-23,95; $p=0,014$), рестернотомия по поводу кровотечения (ОШ=4,01; 95% ДИ 0,62-25,85; $p=0,014$) и переливание крови (ОШ=7,56; 95% ДИ 1,09-52,76; $p=0,041$). Отдаленные результаты исследования, демонстрирующие выживаемость через 5, 10 и 15 лет на уровне $95,5\pm 1,1\%$, $86,3\pm 2,9\%$ и $76,9\pm 6,9\%$ соответственно, хотя и свидетельствуют об эффективности КШ как метода реваскуляризации у пациентов с СД 2 типа, одновременно подчеркивают необходимость совершенствования стратегий вторичной профилактики для улучшения отдаленных исходов [221].

Гипергликемия в периоперационном периоде КШ представляет собой независимый прогностический фактор, достоверно ассоциированный с увеличением риска внутрибольничной летальности, частоты основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и развития инфекционных осложнений, в частности медиастинита, что подтверждается многочисленными клиническими исследованиями, демонстрирующими патогенетическую взаимосвязь между повышенным уровнем глюкозы крови и системными нарушениями гомеостаза [127, 165, 285].

Основные механизмы негативного влияния гипергликемии включают три ключевых патофизиологических процесса: во-первых, активацию провоспалительных каскадов за счет увеличения продукции провоспалительных цитокинов (таких как интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α и С-реактивный белок) и активации ядерного фактора каппа-В (NF- κ B), что приводит к усилению системного воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции; во-вторых, повышение реактивности тромбоцитов через механизмы усиления экспрессии гликопротеинов IIb/IIIa и Р-селектина, что способствует гиперкоагуляции и увеличивает риск тромботических осложнений; в-третьих, нарушение функции эндотелия

вследствие снижения биодоступности оксида азота (NO) и увеличения выработки эндотелина-1, что усугубляет вазоконстрикцию и микроциркуляторные нарушения [290].

Инфекционные осложнения в области хирургического доступа занимают ведущее место среди послеоперационных осложнений у пациентов с СД, перенесших КШ, причем частота и тяжесть этих осложнений находятся в прямой зависимости от уровня гликемии в периоперационном периоде [6, 114]. Клинические наблюдения показывают, что даже кратковременные эпизоды гипергликемии в раннем послеоперационном периоде могут значительно увеличивать риск инфекционных осложнений [316].

Мета-анализ Liang B. с коллегами, включивший шесть исследований с общим числом участников 4 028 (1 766 пациентов после КШ и 2 262 после ЧКВ), предоставляет важные данные для дискуссии о выборе оптимального метода реваскуляризации у пациентов с ИБС и сопутствующим СД 2 типа. Полученные результаты демонстрируют, что КШ ассоциируется со статистически значимым снижением общей летальности (относительный риск (ОР) 0,74, 95% ДИ 0,56-0,98, $p=0,037$) по сравнению с ЧКВ, что согласуется с известными особенностями патофизиологии коронарного атеросклероза при СД 2 типа, характеризующегося более частым диффузным многососудистым поражением, при котором анатомическая полнота реваскуляризации, достигаемая при КШ, приобретает особое прогностическое значение. Анализ специфических сердечно-сосудистых исходов выявил тенденцию к снижению частоты смертельных исходов от кардиальных причин (ОР 0,79 95% ДИ = 0,40–1,53, $p = 0,479$) и частоты повторных инфарктов миокарда (ИМ) (ОР 0,70 95% ДИ = 0,32–1,56, $p = 0,387$) в группе КШ, хотя эти различия не достигли статистической значимости, что может объясняться недостаточной мощностью исследования для выявления различий по этим конечным точкам. Наиболее выраженное преимущество КШ наблюдалось в отношении потребности в повторной реваскуляризации (ОР 0,36, 95% ДИ 0,28-0,46, $p<0,0001$). Однако выявленное

почти двукратное увеличение числа острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) после КШ (ОР 2,18, 95% ДИ 1,43-3,33, $p<0,0001$) подчеркивает необходимость тщательной оценки индивидуального риска инсульта при выборе метода реваскуляризации, особенно у пациентов с предшествующими цереброваскулярными событиями или значимым атеросклерозом брахиоцефальных артерий [202]. В контексте персонализированного подхода к выбору метода реваскуляризации представленные данные подчеркивают необходимость учитывать не только анатомическую сложность поражения коронарных артерий и наличие СД 2 типа, но и индивидуальный профиль цереброваскулярного риска, функциональное состояние миокарда и сопутствующие заболевания, что требует мультидисциплинарного обсуждения в рамках командного подхода кардиологов, кардиохирургов и других специалистов.

Таким образом, для улучшения результатов хирургического лечения пациентов с ИБС и СД 2 типа необходим строгий контроль гликемии в периоперационном периоде; оптимизации хирургической техники и стратегий гемостаза для снижения риска повторных вмешательств и трансфузий; внедрения комплексных программ послеоперационного наблюдения, направленных на контроль факторов прогрессирования атеросклероза.

1.5.2. Реваскуляризации миокарда у пожилых пациентов

В ретроспективном исследовании Wu X.Y. с коллегами, с медианой продолжительности наблюдения 25,0 месяцев (17,0-55,5 месяцев), включавшем 417 пациентов старше 80 лет с ИБС, были получены важные данные, позволяющие по-новому взглянуть на выбор оптимальной стратегии лечения у данной возрастной категории. Анализ трех групп пациентов, получавших различное лечение (ЧКВ, $n=292$; КШ, $n=110$; медикаментозная терапия, $n=117$), выявил статистически значимые различия в клинических исходах. Наиболее тревожными представляются показатели частоты

летальных исходов: в группе медикаментозного лечения достигла 28,2%, что существенно превышало аналогичные показатели в группах ЧКВ (12,0%) и КШ (14,6%), при этом сердечно-сосудистая летальность составила 15,4% против 3,8% и 6,4% соответственно ($p < 0,05$). Эти данные убедительно демонстрируют, что у пациентов старше 80 лет активная интервенционная тактика (как ЧКВ, так и КШ) ассоциирована со значимым улучшением выживаемости по сравнению с консервативной терапией. Особый интерес представляет анализ частоты повторных госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых причин, которая оказалась минимальной в группе КШ (3,8%) против 12,8% в группе ЧКВ и 14,9% в группе медикаментозного лечения ($p = 0,018$), что может свидетельствовать о более устойчивом эффекте хирургической реваскуляризации в долгосрочной перспективе. Качество жизни, оцениваемое по шкале SAQ (Seattle Angina Questionnaire), также было существенно лучше в группах хирургического вмешательства: показатели физических ограничений, частоты стенокардии, удовлетворенности лечением и восприятия заболевания статистически значимо превышали таковые в группе медикаментозной терапии ($p < 0,05$), при этом отсутствие значимых различий в оценке стабильности стенокардии между группами ($p = 0,204$) может указывать на сопоставимый контроль симптомов при различных подходах к лечению [306].

Тем не менее, нет явных причин рекомендовать один метод реваскуляризации вместо другого. Этот вывод согласуется с предыдущими отчетами [149, 194]. Пожилые пациенты обычно имеют тяжелые поражения коронарных артерий, которые приводят к повышенной сложности операции и осложнениям. Для некоторых больных, у которых развилась ишемическая кардиомиопатия и нарушена сердечная функция, реваскуляризация может быть эффективным лечением, которое улучшит качество их жизни и выживаемость [198].

Особого внимания заслуживает безопасность двойной антитромбоцитарной терапии у пожилых – современные регистры

подтверждают, что при правильном подборе доз и контроле гемостаза риск кровотечений не превышает таковой у более молодых пациентов [209].

Возраст – один из важных факторов риска осложнений [125]. Принятие решения о реваскуляризации у пожилых требует обязательной комплексной гериатрической оценки, включающей: 1) анализ коморбидности; 2) функционального статуса; 3) когнитивных функций; 4) нутритивного статуса; 5) социальной адаптации; 6) анализ полипрагмазии. Такой подход позволяет избежать как отказа от потенциально полезных вмешательств, так и избыточной агрессивности стратегий лечения и неоправданных рисков [125]. Ключевое значение имеет учет предпочтений самого пациента и его близких с обсуждением реалистичных целей лечения [187].

Важно подчеркнуть, что возраст как таковой не должен быть абсолютным противопоказанием к реваскуляризации [75]. Старение популяции представляет собой глобальный вызов для современной кардиологии, поскольку пожилые пациенты с ИБС характеризуются уникальными клиническими особенностями: высокой частотой многососудистых кальцинированных поражений, множественных сопутствующих заболеваний и различной степенью функциональных ограничений, что существенно осложняет выбор оптимальной тактики лечения [99, 145].

В медицинской литературе используются термины «коморбидность» и «полиморбидность», которые, несмотря на частое употребление в качестве синонимов, отражают различные концептуальные подходы [39]. Первоначальное определение коморбидности, предложенное Feinstein A.R. в 1970 году, подчеркивало наличие дополнительного клинического состояния, возникающего или существующего параллельно с основным заболеванием, что предполагает определенную иерархию патологий, где одна из них доминирует в клинической картине и влияет на течение и исходы других [139]. В отличие от этого, полиморбидность акцентирует внимание на совокупности хронических заболеваний у одного пациента без обязательного

выделения ведущей патологии, что делает это понятие более универсальным и ориентированным на пациента в целом, а не на отдельную нозологическую форму.

Отсутствие единого общепринятого определения полиморбидности осложняет стандартизацию исследований, однако большинство авторов сходятся во мнении, что данный термин подразумевает наличие как минимум двух хронических заболеваний, которые могут существовать независимо друг от друга, не находясь в прямой причинно-следственной связи [278]. Это принципиально отличает полиморбидность от коморбидности, где предполагается прямое взаимодействие заболеваний, влияющих на течение и прогноз основного патологического процесса. Таким образом, коморбидность чаще рассматривается в контексте конкретного заболевания (например, ИБС с сопутствующим СД и хронической болезнью почек), тогда как полиморбидность описывает общее состояние пациента с множественными хроническими патологиями, которые могут быть как взаимосвязанными, так и изолированными [27].

Клиническая значимость разграничения этих понятий становится особенно очевидной при ведении пожилых пациентов, у которых полиморбидность является скорее правилом, чем исключением. Накопление хронических заболеваний с возрастом приводит к формированию сложных патогенетических взаимосвязей, влияющих на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных препаратов, увеличивая риск нежелательных лекарственных взаимодействий и снижая эффективность терапии [26]. Кроме того, полиморбидность ассоциирована с повышенной частотой госпитализаций, снижением функционального статуса и качества жизни, а также увеличением летальности, что требует разработки персонализированных подходов к лечению, учитывающих весь спектр сопутствующих патологий. В этом контексте полиморбидность, в отличие от коморбидности, диктует необходимость комплексной оценки состояния пациента, выходящей за рамки лечения одного доминирующего заболевания,

и подчеркивает важность мультидисциплинарного подхода в гериатрической практике.

С методологической точки зрения, отсутствие единого определения полиморбидности создает сложности при сравнении данных различных исследований, однако большинство существующих шкал (таких как индекс Charlson или индекс Cumulative Illness Rating Scale) учитывают не только количество, но и тяжесть сопутствующих заболеваний, что позволяет более точно стратифицировать риски. В то же время, полиморбидность не является простой суммой отдельных патологий, а представляет собой динамическую систему взаимодействующих факторов, требующую интегративного подхода.

1.5.3. Реваскуляризации миокарда у пациентов со сниженной фракцией выброса

Хирургическое лечение пациентов с ИБС и сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) представляет собой важную проблему [18, 30, 182]. Увеличение объема очагового и интерстициального фиброза, снижение сократимости у таких больных сопряжено с высоким риском внезапной смерти, желудочковой аритмии и сердечной недостаточности (СН) [19, 28, 142, 153, 236].

У пациентов со сниженной функцией ЛЖ восстановление сократительной способности миокарда возможно благодаря улучшению перфузии жизнеспособных, но ишемизированных участков миокарда [103, 107, 122, 291, 303]. Это явление связано с двумя ключевыми патофизиологическими концепциями — оглушением и гибернацией миокарда, которые представляют собой адаптивные реакции кардиомиоцитов на ишемическое повреждение [159]. Оглушённый миокард характеризуется транзиторной сократительной дисфункцией, сохраняющейся после восстановления кровотока (реперфузии) несмотря на отсутствие необратимых метаболических или структурных повреждений. Данный феномен был первоначально описан в экспериментальных моделях с

кратковременной (5–15 минут) окклюзией коронарной артерии у собак, где нарушения локальной сократимости сохранялись в течение нескольких дней после реперфузии, что свидетельствовало о диссоциации между нормализацией кровоснабжения и временной утратой сократительной функции [101, 160, 161].

В отличие от оглушения, гибернация миокарда представляет собой хроническую адаптацию к длительной ишемии, при которой снижение коронарного кровотока в состоянии покоя приводит к устойчивому угнетению сократимости при сохранении жизнеспособности кардиомиоцитов [102, 250]. Этот механизм можно рассматривать как компенсаторный ответ, направленный на минимизацию энергозатрат в условиях ограниченного кислородного снабжения. Важно отметить, что гибернированный миокард сохраняет потенциал для функционального восстановления после восстановления перфузии или снижения потребности миокарда в кислороде, что делает его критически важной мишенью для реваскуляризации у пациентов с ишемической дисфункцией ЛЖ [38, 178].

Несмотря на различия в патофизиологии, оглушение и гибернация, по-видимому, представляют собой взаимосвязанные стадии единого континуума ишемического повреждения. Ряд исследований свидетельствует о том, что повторяющиеся эпизоды оглушения, вызванные преходящей ишемией, могут прогрессировать в состояние хронической гибернации [183, 188, 238]. Ключевое отличие между этими состояниями заключается в характере коронарного кровотока: при оглушении он остаётся нормальным в покое, тогда как при гибернации наблюдается его устойчивое снижение. Это подчёркивает роль хронической гипоперфузии в патогенезе гибернации, которая может развиваться как исход острой, подострой или рецидивирующей ишемии. Клиническая значимость этих феноменов определяется тем, что своевременная реваскуляризация или оптимизация гемодинамики способны предотвратить необратимые изменения в миокарде, такие как апоптоз или некроз.

Миокард может быть гипокинетичным или akinетичным, но, тем не менее, сохраняет целостность клеточных мембран, поглощение и метаболизм глюкозы, а также повышение сократительной способности в ответ на инфузию добутамина в низких дозах. Для объяснения адаптивных механизмов гибернированного миокарда предложен ряд патофизиологических концепций. Во-первых, феномен «соответствия перфузии и сокращения» отражает способность миокарда снижать сократительную активность в ответ на дефицит энергообеспечения, тем самым минимизируя риск необратимого повреждения [258]. Во-вторых, на клеточном уровне наблюдаются структурные изменения, в том числе в морфологии и содержании белков в миокарде, для поддержания сократительной способности. Отмечается замена саркомеров в околядерной области отложениями гликогена [268, 272]. Также значительное уменьшение и дезорганизация саркоплазматического ретикулума и ремоделирование митохондрий [90, 196]; снижение экспрессии мРНК, а на цитохимическом уровне — снижение уровня фосфатов в миокарде, что приводит к уменьшению чувствительности миофибрилл к кальцию и переходу от окислительного к анаэробному метаболизму [291].

В-третьих, вазодилатация коронарных сосудов на ранних стадиях ишемии служит компенсаторным механизмом для поддержания перфузии [90, 291].

Особый интерес представляет феномен ишемического прекондиционирования, при котором кратковременные эпизоды ишемии повышают устойчивость миокарда к последующему ишемическому воздействию. Этот механизм, вероятно, играет роль в защите гибернированного миокарда от апоптоза и некроза. Кроме того, в условиях хронической гибернации наблюдается дисбаланс адренергической регуляции, что способствует снижению инотропного резерва и минимизации энергопотребления [53, 168, 288]. Таким образом, оглушение и гибернация миокарда представляют собой сложные адаптивные реакции, направленные

на сохранение жизнеспособности кардиомиоцитов в условиях ишемии. Понимание этих механизмов имеет значение для разработки стратегий реваскуляризации и фармакологической поддержки у пациентов с ишемической дисфункцией ЛЖ, поскольку восстановление перфузии гибернированного миокарда может привести к значительному улучшению глобальной сократительной функции и прогноза [60].

Современные достижения в кардиохирургии, включая совершенствование хирургических методик, применение артериальных кондуитов, развитие операций на работающем сердце, а также прогресс в области кардиоанестезиологии и послеоперационного интенсивного лечения, позволили существенно снизить периоперационную летальность у пациентов с дисфункцией ЛЖ [236]. Однако данная категория больных продолжает оставаться в группе высокого риска развития серьезных послеоперационных осложнений. В этом контексте особую значимость приобретает комплексная предоперационная подготовка, включающая мультидисциплинарное обследование, оптимизацию медикаментозной терапии.

Многочисленные исследования демонстрируют несомненные преимущества хирургической реваскуляризации миокарда перед консервативной терапией у пациентов с ишемической дисфункцией ЛЖ, выражающиеся в значимом улучшении качества жизни, увеличении продолжительности жизни и снижении частоты кардиальных событий [131, 190, 237, 264]. Технологии операций без искусственного кровообращения дополнительно способствуют сокращению сроков госпитализации и ускорению послеоперационной реабилитации [40].

Исследование Nedžad Kadric с коллегами продемонстрировало значительное преимущество хирургического подхода у пациентов с ФВ ЛЖ <35% - 5-летняя выживаемость в хирургической группе составила 63% против 43% в группе медикаментозной терапии. Кроме того, в хирургической группе отмечалось значимое уменьшение ангинозных приступов и улучшение функционального статуса по сравнению с пациентами,

получавшими только консервативное лечение [173]. Эти данные подчеркивают важность своевременного направления пациентов на хирургическое лечение, поскольку адекватная реваскуляризация миокарда способна не только улучшить прогноз, но и привести к улучшению сократительной функции сердца. Однако успех хирургического лечения напрямую зависит от тщательной предоперационной оценки жизнеспособности миокарда, оптимального выбора стратегии реваскуляризации и комплексного послеоперационного ведения.

Таким образом, ИБС остается одной из наиболее актуальных медицинских проблем современности, занимая лидирующие позиции среди причин смертности и инвалидизации населения в развитых странах.

Современная медицина переживает трансформацию, связанную с переходом от традиционных подходов к концепции персонализированного лечения, основанного на глубоком понимании индивидуальных характеристик каждого пациента [65, 67]. Эта стратегия учитывает различия в генетике, образе жизни и других факторах, влияющих на здоровье, чтобы добиться более глубокого понимания различных фенотипов заболеваний и находить эффективные клинические решения для отдельных пациентов вместо использования стандартных подходов [32, 36, 77]. Особое значение приобретает фармакогенетическое тестирование при выборе антитромбоцитарных и гиполипидемических препаратов [271].

Клиническая реализация персонализированного подхода сталкивается с рядом существенных вызовов [66]. С медицинской точки зрения, ключевой проблемой остается интерпретация клинической значимости выявляемых генетических вариантов, особенно в контексте полигенных заболеваний, где сложные взаимодействия множества генов и факторов окружающей среды затрудняют прогнозирование. Этические дилеммы включают вопросы конфиденциальности генетической информации, возможной дискриминации

на основании генетических рисков, а также психологического воздействия на пациентов при выявлении неизлечимых наследственных заболеваний. Правовое регулирование в этой области отстает от темпов научного прогресса, требуя разработки международных стандартов хранения и использования генетических данных [8, 36].

Особую сложность в клинической практике представляют пациенты с тяжелыми формами ИБС – диффузным поражением коронарных артерий и ограниченными возможностями для полной реваскуляризации миокарда. Ключевыми проблемами в данной области являются отсутствие единых стандартов оценки диффузного поражения, а также необходимость разработки персонализированного подхода к выбору тактики лечения у различных групп пациентов.

В последние годы появились новые перспективные направления в кардиохирургии, включая методы стимуляции неоангиогенеза. Особый интерес представляет применение факторов роста, которые постепенно внедряются в клиническую практику для лечения пациентов с ишемической дисфункцией миокарда. Этот инновационный подход рассматривается как наиболее перспективный для стимуляции экстракардиальной васкуляризации.

Индивидуальные стратегии лечения у пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла требуют комплексного подхода, включая: оптимизацию медикаментозной терапии с акцентом на антиишемические и антиангинальные препараты; дополнения КШ и эндоваскулярной реваскуляризации методикой стимуляции экстракардиального неоангиогенеза, разработку индивидуальных программ кардиореабилитации.

Особое значение у пациентов с ИБС перед операцией приобретает оценка иммобилизирующего интерстициального фиброза сердца, который существенно влияет на эффективность реваскуляризации, но методы его диагностики пока недостаточно внедрены в клиническую практику. Важнейшей задачей представляется разработка комплексной

фенотипической стратификации пациентов, учитывающей не только анатомические особенности поражения, но и функциональные резервы миокарда, метаболические параметры и индивидуальные клинические характеристики.

Несмотря на имеющиеся интраоперационные методы оценки результатов реваскуляризации у пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла, ни один из них в отдельности не позволяет комплексно и достоверно оценить качество выполненного вмешательства, поскольку не отражает функциональную состоятельность микроциркуляции и тканевой перфузии. Эти ограничения особенно значимы при КШ у пациентов с диффузным поражением венечных артерий и выраженными изменениями микроциркуляторного русла, где традиционные критерии адекватности реваскуляризации миокарда могут не соответствовать реальной перфузионной эффективности. В связи с этим актуальна разработка комбинированных протоколов оценки, интегрирующих несколько диагностических методов, а также внедрение новых интраоперационных технологий для мониторинга тканевой перфузии в реальном времени.

Разработка и внедрение персонализированных стратегий хирургической реваскуляризации на основе доказательных предикторов эффективности различных методов реваскуляризации позволит существенно улучшить результаты лечения пациентов с диффузным поражением коронарных артерий и будет способствовать развитию концепции персонализированной медицины в кардиологии и кардиохирургии.

ГЛАВА II. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Методология исследования и клиническая характеристика больных

В ретроспективную часть исследования всего вошло 592 пациента с ИБС, стабильной стенокардией III-IV ФК, мужчин – 463 (78,2%), женщин – 129 (21,8%), средний возраст – 64 [55-71] года. Пациенты находились на лечении в Клинике грудной и сердечно-сосудистой хирургии имени Святого Георгия ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России с 2015 по 2023 годы.

В проспективную часть исследования вошло 727 пациентов с ИБС, стабильной стенокардией III-IV ФК, мужчин – 510 (70,2%), женщин – 217 (29,8%), средний возраст – 67 [57-70] лет. Пациенты находились на лечении в Клинике грудной и сердечно-сосудистой хирургии имени Святого Георгия ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России с 2018 по 2024 годы.

Настоящее исследование включает несколько основных этапов.

Первый этап (ретроспективная часть исследования) – анализ распространенности ИБС с диффузным коронарным атеросклерозом, определение факторов риска у больных; создание способа оценки изменений дистального коронарного русла, по данным коронарографии.

Для оценки распространенности диффузного поражения коронарного русла проведен анализ всех коронарографий пациентов, находившихся на лечении в Клинике грудной и сердечно-сосудистой хирургии имени Святого Георгия с 2015 по 2017 годы.

Из 3473 просмотренных коронарографий выявлено 514 (14,8%) наблюдений с диффузным поражением коронарных артерий.

Критерии включения:

- гемодинамически значимое поражение двух и более коронарных артерий;
- диффузное поражение коронарного русла (задействовано два и более сегментов одной магистральной артерии, общей протяженностью поражения

более 50% всей длины сосуда при наличии гемодинамически значимого сужения просвета и/или малым диаметром дистального русла [менее 2,0 мм]);

- стабильная стенокардия III-IV ФК.

Критерии не включения:

- выраженная почечная недостаточность;
- выраженная печеночная недостаточность;
- наличие тромбоза ЛЖ или предсердия;
- гемодинамически значимая патология клапанного аппарата сердца.

Согласно критериям включения и не включения отобрано 350 пациентов (табл. 2.1).

Таблица 2.1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с диффузным поражением коронарного русла (2015-2017 гг.)

Клинические характеристики	Исследуемая группа (n=350)
Возраст, Ме [Q ₁ -Q ₃]	65 [57-71]
Мужской пол, n (%)	278 (79,4)
ИМТ, М±SD (95% ДИ)	29,6±4,3 (28,8-30,3)
Дислипидемия, n (%)	189 (54,0)
Артериальная гипертензия, n (%)	276 (78,9)
Сахарный диабет, n (%)	115 (32,8)
Курение, n (%)	157 (44,9)
Семейный анамнез ИБС, n (%)	180 (51,4)
ЧКВ в анамнезе, n (%)	79 (22,6)
ОНМК, n (%)	41 (11,7)
ХИНК, n (%)	63 (18,0)
ХОБЛ, n (%)	24 (6,9)
ХБП, n (%)	21 (6,0)
Индекс коморбидности Чарлсона, Ме [Q ₁ -Q ₃]	4 [3-5]
ФВ ЛЖ, Ме [Q ₁ -Q ₃]	59 [50-62]
Стенокардия напряжения:	
III ФК, n (%)	227 (64,9)
IV ФК, n (%)	123 (35,1)

Оценены факторы риска в сравнении с группой пациентов сопоставимых по полу (89 (80,9%) мужчин) и возрасту (63 [53-70] года), у которых не выявлено гемодинамически значимых изменений коронарных

артерий (n=110).

Проанализированы данные коронарографий, с расчетом индексов SYNTAX Score, Gensini score, Distal vessel quality (DVQ) score; при этом отмечались ангиографические признаки нарушения кровотока по микроциркуляторному руслу (замедленное контрастирование дистальных сегментов артерий, менее интенсивное контрастирование миокарда и задержка «вымывания» контраста, отсутствие или снижение визуализации венозной фазы).

С целью выявления прогностической значимости предложенных индексов тяжести диффузного поражения и микроциркуляторных нарушений в рамках данного ретроспективного исследования из 233 пациентов с диффузным поражением коронарного русла были отобраны больные (n=145), которые после выполнения КШ повторно госпитализировались в кардиологическое отделение Клиники грудной и сердечно-сосудистой хирургии имени Святого Георгия или был телефонный контроль. 88 пациентов были исключены из этой части исследования по причине отсутствия информации о их состоянии в отдаленном послеоперационном периоде. Средний период наблюдения составил 66 ± 5 месяцев. Оценивалась частота летальных исходов, основных кардиальных осложнений.

Второй этап (проспективная часть исследования) – комплексная оценка пациентов с диффузным поражением коронарного русла – выделение основных фенотипов ИБС с диффузным поражением коронарного русла.

Критерии включения:

- гемодинамически значимое поражение двух и более коронарных артерий;
- диффузное поражение коронарного русла (задействовано два и более сегментов одной магистральной артерии, общей протяженностью поражения более 50% всей длины сосуда при наличии гемодинамически значимого

сужения просвета и/или малым диаметром дистального русла [менее 2,0 мм]);

- стабильная стенокардия III-IV ФК;
- согласие пациента на исследование.

Критерии невключения:

- выраженная почечная недостаточность;
- выраженная печеночная недостаточность;
- наличие тромбоза ЛЖ или предсердия;
- гемодинамически значимая патология клапанного аппарата сердца;
- экстренные и срочные операции, острый коронарный синдром и инфаркт миокарда сроком до 1 месяца.

Критерии исключения:

- отказ пациента от реваскуляризации;
- отказ пациента от исследования;
- отсутствие контрольного наблюдения (стационарного/амбулаторного/контрольного звонка).

В проспективное исследование в соответствии с критериями включения и невключения вошли 273 пациента с 2018 по 2024 годы. Однако после проведения необходимого комплекса клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования у 33 были обнаружены критерии исключения, 10 пациентов добровольно приняли решение прекратить участие в исследовании. Была сформирована исследовательская когорта из 230 пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла.

Таблица 2.2. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Клинические характеристики	Исследуемая группа (n=230)
Возраст, Ме [Q ₁ -Q ₃], лет	64 [58-69]
Мужской пол, n (%)	174 (75,7)
Ожирение, n (%)	92 (40)
Дислипидемия, n (%)	97 (42,2)
Артериальная гипертензия, n (%)	69 (30,0)
Сахарный диабет, n (%)	60 (26,1)
Курение в настоящее время или бросили в течение 12 месяцев, n (%)	39 (16,9)
Курение в анамнезе (бросили более 12 месяцев назад), n (%)	31 (13,4)
Семейный анамнез ИБС, n (%)	45 (19,6)

Оценены факторы риска в сравнении с группой пациентов сопоставимых по полу (34 (75,6%) мужчин) и возрасту (64 [60-68] года), у которых не выявлено гемодинамически значимых изменений коронарных артерий (n=45).

При комплексной оценке учитывались показатели приверженности лечению (опросник КОП-25), качества жизни (опросник SF-36, SAQ).

У пациентов проведена оценка частоты полиморфизма генов AMPD1, CDKN2A/2B, HIF1A, MMP3 и APOE.

Выполнен анализ послеоперационных осложнений в раннем периоде (в течение 7-10 суток), и отдаленном (средний период наблюдения составил 48±6 месяцев). Проведена внутренняя валидация предложенного способа оценки изменений дистального коронарного русла, по данным коронарографии.

На основе комплексных данных выделены фенотипы ИБС с диффузным поражением коронарного русла. С целью расчета информативности признаков, для каждого из них определено отношение правдоподобия (LR+) и процентный вклад в формирование фенотипов.

Третий этап исследования – оценка морфологии, физиологии и клинических проявлений иммобилизирующего интерстициального фиброза сердца (ИИФС), его влияния на результаты хирургического лечения больных ИБС.

С целью изучения морфофункциональных особенностей иммобилизирующего интерстициального фиброза сердца у пациентов с ИБС проведен анализ клинико-инструментальных данных 35 пациентов с верифицированным диагнозом ИБС и сопутствующим ИИФС (I группа), в сравнении со II группой больных ИБС без ИИФС (n=40), при этом в группу контроля (n=20) вошли относительно здоровые, сопоставимые по возрасту и полу пациенты без ИБС и без ИИФС.

Таблица 2.3. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатели	I группа (n=35)	II группа (n=40)	III группа (n=20)
Возраст, Ме [Q ₁ -Q ₃], лет	62 [58-68]	61 [55-67]	58 [50-64]
Мужской пол, n (%)	27 (77,1)	30 (75,0)	14 (70,0)
ИМТ кг/м ² (M±SD)	26,82±3,5	25,5±3,7	25,0±2,1
Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), n (%)	1 (2,9)	2 (5,0)	0 (0)
Курение в настоящее время или бросили в течение 12 месяцев, n (%)	5 (14,3)	8 (20,0)	5 (25)
Курение в анамнезе (бросили более 12 месяцев назад), n (%)	4 (11,4)	5 (12,5)	3 (15)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	9 (25,7)	14 (35,0)	1 (5)
Артериальная гипертензия, n (%)	15 (42,9)	21 (52,5)	5 (25)
Острый инфаркт миокарда (ОИМ) в анамнезе, n (%)	4 (11,4)	35 (87,5)	0 (0)

Четвертый этап исследования (ретро- проспективный) – определение жизнеспособного миокарда – его объема и степени гибернации. Ретроспективно оценены данные 57 пациентов с диффузным поражением коронарного русла и сниженной ФВ ЛЖ (менее 40%), находившихся на лечении с 2018 по 2023 гг. Выявлены степени гибернированного миокарда, проанализировано влияние его объема на результаты реваскуляризации.

При этом оценена значимость оценки жизнеспособного миокарда перед реваскуляризацией, проведено ретроспективное сравнительное исследование

двух групп пациентов:

Группа I – больные, которым перед реваскуляризацией выполнялась оценка жизнеспособного миокарда с использованием синхро-ОФЭКТ, и тактика дальнейшего лечения выбиралась с учетом этих данных (n=57).

Группа II – пациенты, которым реваскуляризация проведена без предоперационного выполнения синхро-ОФЭКТ (n=75).

Критерии включения:

- гемодинамически значимое поражение двух и более коронарных артерий;
- диффузное поражение коронарного русла (задействовано два и более сегментов одной магистральной артерии, общей протяженностью поражения более 50% всей длины сосуда при наличии гемодинамически значимого сужения просвета и/или малым диаметром дистального русла [менее 2,0 мм]);
- стабильная стенокардия III-IV ФК;
- снижение сократительной способности миокарда, подтвержденное эхокардиографией (ЭхоКГ) с ФВ ЛЖ менее 40%;
- перенесенный ИМ, подтвержденный инструментальными методами обследования: ЭКГ, ЭхоКГ;
- наличие данных о предоперационной оценке жизнеспособного миокарда методом синхро-ОФЭКТ (для I группы больных);
- повторное проведение синхро-ОФЭКТ в раннем послеоперационном периоде (в течение 7-10 суток) и в отдаленном (через 6-12 месяцев) (для I группы больных); Контрольный стационарный/амбулаторный прием или телефонный звонок (для II группы больных).

Критерии не включения:

- выраженная почечная недостаточность;
- выраженная печеночная недостаточность;

- наличие тромбоза ЛЖ или предсердия;
- гемодинамически значимая патология клапанного аппарата сердца;

Таблица 2.4. Клинико-демографическая характеристика пациентов.

Параметры	Группа I (n=57)	Группа II (n=75)	Значения p
Возраст, Ме [Q ₁ -Q ₃], лет	64 [56-69]	64 [59-72]	0,678
Мужской пол, n (%)	37 (64,9)	59 (78,7)	0,078
Ожирение, n (%)	22 (38,6)	37 (49,3)	0,21
Дислипидемия, n (%)	28 (49,1)	41 (54,6)	0,53
Артериальная гипертензия, n (%)	25 (43,9)	41 (54,7)	0,22
Сахарный диабет, n (%)	15 (26,3)	30 (40,0)	0,10
Курение, n (%)	24 (42,1)	36 (48,0)	0,59
Индекс коморбидности Чарлсона, Ме [Q ₁ -Q ₃]	5 [4-6]	5 [4-6]	0,879
ФВ ЛЖ, Ме [Q ₁ -Q ₃], %	35 [30-39]	35 [31-38]	0,560
Стенокардия напряжения: III ФК, n (%) IV ФК, n (%)	35 (61,4) 22 (38,6)	46 (61,3) 29 (38,7)	0,99
КШ без ИК, n (%)	7 (12,3)	15 (20,0)	0,24
SYNTAXScore [Q ₁ -Q ₃], баллы	34 [31-36]	36 [32-38]	0,075

В проспективную часть исследования вошли 70 пациентов со сниженной ФВ ЛЖ и наличием гибернированного миокарда, которым с 2020 по 2023 гг. была выполнена реваскуляризация миокарда в отделении сердечно-сосудистой хирургии Клиники грудной и сердечно-сосудистой хирургии им. Святого Георгия ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Рандомизация проводилась с помощью генератора случайных чисел. Пациенты разделены на две группы: в I группу (n=35) вошли пациенты, которым выполнялась комплексная реваскуляризация (КШ+ЮрЛеон); во II группу (n=35) – больные, которым проводилось изолированное КШ.

Критерии включения:

- гемодинамически значимое поражение двух и более коронарных артерий;
- диффузное поражение коронарного русла (задействовано два и более сегментов одной магистральной артерии, общей протяженностью поражения

более 50% всей длины сосуда при наличии гемодинамически значимого сужения просвета и/или малым диаметром дистального русла [менее 2,0 мм]);

- стабильная стенокардия III-IV ФК;
- снижение сократительной способности миокарда, подтвержденное эхокардиографией (ЭхоКГ) с ФВ ЛЖ менее 40%;
- перенесенный ИМ, подтвержденный инструментальными методами обследования: ЭКГ, ЭхоКГ;
- согласие пациента на исследование.

Критерии не включения:

- выраженная почечная недостаточность;
- выраженная печеночная недостаточность;
- наличие тромбоза ЛЖ или предсердия;
- гемодинамически значимая патология клапанного аппарата сердца;
- экстренные и срочные операции, острый коронарный синдром и инфаркт миокарда сроком до 1 месяца.

Критерии исключения:

- отказ пациента от исследования;
- отсутствие контрольного наблюдения (стационарного/амбулаторного/контрольного звонка).

Первичная конечная точка — изменение объема гибернированного миокарда в течение всего периода наблюдения (12 месяцев). *Вторичные конечные точки* — динамика региональной перфузии и сократимости; изменение общей ФВ ЛЖ.

Таблица 2.5. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатели		I группа n = 35	II группа n = 35	Значения p
Пол, n (%)	Муж.	24 (68,6)	26 (74,2)	0,597
	Жен.	11 (31,4)	9 (25,7)	0,597
Возраст, Me [Q ₁ -Q ₃], лет		58 [50-64]	59 [50-67]	0,885
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)		35 (100)	35 (100)	-
Повторный ИМ в анамнезе, n (%)		4 (11,4)	5 (14,3)	0,721
ХСН по NYHA, n (%)	I ФК	1 (2,9)	1 (2,9)	1,0
	II ФК	6 (17,4)	8 (22,9)	0,551
	III ФК	26 (74,0)	24 (68,5)	0,597
	IV ФК	2 (5,7)	2 (5,7)	1,0
Артериальная гипертензия, n (%)		27 (77,1)	26 (74,3)	0,781
Сахарный диабет, n (%)		7 (20,0)	9 (25,7)	0,570
Общая ФВ ЛЖ, Me[Q ₁ ;Q ₃] (%)		36 [30-39]	37 [31-39]	0,831
Дефект перфузии до операции, Me[Q ₁ ;Q ₃] (%)		35 [28;39]	37 [31;40]	0,742

Пятый этап исследования (проспективное исследование) – сравнение результатов хирургического лечения пациентов с различной степенью диффузного поражения.

В проспективное исследование включено 218 больных, находившихся на лечении в Клинике грудной и сердечно-сосудистой хирургии имени Святого Георгия с 2018 по 2024 годы. У всех пациентов оценивался тип диффузного поражения и в соответствии с ним с помощью рандомизации проводился выбор стратегии лечения.

I тип – умеренная степень диффузного поражения коронарного русла (n=98).

II тип – тяжелая степень диффузного поражения коронарного русла (n=94).

III тип – крайне тяжелая степень диффузного поражения коронарного русла (n=26).

Критерии включения:

- гемодинамически значимое поражение двух и более коронарных артерий;
- диффузное поражение коронарного русла (задействовано два и более сегментов одной магистральной артерии, общей протяженностью поражения более 50% всей длины сосуда при наличии гемодинамически значимого сужения просвета и/или малым диаметром дистального русла [менее 2,0 мм]);
- стабильная стенокардия III-IV ФК;
- согласие пациента на исследование.

Критерии невключения:

- выраженная почечная недостаточность;
- выраженная печеночная недостаточность;
- наличие тромбоза ЛЖ или предсердия;
- гемодинамически значимая патология клапанного аппарата сердца;
- экстренные и срочные операции, острый коронарный синдром и инфаркт миокарда сроком до 1 месяца.

Критерии исключения:

- отказ пациента от исследования;
- отсутствие контрольного наблюдения (стационарного/амбулаторного/контрольного звонка).

Первичная конечная точка — выживаемость пациентов. *Вторичные конечные точки* — ИМ и/или ОКС; повторная реваскуляризация; ОНМК; госпитализация по причине декомпенсации СН, рецидива стенокардии; изменение общей ФВ ЛЖ (по данным ЭхоКГ); динамика перфузии миокарда (по данным синхро-ОФЭКТ); динамика показателей качества жизни (опросник SF-36).

Пациенты с I типом диффузного поражения разделены с помощью рандомизации на группы: I группа (n=25) – пациенты, которым выполнялось изолированное КШ. II группа (n=23) – больные, которым проводилось стентирование коронарных артерий. III группа (n=26) – комплексная реваскуляризация (КШ дополнено методикой экстракардиальной васкуляризации «ЮрЛеон»). IV группа (n=24) – этапная комплексная реваскуляризация (эндоваскулярное вмешательство с последующим КШ, дополненным методикой «ЮрЛеон»).

Таблица 2.6. Клинико-демографическая характеристика пациентов с I типом диффузного поражения

Критерий		I группа (n=25)	II группа (n=23)	III группа (n=26)	IV группа (n=24)	Значения p
Возраст, годы Me [Q ₁ ;Q ₃]		65 (57;68)	66 (57;71)	64 (56;68)	64 (57;68)	0,594
Мужской пол, n (%)		16 (64,0)	15 (65,2)	18 (69,2)	16 (66,7)	0,962
Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), n (%)		5 (20,0)	4 (17,4)	6 (23,1)	5 (20,8)	0,999
Курение, n (%)		10 (40,0)	11 (47,8)	12 (46,2)	12 (50,0)	0,845
Сахарный диабет 2 типа, n (%)		15 (60,0)	14 (60,9)	16 (61,5)	12 (50,0)	0,734
ФВ ЛЖ, Me [Q ₁ ;Q ₃], %		50 (47;57)	51 (49;58)	50 (44;56)	52 (46;56)	0,887
Артериальная гипертензия, n (%)		15 (60,0)	14 (60,9)	17 (65,4)	14 (58,3)	0,746
Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, n (%)		1 (6,6)	0 (0)	2 (6,6)	2 (7,4)	0,628
Острый инфаркт миокарда (ОИМ) в анамнезе, n (%)		16 (64,0)	14 (60,9)	19 (73,1)	15 (62,5)	0,746
ФК стенокардии напряжения	III, n (%)	20 (80,0)	20 (87,0)	23 (88,5)	19 (79,2)	0,689
	IV, n (%)	5 (20,0)	3 (13,0)	3 (11,5)	5 (20,8)	
ФК ХСН по NYHA	I, n (%)	3 (12,0)	4 (17,4)	3 (11,5)	3 (12,5)	0,812
	II, n (%)	17 (68,0)	15 (65,2)	19 (73,1)	17 (70,8)	
	III, n (%)	5 (20,0)	3 (13,0)	3 (11,5)	4 (16,7)	
	IV, n (%)	0 (0,0)	1 (4,3)	1 (3,8)	0 (0,0)	

Пациенты с II типом диффузного поражения разделены с помощью рандомизации на группы: I группа (n=49) – пациенты, которым КШ дополнено методикой экстракардиальной васкуляризации «ЮрЛеон». II группа (n=45) – больные, которым проводилось изолированное КШ.

Таблица 2.7. Клинико-демографическая характеристика пациентов со II типом диффузного поражения

Критерий		I группа (n=49)	II группа (n=45)	Значения p
Возраст, годы Me [Q ₁ ;Q ₃]		65 [61;69]	67 [62;69]	0,89
Мужской пол, n (%)		34 (69,4)	33 (73,3)	0,67
Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), n (%)		4 (8,2)	5 (11,1)	0,73
Курение, n (%)		15 (30,6)	12 (26,7)	0,67
Сахарный диабет 2 типа, n (%)		29 (59,2)	32 (71,1)	0,23
ФВ ЛЖ, Me [Q ₁ ;Q ₃], %		45 [41;52]	46 [41;54]	0,78
Артериальная гипертензия, n (%)		29 (59,2)	27 (60,0)	0,94
Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, n (%)		2 (4,1)	2 (4,4)	1,0
Острый инфаркт миокарда (ОИМ) в анамнезе, n (%)		31 (63,3)	28 (62,2)	0,91
ФК стенокардии напряжения	III, n (%)	40 (81,6)	41 (91,1)	0,18
	IV, n (%)	9 (18,4)	4 (8,8)	
ФК ХСН по NYHA	I, n (%)	4 (8,2)	5 (10,2)	0,62
	II, n (%)	40 (81,6)	38 (77,6)	
	III, n (%)	4 (8,2)	2 (4,1)	
	IV, n (%)	1 (2,0)	0 (0,0)	

Пациенты с III типом диффузного поражения разделены с помощью рандомизации на группы: I группа (n=12) – пациенты, которым выполнялась методика «ЮрЛеон» через мини-торакаотомию. II группа (n=14) – больные, получавшие оптимальную медикаментозную терапию.

Таблица 2.8. Клинико-демографическая характеристика пациентов с III типом диффузного поражения

Критерий		I группа (n=12)	II группа (n=14)	Значения p
Возраст, годы Me [Q ₁ ;Q ₃]		68 [66;72]	69 [65;74]	0,790
Мужской пол, n (%)		9 (75,0)	10 (71,4)	1,0
Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), n (%)		4 (33,3)	3 (21,4)	0,67
Курение, n (%)		5 (41,6)	7 (50,0)	0,71
Сахарный диабет 2 типа, n (%)		9 (75,0)	10 (71,4)	1,0
ФВ ЛЖ, Me [Q ₁ ;Q ₃], %		44 [39;50]	45 [40;52]	0,566
Артериальная гипертензия, n (%)		9 (75,0)	11 (78,6)	1,0
Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, n (%)		1 (8,3)	2 (14,3)	1,0
Острый инфаркт миокарда (ОИМ) в анамнезе, n (%)		5 (41,6)	7 (50,0)	0,71
ФК стенокардии напряжения	III, n (%)	7 (58,3)	9 (64,3)	1,0
	IV, n (%)	5 (41,7)	5 (35,7)	
ФК ХСН по NYHA	I, n (%)	1 (8,3)	1 (7,1)	1,0
	II, n (%)	8 (66,7)	9 (64,3)	
	III, n (%)	2 (16,7)	3 (24,5)	
	IV, n (%)	1 (8,3)	0 (0,0)	

Шестой этап исследования – оценка стратегии комплексного периоперационного контроля результатов реваскуляризации. Оценивались показатели интраоперационной флоуметрии шунтов (n=92), сравнение их с данными шунтографии. Проводилась интраоперационная оценка перфузии миокарда до и после шунтирования (n=35). Анализировались результаты шунтографии в раннем послеоперационном периоде (n=55).

Седьмой этап исследования (проспективное исследование) – оценка эффективности и безопасности разработанной персонализированной стратегии реваскуляризации у пациентов с выделенными ангиографическими и клиническими фенотипами. В проспективное рандомизированное исследование, согласно критериями включения и невключения, вошло 164

пациента. Пациенты разделены на две основные группы: 1) персонализированная стратегия комплексной реваскуляризации (n=84); 2) контрольная группа (n=80) – комплексная реваскуляризация без учета фенотипов и расчета индивидуального риска.

Критерии включения:

- гемодинамически значимое поражение двух и более коронарных артерий;
- диффузное поражение коронарного русла (задействовано два и более сегментов одной магистральной артерии, общей протяженностью поражения более 50% всей длины сосуда при наличии гемодинамически значимого сужения просвета и/или малым диаметром дистального русла [менее 2,0 мм]);
- стабильная стенокардия III-IV ФК;
- согласие пациента на исследование.

Критерии невключения:

- выраженная почечная недостаточность;
- выраженная печеночная недостаточность;
- наличие тромбоза ЛЖ или предсердия;
- гемодинамически значимая патология клапанного аппарата сердца;
- экстренные и срочные операции, острый коронарный синдром и инфаркт миокарда сроком до 1 месяца.

Критерии исключения:

- отказ пациента от исследования;
- отсутствие контрольного наблюдения (стационарного/амбулаторного/контрольного звонка).

Группа пациентов персонализированной стратегии подразделялась на подгруппы в зависимости от выделенного фенотипа:

- I подгруппа (метаболический фенотип)
- II подгруппа (сенильный полиморбидный)
- III подгруппа (сниженных миокардиальных резервов)
- IV подгруппа (ИИФС-ассоциированный)
- V подгруппа (эссенциальный фенотип)

Таблица 2.9. Клинико-демографическая характеристика пациентов.

Параметры	I группа (n=84)	II группа (n=80)	Значения p
Возраст, Ме [Q ₁ ;Q ₃]	69 [62;76]	68 [60;76]	0,899
Мужской пол, n (%)	50 (59,5)	51 (63,75)	0,57
Ожирение, n (%)	18 (21,4)	20 (25,0)	0,769
Курение, n (%)	20 (23,8)	28 (35,0)	0,121
Метаболический фенотип, n (%)	15 (17,9)	16 (20,0)	0,768
Сенильный полиморбидный, n (%)	15 (17,9)	14 (17,5)	0,747
Сниженных миокардиальных резервов, n (%)	13 (15,5)	15 (18,75)	0,757
ИИФС-ассоциированный, n (%)	14 (16,7)	13 (16,25)	0,814
Эссенциальный, n (%)	23 (27,4)	22 (27,5)	0,950

Период наблюдения составил $14 \pm 3,7$ месяцев. Индивидуализированные стратегии включали выбор метода реваскуляризации в зависимости от ангиографического типа диффузного поражения и особенностей выделенного фенотипа (учет индивидуального риска) – хирургическая стратегия; а также помимо стандартных рекомендаций включали модификацию приверженности лечению – терапевтическая стратегия.

Первичная конечная точка исследования – выживаемость пациентов.

Вторичные конечные точки исследования – частота ИМ и/или ОКС; повторной реваскуляризации; госпитализации по причине декомпенсации СН, рецидива стенокардии, летальных исходов.

Всем пациентам при поступлении в Клинику грудной и сердечно-сосудистой хирургии имени Святого Георгия на основании данных анамнеза, клинической картины установлен диагноз ИБС, который подтверждён результатами инструментального обследования.

Хирургическая реваскуляризация миокарда выполнялась согласно критериям: ACC/AATS/АНА/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/ STS Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease (2017) ACC/АНА/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines (2021) и в соответствии с руководством по хирургическому лечению больных ИБС ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularisation (2018), Национальным клиническим рекомендациям – Стабильная ишемическая болезнь сердца (2024).

Медикаментозная терапия была одинаковой во всех группах. Включала бета-блокаторы, блокаторы РААС (иАПФ, сартаны), статины, антиагреганты, диуретики. Она существенно не отличалась в течение периода наблюдения, соответствовала текущим рекомендациям «АНА/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease», 2023 год; национальным рекомендациям ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению больных ИБС и ХСН.

2.2. Характеристика методов исследования

Всем пациентам проведено комплексное клинико-инструментальное обследование, включавшее стандартный диагностический алгоритм: сбор жалоб, детализацию анамнеза заболевания и жизни, физикальный осмотр с оценкой общего статуса. Инструментальная диагностика была представлена рентгенографией органов грудной клетки в двух стандартных проекциях (переднезадней и боковой), регистрацией 12-канальной электрокардиограммы (ЭКГ) в покое, трансторакальной эхокардиографией

(ЭхоКГ) с доплеровским анализом, селективной коронарографией, ультразвуковым исследованием органов брюшной полости и забрюшинного пространства, эзофагогастродуоденоскопией с визуализацией слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта, дуплексным сканированием экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий и сосудов нижних конечностей, а также синхронизированной с ЭКГ однофотонной эмиссионной компьютерной томографией миокарда с ^{99m}Tc -технетрилом для оценки перфузионных нарушений и жизнеспособности кардиомиоцитов. Все исследования выполнялись в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями на оборудовании экспертного класса. Биопсия миокарда выполнена 75 пациентам. У всех больных проводилась оценка приверженности лечению (опросник КОП-25), качества жизни (опросники SF-36, Seattle Angina Questionnaire - SAQ).

2.2.1. Оценка приверженности лечению

Анализ приверженности лечению пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла проводился с использованием Российского универсального опросника количественной оценки приверженности лечению (КОП-25), который представляет собой анкету из 25 вопросов с шестью вариантами ответов каждый, заполняемую респондентом самостоятельно или с участием интервьюера в строгой последовательности с выбором только одного ответа на вопрос.

Обработка результатов включает два этапа: на первом рассчитываются технические показатели («важность» и «готовность» к лекарственной терапии, медицинскому сопровождению и модификации образа жизни) как сумма баллов по соответствующим вопросам (диапазон от 5 до 30 баллов), на втором этапе определяются показатели приверженности (лекарственной терапии, медицинскому сопровождению, модификации образа жизни и интегральный показатель «приверженность лечению»), выражаемые в процентах от максимально возможного значения (100%) и

интерпретируемые как низкий (<50%), средний (51–75%) или высокий (>75%) уровень.

2.2.2. Оценка качества жизни

Для оценки качества жизни использовали опросник The Short Form Health Survey (SF-36), включающий 36 вопросов, объединённых в 8 шкал (0-100 баллов, где 100 – максимальный показатель):

1. Физическое функционирование (Physical Functioning, PF) – ограничения физических нагрузок;
2. Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning, RP) – влияние физического состояния на повседневную деятельность;
3. Интенсивность боли (Bodily pain, BP) – интенсивность боли и её влияние на активность;
4. Общее состояние здоровья (General Health, GH) – субъективная оценка здоровья и перспектив лечения;
5. Жизненная активность (Vitality, VT) – уровень энергии и жизненных сил;
6. Социальное функционирование (Social Functioning, SF) – ограничения социальной активности;
7. Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional, RE) – влияние эмоционального состояния на деятельность;
8. Психическое здоровье (Mental Health, MH) – настроение, тревога, депрессия.

Шкалы объединены в два интегральных показателя: физический и психологический компоненты здоровья. Их сумма – Общий показатель здоровья.

Также использовался опросник Seattle Angina Questionnaire (SAQ), включающий 19 вопросов, разделенных на 5 шкал, оценивающих ключевые аспекты ИБС:

1. Ограничение физической активности (Physical limitation, PL)
2. Стабильность приступов (Angina stability, AS)
3. Частота приступов (Angina frequency, AF)
4. Удовлетворенность лечением (Treatment satisfaction, TS)
5. Отношение к болезни (Disease perception, DP)

Пациент самостоятельно заполняет опросник, выбирая ответы, соответствующие его состоянию.

Исследование качества жизни проводили до операции и в отдалённом послеоперационном периоде при контрольном осмотре и обследовании. При невозможности контрольного осмотра после выписки анкетирование осуществляли по телефону.

2.2.3. Инструментальные методы исследования

2.2.3.1. Электрокардиография

Электрокардиографическое исследование выполнялось на аппарате «Mac 1200 ST» General Electric (США) с регистрацией показателей в 12 стандартных отведениях (I, II, III, aVR, aVL, aVF, V1-V6), при этом проводился комплексный анализ основных электрокардиографических параметров, включая частоту сердечных сокращений, характеристику сердечного ритма, морфологию, амплитуду и продолжительность зубцов (P, Q, R, S, T), комплексов (QRS) и сегментов (PQ, QT, ST) во всех отведениях. ЭКГ-мониторинг осуществлялся по стандартизированному протоколу: при госпитализации в стационар, непосредственно перед транспортировкой пациента в операционный блок, сразу после перевода в отделение анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ), с последующей ежедневной регистрацией в период нахождения в ОАРИТ, затем с периодичностью 1 раз в 3 дня при нахождении в профильном отделении и в обязательном порядке перед выпиской из стационара, при этом при наличии клинических показаний частота исследований могла быть увеличена. Интраоперационно проводился непрерывный анализ динамики

ST-сегмента с автоматическим расчетом величины элевации и депрессии в основных электрокардиографических отведениях, что позволяло оперативно выявлять признаки острой коронарной ишемии в ходе хирургического вмешательства.

2.2.3.2. Эхокардиография

Эхокардиографическое исследование выполнялось на ультразвуковых аппаратах «Vivid 7» и «Vivid E9» производства General Electric (США) с использованием стандартных трансторакальных датчиков и, при наличии клинических показаний, транспищеводных датчиков. Исследования проводились по следующему протоколу: в предоперационном периоде, интраоперационно (по показаниям), на первые сутки после операции, далее с периодичностью 1 раз в 4 суток во время госпитализации, перед выпиской из стационара, а также в отдаленном послеоперационном периоде (через 6-12 месяцев) в амбулаторных условиях либо при повторной госпитализации в кардиологическое отделение ФГБУ «НМХЦ им Н.И.Пирогова» Минздрава России. В ходе исследования оценивались следующие параметры: линейные размеры и объемы левого предсердия (ЛП), размеры правого желудочка (ПЖ), показатели функции и морфологии левого желудочка (ЛЖ), включая конечно-диастолический объем (КДО), конечно-систолический объем (КСО), ударный объем (УО), конечно-диастолический размер (КДР), конечно-систолический размер (КСР), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), а также детально анализировалось состояние клапанного аппарата сердца. Проводилась оценка глобальной и регионарной систолической функции ЛЖ с расчетом ФВ по Simpson, при этом особое внимание уделялось выявлению локальных нарушений сократимости миокарда (гипокинезии и акинезии) в соответствии с 17-сегментарной моделью ЛЖ, включающей 6 базальных (передний, переднеперегородочный, нижнеперегородочный, нижний, нижнебоковой, переднебоковой), 6 срединных (аналогичная номенклатура), 4 апикальных

(передний, перегородочный, нижний, боковой) и 1 истинно апикальный сегмент, при этом полученные данные коррелировали с результатами коронарографии.

Всем пациентам в предоперационном периоде выполнялось цветное дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий и сосудов нижних конечностей на ультразвуковом аппарате Voluson E8 (США) с оценкой состояния сосудистой стенки (толщина комплекса интима-медиа, наличие деформаций), характеристик атеросклеротических поражений (локализация, размеры, структура бляшек, наличие тромбов), а также количественным анализом степени стеноза на основании трех параметров: скоростных характеристик кровотока, планиметрического измерения площади стенозирования и процентного отношения диаметра стеноза к просвету сосуда.

2.2.3.3. Синхро-ОФЭКТ с ^{99m}Tc -технетрилом

Для оценки перфузии ЛЖ, наличия зон жизнеспособного миокарда и определения объема рубцового поражения сердца пациентам выполняли синхронизированную с ЭКГ однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (синхро-ОФЭКТ) с ^{99m}Tc -технетрилом перед реваскуляризацией, в раннем послеоперационном периоде (7-10 суток) и отдаленном послеоперационном периоде (6-12 месяцев).

Первоначально с помощью опросника Duke Activity Status Index (DASI) оценивали возможность выполнения нагрузочных тестов, после чего исследование проводили по стандартному протоколу «нагрузка-покой» с использованием велоэргометрической пробы под непрерывным мониторингом ЭКГ, артериального давления и частоты сердечных сокращений. Нагрузочный тест начинался с 25 Вт с постепенным увеличением на 25 Вт каждые 3 минуты до достижения субмаксимальной ЧСС или появления критериев прекращения (ангинозная боль, выраженная одышка, нарушения ритма, снижение АД). Внутривенное введение

радиофармпрепарата (^{99m}Tc -технетрила) осуществляли на пике нагрузки с продолжением нагрузки в течение 1 минуты после инъекции, регистрацию накопления РФП выполняли через 40 минут после введения. В случаях клинических противопоказаний к нагрузочным пробам (фракция выброса ЛЖ $<35\%$, гемодинамически значимый стеноз ствола левой коронарной артерии или его эквивалент) исследование проводили только в состоянии покоя. Сканирование выполняли на гибридной системе ОФЭКТ/КТ Discovery NM/CT 670 (GE Medical Systems, США) с использованием методики томографии при 180° вращении детектора (64 проекции, время экспозиции 25 секунд на проекцию) с электрокардиографической синхронизацией по зубцу R (дискриминация 20% длительности цикла, сегментация R-R интервала на 8 фаз). Анализ изображений включал визуальную оценку ЛЖ и полуколичественную оценку на 20-сегментарных полярных картах ("бычий глаз") с использованием программного обеспечения Autoquant, с определением показателей сегментарного накопления РФП, выраженности перфузионных нарушений (в стандартных отклонениях от нормы), площади поражения относительно всего миокарда ЛЖ и отдельных сегментов, а также обратимости перфузионных дефектов. Выделяли три типа нарушений кровоснабжения: обратимые (транзиторная ишемия), частично обратимые (ишемизированный миокард) и необратимые (рубцовый миокард). Компьютерный анализ включал трехмерную реконструкцию полостей сердца с определением объемов и ФВ ЛЖ, оценку систолического утолщения миокарда по сегментам, что в сочетании с данными о перфузии позволяло дифференцировать жизнеспособный миокард. Критерием гибернации миокарда считали диссоциацию между выраженным снижением перфузии и относительно сохранной сократимостью. Интерпретацию результатов проводили совместно со специалистами отделения радионуклидной и функциональной диагностики ФГБУ «НМХЦ им Н.И.Пирогова» Минздрава России под руководством доктора биологических наук, профессора Вахромеевой М.Н.

2.2.3.4. Магнитно-резонансная томография сердца

Магнитно-резонансная томография сердца с контрастным усилением проводилась на аппарате Siemens Magnetom Aera 1.5T с использованием парамагнитного контрастного препарата на основе гадолиния (Гадовист). Для количественной оценки фиброзных изменений миокарда ЛЖ применялась методика T1-картирования, включавшая последовательное сканирование до и после болюсного введения контрастного вещества с последующим отсроченным сканированием. Исследование выполнялось в стандартных проекциях: серия срезов по короткой оси на уровне базального, среднего и апикального сегментов, а также в 2-камерной и 4-камерной проекциях для детальной визуализации верхушечных отделов левого желудочка. Полученные изображения подвергались постпроцессинговой обработке с построением пиксельных карт T1-времени продольной релаксации. На основании сопоставления нативных и постконтрастных T1-карт выполнялся расчет фракции внеклеточного объема (extracellular volume, ECV), являющейся количественным маркером степени интерстициального фиброза миокарда. Данная методика позволяла объективно оценивать как диффузные, так и локальные фиброзные изменения ЛЖ, что имело важное диагностическое и прогностическое значение для определения тактики ведения пациентов. Интерпретацию результатов проводили совместно со специалистами рентгеновского отделения ФГБУ «НМХЦ им Н.И.Пирогова» Минздрава России под руководством кандидата медицинских наук, профессора Кузина В.С.

2.2.3.5. Коронарография, коронароангиошунтография

Всем пациентам в предоперационном периоде выполняли селективную коронарографию на ангиографических установках Toshiba и Siemens Artis Q с цифровой регистрацией изображения, при этом артериальный доступ (трансрадиальный, трансульнарный или трансфеморальный) осуществляли по методике Seldinger под местной инфильтрационной анестезией с

последующим ангиографическим контролем места пункции для исключения диссекции сосудистой стенки и экстравазации контрастного вещества. Исследование левой коронарной артерии проводили в четырех стандартных проекциях: правая косая (15-25°) каудальная (15-35°); правая косая (10-25°) краниальная (30-40°); левая косая (25-45°) краниальная (30-45°) и левая косая (45-60°) каудальная (25-35°); тогда как правую коронарную артерию визуализировали в левой косой (45-60°); левой косой (25-45°) краниальной (30-40°); правой косой (45-70°) каудальной (0-35°) и правой косой (0-25°) краниальной (30-40°) проекциях, что позволяло определить преимущественный тип коронарного кровоснабжения, точную локализацию, характер и степень поражения коронарного русла. Выполнялся количественный коронарографический анализ (quantitative coronary angiography, QCA)

В раннем послеоперационном периоде коронароангиошунтографию выполняли при наличии клинических (рецидив стенокардии, признаки периперационного инфаркта миокарда) и инструментальных (ишемические изменения на ЭКГ, новые зоны нарушения локальной сократимости, по данным ЭхоКГ) показаний, тогда как в отдаленном послеоперационном периоде исследование проводили при снижении эффективности антиангинальной терапии, положительных нагрузочных тестах на ишемию миокарда или желудочковых аритмиях ишемического генеза.

В ходе ангиографической оценки особое внимание уделяли проходимости и функциональной состоятельности шунтов, при этом всем пациентам выполняли контрастирование внутригрудных артерий и аорты для визуализации экстракардиальных коллатералей.

2.2.4. Лабораторные методы исследования

Генетическое тестирование полиморфных вариантов ключевых генов, ассоциированных с сердечно-сосудистой патологией, включало анализ

однонуклеотидных замен в генах AMPD1 (Q12X G>A, rs17602729), CDKN2A/2B (G>C, rs1333049), HIF1A (P582S C>T, rs11549465), MMP3 (5A>6A, rs3025058) и APOE (C112R T>C, rs429358; R158C C>T, rs7412), проводимый методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции с детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени. Проводилось комплексное исследование сывороточных биомаркеров сердечно-сосудистого ремоделирования, фиброза и воспаления методом твердофазного иммуноферментного анализа, включавшее количественное определение N-концевого пропептида натрийуретического гормона типа В (NT-proBNP) как маркера сердечной недостаточности; матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и тканевого ингибитора металлопротеиназ-4 (ТИМП-4), отражающих активность процессов синтеза и деградации внеклеточного матрикса; провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), интерлейкина-6 (ИЛ-6)); а также С-концевых телопептидов коллагена I типа (β -CrossLaps), N-терминального пропептида проколлагена I типа (P1NP).

2.2.5. Морфологические методы исследования

75 пациентам выполнена эндомиокардиальная или интраоперационная биопсия миокарда после получения информированного согласия. Биоптаты немедленно фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине с последующей проводкой в вакуумном гистопроцессоре по стандартной методике с использованием градиентных концентраций изопропилового спирта и этанола. После дегидратации образцы заливали в парафиновые блоки с использованием гомогенизированного парафина (толщина блока 5 мм). Для гистологического исследования изготавливали серийные срезы толщиной 4-5 мкм на ротационном микротоме, которые монтировали на предметные стекла с положительным зарядом поверхности, соблюдая рекомендованный производителем режим сушки. Перед окрашиванием

проводили стандартную процедуру депарафинизации ксилолом и регидратацию через нисходящий спиртовой ряд. Рутинное гистологическое исследование включало окрашивание гематоксилином и эозином по стандартному протоколу. Для детальной оценки соединительной ткани и фиброзных изменений применяли специальные методы окрашивания: по Ван Гизону (для визуализации коллагеновых волокон), трихромное окрашивание по Массону (дифференцировка мышечных и соединительнотканых элементов) и по Вайгерту (выявление эластических волокон) с использованием наборов производства Bio-Optica (Италия) в строгом соответствии с инструкциями производителя.

Иммуногистохимическое окрашивание выполнено автоматизированным методом с помощью иммуногистостейнера Ventana BenchMark Ultra с депарафинизацией и демаскировкой в аппарате. Была изучена экспрессия ММП-2, ММП-9, тенасцина-С, Bcl-2, коннексина-43, коллагенов I и III типов, TGF- β . Во всех случаях использовалась стандартизированная система детекции с бензидиновой меткой и непрямым методом выявления ultraVIEWDAB без дополнительного усиления сигнала.

Морфометрический метод. Интенсивность экспрессии указанных маркеров оценивалась автоматически с использованием платформы QuPath v0.2.3 по 4-х балльной шкале, где 0 баллов – отсутствие проявления, а 3 балла – выраженная экспрессия. Число позитивных клеток было подсчитано в участках произвольного размера с последующим подсчетом среднего значения позитивных клеток в 1 мм² площади. Иллюстративный материал получен с помощью гистологического сканера Ventana iScan HT (Roche Diagnostics).

Интерпретацию результатов проводили совместно со специалистами патологоанатомического отделения ФГБУ «НМХЦ им Н.И.Пирогова» Минздрава России под руководством Плотницкого А.В.

2.3. Коронарное шунтирование, дополненное методом ЮрЛеон

Комплексная реваскуляризация миокарда со стимуляцией экстракардиального неоангиогенеза включала следующие этапы:

1. Интраоперационный.

После выполнения срединной стернотомии с последующим выделением внутренней грудной артерии осуществлялась широкая Т-образная перикардиотомия, при этом на каждую сторону рассеченного перикарда накладывалось по 3-4 шва-держалки, фиксируемых к ретрактору грудной клетки для оптимальной экспозиции операционного поля. КШ выполнялось по стандартной методике. После успешного восстановления коронарного кровотока, стабилизации гемодинамических показателей и отключения аппарата искусственного кровообращения (при его использовании) проводилась тщательная механическая обработка эпикардиальной и перикардиальной поверхностей с применением стерильного абразивного материала (специальная перчатка) для формирования асептического перикардита (Рис.2.1).

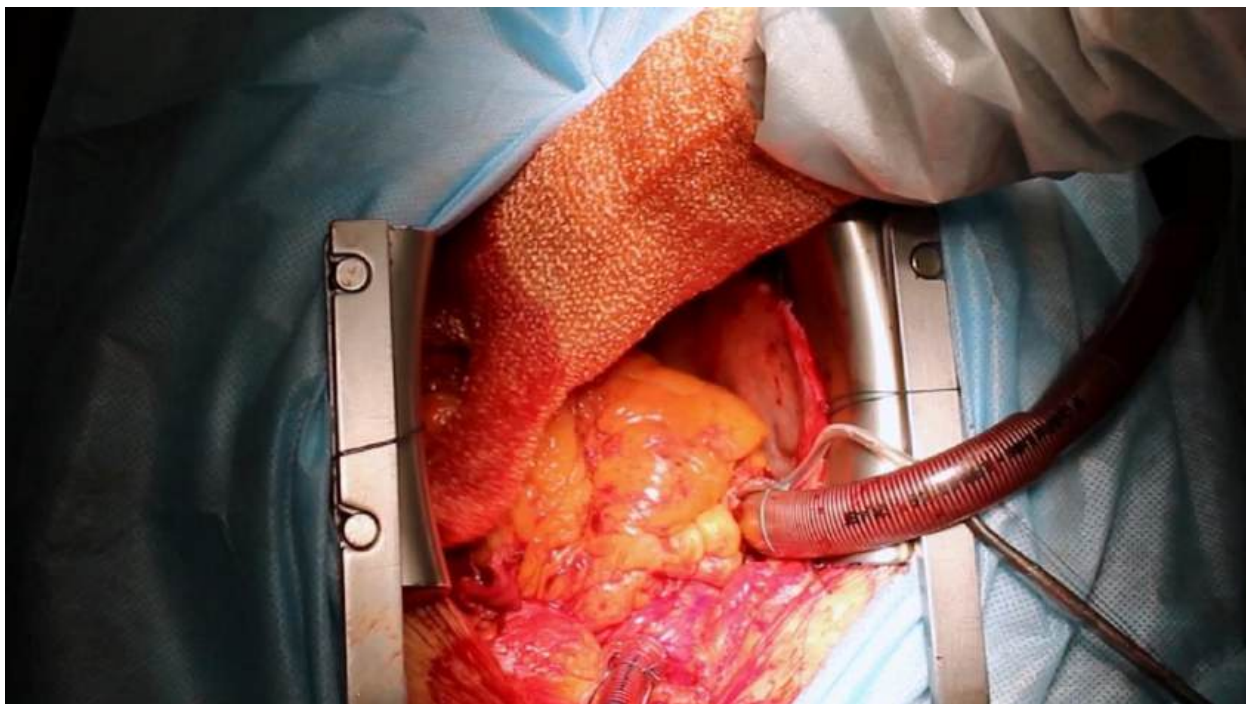


Рисунок 2.1. Механическая обработка перикарда и эпикарда абразивной перчаткой.

Осуществлялась тщательная подготовка медиастинальных тканей, включающая поэтапную сепарацию перикардиальной жировой клетчатки и инволютивно изменённого тимуса от париетального листка перикарда с последующим выполнением частичной или субтотальной перикардэктомии в проекции передней и боковой стенок ЛЖ. Объём резекции перикарда определялся индивидуально, при этом особое внимание уделялось сохранению целостности диафрагмального нерва (Рис. 2.2).

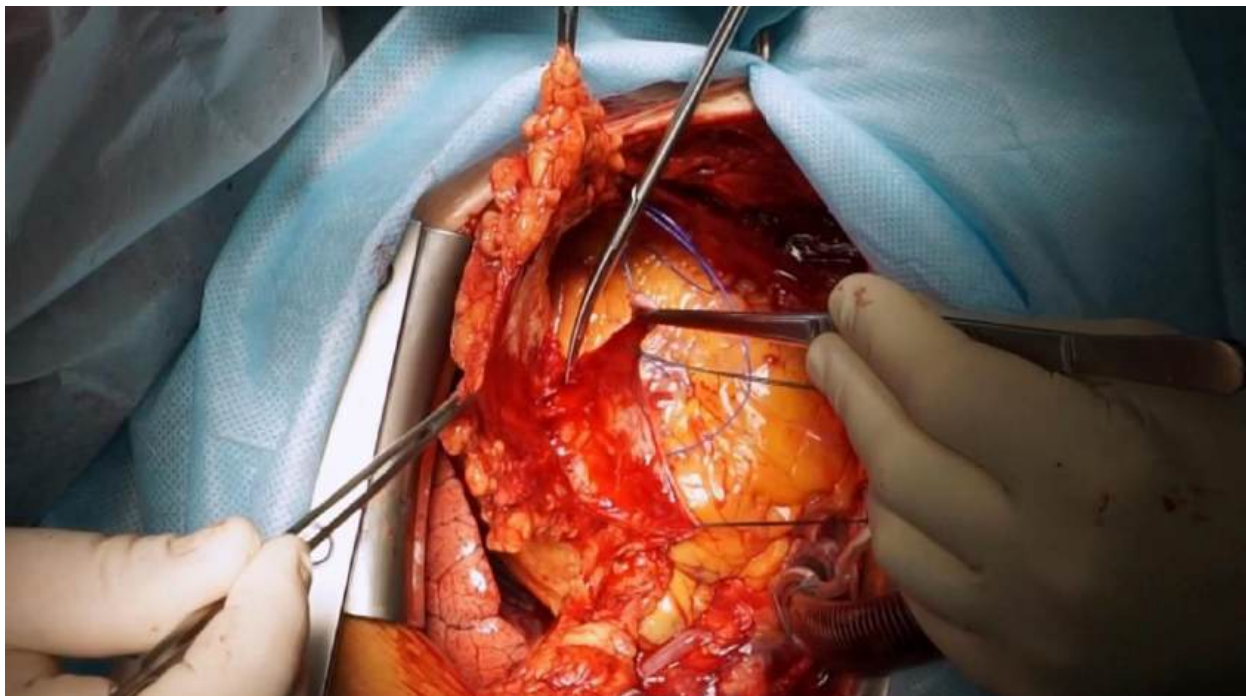


Рисунок 2.2. Подготовка медиастинального жирового лоскута, резекция перикарда.

Выполнялась липокардиопексия, заключающаяся в тщательном окутывании поверхности сердца подготовленным аутологичным медиастинальным жировым лоскутом с последующей его фиксацией к эпикарду посредством узлового шва монофиламентной нитью Prolene 7/0, что обеспечивало надежную фиксацию и создавало оптимальные условия для васкуляризации (Рис. 2.3).

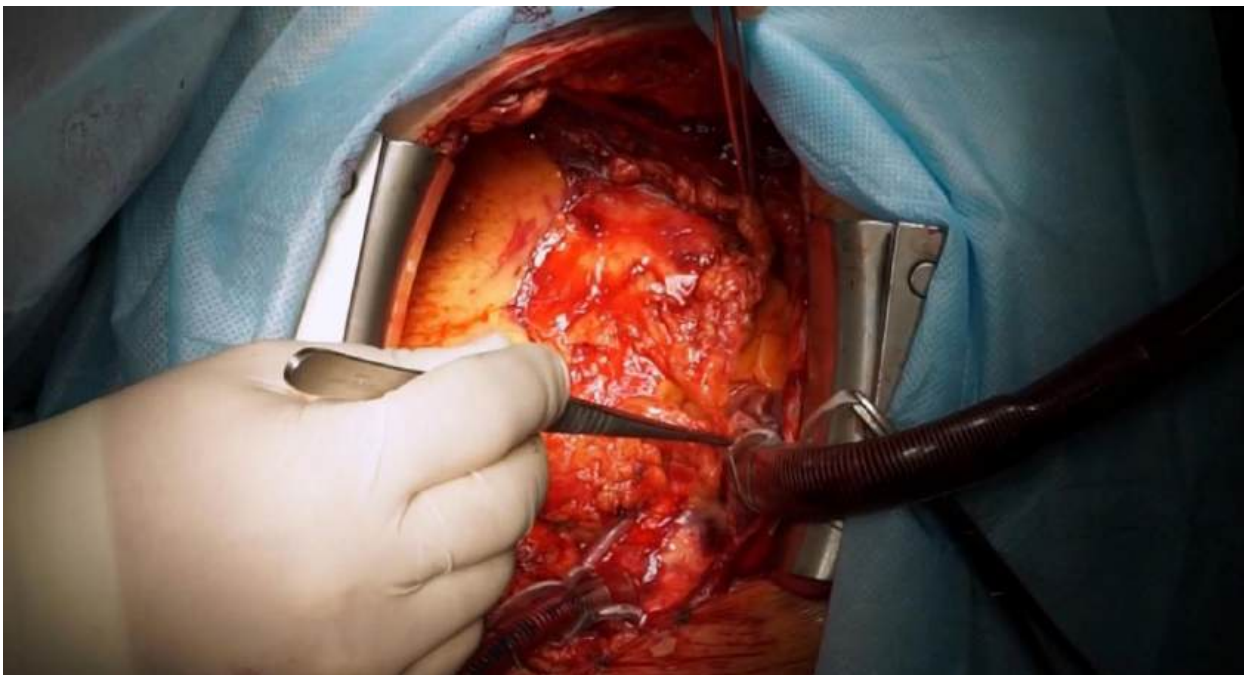


Рисунок 2.3. Липокардиопексия.

По диафрагмальной поверхности в оставшуюся полость перикарда устанавливался отдельный тонкий перикардиальный дренаж, через который в послеоперационном периоде будет введен центрифугат с факторами стимуляции ангиогенеза. Дренажи подключались к стерильному резервуару (Рис.2.4).



Рисунок 2.4. Дренажи после операции (ретростернальный, дополнительный дренаж в полость перикарда и перикардиальный).

2. Послеоперационный этап.

Собранное в первые сутки дренажное отделяемое хранилось в стерильных условиях при температуре $+4^{\circ}\text{C}$. На вторые-третьи сутки после операции аспират центрифугировался для отделения разрушившихся форменных элементов крови с помощью стандартной лабораторной центрифуги Thermo Scientific. SL16 с раскачивающимся ротором и максимальным радиусом 14 см. Режим центрифугирования – 10 минут со скоростью 1500 оборотов в 1 минуту (Рис. 2.5).



Рисунок 2.5. Центрифугирование стерильного аспирата.

После предварительного удаления основных перикардального и ретростернального дренажей, центрифугат в объеме 50 мл вводился через перикардальный тонкий дренаж, который затем извлекался, отверстие герметизировалось (Рис.2.6).



Рисунок 2.6. Введение дренажного аспирата в полость перикарда.

2.4. Этапная реваскуляризация миокарда

Этап эндоваскулярной реваскуляризации миокарда

ЧКВ выполнялось по стандартной методике, преимущественно с использованием трансрадиального доступа. Перед имплантацией стента выполнялась преддилатация зоны стеноза стандартным баллонным катетером. В процессе ЧКВ больным имплантировались стенты с лекарственным покрытием второго поколения (кобальтовые (кобальтовый сплав) стент-системы с зотаролимусом, кобальт-хромовые стент-системы с сиролимусом и зотаролимусом) и стенты с лекарственным покрытием третьего поколения (платина-хромовые стент системы с эверолимусом, кобальт-хромовые стент-системы с сиролимусом, рапамицином с биodeградируемым лекарственным покрытием). Для внутрисосудистой визуализации использовалось внутрисосудистое ультразвуковое исследование.

Этап миниинвазивного выполнения методики «ЮрЛеон»

Операция выполнялась без отдельной интубации. Положение пациента — на спине с ротацией вправо на 30° (валик под левой лопаткой). Наружная дефибрилляция проводилась с использованием кожных

электродов. Доступ осуществлялся через левостороннюю миниторакотомию (7–10 см, IV–V межреберье) с ориентацией на рентгенологически определенную проекцию вершины сердца. После торакотомии устанавливался ретрактор (The ThoraTrak™ MICS Retractor System, Medtronic) с поэтапным разведением тканей. Тупым и острым способом (без электрокоагуляции) проводилась сепарация жировой ткани от перикарда с последующей субтотальной перикардэктомией. Выполнялась механическая десквамация эпикарда и перикарда (Рис.2.7). Через отдельный разрез устанавливался 5-мм силиконовый дренаж (активная аспирация в стерильный резервуар). Сердце укутывалось аутологичной перикардiallyно-жировой тканью с фиксацией. На 2-е сутки вводился стерильный аспират, содержащий факторы роста.

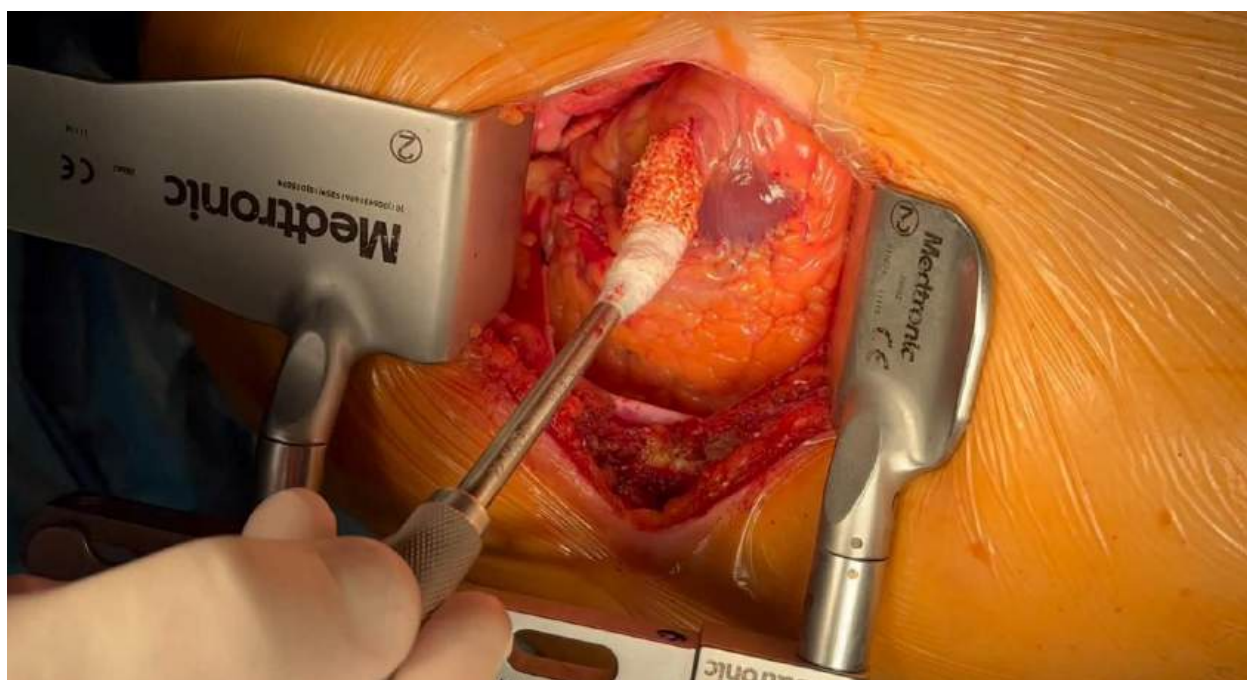


Рисунок 2.7. Выполнение интраоперационного этапа методики «ЮрЛеон» (абразивная обработка эпикарда и перикарда) через миниторакотомию.

2.5. Статистическая обработка результатов исследований

База данных формировалась на персональном компьютере в электронных таблицах Excel пакета MS Office 2016 («Microsoft Corporation», USA). Проводилась статистическая обработка в программе Statistica 13, IBM SPSS Statistics 27.0, GraphPad Prism 9. Размер выборки, необходимой для получения статистически значимых различий между группами, рассчитывался с использованием формулы Лера (Lehr R., 1992). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (количество исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (количество исследуемых более 50). Показатели описательной статистики включали: число наблюдений (n), количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [Q_1 - Q_3]. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для суждения о значимости различий количественных переменных в случае распределения, близкого к нормальному, использовали t -критерий Стьюдента. В тех случаях, когда распределение отличалось от нормального, анализ выполнялся с помощью непараметрического критерия Уилкоксона для двух связанных выборок, для двух независимых – U -критерия Манна-Уитни. При сравнении трех и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана, при сравнении трех и более независимых групп – U -критерий Краскела-Уоллиса. Сравнение категориальных данных независимых групп при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса (если ожидаемое значение больше 5 в ячейках)

и точного критерия Фишера (если ожидаемое значение меньше 5 хотя бы в одной ячейке). При проведении множественных сравнений для коррекции уровня статистической значимости применялась поправка Бонферрони, при этом скорректированное значение p рассчитывалось как отношение исходного уровня значимости ($\alpha=0,05$) к количеству независимых статистических тестов (n), что обеспечивало контроль над общей частотой ложноположительных результатов и поддерживало ошибку первого рода на заданном уровне, при этом статистически значимыми считались результаты, для которых достигнутое $p \leq \alpha/n$, где n – общее число проведённых сравнений ($n=\text{всего}$). При расчете общего числа проведённых сравнений (n) учитывается количество независимых статистических тестов, выполненных в рамках одного исследования или серии анализов, при этом если проводится попарное сравнение нескольких групп, то n определяется по формуле $k(k-1)/2$, где k – число сравниваемых групп.

Для зависимых групп использовался критерий МакНемара. Анализ выживаемости проводился методом Каплана-Мейера (логарифмический ранговый тест Мантела-Кокса). Рассчитывали отношение шансов (ОШ), относительный риск (ОР), отношение рисков (регрессия Кокса) с 95% ДИ.

Межнаблюдательную вариабельность для категориальных данных оценивали с помощью каппы Коэна ($\kappa < 0$ – отсутствие согласия; $0-0.20$ – слабое; $0.21-0.40$ – умеренное; $0.41-0.60$ – среднее; $0.61-0.80$ – существенное; $0.81-1.00$ – почти полное), для количественных данных рассчитывался коэффициент корреляция Спирмена, проводился графический анализ с помощью метода Бланда-Альтмана с оценкой систематической ошибки и предела согласия.

Направление и степень корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Сила связи оценивалась по величине коэффициента корреляции (r) по шкале Чеддока: менее 0,3 – связь слабая, от 0,3 до 0,5 – умеренная, от 0,5 до 0,7 – заметная, от 0,7 до 0,9 – высокая, от 0,9

до 0,99 – весьма высокая. При r более 0 – связь прямая, менее 0 – обратная. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

При оценке частот генотипов в выборке проводили проверку соответствия распределения аллелей и генотипов ожидаемым пропорциям в условиях равновесия Харди-Вайнберга, используя критерий хи-квадрат или точный тест Фишера для малых выборок с целью выявления возможных отклонений, которые могут указывать на наличие таких факторов как отбор, мутации, миграция или неслучайное скрещивание, что позволяет оценить репрезентативность выборки и корректность дальнейшего генетико-статистического анализа.

Для математической модели прогнозирования вероятности развития событий использовалась модель логистической регрессии: $P = 1/(1 + e^{-z}) \times 100\%$, $z = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_n X_n$, где P – вероятность развития события; e – основание натурального логарифма (2,71828); z – регрессионная формула; X_1, X_n – факторы, используемые в регрессионном уравнении; β_0, β_n – коэффициенты многофакторной математической модели.

Информационную способность модели оценивали по величине коэффициента детерминации Найджелкерка (R^2), показывающего степень влияния входящих в модель признаков на дисперсию выходного параметра ($0 < R^2 < 1$). Проводилась калибровка модели (Hosmer-Lemeshow Test). Для дисперсионного анализа результатов использовался метод Фишера ANOVA. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых (определялась площадь под кривой (AUC) с 95% ДИ). Разделяющее значение количественного признака в точке «cut-off» определялось по наивысшему значению индекса Юдена («чувствительность» + «специфичность» – 1).

С целью расчета информативности признаков фенотипов, для каждого из них определено отношение правдоподобия (LR^+), которое представляет собой отношение вероятности наличия признака при условии наличия

фенотипа к вероятности наличия признака при условии отсутствия фенотипа, что позволяет количественно оценить диагностическую значимость признака, а также рассчитан процентный вклад каждого признака в формирование фенотипа, отражающий его относительную важность в структуре фенотипических характеристик, что в совокупности обеспечивает комплексную оценку вклада отдельных признаков в диагностику и дифференциацию фенотипов.

С целью устранения влияния конфаундинга на связь между фактором и исходом при ретроспективном исследовании проводили псевдорандомизацию (Propensity Score Matching, PSM), что обеспечило сопоставимость групп. Для этого осуществляли подбор к каждому наблюдению основной группы одной или нескольких пар «ближайших соседей» – наблюдений с наиболее близкими значениями PS.

ГЛАВА III. ДИФФУЗНОЕ ПОРАЖЕНИЕ КОРОНАРНОГО РУСЛА: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА, АНГИОГРАФИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ ПАЦИЕНТОВ

Диффузное атеросклеротическое поражение коронарного русла, затрагивающее дистальные сегменты венечных артерий, представляет собой одну из наиболее сложных проблем в коронарной хирургии, связанной с невозможностью выполнения полного объема реваскуляризации и высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Для определения стратегий персонализированного подхода к лечению таких пациентов необходимо проведение комплексного исследования, включающего анализ распространенности заболевания, оценку особенностей факторов риска, выявление степеней тяжести атеросклеротического поражения дистальных сегментов, сопоставление клинических, инструментальных и лабораторных данных с целью выделения фенотипов заболевания. Существующие эпидемиологические исследования часто ограничены вариабельностью критериев определения диффузного поражения. Установление частоты встречаемости таких больных позволит не только оценить масштаб проблемы, но и выявить группы риска, что имеет значение для разработки лечебных стратегий.

Сопоставление клинических данных с результатами инструментальных методов исследования, таких как коронарография, эхокардиография, сцинтиграфия миокарда и др., а также изучение особенностей приверженности лечению позволит более точно охарактеризовать фенотип заболевания и разработать стратегии курации данной категории больных ИБС с целью снижения риска осложнений и улучшения качества их жизни.

3.1. Оценка распространенности диффузного поражения коронарного русла и анализ факторов риска

С целью выявления распространенности ИБС с диффузным поражением коронарного русла проведен ретроспективный анализ коронароангиографий пациентов, находившихся на лечении в Клинике грудной и сердечно-сосудистой хирургии имени Святого Георгия с 2015 по 2017 годы.

За 3-летний период выполнено 3473 ангиографических исследований. Диффузным поражением артерий считали наблюдения, в которых задействовано два и более сегментов одной магистральной артерии, общей протяженностью более 50% всей длины сосуда при наличии гемодинамически значимого сужения просвета и при выявлении малого диаметра дистального русла (менее 2,0 мм).

Из 3473 просмотренных коронароангиографий (с 2015 по 2017 годы) выявлено 514 (14,8%) пациентов с диффузным поражением коронарных артерий, при этом в 2015 году – 105 из 984 (10,7%); в 2016 – 207 из 1362 (15,2%); в 2017 – 202 из 1127 (17,9%) *(за 2024 год из 1010 пациентов, которым выполнена коронарография, у 203 (20,1%) выявлено диффузное поражение венечных артерий – анализ этих пациентов в данной главе проводиться не будет).*

Наиболее частым клиническим показанием к коронарографии у этих пациентов была стабильная стенокардия III-IV ФК (356 пациентов из 514, 69,3%); положительный результат функциональных нагрузочных проб у пациентов с безболевым ишемией миокарда (87 пациентов, 16,9%); острый коронарный синдром (71 пациент, 13,8%). Многососудистое поражение выявлено у 221 пациента (42,9%); у 113 больных (21,9%) в анамнезе ЧКВ, из них у 101 больного (89,4%) эндоваскулярная реваскуляризация миокарда была более 24 месяцев назад, у 7 пациентов (6,2%) – от 12 до 24 месяцев, у 5 (4,4%) – в течение года до госпитализации.

С целью анализа факторов риска и разработки способа оценки степени тяжести диффузного поражения, по данным коронароангиографии, проведено исследование, в которое вошло 350 пациентов согласно критериям включения и невключения. Средний возраст больных составил 65 (57-71) лет; 79,4% мужчин (n=278), 20,6% женщин (n=72). 205 пациентов (58,6%) получали антитромбоцитарную терапию, 38 пациентов из них – антикоагулянтную терапию по причине нарушения ритма по типу фибрилляции предсердий.

Для оценки факторов риска диффузного поражения коронарного русла выполнено сравнение с контрольной группой пациентов с ИБС, у которых, по данным коронароангиографии, выявлены локальные стенозы без диффузного дистального поражения (n=110), группы были сопоставимы по возрасту и полу. Отмечено, что основными факторами риска у пациентов с диффузным поражением коронарного русла были: курение (ОШ 3,45; 95% ДИ 2,05-5,8, $p<0,001$), артериальная гипертензия (ОШ 3,36; 95% ДИ 2.13-5.30, $p<0,001$), семейный анамнез ИБС (ОШ 2,37; 95% ДИ 1,5-3,8, $p<0,001$), сахарный диабет 2 типа (ОШ 2,2; 95% ДИ 1,29-3,75, $p<0,001$), дислипидемия (ОШ 1,63; 95% ДИ 1,06-2,52, $p=0,026$), ожирение (ОШ 1,596; 95% ДИ 1,02-2,49, $p=0,039$) (табл.3.1).

Таблица 3.1. Оценка факторов риска у пациентов с диффузным поражением коронарного русла (2015-2017 гг.)

Показатели	Пациенты с диффузным поражением КА (n=350)	Контрольная группа (n=110)	ОШ (95% ДИ)	Значение p
Возраст, Me [Q ₁ -Q ₃]	65 [57-71]	63 [53-70]	-	0,42
Мужской пол, n (%)	278 (79,4)	89 (80,9)	0,91 (0,53-1,57)	0,73
Ожирение (I-III степени), n (%)	160 (45,7)	38 (34,5)	1,596 (1,02-2,49)	0,039*
Дислипидемия, n (%)	189 (54,0)	46 (41,8)	1,63 (1,06-2,52)	0,026*
Артериальная гипертензия, n (%)	276 (78,9)	58 (52,7)	3,36 (2.13-5.30)	<0,001*
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	115 (32,8)	20 (18,2)	2,2 (1,29-3,75)	<0,001*
Курение, n (%)	157 (44,9)	21 (19,1)	3,45 (2,05-5,8)	<0,001*
Семейный анамнез ИБС, n (%)	180 (51,4)	34 (30,9)	2,37 (1,5-3,8)	<0,001*

* - статистически значимые различия между группами при $p<0,05$.

При детальном анализе медицинской документации этой и последующих госпитализаций пациентов с диффузным поражением коронарного русла, были выявлены две группы больных: 1) пациенты, которым после коронарографии выполнена реваскуляризация миокарда (КШ или ЧКВ) (n=233); 2) пациенты, у которых операция была отменена консилиумом врачей по причине тяжелого поражения коронарного русла и невозможности реваскуляризации, рекомендована медикаментозная терапия (n=117).

Статистически значимых различий по основным клинико-демографическим показателям между этими группами выявлено не было (табл. 3.2.).

Таблица 3.2. Клинико-демографическая характеристика пациентов с диффузным поражением коронарного русла (2015-2017 гг.)

Показатели	Все пациенты с диффузным поражением коронарного русла (n=350)	Пациенты, которым выполнена реваскуляризация миокарда (n=233)	Пациенты, которым отказано в реваскуляризации миокарда, назначена медикаментозная терапия (n=117)	Значение р между группами
Возраст, Ме [Q ₁ -Q ₃]	65 [57-71]	64 [57-69,5]	65 [59-70]	0,65
Мужской пол, n (%)	278 (79,4)	186 (79,8)	92 (78,6)	0,904
ИМТ, М±SD (95% ДИ)	29,6±4,3 (28,8-30,3)	29,1±4,1 (28,2-30,0)	30,3±4,59 (29,0-31,5)	0,13
Дислипидемия, n (%)	189 (54,0)	121 (51,9)	68 (58,1)	0,327
Артериальная гипертензия, n (%)	276 (78,9)	180 (77,3)	96 (82,1)	0,370
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	115 (32,8)	70 (30,0)	45 (38,5)	0,144
Курение, n (%)	157 (44,9)	110 (47,2)	47 (40,2)	0,257
Семейный анамнез ИБС, n (%)	180 (51,4)	122 (52,3)	58 (49,6)	0,705
ЧКВ в анамнезе, n (%)	79 (22,6)	46 (19,7)	33 (28,2)	0,099
ОНМК, n (%)	41 (11,7)	27 (11,6)	14 (11,9)	0,943
ХИНК, n (%)	63 (18,0)	46 (19,7)	17 (14,5)	0,294
ХОБЛ, n (%)	24 (6,9)	16 (6,9)	8 (6,8)	0,831
ХБП, n (%)	21 (6,0)	4 (1,7)	2 (1,7)	0,667
Индекс коморбидности Чарлсона, Ме [Q ₁ -Q ₃]	4 [3-5]	4 [3-5]	4 [3-6]	0,28
ФВ ЛЖ, Ме [Q ₁ -Q ₃]	59 [50-62]	59 [53-62]	58 [49-62]	0,81
Стенокардия напряжения:				
III ФК, n (%)	227 (64,9)	147 (63,1)	80 (68,4)	0,391
IV ФК, n (%)	123 (35,1)	86 (36,9)	37 (31,6)	

Из 233 пациентов 54 (23,2%) выполнена эндоваскулярная реваскуляризация, остальным 179 больным (76,8%) – КШ, при этом левая внутренняя грудная артерия (ЛВГА) использовалась у 95% пациентов (n=170), при шунтировании передней нисходящей артерией (ПНА) (n=154) или диагональной артерии (ДА) (n=16); аутовенозных шунтов было 362. Средний индекс реваскуляризации (среднее количество шунтов) составил 2,97 (95% ДИ 2,79-3,15).

У пациентов диффузное поражение наиболее часто наблюдалось в ПНА (n=297, 84,9%). При этом в группе больных, не подлежащих реваскуляризации вследствие тяжелого атеросклеротического поражения коронарного русла, было отмечено большее относительное количество артерий с диффузным атеросклерозом: ПНА (180 (77,3%) против 117 (100%), $p<0,001$), ОА (124 (53,2%) против 110 (94%), $p<0,001$), ПКА (166 (71,2%) против 99 (84,6%), $p=0,009$). Диффузное поражение одной магистральной артерии чаще наблюдалось в группе пациентов, которым проводилась реваскуляризация (52 (22,3%) и 5 (4,3%), $p<0,001$), диффузное поражение трех магистральных артерий чаще отмечалось во второй группе пациентов (42 (18,0%) и 62 (53,0%), $p<0,001$).

Группы демонстрировали статистически значимые различия по следующим параметрам: количество пациентов с мелким диаметром ПНА (28 (12,0%) против 29 (24,7%), $p=0,004$); частота стенозирования просвета дистального участка более 90% (51 (21,9%) против 49 (41,9%), $p<0,001$); а также распространенность кальциноза (35 (15,0%) против 40 (34,1%), $p<0,001$). В то же время статистически значимых различий между группами не выявлено в количестве случаев протяженности поражения более 70% дистального сегмента (123 (52,7%) против 67 (57,3%), $p=0,498$), а также в частоте окклюзий артерий (60 (25,7%) против 33 (28,2%), $p=0,718$). Согласно оценке SYNTAX Score, Gensini score, Distal vessel quality (DVQ) score значимых отличий в группах выявлено не было. Ангиографические

характеристики состояния коронарных артерий, распределенные по соответствующим группам, представлены в Таблице 3.3.

Таблица 3.3. Ангиографическая характеристика пациентов с диффузным поражением коронарного русла (2015-2017 гг.)

Коронарные артерии	Все пациенты с диффузным поражением коронарного русла (n=350)	Пациенты, которым выполнена реваскуляризация миокарда (n=233)	Пациенты, которым отказано в реваскуляризации миокарда, назначена медикаментозная терапия (n=117)	Значение p между группами
Диффузно измененная передняя нисходящая артерия (ПНА), n (%)	297 (84,9)	180 (77,3)	117 (100)	<0,001*
Диффузно измененная огибающая артерия (ОА), n (%)	234 (66,9)	124 (53,2)	110 (94)	<0,001*
Диффузно измененная правая коронарная артерия (ПКА), n (%)	265 (75,7)	166 (71,2)	99 (84,6)	0,009*
Диффузное поражение одной магистральных артерий, n (%)	57 (16,3)	52 (22,3)	5 (4,3)	<0,001*
Диффузное поражение двух магистральных артерий, n (%)	189 (54,0)	139 (59,7)	50 (42,7)	0,004*
Диффузное поражение трех магистральных артерий, n (%)	104 (29,7)	42 (18,0)	62 (53,0)	<0,001*
Диаметр просвета дистального сегмента ПНА менее 1,5 мм, n (%)	57 (16,3)	28 (12,0)	29 (24,7)	0,004*
Стенозирование просвета в дистальном сегменте более 90%, n (%)	100 (28,6)	51 (21,9)	49 (41,9)	<0,001*
Протяженность поражения в дистальном сегменте более 70%, n (%)	190 (54,3)	123 (52,7)	67 (57,3)	0,498
Кальциноз в дистальном сегменте ПНА, n (%)	75 (21,4)	35 (15,0)	40 (34,1)	<0,001*
Окклюзия артерии, n (%)	93 (26,6)	60 (25,7)	33 (28,2)	0,718
Оценка SYNTAX Score, Me [Q ₁ -Q ₃]	35 [32-37]	35 [28-37]	36 [32-39]	0,559
Gensini Score, Me [Q ₁ -Q ₃]	100 [85-110]	101 [85-110]	100 [80-120]	0,889
Distal vessel quality (DVQ) score, Me [Q ₁ -Q ₃]	8 [7,3-8,6]	8 [7,15-8,6]	8 [7,6-8,3]	0,891

* - статистически значимые различия между группами при $p < 0,05$.

Выбор консервативной тактики лечения был обусловлен тяжестью поражения коронарного русла, а именно невозможностью выполнения полного объема хирургической реваскуляризации (КШ или ЧКВ). Пациенты статистически значимо отличались по степени выраженности диффузного

стенозирования дистального сосудистого русла, что подчеркивает значимость морфологических особенностей поражения в определении стратегии лечения.

У 87 пациентов (24,9%) при анализе данных коронароангиографии были выявлены признаки замедления коронарного кровотока, включая менее интенсивное контрастирование миокарда, задержку вымывания контрастного вещества и слабую визуализацию венечного синуса. Статистически значимое преобладание данного феномена наблюдалось у пациентов, которым было отказано в проведении реваскуляризации, по сравнению с группой, где реваскуляризация была выполнена (50 наблюдений (21,5%) против 38 наблюдений (32,5%), $p=0,035$) (табл.3.4). Эти данные подчеркивают связь нарушений микроциркуляторного кровотока с тяжестью поражения коронарного русла и ограничением в выполнении реваскуляризации.

Таблица 3.4. Ангиографические признаки нарушения кровотока по микроциркуляторному руслу у пациентов с диффузным поражением коронарного русла (2015-2017 гг.)

Коронарные артерии	Все пациенты с диффузным поражением коронарного русла (n=350)	Пациенты, которым выполнена реваскуляризация миокарда (n=233)	Пациенты, которым отказано в реваскуляризации миокарда, назначена медикаментозная терапия (n=117)	Значение p
Замедленное контрастирование дистальных сегментов артерий, n (%)	54 (15,4)	34 (14,6)	20 (17,1)	0,650
Менее интенсивное контрастирование миокарда и задержка «вымывания» контраста, n (%)	48 (13,7)	30 (12,8)	18 (15,4)	0,632
Отсутствие или снижение визуализации венозной фазы, n (%)	75 (21,4)	46 (19,7)	29 (24,8)	0,344
Общая частота выявления «феномена замедления кровотока на уровне микроциркуляторного русла», n (%)	87 (24,9)	50 (21,5)	38 (32,5)	0,035*

* - статистически значимые различия между группами при $p<0,05$.

3.2. Способ оценки изменений дистального коронарного русла по данным коронароангиографии

Для объективизации распределения пациентов по типам диффузного поражения была разработана методика, включающая количественную оценку состояния дистальных сегментов артерий и анализ нарушений кровотока по микроциркуляторному руслу. Данный подход предполагает использование двух параметров: индекса тяжести диффузного поражения (ИТДП), индекса микроциркуляторных нарушений (ИМН).

А. Оценка состояния дистального русла (индекс тяжести диффузного поражения – ИТДП)

- 1) Максимальное стенозирование просвета в дистальном сегменте:
 - менее 50% – 0 баллов
 - стеноз 50-75% – 1 балл
 - стеноз 75-90% – 2 балла
 - стеноз 90-99% – 3 балла

- 2) Протяженность поражения в дистальном сегменте
 - менее 25% – 0 баллов
 - 25-50% – 1 балл
 - 50-70% – 2 балла
 - 70-100% – 3 балла

- 3) Окклюзия сосуда и коллатеральный кровоток
 - нет – 0 баллов
 - окклюзия артерии с хорошим коллатеральным заполнением постокклюзионных отделов – 1 балл
 - окклюзия сосуда с умеренно-слабым коллатеральным заполнением постокклюзионных отделов (плохая визуализация) – 2 балла
 - окклюзия сосуда без коллатерального кровотока – 3 балла

- 4) Наличие кальциноза
- нет – 0 баллов
 - есть – 3 балла
- 5) Диаметр дистального сегмента артерии
- более 2,5 мм – 0 баллов
 - 2,0-2,5 мм – 1 балл
 - 1,5 – 2,0 мм – 2 балла
 - менее 1,5 мм – 3 балла

Б. Индекс микроциркуляторных нарушений кровотока (ИМН)

- 1) Скорость кровотока
- Пассаж контраста по артериям без задержек – 0 баллов
 - Слабое замедление пассажа контраста – 1 балл
 - Умеренное замедление пассажа контраста – 2 балла
 - Выраженное замедление пассажа контраста – 3 балла
- 2) Оценка перфузии миокарда
- Контрастирование миокарда с быстрым исчезновением контраста – 0 баллов.
 - Контрастирование миокарда с медленным исчезновением контраста – 1 балл.
 - Слабое контрастирование миокарда с сохранением контраста до следующей съемки (слабое «вымывание» контраста) – 2 балла.
 - Практически отсутствующее контрастирование миокарда – 3 балла.

3) Визуализация венечного синуса

- Интенсивное контрастирование венечного синуса без задержек – 0 баллов.
- Интенсивное, но позднее контрастирование венечного синуса – 1 балл.
- Позднее и слабое контрастирование венечного синуса – 2 балла.
- Отсутствие контрастирования венечного синуса – 3 балла.

ИТДП (индекс тяжести диффузного поражения) – отражает степень морфологических изменений в дистальных сегментах коронарного русла, которые напрямую влияют на возможность выполнения реваскуляризации миокарда и ее результаты.

Расчет ИТДП возможен для одной целевой артерии ($ИТДП_{артерия}$) – сумма баллов 1-5 пунктов; или для всех магистральных КА ($ИТДП_{общий}$) – сумма произведений показателя $ИТДП_{артерия}$ на соответствующий коэффициент (K) значимости этой артерии в кровоснабжении миокарда (табл.3.5). Таким образом, общая формула:

$$ИТДП = ИТДП_{артерия-1} * K_1 + ИТДП_{артерия-n} * K_n + \dots$$

При анализе сегментарных перфузионных моделей миокарда, по данным сцинтиграфии, оценен объем зон, кровоснабжаемых каждой артерией, выявлены средние коэффициенты, описывающие значимость их в миокардиальной перфузии (табл.3.5).

Таблица 3.5. Коэффициенты, описывающие значимость артерии в кровоснабжении миокарда

Коронарная артерия	Тип кровоснабжения		
	Правый	Левый	Сбалансированный
Передняя нисходящая артерия	2,0	2,0	2,0
Диагональная артерия	0,5	0,5	0,5
Промежуточная артерия	0,5	0,5	0,5
Огибающая коронарная артерия / артерия тупого края	1,0	1,0	1,0
Задняя нисходящая артерия от огибающей артерии	0	1,0	0,5
Дистальные отделы правой коронарной артерии и ее ветви	1,0	0	0,5

ИМН (индекс микроциркуляторных нарушений) – характеризует функциональные нарушения кровотока на уровне микроциркуляторного звена, что также важно для послеоперационного прогноза осложнений и выбора тактики лечения. Расчет этого показателя проводится комплексно для всего коронарного русла при анализе данных коронарографии из двух ангиографических проекций.

3.2.1. Возможности прогнозирования послеоперационных осложнений и оценка межнаблюдательной вариабельности показателей

С целью выявления прогностической значимости показателей ИТДП и ИМН, в рамках данного ретроспективного исследования из 233 пациентов с диффузным поражением коронарного русла были отобраны больные (n=145), которые после выполнения КШ повторно госпитализировались в кардиологическое отделение Клиники грудной и сердечно-сосудистой хирургии имени Святого Георгия. Средний период наблюдения составил 66 ±5 месяцев. В соответствии с клиническими показаниями пациентам проводились следующие диагностические исследования: синхро-ОФЭКТ миокарда ЛЖ (n=130) и коронарошунтография (n=95).

На первом этапе был проведен сравнительный анализ между двумя группами пациентов с диффузным поражением коронарного русла: **I группа (n=41)** включала исследуемых, у которых отмечались осложнения в раннем и отдаленном послеоперационном периодах, а **II группа (n=104)** состояла из больных, у которых осложнения отсутствовали в течение указанного временного интервала. Оценка степени стенозирования просвета артерии и измерение ее диаметра проводились с использованием количественного коронарного анализа (Quantitative Coronary Analysis, QCA). Просмотр и интерпретация данных коронароангиографий выполнялись независимо как минимум двумя рентгенэндоваскулярными хирургами для обеспечения объективности и минимизации потенциальных ошибок. Оценивались показатели SYNTAX Score, Gensiny Score, Distal Vessel Quality Score (DVQ), ИТДП и ИМН. Клинико-демографическая характеристика пациентов и послеоперационные результаты лечения представлены в Таблице 3.6.

В ходе анализа выявлено, что пациенты, у которых в послеоперационном периоде отмечались осложнения, были статистически значимо старше по сравнению с больными второй группы: медиана возраста составила 70 (62–76) лет в первой группе против 64 (59–70) лет во второй группе ($p=0,008$).

Кроме того, в первой группе статистически значимо чаще встречалось ожирение: 26 пациентов (63,4%) по сравнению с 42 пациентами (40,4%) во второй группе ($p=0,021$). Ожирение является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и усугубляет течение послеоперационного периода.

Также у пациентов первой группы чаще наблюдалась неконтролируемая артериальная гипертензия: 35 пациентов (85,4%) против 49 пациентов (47,1%) во второй группе ($p = 0,027$). Артериальная гипертензия способствовала ремоделированию ЛЖ и ухудшению перфузии миокарда.

Сахарный диабет 2 типа также чаще встречался в первой группе: 20 пациентов (48,8%) против 22 пациентов (21,2%) во второй группе ($p = 0,002$).

При этом отмечался повышенный риск микро- и макрососудистых изменений, что ухудшало течение заболевания и увеличивало риски развития осложнений.

Индекс коморбидности Чарлсона был значимо выше в первой группе: 5 (4–7) баллов против 4 (3–5) баллов во второй группе ($p = 0,002$). Это указывает на более тяжелый коморбидный фон у пациентов с осложнениями, что может быть связано с увеличением риска полиорганной дисфункции и снижением резервных возможностей организма.

Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) была значимо ниже в первой группе: 45% (40–56%) против 58% (45–62%) во второй группе ($p < 0,001$). Снижение ФВ ЛЖ является важным прогностическим фактором, указывающим на более выраженную дисфункцию миокарда и, как следствие, повышенный риск послеоперационных осложнений.

Индекс реваскуляризации (среднее количество шунтов на одного пациента) в данном исследовании составил 2,65 (95% ДИ: 2,49–2,81). В 36,5% случаев ($n=140$) было выполнено аутоартериальное шунтирование с использованием левой внутренней грудной артерии. В 63,5% случаев ($n=244$) применялось аутовенозное шунтирование с использованием большой подкожной вены. Всего было использовано 384 шунта, из которых 145 (37,8%) были к передней нисходящей артерии, 9 (2,3%) — к диагональной артерии, 110 (28,6%) — к артерии тупого края и 120 (31,3%) — к правой коронарной артерии.

В раннем послеоперационном периоде зафиксирован 1 летальный случай (0,68%), который был связан с послеоперационным кровотечением и развитием ИМ с острой сердечной недостаточностью. В отдаленном послеоперационном периоде отмечено 3 летальных исхода (2,06%), причины не установлены (информация получена при контрольном звонке). При последующих госпитализациях (средний срок наблюдения $60,4 \pm 6,7$ месяцев; 95% ДИ: 58,9–61,9) выявлено, что рецидив стенокардии наблюдался у 23 пациентов (15,9%), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) —

у 4 пациентов (2,75%), ИМ — у 18 пациентов (12,4%). Повторная реваскуляризация в объеме ЧКВ потребовалась 31 пациенту (21,4%). Общий показатель МАССЕ (осложнений, включающих смерть, инфаркт миокарда, инсульт и повторную реваскуляризацию) составил 25 случаев (17,2%), что демонстрирует значительную частоту неблагоприятных исходов в отдаленном периоде.

При оценке коронарошунтографии выявлено, что 76 шунтов (19,7%) оказались окклюзированы, из них 16 (21,1%) — аутоартериальные и 60 (78,9%) — аутовенозные. Наиболее часто окклюзия наблюдалась в шунтах к бассейну огибающей артерии (31,6%) и правой коронарной артерии (40,8%). Аутовенозные трансплантаты окклюзировались в 3,75 раза чаще, чем аутоартериальные, что подтверждает известные данные о более высокой проходимости и функциональной состоятельности аутоартериальных кондуитов.

Показатели SYNTAX Score и Gensini Score статистически значимо не отличались между группами: SYNTAX Score в I группе составил 35 [28–37], во II группе — 36 [32–39], $p = 0,559$; Gensini Score в I группе — 101 [85–120], во II группе — 99 [80–110], $p = 0,889$. Отмечалась тенденция к снижению показателя DVQ (Distal Vessel Quality) у пациентов I группы, хотя разница не достигла статистической значимости: 8 [7,15–8,3] в I группе против 8 [7,6–8,6] во II группе, $p = 0,891$.

Несмотря на то, что SYNTAX Score широко используется в клинической практике для оценки анатомической сложности поражения коронарного русла и прогнозирования риска осложнений после реваскуляризации, эффективность этой шкалы у пациентов с диффузным поражением КА остается ограниченной. Шкала Gensini Score является еще одним из распространенных инструментов для количественной оценки тяжести поражения КА. Она учитывает степень стенозирования и локализацию поражений, присваивая каждому сегменту КА определенный вес в зависимости кровоснабжения. Однако, как и в случае с SYNTAX Score,

эффективность Gensini Score в прогнозировании осложнений у пациентов с диффузным поражением КА имеет существенные ограничения, напрямую связанные с особенностями диффузного поражения, которые не полностью учитываются в рамках данных шкал. Gensini Score оценивает степень сужения просвета сосуда, но не учитывает протяженность поражения. При диффузном поражении КА значительные участки сосудов могут быть равномерно сужены без выраженных локальных стенозов, что приводит к недооценке тяжести заболевания. Диффузное поражение дистальных сегментов КА, которое часто остается за пределами внимания, существенно влияет на прогноз, но не отражается в балльной оценке. Также не учитываются функциональные параметры, такие как состояние микроциркуляции, скорость коронарного кровотока. Эти факторы играют важную роль в патогенезе ишемии миокарда у пациентов с диффузным поражением и значительно влияют на риск послеоперационных осложнений.

Показатель DVQ был разработан для оценки состояния дистальных сегментов КА, что особенно актуально у пациентов с диффузным поражением, где именно дистальное русло часто становится ключевым фактором, определяющим успех реваскуляризации и долгосрочные исходы. В нашем исследовании у пациентов с диффузным поражением показатель был менее 9 баллов, отмечалась тенденция к его снижению в группе больных с выявленными послеоперационными осложнениями, однако без существенной статистической разницы. Вероятно, субъективность в оценке привела к снижению воспроизводимости результатов и эффективности прогноза.

Все эти шкалы важны для оценки анатомической сложности поражения коронарного русла, однако для улучшения прогноза послеоперационных осложнений требуется интегративный подход, учитывающий не только анатомические особенности, но и функциональные. У исследуемых пациентов средний показатель ИТДП (индекс тяжести диффузного поражения) составил 11,0 [8,0–17,0], при этом у больных с

осложнениями он был значимо выше: 18,34 [16,0–19,5] против 9,0 [6,0–14,0] в контрольной группе ($p<0,001$). Это подтверждает, что степень диффузного поражения коронарного русла является значимым предиктором послеоперационных осложнений. Аналогично, показатель ИМН (индекс микроциркуляторных нарушений) также продемонстрировал значимые различия между группами: 3 [2–5] в I группе против 2 [1–2] во II группе ($p<0,001$), что подчеркивает важность оценки микроциркуляторного русла в прогнозировании исходов.

Таблица 3.6. Клинико-демографическая характеристика пациентов и послеоперационные результаты лечения (2015-2017 гг.).

Параметры	Все пациенты с диффузным поражением (n=145)	Группа I (n=41)	Группа II (n=104)	Значения p
Возраст, Ме [Q ₁ -Q ₃]	65 [57-70]	70 [62-76]	64 (59-70)	0,008*
Мужской пол, n (%)	113 (77,9)	32 (78,0)	81 (77,9)	0,841
Ожирение, n (%)	68 (46,9)	26 (63,4)	42 (40,4)	0,021*
Дислипидемия, n (%)	65 (44,8)	23 (56,1)	42 (40,4)	0,127
Неконтролируемая артериальная гипертензия, n (%)	84 (57,9)	35 (85,4)	49 (47,1)	<0,001*
Сахарный диабет, n (%)	42 (28,9)	20 (48,8)	22 (21,2)	0,002*
Курение, n (%)	65 (44,8)	17 (41,5)	48 (46,2)	0,745
Семейный анамнез ИБС, n (%)	71 (48,9)	20 (48,8)	51 (49,0)	0,876
ЧКВ в анамнезе, n (%)	20 (13,8)	8 (19,5)	12 (11,5)	0,324
ОНМК, n (%)	13 (8,9)	3 (7,3)	10 (9,6)	0,91
ХИНК, n (%)	29 (20,0)	8 (19,5)	21 (20,2)	0,89
ХОБЛ в анамнезе, n (%)	8 (5,5)	2 (4,9)	6 (5,8)	0,848
ХБП в анамнезе, n (%)	5 (3,4)	2 (4,9)	3 (2,9)	0,931
Индекс коморбидности Чарлсона, Ме [Q ₁ -Q ₃] (баллы)	4 [3-5]	5 [4-7]	4 [3-5]	0,002*
ФВ ЛЖ, Ме [Q ₁ -Q ₃] (%)	55 [44-62]	45 [40-56]	58 [45-62]	<0,001*
Стенокардия напряжения: III ФК, n (%) IV ФК, n (%)	85 (58,6) 60 (41,4)	25 (60,9) 16 (39,1)	60 (57,7) 44 (42,3)	0,862
Индекс реваскуляризации (95% ДИ)	2,65 (2,49-2,81)	2,63 (2,32-2,94)	2,65 (2,46-2,84)	0,848
КШ без ИК, n (%)	14 (9,7)	3 (7,3)	11 (10,6)	0,775

Параметры	Все пациенты с диффузным поражением (n=145)	Группа I (n=41)	Группа II (n=104)	Значения p
Шунты:				
Всего, n	384	108	276	
ЛВГА-ПНА, n (%)	131 (34,1)	33 (30,5)	98 (35,5)	0,424
ЛВГА-ДА, n (%)	9 (2,3)	5 (4,6)	4 (1,4)	0,140
АВ-ПНА, n (%)	14 (3,7)	8 (7,4)	6 (2,2)	0,031
АВ-ОА, n (%)	110 (28,6)	27 (25,0)	83 (30,1)	0,389
АВ-ПКА, n (%)	120 (31,3)	35 (32,4)	85 (30,8)	0,855
SYNTAXScore, Ме [Q ₁ -Q ₃]	35 [32-37]	35 [28-37]	36 [32-39]	0,559
Gensini score, Ме [Q ₁ -Q ₃]	100 [85-110]	101 [85-110]	100 [80-120]	0,889
DVQ, Ме [Q ₁ -Q ₃] (баллы)	8 [7,3-8,6]	8 [7,15-8,6]	8 [7,6-8,3]	0,891
ИТДП, Ме [Q ₁ -Q ₃] (баллы)	11,0 [8,0-17,0]	18,34 [16,0-19,5]	9,0 [6,0-14,0]	<0,001*
ИМН, Ме [Q ₁ -Q ₃] (баллы)	2 [1-3]	3 [2-5]	2 [1-2]	<0,001*
Сроки наблюдения, мес. M±SD (95% ДИ)	60,4±6,7 (58,9-61,9)	60,9±8,29 (58,1-63,7)	60,4±4,54 (59,1-61,7)	0,716
Летальный исход, n (%)	3 (2,06)	3 (7,3)	-	-
Рецидив стенокардии, n (%)	23 (15,9)	23 (56,1)	-	-
ИМ или ОКС, n (%)	18 (12,4)	18 (43,9)	-	-
Повторная реваскуляризация, n (%)	31 (21,4)	31 (75,6)	-	-
ОНМК, n (%)	4 (2,75)	4 (9,8)	-	-
Окклюзия шунтов:			-	-
Всего, n	76	108		
ЛВГА-ПНА, n (%)	15 (19)	33 (30,5)		
ЛВГА-ДА, n (%)	1 (1,3)	5 (4,6)		
АВ-ПНА, n (%)	5 (6,6)	8 (7,4)		
АВ-ОА, n (%)	24 (31,6)	27 (25,0)		
АВ-ПКА, n (%)	31 (40,8)	35 (32,4)		
МАССЕ, n (%)	25 (42,2)	25 (60,9)	-	-

* - статистически значимые различия между группами при $p < 0,05$.

При проведении логистической регрессии было установлено, что пороговое значение ИТДП (индекс тяжести диффузного поражения) в точке отсечения (cut-off value), соответствующее наивысшему значению индекса Юдена, составило 16,5. Это указывает на то, что при превышении данного порога значительно возрастает риск послеоперационных осложнений. Полученные прогностические результаты продемонстрировали высокую диагностическую точность: чувствительность составила 73,2%, а специфичность – 94,1%. Такие значения свидетельствуют о том, что модель эффективно идентифицирует пациентов с высоким риском осложнений,

минимизируя количество ложноположительных результатов. ROC-кривая, отражающая прогностическую способность показателя ИТДП, показала площадь под кривой (AUC) равную 0,903 (95% ДИ: 0,845–0,960; $p=0,029$), что подтверждает высокую дискриминационную способность модели (рис.3.1). При этом относительный риск (ОР) развития инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, смерти от кардиальных причин при превышении порога ИТДП более 16,5 баллов равен 3,5 (95% ДИ: 1,632–6,785).

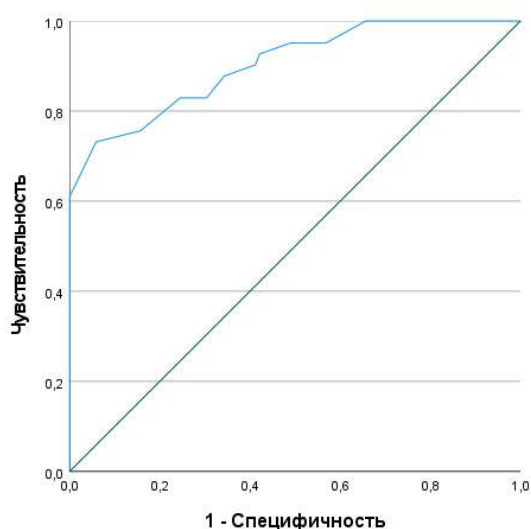


Рисунок 3.1. ROC-кривая для прогностической модели на основе общего ИТДП ($AUC = 0,903$ (95% ДИ: 0,845–0,960; $p = 0,029$)).

Аналогично, для параметра ИМН (индекс микроциркуляторных нарушений) пороговое значение в точке отсечения (cut-off value) составило 3. Прогностическая модель для ИМН показала чувствительность 61,0% и специфичность 77,5%. Площадь под ROC-кривой (AUC) = 0,778 (95% ДИ: 0,688–0,867; $p=0,046$) (рис.3.2). Относительный риск развития инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, смерти от кардиальных причин при превышении порога ИМН более 3 баллов равен 3,3 (95% ДИ: 1,946–5,71).

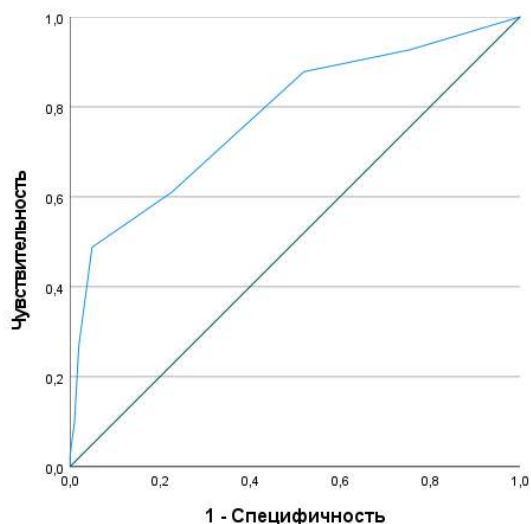


Рисунок 3.2. ROC-кривая для прогностической модели на основе ИМН ($AUC = 0,778$ (95% ДИ: 0,688–0,867; $p = 0,046$).

Средний балл ИТДП для одного сосуда в исследуемой и контрольной группах составил 7 [5-8] и 3 [2-4] ($p < 0,001$). Пороговое значение ИТДП для одной артерии в точке отсечения (cut-off value) составило 5,5. Прогностическая модель для ИТДП продемонстрировала чувствительность 71,1% и специфичность 92,1%, что свидетельствует о высокой диагностической точности и делает ИТДП независимым и надежным предиктором осложнений (рис.3.3).

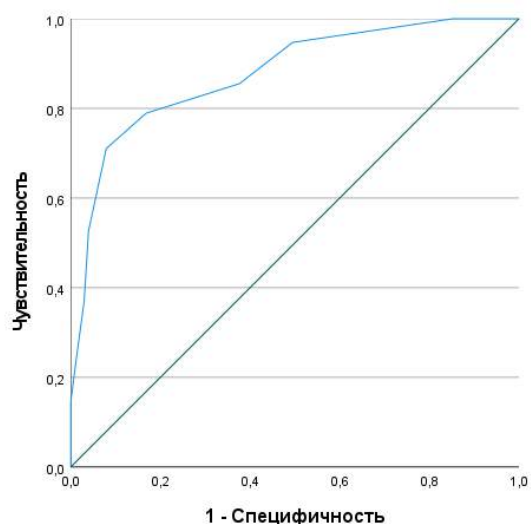


Рисунок 3.3. ROC-кривая для прогностической модели на основе ИТДП для одной артерии ($AUC = 0,850$ (95% ДИ: 0,780–0,920; $p = 0,001$).

Приведенные расчеты будут использованы далее для распределения пациентов по типам диффузного поражения коронарного русла.

В рамках исследования, с целью минимизации субъективности и повышения надежности конечных результатов проведены слепые независимые оценки показателей ИТДП и ИМН несколькими экспертами, по данным коронароангиографии 30 пациентов с диффузным поражением коронарного русла. Экспертам не сообщалось клинической информации о больном, дальнейшей тактики его лечения, а также результатов других оценок. Так, при анализе межнаблюдательной вариабельности ИТДП оказалось, что результаты согласуются (отмечается высокая корреляционная связь: коэффициент ро Спирмена – 0,950 (95% ДИ: 0,894-0,977); $p < 0,001$), графический метод Бланда-Альтмана для оценки согласия между двумя наблюдателями продемонстрировал отсутствие значимого смещения (рис.3.4); также отмечена высокая связь между результатами оценок ИМН разными специалистами (коэффициент ро Спирмена – 0,936 (95% ДИ: 0,865-0,970); $p < 0,001$), графический метод Бланда-Альтмана продемонстрировал отсутствие значимого смещения (рис.3.5).



Рисунок 3.4. *График Бланда-Альтмана, оценивающий согласованность между слепыми независимыми оценками ИТДП, полученными двумя экспертами (среднее различие: $0,103 \pm 0,98$ (95% ДИ: -1,81 - 2,02) между двумя оценками нет существенного систематического смещения).*



Рисунок 3.5. График Бланда-Альтмана, оценивающий согласованность между слепыми независимыми оценками ИМН, полученными двумя экспертами (среднее различие: $0,0 \pm 0,80$ (95% ДИ: -1,57 - 1,57) между двумя оценками нет существенного систематического смещения).

3.3. Типы диффузного поражения коронарного русла

Разработка специализированной классификации типов диффузного поражения коронарного русла продиктована рядом ключевых факторов, связанных с эпидемиологией, клинической практикой и исследовательской деятельностью. Во-первых, существующие данные о распространенности заболевания и клинических исходах у пациентов с диффузным поражением КА остаются недостаточно точными, что приводит к потенциальному завышению или занижению численности этой группы больных. Это ограничивает возможность формирования четко идентифицируемой когорты пациентов, которые не подходят для стандартной реваскуляризации, что, в свою очередь, затрудняет планирование ресурсов и разработку целевых терапевтических стратегий.

Во-вторых, отсутствуют клинические данные о естественном течении заболевания, приверженности этих пациентов к лечению, качества их жизни, а также отдаленных исходах у таких больных, что создает значительные

пробелы в понимании их прогноза. Без стандартизированных эпидемиологических отчетов невозможно получить точные и сопоставимые данные о летальности, что критически важно для повышения осведомленности о проблеме и улучшения результатов лечения.

В-третьих, классификация также имеет особое значение для исследовательской деятельности. Она позволит идентифицировать пациентов с определенным уровнем риска, что необходимо для проведения клинических испытаний новых методов лечения. В отсутствие четких критериев отбора исследовательские методы могут предлагаться пациентам, у которых риски превышают ожидаемые естественные показатели смертности и заболеваемости. Это не только ставит под угрозу безопасность участников, но и затрудняет интерпретацию результатов исследований. Более того, отсутствие точной информации об естественном течении заболевания у пациентов, не подходящих для реваскуляризации, часто приводит к нереалистичным целевым показателям или неадекватным оценкам размера выборки, что может препятствовать успешному внедрению новых методов лечения уже на ранних этапах клинической разработки.

Внедрение стандартизированной классификации типов диффузного поражения КА в конечном итоге может стать важным инструментом для оптимизации и увеличения эффективности лечения пациентов, с целью улучшения их отдаленного прогноза и качества жизни.

Распределение пациентов по степеням тяжести диффузного поражения

Первым этапом распределение пациентов с диффузным поражением, проводилось при слепых независимых оценках несколькими экспертами. Было предложено разделить больных (n=45) на основе результатов коронароангиографии (клиническая информация, тактика и результаты лечения не разглашались) на 2 группы: 1) крайне тяжелая степень диффузного поражения (пациенты, которым будет отказано в

реваскуляризации); 2) умеренная и тяжелая степень диффузного поражения (больные, которым потенциально возможно проведение операции).

Межнаблюдательная вариабельность для определения группы больных с крайне тяжелой степенью диффузного поражения коронарного русла была оценена с использованием взвешенного показателя каппа Коэна: 0,689 (95% ДИ: 0,459-0,919), $p < 0,001$ (отмечено существенное согласие между оценками).

Пороговое значение ИТДП (индекс тяжести диффузного поражения) для крайне тяжелой степени диффузного поражения коронарного русла (III тип) в точке отсечения (cut-off value), соответствующее наивысшему значению индекса Юдена, составило 25,0. Полученная прогностическая модель продемонстрировала высокую диагностическую точность: чувствительность составила 92,3%, а специфичность — 88,2% (рис.3.6).

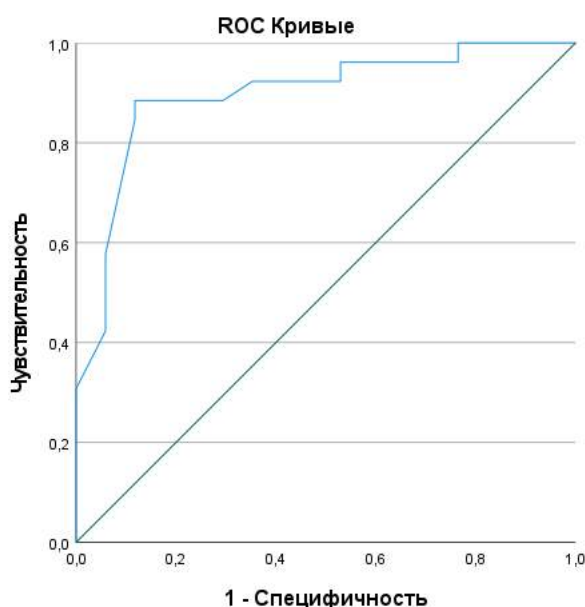


Рисунок 3.6. ROC-кривая для прогностической модели крайне тяжелой степени диффузного поражения коронарного русла на основе ИТДП ($AUC = 0,897$ (95% ДИ: 0,797–0,997; $p < 0,0001$)).

Пороговое значение ИМН (индекса микроциркуляторных нарушений) для крайне тяжелой степени диффузного поражения коронарного русла (III тип) в точке отсечения (cut-off value), соответствующее наивысшему

значению индекса Юдена, составило 6,0. Полученная прогностическая модель продемонстрировала высокую диагностическую точность: чувствительность составила 65,4%, а специфичность - 94,6% (рис.3.7).

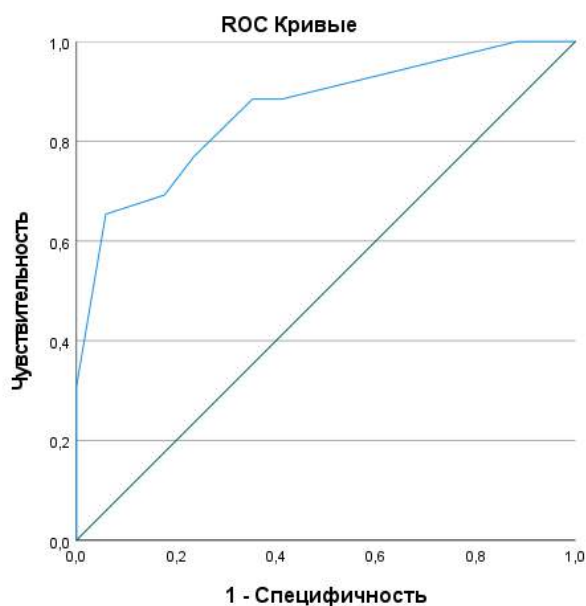


Рисунок 3.7. ROC-кривая для прогностической модели крайне тяжелой степени диффузного поражения коронарного русла на основе ИМН ($AUC = 0,861$ (95% ДИ: 0,752–0,970; $p < 0,0001$)).

Распределение пациентов с умеренной и тяжелой степенью диффузного поражения основывалось на возможности проведения реваскуляризации и оценке риска послеоперационных осложнений (результаты представлены в Главе 3.2.1.).

Таким образом, выделены типы диффузного дистального поражения коронарных артерий:

I тип – умеренная степень диффузного поражения коронарного русла (умеренный риск послеоперационных осложнений).

II тип – тяжелая степень диффузного поражения коронарного русла (высокий риск послеоперационных осложнений).

III тип – крайне тяжелая степень диффузного поражения коронарного русла (отсутствие технической возможности проведения прямой реваскуляризации).



Рисунок 3.8. Типы диффузного поражения коронарного русла

3.3.1. Первый тип диффузного поражения коронарного русла (умеренная степень диффузного поражения)

Характеризуется умеренными диффузными изменениями в дистальных сегментах КА (ИТДП менее 16,5 баллов). Нарушения микроциркуляции отсутствуют или минимальны (ИМН менее 3 баллов).

Из всех пациентов с диффузным поражением коронарного русла больные с данным типом имеют относительно благоприятный прогноз и могут быть кандидатами для ЧКВ, КШ или этапных методов реваскуляризации.

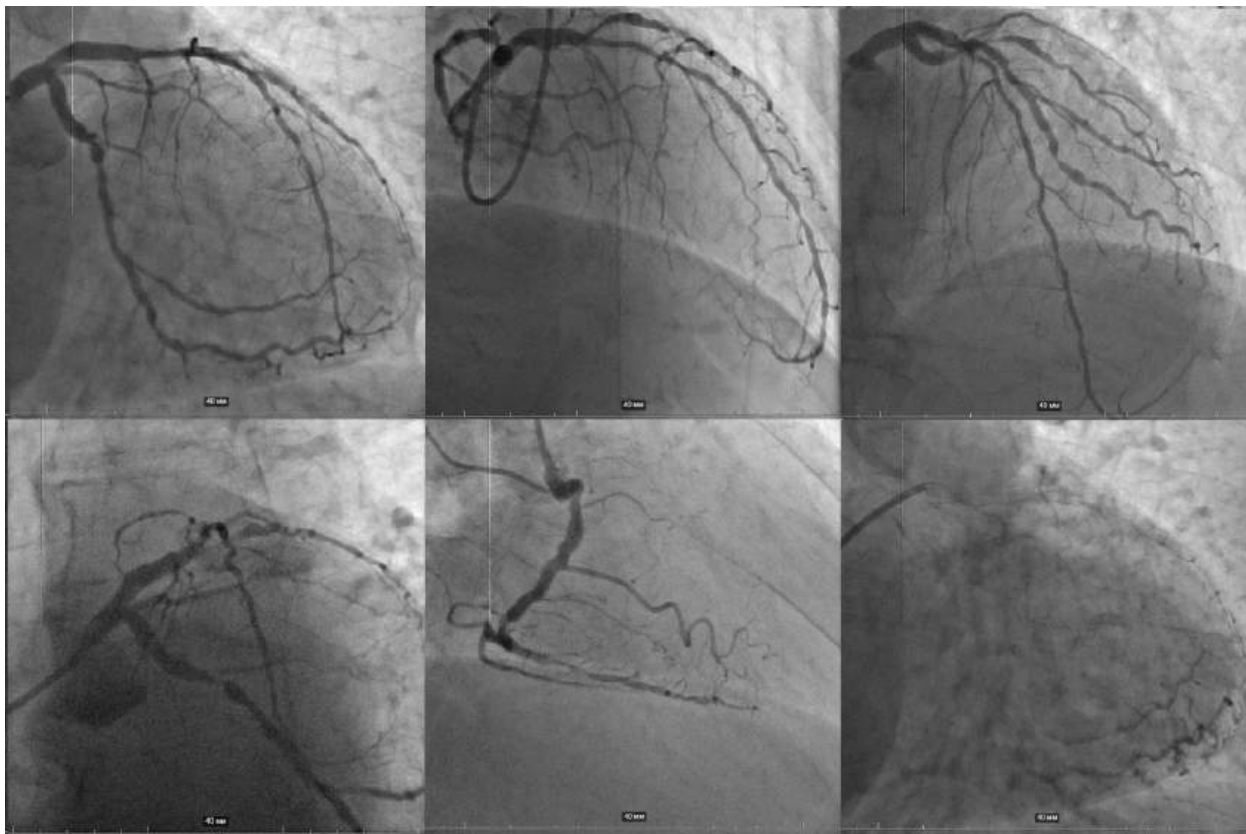


***Рисунок 3.9.** Коронарография пациента Р., 65 лет. А-Г – ангиография бассейна ЛКА; Д – ангиография бассейна ПКА; Е – оценка контрастирования венечного синуса. Отмечается умеренное диффузное поражение коронарного русла.*

3.3.2. Второй тип диффузного поражения коронарного русла (тяжелая степень диффузного поражения)

Тяжелая степень диффузных изменений дистальных сегментов артерий, включая протяженные участки гемодинамически значимого стенозирования коронарных артерий и их малого диаметра (ИТДП 16,5-25 баллов). На фоне атеросклеротических изменений возможно снижение скорости пассажа контраста, нарушение кровотока на микроциркуляторном уровне, но эти проявления не доминируют (ИМН 3-6 баллов).



***Рисунок 3.10.** Коронарография пациента П., 64 лет. А-Г – ангиография бассейна ЛКА; Д – ангиография бассейна ПКА; Е – оценка контрастирования венечного синуса. Отмечается тяжелое диффузное поражение коронарного русла.*

Пациенты с данным типом поражения требуют тщательного подхода к выбору тактики лечения.

3.3.3. Третий тип диффузного поражения коронарного русла (крайне тяжелая степень диффузного поражения)

Характеризуется значительными морфологическими изменениями, такими как протяженное критическое стенозирование дистальных участков магистральных артерий, кальцинирование, малый диаметр сосудов (ИТДП более 25 баллов). Выраженные морфологические изменения сочетаются с нарушениями микроциркуляции (ИМН более 6 баллов). Это может включать феномен «замедления кровотока по артериям», микроциркуляторные

нарушения и другие признаки дисфункции коронарных артерий, в том числе группа пациентов с иммобилизирующим интерстициальным фиброзом сердца. Пациенты с данным типом поражения имеют крайне высокий риск послеоперационных осложнений (чаще оцениваются как неоперабельные).

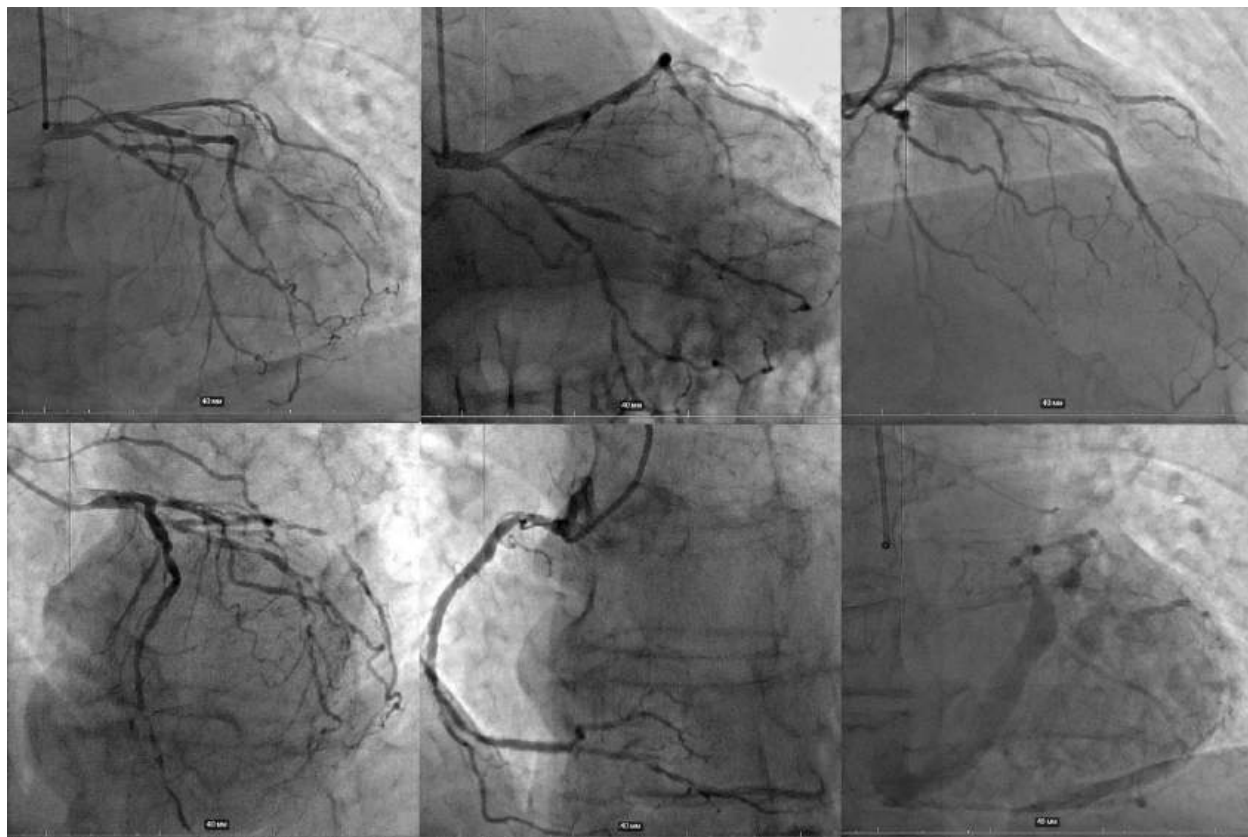


Рисунок 3.11. Коронарография пациента Ц., 67 лет. А-Г – ангиография бассейна ЛКА; Д – ангиография бассейна ПКА; Е – оценка контрастирования венечного синуса. Отмечается крайне тяжелое диффузное поражение коронарного русла.

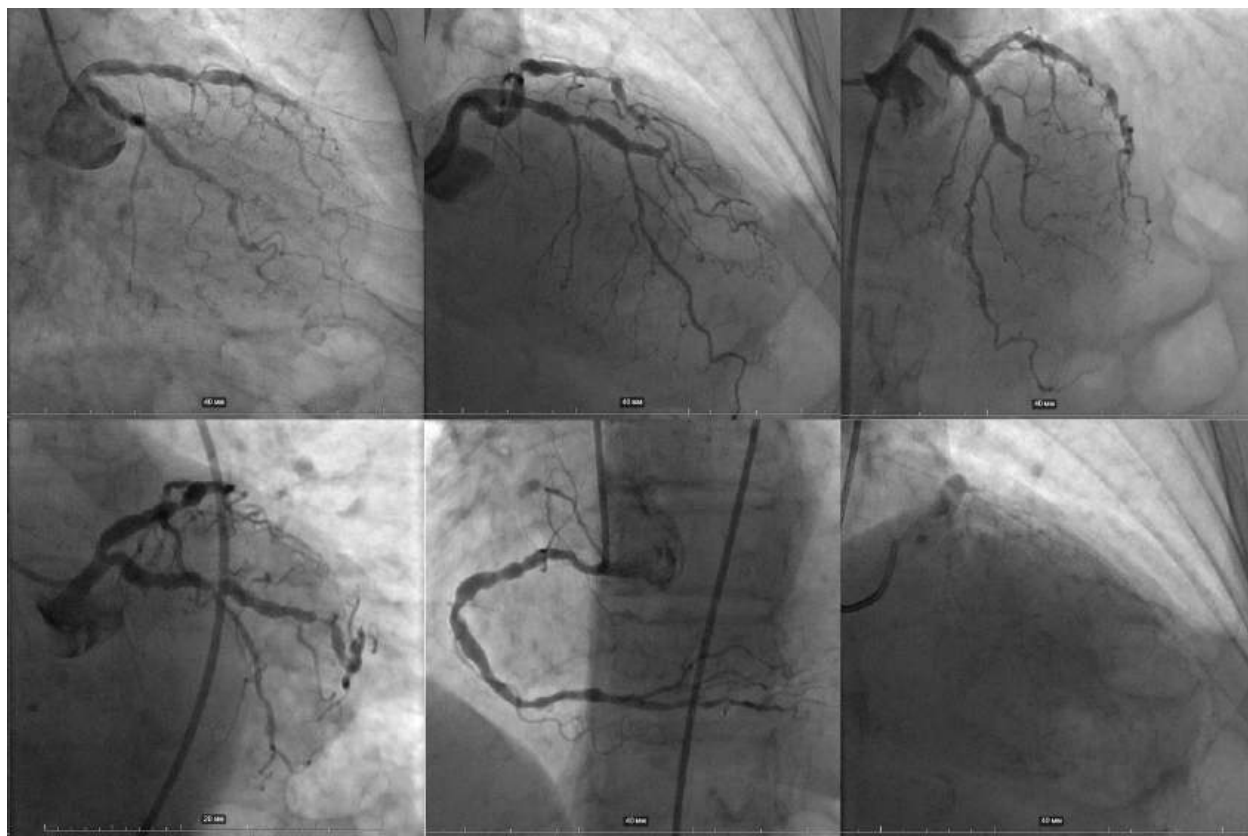


Рисунок 3.12. Коронарография пациентки П., 77 лет. А-Г – ангиография бассейна ЛКА; Д – ангиография бассейна ПКА; Е – оценка контрастирования венечного синуса. Отмечается диффузное поражение коронарного русла с признаками нарушения микроциркуляторной перфузии.

3.4. Комплексная оценка пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла (проспективное исследование)

Для комплексной оценки клинического состояния пациентов с диффузным поражением коронарного русла, их приверженности лечению и особенностей качества жизни, а также выявления прогностических факторов отдаленных послеоперационных результатов проведено проспективное исследование, в которое в соответствии с критериями включения и невключения вошли 273 пациента, находившихся на лечении в Клинике Грудной и сердечно-сосудистой хирургии имени Святого Георгия с 2018 по 2024 годы. Однако после проведения необходимого комплекса клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования у 33 были обнаружены критерии исключения, 10 пациентов добровольно приняли

решение прекратить участие в исследовании. Была сформирована исследовательская когорта из 230 пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла.

Среди включенных в исследование 174 (75,7%) пациентов – мужчины, 56 (24,3%) – женщины. Для исключения влияния пола и возраста на результаты исследований была сформирована контрольная группа из 45 относительно здоровых людей – 34 (75,6%) мужчин и 11 (24,4%) женщин (без ИБС). Средний возраст пациентов исследуемой группы составил 64 [58-69] лет, контрольной - 64 [60-68] года. Статистически значимых различий по возрасту и полу между группами не выявлено ($p=0,736$, $p=0,99$, соответственно) (табл. 3.7).

Таблица 3.7. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Клинические характеристики	Исследуемая группа (n=230)	Контрольная группа (n=45)	ОШ (95% ДИ)	Значение p
Возраст, Ме [Q ₁ -Q ₃], лет	64 [58-69]	64 [60-68]	-	0,736
Мужской пол, n (%)	174 (75,7)	34 (75,6)	1,01 (0,46-2,2)	0,99
Ожирение, n (%)	92 (40)	6 (13,3)	4,33 (1,72-10,91)	0.001*
Дислипидемия, n (%)	97 (42,2)	5 (11,1)	5,84 (2,19-15,53)	<0.001*
Артериальная гипертензия, n (%)	69 (30,0)	5 (11,1)	3,43 (1,29-9,09)	0.018*
Сахарный диабет, n (%)	60 (26,1)	4 (8,8)	3,62 (1,23-10,62)	0.015*
Курение в настоящее время или бросили в течение 12 месяцев, n (%)	39 (16,9)	5 (11,1)	1,63 (0,60-4,44)	0.35
Курение в анамнезе (бросили более 12 месяцев назад), n (%)	31 (13,4)	4 (8,8)	1,60 (0,54-4,72)	0.33
Семейный анамнез ИБС, n (%)	45 (19,6)	6 (13,3)	1,58 (0,63-3,97)	0.34

* - статистически значимые различия между группами при $p < 0,05$.

3.4.1. Оценка приверженности лечению у больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла

У исследуемых I группы оценивалась приверженность лечению до реваскуляризации и в отдаленном послеоперационном периоде (средний срок наблюдения 48 ± 6 месяцев).

Проведенный сравнительный анализ показателей приверженности лечению между группами выявил ряд статистически значимых и клинически важных различий, требующих углубленного рассмотрения. При этом отмечалась общая тенденция к снижению приверженности лечению у здоровых пациентов. Наиболее выраженные расхождения наблюдались в показателях готовности к лекарственной терапии (Gd) (24 [20-27] в исследуемой группе против 21 [19-24] в контрольной, $p=0,02$) и приверженности лекарственной терапии (Cd) (63,9 [49,0-80,6] против 48,0 [34,0-69,0], $p=0,017$), что свидетельствует о существенно более низкой мотивации и готовности соблюдению медикаментозных назначений у пациентов без клинических симптомов. Эти данные согласуются с интегральным показателем приверженности лечению (C), также продемонстрировавшим значимое снижение в контрольной группе (58,44 [46,9-71,8] против 46,4 [39,4-66,3], $p=0,028$), что подтверждает общую тенденцию к увеличению комплаентности у пациентов с проявлением стенокардии напряжения.

Полученные результаты позволяют выдвинуть гипотезу о существовании комплексного феномена сниженной терапевтической мотивации у здоровых пациентов, проявляющегося одновременно в трех аспектах: когнитивном (восприятие важности лечения), эмоциональном (готовность к выполнению рекомендаций) и поведенческом (фактическое соблюдение предписаний) (табл. 3.8).

Проведенный сравнительный анализ выявил устойчивую тенденцию к снижению показателей приверженности лечению у здоровых пациентов по сравнению с лицами, страдающими ИБС, что представляет значительный

интерес с точки зрения медицинской клинической практики. Наблюдаемый феномен может быть объяснен в рамках концепции самовосприятия, согласно которой отсутствие явных симптомов и непосредственной угрозы здоровью у здоровых лиц приводит к недооценке значимости лечения и готовности к нему [204, 219].

В отличие от пациентов с ИБС, которые в результате перенесенных коронарных событий или постоянной симптоматики развивают более четкое понимание важности лечения, здоровые индивиды демонстрируют преуменьшение личных рисков развития заболеваний. Особенно показательными в этом контексте являются данные о снижении готовности к лекарственной терапии (Gd) и приверженности медикаментозному лечению (Cd) у здоровых лиц, что коррелирует с известными в литературе данными о «фармакофобии» в общей популяции [241].

Для здоровых лиц особую важность приобретают коммуникативные стратегии, направленные на формирование адекватного восприятия риска и создание внутренней мотивации, в то время как для больных ИБС более актуальными могут быть методы поддержания достигнутого уровня приверженности.

Оценивалась корреляционная зависимость возраста и показателей приверженности лечению, статистически значимые связи обнаружены с показателями приверженности медицинскому сопровождению (Cm) ($P_0 - 0,360$; $p=0,036$), модификации образа жизни (Cc) ($P_0 - 0,370$; $p=0,025$); связи отрицательные, то есть с увеличением возраста, уменьшалась приверженность медицинскому сопровождению и модификации образа жизни. Взаимосвязи показателей приверженности лечению с Индексом коморбидности Чарлсона не выявлено (табл.3.9).

Таблица 3.8. Приверженность лечению у исследуемых пациентов в сравнении с группой контроля

Показатели	Исследуемая группа (n=230)	Контрольная группа (n=45)	Значение p
Важность лекарственной терапии (Md), Ме [Q ₁ -Q ₃]	24 [21-27]	21 [17-27]	0,098
Важность медицинского сопровождения (Mm), Ме [Q ₁ -Q ₃]	22 [20-25]	23 [20-25]	0,956
Важность модификации образа жизни (Mc), Ме [Q ₁ -Q ₃]	19 [16-22]	17 [16-20]	0,115
Готовность к лекарственной терапии (Gd), Ме [Q ₁ -Q ₃]	24 [20-27]	21 [19-24]	0,02*
Готовность к медицинскому сопровождению (Gm), Ме [Q ₁ -Q ₃]	24 [21-27]	22 [20-25]	0,162
Готовность к модификации образа жизни (Gc), Ме [Q ₁ -Q ₃]	24 [21-27]	22 [19-25]	0,114
Приверженность лекарственной терапии (Cd), Ме [Q ₁ -Q ₃]	63,9 [49,0-80,6]	48,0 [34,0-69,0]	0,017*
Приверженность медицинскому сопровождению (Cm), Ме [Q ₁ -Q ₃]	58,7 [46,4-72,2]	55,5 [46,7-66,7]	0,426
Приверженность модификации образа жизни (Cc), Ме [Q ₁ -Q ₃]	50,7 [38,3-62,2]	40,9 [34,0-55,6]	0,067
Интегральная приверженность лечению (C), Ме [Q ₁ -Q ₃]	58,44 [46,9-71,8]	46,4 [39,4-66,3]	0,028*

* - статистически значимые различия между группами при $p < 0,05$.

Таблица 3.9. Корреляционная зависимость возраста пациентов, индекса коморбидности и показателей приверженности лечению

Показатели	Ро Спирмена (95% ДИ)	Значение p
Корреляционная зависимости возраста пациентов и показателей приверженности лечению		
Приверженность лекарственной терапии (Cd)	-0,064 (-0,215; 0,091)	0,406
Приверженность медицинскому сопровождению (Cm)	-0,360 (-0,606; -0,106)	0,036*
Приверженность модификации образа жизни (Cc)	-0,370 (-0,616; -0,117)	0,025*
Интегральная приверженность лечению (C)	-0,118 (-0,267; 0,036)	0,122
Корреляционная зависимость Индекса коморбидности пациентов и показателей приверженности лечению		
Приверженность лекарственной терапии (Cd)	-0,018 (-0,171; 0,136)	0,813
Приверженность медицинскому сопровождению (Cm)	-0,08 (-0,231; 0,074)	0,295
Приверженность модификации образа жизни (Cc)	-0,091 (-0,241; 0,063)	0,234
Интегральная приверженность лечению (C)	-0,051 (-0,203; 0,103)	0,504

* - статистически значимые различия между группами при $p < 0,05$.

При сравнении приверженности у мужчин и женщин отмечены различия в готовности к лекарственной терапии (Gd) (23,5 [20; 27] у мужчин и 25 [23;28] баллов у женщин, $p=0,035$), а также в готовности к изменению образа жизни (Gc) (23,5 [20; 26,5] у мужчин и 26 [22; 28] баллов у женщин,

$p=0,021$). Женщины выражают большую готовность к медикаментозному лечению и модификации образа жизни, чем мужчины (табл. 3.10).

Таблица 3.10. Приверженность лечению у пациентов в зависимости от пола в исследуемой группе

Показатели	Мужчины (n=180)	Женщины (n=50)	Значение p
Важность лекарственной терапии (Md), Me [Q ₁ -Q ₃]	24 [21; 27]	24 [22; 27]	0,771
Важность медицинского сопровождения (Mm), Me [Q ₁ -Q ₃]	22 [19; 25]	23 [21; 25]	0,267
Важность модификации образа жизни (Mc), Me [Q ₁ -Q ₃]	19 [17; 23]	18 [15; 22]	0,130
Готовность к лекарственной терапии (Gd), Me [Q ₁ -Q ₃]	23,5 [20; 27]	25 [23; 28]	0,035*
Готовность к медицинскому сопровождению (Gm), Me [Q ₁ -Q ₃]	24 [20; 27]	25 [22; 28]	0,103
Готовность к модификации образа жизни (Gc), Me [Q ₁ -Q ₃]	23,5 [20; 26,5]	26 [22; 28]	0,021*
Приверженность лекарственной терапии (Cd), Me [Q ₁ -Q ₃]	61,3 [48; 79]	69,3 [58; 81]	0,11
Приверженность медицинскому сопровождению (Cm), Me [Q ₁ -Q ₃]	58,7 [43,9; 72]	63 [53,3; 74,7]	0,075
Приверженность модификации образа жизни (Cc), Me [Q ₁ -Q ₃]	50,7 [38; 62,2]	46,7 [39,7; 62,2]	0,99
Интегральная приверженность лечению (C), Me [Q ₁ -Q ₃]	58,1 [46,6; 71,6]	60,9 [53,2; 73]	0,209

* - статистически значимые различия между группами при $p<0,05$.

У пациентов с ожирением наблюдается снижение приверженности модификации образа жизни (Cc) (48,6 [37,8; 63] против 53,3 [41,6; 63,3] баллов, $p=0,015$), при этом наиболее выраженное снижение отмечается в компоненте готовности к изменениям (Gc) (24 [20; 27] против 27 [25; 32], $p=0,021$). Данный феномен может быть обусловлен комплексом психологических, физиологических и социальных факторов, характерных для данного фенотипа больных. С одной стороны, сохранность осознания

важности вмешательства указывает на достаточную информированность пациентов. С другой стороны, необходимость долгосрочного следования рекомендациям, привычки часто способствуют снижению мотивации к активным действиям. Разрыв между когнитивным принятием необходимости изменений и поведенческой реализацией свидетельствует о доминировании неосознаваемых механизмов сопротивления. Данные выводы подчеркивают необходимость персонализированных стратегий повышения приверженности, учитывающих не только информированность пациента, но и его психофизиологический статус (табл.3.11).

Таблица 3.11. Приверженность лечению у пациентов с ожирением в исследуемой группе

Показатели	Пациенты с ожирением (n=92)	Пациенты без ожирения (n=138)	Значение p
Важность лекарственной терапии (Md), Me [Q ₁ -Q ₃]	25 [21; 28]	24 [22; 27]	0,12
Важность медицинского сопровождения (Mm), Me [Q ₁ -Q ₃]	22 [21; 26]	22 [19; 25]	0,35
Важность модификации образа жизни (Mc), Me [Q ₁ -Q ₃]	18 [16; 22]	19 [17; 23]	0,23
Готовность к лекарственной терапии (Gd), Me [Q ₁ -Q ₃]	25 [21; 28]	23 [20; 26]	0,178
Готовность к медицинскому сопровождению (Gm), Me [Q ₁ -Q ₃]	25 [21; 28]	23,5 [20; 27]	0,98
Готовность к модификации образа жизни (Gc), Me [Q ₁ -Q ₃]	24 [20; 27]	27 [25; 32]	0,021*
Приверженность лекарственной терапии (Cd), Me [Q ₁ -Q ₃]	60 [51; 73,8]	61,3 [48,9; 75,1]	0,68
Приверженность медицинскому сопровождению (Cm), Me [Q ₁ -Q ₃]	63,6 [51,3; 77,3]	58,7 [43,4; 72]	0,31
Приверженность модификации образа жизни (Cc), Me [Q ₁ -Q ₃]	48,6 [37,8; 63]	53,3 [41,6; 63,3]	0,015*
Интегральная приверженность лечению (C), Me [Q ₁ -Q ₃]	60,8 [51,3; 74,8]	56,6 [46,4; 69,9]	0,78

* - статистически значимые различия между группами при $p < 0,05$.

У пациентов с диффузным поражением коронарного русла в сочетании с СД 2 типа показатель приверженности лекарственной терапии (Cd) оказался статистически значимо выше по сравнению с пациентами без СД 2 типа (69 [51; 83,8] против 61,3 [48,4; 75,1], $p=0,025$), при этом показатель готовности к лекарственной терапии (Gd) был тоже статистически значимо больше (27 [24; 29] против 23 [20; 26]; $p=0,016$), что может отражать

специфику психологических и клинических особенностей данной группы больных (табл.3.12). Наличие СД 2 типа, как хронического заболевания, требующего постоянного медикаментозного лечения, формирует у пациентов более высокую осознанность необходимости систематического контроля и регулярного приема лекарственных средств (гипогликемических препаратов), что снижает уровень внутреннего сопротивления и повышает комплаенс в отношении других видов терапии. Также стоит учитывать, что пациенты с СД 2 типа чаще находятся под динамическим наблюдением эндокринолога и кардиолога, что увеличивает частоту медицинских контактов и, соответственно, уровень информированности о важности приверженности терапии.

Таблица 3.12. Приверженность лечению у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в исследуемой группе

Показатели	Пациенты с СД 2 типа (n=60)	Пациенты без СД 2 типа (n=170)	Значение p
Важность лекарственной терапии (Md), Ме [Q ₁ -Q ₃]	26 [21; 29]	24 [22; 27]	0,081
Важность медицинского сопровождения (Mm), Ме [Q ₁ -Q ₃]	23 [21; 25]	22 [20; 25]	0,189
Важность модификации образа жизни (Mc), Ме [Q ₁ -Q ₃]	19 [17; 21]	19 [17; 22]	0,451
Готовность к лекарственной терапии (Gd), Ме [Q ₁ -Q ₃]	27 [24; 29]	23 [20; 26]	0,016*
Готовность к медицинскому сопровождению (Gm), Ме [Q ₁ -Q ₃]	25 [21; 28]	23 [20; 27]	0,09
Готовность к модификации образа жизни (Gc), Ме [Q ₁ -Q ₃]	23 [21; 26]	24 [20; 27]	0,335
Приверженность лекарственной терапии (Cd), Ме [Q ₁ -Q ₃]	69 [51; 83,8]	61,3 [48,4; 75,1]	0,025*
Приверженность медицинскому сопровождению (Cm), Ме [Q ₁ -Q ₃]	63,1 [50,1; 76,2]	58,7 [44,1; 71]	0,073
Приверженность модификации образа жизни (Cc), Ме [Q ₁ -Q ₃]	54,2 [40,5; 62,4]	48,5 [38,1; 63,7]	0,297
Интегральная приверженность лечению (C), Ме [Q ₁ -Q ₃]	61,4 [52,4; 73,9]	57,2 [47,1; 69,5]	0,081

* - статистически значимые различия между группами при $p < 0,05$.

У пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ) наблюдалось статистически значимое снижение показателей приверженности как лекарственной терапии (Cd), так и медицинскому сопровождению (Cm), что может отражать комплексное взаимодействие медицинских,

психологических и социальных факторов, характерных для данной категории больных. С клинической точки зрения, неконтролируемое течение АГ само по себе может служить маркером низкого комплаенса, поскольку отсутствие достижения целевых уровней артериального давления часто связано с нерегулярным приемом антигипертензивных препаратов или несоблюдением врачебных рекомендаций. Снижение приверженности лекарственной терапии (Cd) свидетельствует о наличии барьеров, препятствующих систематическому приему лекарственных средств, среди которых могут быть такие факторы, как полипрагмазия со сложным режимом дозирования, высокая частота побочных эффектов антигипертензивных препаратов, а также недостаточная информированность пациентов о важности постоянного лечения даже при отсутствии симптомов. Одновременное снижение показателя приверженности медицинскому сопровождению (Cm) указывает на более глубокие системные проблемы во взаимодействии пациента с медицинской системой, включая недостаточную частоту посещений врача, низкую вовлеченность в процесс лечения или отсутствие доверия к медицинским рекомендациям. Важно отметить, что эти два параметра (Cd и Cm) взаимосвязаны, поскольку нерегулярное медицинское наблюдение закономерно приводит к снижению контроля за приемом препаратов, а пропуск приема лекарств может способствовать разочарованию пациента в эффективности лечения и, как следствие, отказу от дальнейшего наблюдения. Психологические аспекты, такие как низкая самооффективность, отрицание болезни или склонность к рискованному поведению, также могут играть значительную роль в снижении двух показателей. Кроме того, социально-экономические факторы, включая финансовые затруднения, ограниченный доступ к медицинской помощи или отсутствие социальной поддержки, могут усугублять ситуацию. Полученные данные подчеркивают необходимость разработки комплексных программ повышения приверженности у пациентов с неконтролируемой АГ, которые должны включать не только образовательные компоненты, но и психологическую поддержку, упрощение

режимов терапии, а также усиление взаимодействия между пациентом и медицинскими специалистами через регулярный мониторинг и индивидуальный подход (табл. 3.13).

Таблица 3.13. Приверженность лечению у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией в исследуемой группе

Показатели	Пациенты с неконтролируемой артериальной гипертензией (n=69)	Пациенты без неконтролируемой артериальной гипертензии (n=161)	Значение p
Важность лекарственной терапии (Md), Me [Q ₁ -Q ₃]	21 [19; 25]	24 [21; 26]	0,042*
Важность медицинского сопровождения (Mm), Me [Q ₁ -Q ₃]	20 [16; 23]	23 [20; 26]	0,031*
Важность модификации образа жизни (Mc), Me [Q ₁ -Q ₃]	18 [17; 24]	19 [18; 23]	0,87
Готовность к лекарственной терапии (Gd), Me [Q ₁ -Q ₃]	20 [19; 25]	23 [21; 27]	0,021*
Готовность к медицинскому сопровождению (Gm), Me [Q ₁ -Q ₃]	24 [20; 28]	22 [21; 27]	0,68
Готовность к модификации образа жизни (Gc), Me [Q ₁ -Q ₃]	25 [20; 29]	26 [21; 30]	0,74
Приверженность лекарственной терапии (Cd), Me [Q ₁ -Q ₃]	50 [46; 61]	64 [49; 81,5]	0,012*
Приверженность медицинскому сопровождению (Cm), Me [Q ₁ -Q ₃]	50,5 [43,2; 67,5]	58,4 [44; 71]	0,035*
Приверженность модификации образа жизни (Cc), Me [Q ₁ -Q ₃]	51,6 [37,8; 63]	53,3 [41,6; 61,3]	0,68
Интегральная приверженность лечению (C), Me [Q ₁ -Q ₃]	53,4 [50,3; 65,7]	57,5 [48,4; 70,5]	0,06

* - статистически значимые различия между группами при $p < 0,05$.

Интересно, что у пациентов с ЧКВ в анамнезе отмечалась общая тенденция к снижению приверженности лечению: интегральная приверженность лечению (53,4 [40; 66,2] против 59,9 [49,9; 73,4], $p=0,007$); приверженность лекарственной терапии (57,8 [40; 75] против 66,7 [53,7; 80,9], $p=0,01$); приверженность медицинскому сопровождению (56,2 [38; 67,7] против 61,3 [48,9; 74,1], $p=0,039$); приверженность модификации образа жизни (44,3 [34,2; 54,8] против 53,1 [40; 64,4], $p=0,012$) (табл. 3.14).

Эти результаты позволяют предположить наличие феномена «постоперационного снижения настороженности», когда успешно

проведенное миниинвазивное вмешательство создает у пациентов ложное ощущение решенности кардиологических проблем.

Особую клиническую значимость представляет выявленное снижение приверженности модификации образа жизни. Этот факт может отражать психологические механизмы «медицинского патернализма», когда пациенты склонны перекладывать ответственность за свое здоровье на врачей и медицинские технологии, недооценивая важность собственных усилий. Снижение приверженности медикаментозной терапии обращает на себя особое внимание, учитывая доказанную важность постоянного длительного приема антитромбоцитарной терапии после имплантации стентов для профилактики рестенозов и повторных сердечно-сосудистых событий.

Пациенты после ЧКВ сталкиваются с комплексом факторов, способствующих снижению комплаентности: психологической реакцией на перенесенное вмешательство, необходимостью длительного приема препаратов, финансовой нагрузкой и постепенным ослаблением врачебного контроля по мере удаления от момента эндоваскулярного вмешательства.

Выявленные закономерности подчеркивают важность разработки специализированных программ сопровождения пациентов после ЧКВ, направленных на поддержание долгосрочной приверженности. Такие программы должны включать не только стандартное информирование о важности лечения, но и элементы мотивационного интервьюирования, когнитивно-поведенческие подходы, а также систему напоминаний и регулярного мониторинга. Особенно актуальным представляется создание персонализированных «переходных» моделей наблюдения, обеспечивающих плавный переход от интенсивного послеоперационного наблюдения к самостоятельному управлению своим здоровьем.

Таблица 3.14. Приверженность лечению пациентов с проведенной ранее эндоваскулярной реваскуляризацией миокарда в исследуемой группе

Показатели	Пациенты с ЧКВ в анамнезе (n=55)	Пациенты без ЧКВ в анамнезе (n=118)	Значение p
Важность лекарственной терапии (Md), Ме [Q ₁ -Q ₃]	22 [18; 27]	25 [22; 27]	0,022*
Важность медицинского сопровождения (Mm), Ме [Q ₁ -Q ₃]	22 [18; 25]	22 [21; 25]	0,107
Важность модификации образа жизни (Mc), Ме [Q ₁ -Q ₃]	17 [16; 21]	20 [17; 23]	0,02*
Готовность к лекарственной терапии (Gd), Ме [Q ₁ -Q ₃]	22 [20; 27]	24 [22; 27]	0,046*
Готовность к медицинскому сопровождению (Gm), Ме [Q ₁ -Q ₃]	22 [19; 28]	24 [21; 27]	0,06
Готовность к модификации образа жизни (Gc), Ме [Q ₁ -Q ₃]	22 [19; 27]	24 [21; 27]	0,085
Приверженность лекарственной терапии (Cd), Ме [Q ₁ -Q ₃]	57,8 [40; 75]	66,7 [53,7; 80,9]	0,01*
Приверженность медицинскому сопровождению (Cm), Ме [Q ₁ -Q ₃]	56,2 [38; 67,7]	61,3 [48,9; 74,1]	0,039*
Приверженность модификации образа жизни (Cc), Ме [Q ₁ -Q ₃]	44,3 [34,2; 54,8]	53,1 [40; 64,4]	0,012*
Интегральная приверженность лечению (C), Ме [Q ₁ -Q ₃]	53,4 [40; 66,2]	59,9 [49,9; 73,4]	0,007*

* - статистически значимые различия между группами при $p < 0,05$.

При более детальном анализе у пациентов с рестенозом отмечается статистически значимое снижение показателя приверженности медицинскому сопровождению (43,4 [36; 56,2] против 60,4 [44,7; 76], $p=0,012$) (табл. 3.15). Этот факт приобретает особую клиническую значимость в контексте современных представлений о многофакторном генезе рестенозирования, где наряду с биологическими механизмами (пролиферация гладкомышечных клеток, неоинтимальная гиперплазия) существенную роль играют поведенческие факторы. Полученные данные позволяют предположить существование патогенетической связи между систематическим нарушением врачебных рекомендаций и повышением риска рестенозирования, что требует пересмотра традиционных подходов к послеоперационному ведению пациентов.

Таблица 3.15. Приверженность лечению пациентов с рестенозом в исследуемой группе

Показатели	Пациенты с рестенозом (n=19)	Пациенты без рестенозов (n=36)	Значение p
Важность лекарственной терапии (Md), Me [Q ₁ -Q ₃]	23 [17; 26]	22 [19; 27]	0,461
Важность медицинского сопровождения (Mm), Me [Q ₁ -Q ₃]	19 [16; 23]	23,5 [20; 25]	0,051
Важность модификации образа жизни (Mc), Me [Q ₁ -Q ₃]	17 [14; 19]	17,5 [16; 21]	0,222
Готовность к лекарственной терапии (Gd), Me [Q ₁ -Q ₃]	22 [20; 24]	24,5 [20; 27]	0,217
Готовность к медицинскому сопровождению (Gm), Me [Q ₁ -Q ₃]	22 [18; 23]	24,5 [20; 28]	0,133
Готовность к модификации образа жизни (Gc), Me [Q ₁ -Q ₃]	21 [18; 24]	24 [19; 27,5]	0,084
Приверженность лекарственной терапии (Cd), Me [Q ₁ -Q ₃]	57,8 [40; 66,7]	63,3 [41; 81]	0,292
Приверженность медицинскому сопровождению (Cm), Me [Q ₁ -Q ₃]	43,4 [36; 56,2]	60,4 [44,7; 76]	0,029*
Приверженность модификации образа жизни (Cc), Me [Q ₁ -Q ₃]	41,6 [34,2; 50]	47,3 [35,9; 60,2]	0,094
Интегральная приверженность лечению (C), Me [Q ₁ -Q ₃]	47,7 [39,3; 57,9]	55,9 [42,3; 69,2]	0,086

* - статистически значимые различия между группами при $p < 0,05$.

С клинической точки зрения, выявленная закономерность может отражать несколько взаимосвязанных паттернов. Во-первых, сниженная приверженность медицинскому сопровождению часто коррелирует с нерегулярностью посещений контрольных осмотров, что ограничивает возможности ранней диагностики и коррекции начинающегося рестеноза. Во-вторых, эта поведенческая характеристика может быть маркером общего пренебрежительного отношения пациента к профилактическим мероприятиям и модификации факторов риска.

С патофизиологической позиции обнаруженная взаимосвязь может быть опосредована несколькими механизмами. Недостаточный контроль факторов риска (артериальной гипертензии, дислипидемии, гипергликемии) на фоне нерегулярного медицинского наблюдения создает условия для прогрессирования атеросклероза и неоинтимальной гиперплазии. Кроме того, пропуск плановых визитов снижает вероятность своевременной

коррекции антиагрегантной терапии, что особенно критично в свете современных данных о феномене «резистентности».

Курение, дислипидемия, наличие инфаркта миокарда в анамнезе, нарушения ритма и проводимости сердца, перенесенное ОНМК, сопутствующие ХОБЛ, ХИНК, ХБП не влияли на изменение приверженности лечению в нашей выборке пациентов.

Проведенный анализ динамики показателей приверженности терапии после хирургической реваскуляризации миокарда (через 12 месяцев) продемонстрировал отсутствие статистически значимых изменений ($p > 0,05$) (табл.3.16). Это указывает на то, что само по себе хирургическое вмешательство не оказало существенного влияния на мотивационную составляющую приверженности лечению. Приверженность лечению формируется под воздействием сложного комплекса факторов, включая когнитивные, психологические и социальные аспекты, тогда как изолированное медицинское вмешательство без комплексной мультидисциплинарной поддержки редко приводит к устойчивым изменениям поведенческих паттернов.

Отсутствие положительной динамики может объясняться несколькими механизмами. Во-первых, хирургическое лечение часто воспринимается пациентами как «разовое» мероприятие, решающее проблему без необходимости последующих изменений образа жизни. Во-вторых, в раннем послеоперационном периоде внимание пациентов может быть сфокусировано преимущественно на физическом восстановлении, а не на долгосрочной модификации поведения. В-третьих, ограниченное время контакта с врачом (9-12 койко-дней) может быть недостаточным для формирования устойчивой мотивации.

Особого внимания заслуживает тот факт, что даже у пациентов, изначально демонстрировавших низкую приверженность, хирургическое вмешательство не стало «переломным моментом», способствующим переосмыслению отношения к терапии. Это подчеркивает необходимость

разработки специализированных образовательных программ, которые бы начинались на этапе подготовки к операции и продолжались в послеоперационном периоде. Результаты исследования свидетельствуют о том, что для повышения приверженности недостаточно стандартного информирования о необходимости лечения – требуется персонализированный подход с учетом психологических особенностей пациентов и барьеров, препятствующих соблюдению рекомендаций.

Таблица 3.16. Динамика показателей приверженности лечению у пациентов после операции

Показатели	До операции (n=230)	После операции (n=230)	Значение p
Важность лекарственной терапии (Md), Me [Q ₁ -Q ₃]	23 [20-25]	24 [21-27]	0,89
Важность медицинского сопровождения (Mm), Me [Q ₁ -Q ₃]	22 [21-24]	22 [20-25]	0,84
Важность модификации образа жизни (Mc), Me [Q ₁ -Q ₃]	19 [15-23]	19 [16-22]	0,71
Готовность к лекарственной терапии (Gd), Me [Q ₁ -Q ₃]	23 [21-26]	24 [20-26]	0,69
Готовность к медицинскому сопровождению (Gm), Me [Q ₁ -Q ₃]	25 [21-27]	23 [19-26]	0,60
Готовность к модификации образа жизни (Gc), Me [Q ₁ -Q ₃]	24 [21-27]	25 [23-26]	0,38
Приверженность лекарственной терапии (Cd), Me [Q ₁ -Q ₃]	63,5 [48,0-79,5]	66,1 [51,0-80,5]	0,081
Приверженность медицинскому сопровождению (Cm), Me [Q ₁ -Q ₃]	59,1 [47,3-71,5]	60,7 [48,4-72,5]	0,091
Приверженность модификации образа жизни (Cc), Me [Q ₁ -Q ₃]	51,7 [37,1-64,2]	53,7 [38,2-65,7]	0,12
Интегральная приверженность лечению (C), Me [Q ₁ -Q ₃]	58,4 [47,5-70,2]	60,2 [49,2-72,1]	0,078

* - статистически значимые различия между группами при $p < 0,05$.

При сопоставлении данных дооперационной оценки приверженности лечению с результатами реваскуляризации выявлены следующие особенности: у больных с осложнениями (в течение 12 месяцев после реваскуляризации) показатель исходной приверженности медицинскому сопровождению (Cm) был статистически значимо ниже, чем у пациентов без осложнений (42,1 [37; 55,1] против 60,0 [44,5; 74], $p = 0,003$), что свидетельствует о существенной роли данного фактора в прогнозировании послеоперационных исходов. При этом отмечается статистически значимое

снижение ключевых компонентов приверженности — важности (Mm) и готовности (Gm) к медицинскому сопровождению. Отмечается статистически значимое снижение интегрального показателя приверженности лечению (C) у пациентов с осложнениями (47,1 [39; 56,4] против 56,2 [44,3; 69], $p=0,044$). Полученные данные подчеркивают необходимость включения оценки приверженности лечению в алгоритмы предоперационного стратификации риска (табл. 3.17).

Таблица 3.17. Показатели исходной приверженности лечению у пациентов с послеоперационными осложнениями

Показатели	Пациенты с осложнениями в послеоперационном периоде (n=109)	Пациенты без осложнений в послеоперационном периоде (n=121)	Значение p
Важность лекарственной терапии (Md), Me [Q ₁ -Q ₃]	22 [18; 27]	23 [19; 28]	0,414
Важность медицинского сопровождения (Mm), Me [Q ₁ -Q ₃]	18 [15; 21]	23 [20; 25]	0,003*
Важность модификации образа жизни (Mc), Me [Q ₁ -Q ₃]	18 [15; 19]	18,5 [16; 20]	0,32
Готовность к лекарственной терапии (Gd), Me [Q ₁ -Q ₃]	21 [19; 24]	23 [20; 25]	0,34
Готовность к медицинскому сопровождению (Gm), Me [Q ₁ -Q ₃]	19 [16; 24]	25 [20; 28]	0,02*
Готовность к модификации образа жизни (Gc), Me [Q ₁ -Q ₃]	23 [19; 27]	24 [19; 26,5]	0,711
Приверженность лекарственной терапии (Cd), Me [Q ₁ -Q ₃]	59,2 [45; 78,5]	64,5 [47; 82]	0,063
Приверженность медицинскому сопровождению (Cm), Me [Q ₁ -Q ₃]	42,1 [37; 55,1]	60,0 [44,5; 74]	0,003*
Приверженность модификации образа жизни (Cc), Me [Q ₁ -Q ₃]	42 [36,1; 55]	45,2 [35,9; 60,0]	0,130
Интегральная приверженность лечению (C), Me [Q ₁ -Q ₃]	47,1 [39; 56,4]	56,2 [44,3; 69]	0,044*

* - статистически значимые различия между группами при $p<0,05$.

3.4.2. Оценка качества жизни у больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла

Анализ качества жизни у больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла является важным аспектом комплексной оценки тяжести заболевания. Проведенное исследование выявило значительное ухудшение показателей у этой категории пациентов по сравнению с контрольной группой, что особенно ярко проявилось в физическом компоненте здоровья.

Наиболее выраженные различия наблюдались в показателях физического функционирования (PF) (55 [35-80] против 100 [95-100], $p<0.001$) и интенсивности боли (BP) (51 [41-74] против 100 [74-100], $p<0.001$), что отражает существенное ограничение повседневной активности и выраженный болевой синдром у пациентов с коронарной патологией. Показатель общего физического благополучия был статистически значимо ниже в исследуемой группе (36,1 [30,6-46,1] против 51,3 [47,3-58,8], $p<0.001$), подтверждая значительное влияние заболевания на физический статус пациентов.

Особый интерес представляет парадоксальное распределение показателей психического здоровья: пациенты с ИБС демонстрировали более высокие значения по шкале психического здоровья (MH) (64 [52-76] против 48 [48-52], $p<0.001$), что может быть объяснено в рамках психологической адаптации к хроническому заболеванию. Возможно, длительное течение ИБС способствует развитию компенсаторных механизмов, в то время как здоровые лица из контрольной группы могли находиться в состоянии субклинической тревоги или депрессии, не диагностируемой в обычных условиях. Этот феномен подчеркивает сложность взаимосвязи между соматическим и психическим статусом и требует дальнейшего изучения.

Статистически значимые различия в ролевом функционировании, обусловленном эмоциональным состоянием (RE) (33,3 [0-100] против 100 [33,3-100], $p=0.031$), указывают на значительное влияние заболевания на эмоциональную сферу и социальную адаптацию пациентов. При этом отсутствие значимых различий в общем душевном благополучии ($p=0.082$) может свидетельствовать о том, что эмоциональные ресурсы пациентов с ИБС в целом сохраняются, несмотря на объективные трудности в выполнении социальных ролей.

Это подтверждает необходимость комплексного подхода к реабилитации пациентов с диффузным поражением коронарных артерий, который должен учитывать не только физические ограничения, но и

психосоциальные аспекты заболевания. Особое внимание следует уделять контролю болевого синдрома и разработке индивидуальных программ физической реабилитации, направленных на улучшение повседневного функционирования. Парадоксально высокие показатели психического здоровья у пациентов с ИБС могут рассматриваться как потенциальный ресурс для повышения эффективности реабилитационных мероприятий.

Таблица 3.18. Показатели качества жизни (по данным опросников SF-36 и SAQ)

Показатели	Исследуемая группа (n=230)	Контрольная группа (n=45)	Значение p
Опросник SF-36			
Физическое функционирование (PF), Ме [Q ₁ -Q ₃]	55 [35-80]	100 [95-100]	< 0.001*
Роль в функционировании, обусловленное физическим состоянием (RP), Ме [Q ₁ -Q ₃]	0 [0-50]	25 [0-100]	0.059
Интенсивность боли (BP), Ме [Q ₁ -Q ₃]	51 [41-74]	100 [74-100]	< 0.001*
Общее состояние здоровья (GH), Ме [Q ₁ -Q ₃]	53,5 [45-67]	47 [45-60]	0.921
Жизненная активность (VT), Ме [Q ₁ -Q ₃]	55 [40-70]	65 [60-75]	0.053
Социальное функционирование (SF), Ме [Q ₁ -Q ₃]	62,5 [50-87]	75 [62,5-100]	0.068
Роль в функционировании, обусловленное эмоциональным состоянием (RE), Ме [Q ₁ -Q ₃]	33,3 [0-100]	100 [33,3-100]	0.031*
Психическое здоровье (MH), Ме [Q ₁ -Q ₃]	64 [52-76]	48 [48-52]	< 0.001*
Общее физическое благополучие, Ме [Q ₁ -Q ₃]	36,1 [30,6-46,1]	51,3 [47,3-58,8]	< 0.001*
Общее душевное благополучие, Ме [Q ₁ -Q ₃]	44,6 [37,9-53,9]	42,9 [34,9-45,1]	0.082
Опросник SAQ			
PL (Physical limitation) – шкала ограничений физических нагрузок, Ме [Q ₁ -Q ₃] %	36,6 [28,9-53,3]	-	-
AS (Angina stability) – шкала стабильности приступов, Ме [Q ₁ -Q ₃] %	90 [60-100]	-	-
AF (Angina frequency) – шкала частоты приступов, Ме [Q ₁ -Q ₃] %	90 [80-100]	-	-
TS (Treatment satisfaction) – шкала удовлетворенности лечением, Ме [Q ₁ -Q ₃] %	76,3 [55-94,4]	-	-
DP (Disease perception) – шкала отношения к болезни, Ме [Q ₁ -Q ₃] %	54,2 [33,3-70,83]	-	-

* - статистически значимые различия между группами при $p < 0,05$.

В ходе проведенного исследования было установлено, что такие факторы, как возраст пациентов и индекс коморбидности, статистически значимо не влияли на изменение показателей КЖ. Данные результаты представляют значительный интерес, поскольку они противоречат ряду ранее опубликованных исследований, в которых возраст и коморбидность

рассматривались как важные предикторы ухудшения качества жизни у пациентов с хроническими заболеваниями.

В то же время, была выявлена **отрицательная связь** между **индексом массы тела (ИМТ)** и несколькими показателями КЖ, измеренными с помощью опросника SF-36. В частности, обнаружены следующие значимые корреляции:

1. **Физическое функционирование (PF)**: коэффициент корреляции: -0,382 (95% ДИ: -0,567 – -0,174, $p=0,007$). Увеличение ИМТ ассоциировано со снижением способности пациентов выполнять физические нагрузки, такие как ходьба, подъем по лестнице или выполнение повседневных задач. Ожирение является независимым фактором, ограничивающим физическую активность и ухудшающим функциональный статус пациентов.

2. **Интенсивность боли (BP)**: коэффициент корреляции: -0,397 (95% ДИ: -0,580 – -0,190, $p=0,004$). Пациенты с более высоким ИМТ чаще испытывают болевые ощущения, что может быть связано с повышенной нагрузкой на опорно-двигательный аппарат, а также с сопутствующими метаболическими нарушениями, характерными для ожирения.

3. **Общее физическое благополучие**: коэффициент корреляции: -0,318 (95% ДИ: -0,512 – -0,105, $p=0,039$). Увеличение ИМТ связано с ухудшением общего физического состояния, что может включать не только ограничение физической активности, но и снижение выносливости, повышенную утомляемость и другие проявления, связанные с избыточной массой тела.

Полученные данные подчеркивают важность контроля массы тела у пациентов с ИБС, поскольку высокий ИМТ является предиктором ухудшения физического функционирования, увеличения интенсивности боли и снижения общего физического благополучия.

Таблица 3.19. Корреляционная зависимости клинико-демографических показателей пациентов и качества жизни

Показатель	Р _о Спирмена (95% ДИ)	Значение р
Корреляционная зависимости возраста пациентов и показателей качества жизни		
Физическое функционирование (PF)	-0,095 (-0,301; 0,121)	0,376
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	-0,135 (-0,284; 0,021)	0,08
Интенсивность боли (BP)	-0,109 (-0,260; 0,046)	0,155
Общее состояние здоровья (GH)	-0,003 (-0,158; 0,152)	0,969
Жизненная активность (VT)	-0,065 (-0,218; 0,091)	0,399
Социальное функционирование (SF)	-0,002 (-0,157; 0,153)	0,981
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	-0,117 (-0,322; 0,099)	0,273
Психическое здоровье (MH)	0,005 (-0,150; 0,160)	0,947
Общее физическое благополучие	-0,133 (-0,282; 0,022)	0,084
Общее душевное благополучие	-0,034 (-0,188; 0,122)	0,66
Корреляционная зависимости ИМТ пациентов и показателей качества жизни		
Физическое функционирование (PF)	-0,382 (-0,567; -0,174)	0,007*
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	-0,064 (-0,217; 0,091)	0,404
Интенсивность боли (BP)	-0,397 (-0,580; -0,190)	0,004*
Общее состояние здоровья (GH)	-0,008 (-0,162; 0,147)	0,920
Жизненная активность (VT)	-0,144 (-0,346; -0,072)	0,177
Социальное функционирование (SF)	-0,056 (-0,209; 0,1)	0,472
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	-0,052 (-0,205; 0,104)	0,502
Психическое здоровье (MH)	-0,054 (-0,207; -0,102)	0,485
Общее физическое благополучие	-0,318 (-0,512; -0,105)	0,039*
Общее душевное благополучие	0,037 (-0,177; 0,248)	0,72
Корреляционная зависимость показателей индекса коморбидности и качества жизни		
Физическое функционирование (PF)	-0,098 (-0,305; 0,117)	0,357
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	-0,058 (-0,211; 0,098)	0,451
Интенсивность боли (BP)	-0,026 (-0,180; 0,130)	0,741
Общее состояние здоровья (GH)	-0,106 (-0,257; 0,050)	0,10
Жизненная активность (VT)	-0,087 (-0,239; 0,069)	0,258
Социальное функционирование (SF)	0,37 (-0,118; 0,191)	0,630
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	-0,016 (-0,171; 0,139)	0,833
Психическое здоровье (MH)	-0,004 (-0,151; 0,159)	0,958
Общее физическое благополучие	-0,117 (-0,267; 0,038)	0,128
Общее душевное благополучие	0,047 (-0,108; 0,201)	0,539

* - статистически значимые корреляционные связи, при $p < 0,05$.

Отсутствие значимого влияния возраста и индекса коморбидности поднимает важные вопросы о роли этих факторов в формировании качества жизни у пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла. Пациенты пожилого возраста могут адаптироваться к своему состоянию, вырабатывая стратегии преодоления, которые позволяют им поддерживать

приемлемый уровень КЖ. Это может включать изменение ожиданий, переоценку жизненных ценностей и акцент на эмоциональном благополучии, а не на физическом функционировании. В свою очередь пациенты с высоким индексом коморбидности получали более интенсивное и комплексное лечение, что компенсировало негативное влияние сопутствующих заболеваний на КЖ. В исследовании были включены пациенты, у которых основное заболевание - доминирующий фактор, влияющий на КЖ, в то время как сопутствующие заболевания играли второстепенную роль.

При анализе корреляции между показателями качества жизни и приверженности лечению были выявлены статистически значимые связи, которые подчеркивают комплексное взаимное влияние различных аспектов приверженности, физического, эмоционального и социального благополучия пациентов:

1. Интенсивность боли (BP) и важность модификации образа жизни (Mc): коэффициент корреляции Спирмена составил 0,314 (95% ДИ: 0,161-0,457, $p=0,005$). Низкие баллы показателя Интенсивности боли (по шкале опросника SF-36) свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента, при этом пациенты меньше осознают необходимость изменений в образе жизни, таких как снижение веса, увеличение физической активности или коррекция диеты, для уменьшения симптоматики. Данный результат подчеркивает важность образовательных программ, направленных на повышение осведомленности пациентов о роли немедикаментозных методов в управлении болью.

2. Общее состояние здоровья (GH) и приверженность к лечению
Показатель общего состояния здоровья (оценки больным своего состояния в настоящий момент и перспектив лечения) значимо коррелировал с несколькими аспектами приверженности, включая важность лекарственной терапии (Md) (ро Спирмена – 0,283 (95% ДИ: 0,129-0,429), $p=0,017$), модификации образа жизни (Mc) (ро Спирмена – 0,355 (95% ДИ: 0,204-

0,494), $p < 0,001$), приверженность лекарственной терапии (Cd) (по Спирмена – 0,316 (95% ДИ: 0,163-0,459), $p = 0,005$), приверженность модификации образа жизни (Cc) (по Спирмена – 0,306 (95% ДИ: 0,153-0,450), $p = 0,007$) и интегральную приверженность лечению (C) (по Спирмена – 0,324 (95% ДИ: 0,172-0,466), $p = 0,003$). Пациенты, которые выше оценивают свое общее состояние здоровья, чаще демонстрируют высокий уровень приверженности лечению. Это может быть связано с их мотивацией поддерживать достигнутый уровень здоровья, а также с более позитивным восприятием эффективности лечения.

3. Жизненная активность (VT) и приверженность лечению

Жизненная активность, отражающая ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, усталым, также показала значимые связи с пониманием важности (Md) (по Спирмена – 0,292 (95% ДИ: 0,138-0,437), $p = 0,012$) и общей приверженностью к лекарственной терапии (Cd) (по Спирмена – 0,313 (95% ДИ: 0,160-0,456), $p = 0,005$), модификации образа жизни (Mc (по Спирмена – 0,310 (95% ДИ: 0,157-0,453), $p = 0,006$), Cc (по Спирмена – 0,288 (95% ДИ: 0,134-0,433), $p = 0,014$)) и интегральной приверженностью (C) (по Спирмена – 0,304 (95% ДИ: 0,151-0,448), $p = 0,008$). Пациенты с более высоким уровнем жизненной активности чаще придерживаются рекомендаций по лечению, что, в свою очередь, способствует поддержанию их физического и эмоционального тонуса. Данный результат подчеркивает взаимосвязь между соблюдением врачебных рекомендаций и субъективным ощущением жизненных сил.

4. Социальное функционирование (SF) и важность лекарственной терапии (Md): по Спирмена – 0,277 (95% ДИ: 0,123-0,423), $p = 0,021$. Значение показателя КЖ, отражающего способность пациента участвовать в социальной жизни, значимо коррелировало с восприятием важности лекарственной терапии. Пациенты, которые выше ценят роль медикаментозного лечения, чаще сохраняют активность в социальной сфере, возможно, благодаря лучшему контролю симптомов заболевания.

5. Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE), и приверженность модификации образа жизни (Cc): ро Спирмена – 0,253 (95% ДИ: 0,102-0,401), $p=0,046$. Пациенты, которые более привержены рекомендациям по изменению образа жизни, реже испытывают эмоциональные ограничения в выполнении повседневных задач. Данный результат подчеркивает важность психологической поддержки и мотивации для повышения приверженности к немедикаментозным методам лечения.

6. Психическое здоровье (MH) и приверженность лечению

Психическое здоровье показало наиболее широкий спектр значимых корреляций с различными аспектами приверженности, включая важность (Md, Mm, Mc), готовность (Gd, Gm, Gc) и приверженность (Cd, Cm, Cc) к лечению, а также интегральную приверженность (C) (ро Спирмена – 0,434 (95% ДИ: 0,289-0,565), $p<0,001$). Пациенты с более высоким уровнем психического здоровья чаще осознают важность лечения, готовы следовать рекомендациям и демонстрируют высокий уровень приверженности.

7. Общее душевное благополучие и приверженность к лечению

Общее душевное благополучие также значимо коррелировало с важностью (Md, Mm, Mc), общими показателями приверженности (Cd, Cm, Cc) и интегральной приверженностью (C) лечению (ро Спирмена – 0,350 (95% ДИ: 0,199-0,490), $p=0,001$). Это указывает на то, что пациенты, которые чувствуют себя психологически благополучными, чаще придерживаются плана лечения, что способствует поддержанию их общего состояния здоровья.

Полученные данные подчеркивают, что приверженность лечению является многомерным конструктом, который тесно связан с различными аспектами КЖ. Выявленные корреляции свидетельствуют о том, что пациенты, которые выше оценивают важность лечения и демонстрируют высокий уровень приверженности, имеют лучшее физическое, эмоциональное и социальное функционирование. Это согласуется с

современными представлениями о том, что приверженность к лечению является ключевым фактором, определяющим успешность терапии.

Особое внимание следует уделить взаимосвязи психического здоровья и приверженности лечению. Пациенты с более высоким уровнем психического благополучия чаще следуют рекомендациям врача, что может быть связано с их способностью преодолевать стресс, связанный с заболеванием, и поддерживать мотивацию к лечению. Это подчеркивает необходимость включения психологической поддержки в программы лечения пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла.

Таблица 3.20. Корреляционные связи между показателями качества жизни (по опроснику SF-36) и компонентами приверженности к лечению

Показатель	Ро Спирмена (95% ДИ)	Значение р
Интенсивность боли (BP) – Важность модификации образа жизни (Mc)	0,314 (95% ДИ: 0,161-0,457)	0,005*
Общее состояние здоровья (GH) – Важность лекарственной терапии (Md)	0,283 (95% ДИ: 0,129-0,429)	0,017*
Общее состояние здоровья (GH) – Важность модификации образа жизни (Mc)	0,355 (95% ДИ: 0,204-0,494)	<0,001*
Общее состояние здоровья (GH) – Приверженность лекарственной терапии (Cd)	0,316 (95% ДИ: 0,163-0,459)	0,005*
Общее состояние здоровья (GH) – Приверженность модификации образа жизни (Cc)	0,306 (95% ДИ: 0,153-0,450)	0,007*
Общее состояние здоровья (GH) – Интегральная приверженность лечению (C)	0,324 (95% ДИ: 0,172-0,466)	0,003*
Жизненная активность (VT) – Важность лекарственной терапии (Md)	0,292 (95% ДИ: 0,138-0,437)	0,012*
Жизненная активность (VT) – Важность модификации образа жизни (Mc)	0,313 (95% ДИ: 0,160-0,456)	0,005*
Жизненная активность (VT) – Приверженность лекарственной терапии (Cd)	0,310 (95% ДИ: 0,157-0,453)	0,006*
Жизненная активность (VT) – Приверженность модификации образа жизни (Cc)	0,288 (95% ДИ: 0,134-0,433)	0,014*
Жизненная активность (VT) – Интегральная приверженность лечению (C)	0,304 (95% ДИ: 0,151-0,448)	0,008*
Социальное функционирование (SF) – Важность лекарственной терапии (Md)	0,277 (95% ДИ: 0,123-0,423)	0,021*
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE) – Приверженность модификации образа жизни (Cc)	0,253 (95% ДИ: 0,102-0,401)	0,046*
Психическое здоровье (MH) – Важность лекарственной терапии (Md)	0,199 (95% ДИ: 0,251-0,534)	<0,001*
Психическое здоровье (MH) – Важность медицинского сопровождения (Mm)	0,311 (95% ДИ: 0,158-0,454)	0,006*
Психическое здоровье (MH) – Важность модификации образа жизни (Mc)	0,369 (95% ДИ: 0,220-0,507)	<0,001*
Психическое здоровье (MH) – Готовность к лекарственной	0,331 (95% ДИ: 0,179-	0,002*

терапии (Gd)	0,473)	
Психическое здоровье (МН) – Готовность к медицинскому сопровождению (Gm)	0,314 (95% ДИ: 0,161-0,457)	0,005*
Психическое здоровье (МН) – Готовность к модификации образа жизни (Gc)	0,268 (95% ДИ: 0,114-0,415)	0,028*
Психическое здоровье (МН) – Приверженность лекарственной терапии (Cd)	0,432 (95% ДИ: 0,286-0,563)	<0,001*
Психическое здоровье (МН) – Приверженность медицинскому сопровождению (Cm)	0,343 (95% ДИ: 0,192-0,484)	0,001*
Психическое здоровье (МН) – Приверженность модификации образа жизни (Cc)	0,386 (95% ДИ: 0,237-0,522)	<0,001*
Психическое здоровье (МН) – Интегральная приверженность лечению (C)	0,434 (95% ДИ: 0,289-0,565)	<0,001*
Общее душевное благополучие – Важность лекарственной терапии (Md)	0,368 (95% ДИ: 0,218-0,506)	<0,001*
Общее душевное благополучие – Важность медицинского сопровождения (Mm)	0,275 (95% ДИ: 0,121-0,421)	0,022*
Общее душевное благополучие – Важность модификации образа жизни (Mc)	0,339 (95% ДИ: 0,188-0,480)	0,002*
Общее душевное благополучие – Приверженность лекарственной терапии (Cd)	0,342 (95% ДИ: 0,191-0,483)	0,001*
Общее душевное благополучие – Приверженность медицинскому сопровождению (Cm)	0,272 (95% ДИ: 0,117-0,418)	0,025*
Общее душевное благополучие – Приверженность модификации образа жизни (Cc)	0,332 (95% ДИ: 0,180-0,474)	0,002*
Общее душевное благополучие – Интегральная приверженность лечению (C)	0,350 (95% ДИ: 0,199-0,490)	0,001*

* - статистически значимые корреляционные связи, при $p < 0,05$.

При анализе корреляционных связей между показателями качества жизни по опроснику SAQ (Seattle Angina Questionnaire) и приверженности лечению (Опросник КОП-25) были выявлены статистически значимые связи, которые подчеркивают важность **удовлетворенности лечением и отношения к болезни** как ключевых факторов, влияющих на приверженность пациентов к терапии. Полученные результаты свидетельствуют о том, что субъективное восприятие лечения и заболевания играет значимую роль в формировании мотивации и готовности пациентов следовать врачебным рекомендациям.

1. Удовлетворенность лечением (Treatment satisfaction, TS)

Удовлетворенность лечением продемонстрировала значимые положительные корреляции с несколькими аспектами приверженности:

Важность лекарственной терапии (Md): коэффициент корреляции Спирмена составил 0,463 (95% ДИ: 0,225–0,600, $p = 0,019$). С увеличением уровня удовлетворенности лечением, повышается осознание важности медикаментозной терапии. Позитивное восприятие эффективности лечения способствует повышению мотивации к соблюдению врачебных рекомендаций.

Готовность к лекарственной терапии (Gd): коэффициент корреляции Спирмена составил 0,470 (95% ДИ: 0,237–0,502, $p = 0,017$). Удовлетворенность лечением ассоциирована с готовностью пациентов принимать лекарственные препараты, что может быть связано с их уверенностью в эффективности терапии.

Готовность к медицинскому сопровождению (Gm): коэффициент корреляции Спирмена составил 0,363 (95% ДИ: 0,220–0,432, $p = 0,004$). Удовлетворенные лечением пациенты чаще готовы к регулярному медицинскому наблюдению, что важно для долгосрочного контроля заболевания.

Приверженность лекарственной терапии (Cd): коэффициент корреляции Спирмена составил 0,413 (95% ДИ: 0,217–0,516, $p = 0,009$). Это подтверждает, что удовлетворенность лечением напрямую связана с фактическим соблюдением рекомендаций по приему лекарственных препаратов.

Интегральная приверженность лечению (C): коэффициент корреляции Спирмена составил 0,389 (95% ДИ: 0,172–0,508, $p = 0,013$). Повышение удовлетворенности лечением у пациентов является важным предиктором увеличения общей приверженности пациента к лечению, включая медикаментозную терапию и немедикаментозные методы.

2. Отношение к болезни (Disease perception, DP)

Отношение к болезни показало значимую корреляцию с готовностью к медицинскому сопровождению (Gm): коэффициент корреляции составил 0,375 (95% ДИ: 0,191–0,483, $p = 0,016$). Пациенты, которые более осознанно

воспринимают свое заболевание, чаще готовы к регулярному медицинскому наблюдению. Данный результат подчеркивает важность образовательных программ, направленных на формирование адекватного восприятия болезни и ее последствий.

Удовлетворенность лечением, по-видимому, играет ключевую роль в формировании мотивации к соблюдению врачебных рекомендаций. Это может быть связано с тем, что пациенты, которые довольны результатами терапии, чаще испытывают доверие к врачам и веру в эффективность подходов.

Пациенты, которые осознают серьезность своего состояния, чаще демонстрируют высокий уровень приверженности лечению, в том числе необходимости регулярного медицинского наблюдения. Это согласуется с моделью самоконтроля Левенталя (Leventhal's Self-Regulatory Model), согласно которой восприятие болезни влияет на поведение пациента в отношении лечения [265].

Таблица 3.21. Корреляционные связи между показателями качества жизни (по опроснику SAQ) и компонентами приверженности к лечению

Показатель	Ро Спирмена (95% ДИ)	Значение р
Удовлетворенность лечением (Treatment satisfaction, TS) – Важность лекарственной терапии (Md)	0,463 (95% ДИ: 0,225-0,600)	0,019*
Удовлетворенность лечением (Treatment satisfaction, TS) – Готовность к лекарственной терапии (Gd)	0,470 (95% ДИ: 0,237-0,502)	0,017*
Удовлетворенность лечением (Treatment satisfaction, TS) – Готовность к медицинскому сопровождению (Gm)	0,363 (95% ДИ: 0,220-0,432)	0,004*
Удовлетворенность лечением (Treatment satisfaction, TS) – Приверженность лекарственной терапии (Cd)	0,413 (95% ДИ: 0,217-0,516)	0,009*
Удовлетворенность лечением (Treatment satisfaction, TS) – Интегральная приверженность лечению (C)	0,389 (95% ДИ: 0,172-0,508)	0,013*
Отношение к болезни (Disease perception, DP) – Готовность к медицинскому сопровождению (Gm)	0,375 (95% ДИ: 0,191-0,483)	0,016*

* - статистически значимые корреляционные связи, при $p < 0,05$.

3.4.3. Оценка генетических факторов у больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла

В рамках комплексной оценки пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла был проведен анализ частот полиморфизмов в нескольких генах, связанных с метаболизмом, воспалением, ремоделированием сосудов и липидным обменом. Полученные данные позволяют оценить генетическую предрасположенность к развитию и прогрессированию ИБС, а также выявить потенциальные мишени для персонализированного подхода к лечению.

1. Полиморфизм в гене AMPD1 (Q12X G>A, rs17602729)

Частота генотипов: G/G – 72,2%, G/A – 27,8% (частоты генотипов G/G и G/A в выборке соответствуют равновесию Харди-Вайнберга, $p>0.05$).

Генотип G/G (норма) преобладает в выборке, что указывает на сохранную функцию фермента аденозинмонофосфатдеаминазы-1 у большинства пациентов. Дефицит AMPD1 не является основным фактором риска в данной популяции.

Генотип G/A (гетерозиготный) выявлен у 27,8% пациентов. Носители этого генотипа могут иметь сниженную активность фермента, что может влиять на энергетический метаболизм в условиях ишемии.

2. Полиморфизм в гене CDKN2A, CDKN2B (G>C, rs1333049)

Частота генотипов: G/G – 20,0%, G/C – 53,0%, C/C – 27,0% (распределение генотипов G/G, G/C, C/C соответствует равновесию Харди-Вайнберга, $p>0.05$).

Отмечается высокая распространенность аллеля C в данной популяции. Аллель C ассоциирован с повышенным риском прогрессирования ИБС, что может объяснять у пациентов развитие тяжелого атеросклеротического поражения венечных артерий.

Генотип G/G (норма) выявлен у 20,0% пациентов, что подчеркивает генетическую гетерогенность больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла.

3. Полиморфизм в гене HIF1 α (P582S C>T, rs11549465)

Частота генотипов: C/C – 80,9%, C/T – 19,1% (распределение генотипов C/C и C/T соответствует равновесию Харди-Вайнберга, $p>0.05$).

Генотип C/C (норма) преобладает в выборке, что указывает на низкую частоту аллеля T (19,1%). Аллель T ассоциирован с усиленной активностью HIF-1 α , что способствует нестабильности атеросклеротических бляшек и прогрессированию ИБС. Низкая частота аллеля T может свидетельствовать о его меньшем вкладе в развитие заболевания в данной выборке больных.

4. Полиморфизм в гене MMP3 (5A>6A, rs3025058)

Частота генотипов: 6A/6A – 22,6%, 5A/6A – 49,1%, 5A/5A – 28,3% (распределение генотипов 6A/6A, 5A/6A, 5A/5A соответствует равновесию Харди-Вайнберга, $p>0,05$).

Отмечается высокая распространенность аллеля 5A. Аллель 5A ассоциирован с повышенной экспрессией MMP3, что может способствовать диффузным фиброзным изменениям миокарда и прогрессированию ИБС в целом.

Генотип 6A/6A (22,6%) связан с более низкой экспрессией MMP3.

5. Полиморфизм в гене APOE (C112R T>C, rs429358)

Частота генотипов: T/T – 69,1%, C/T – 30,9% (распределение генотипов T/T и C/T соответствует равновесию Харди-Вайнберга, $p>0.05$).

Генотип T/T (норма) преобладает в выборке, что указывает на низкую частоту аллеля C (30,9%). Аллель C ассоциирован с повышенным риском ИБС и неблагоприятным липидным профилем. Его наличие у трети пациентов может быть связано с более тяжелым течением заболевания и выраженными нарушениями липидного обмена.

6. Полиморфизм в гене APOE (R158C C>T, rs7412)

Частота генотипов: C/C – 80,0%, C/T – 20,0% (распределение генотипов C/C и C/T соответствует равновесию Харди-Вайнберга, $p>0.05$).

Генотип C/C (норма) преобладает в выборке, что указывает на низкую частоту аллеля T (20,0%). Аллель T связан с дислипидемией. Его низкая

частота может свидетельствовать о меньшем вкладе в развитие ИБС в данной популяции.

Таблица 3.22. Частоты полиморфизмов генов AMPD1, CDKN2A/2B, HIF1A, MMP3 и APOE у пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла

Показатель	Исследуемая группа (n=230)
Полиморфизм в гене AMPD1 (Аденозинмонофосфатдеаминаза 1, Q12X G>A), rs17602729	
G/G, n (%)	166 (72,2)
G/A, n (%)	64 (27,8)
Полиморфизм в гене CDKN2A/2B (Ингибиторы циклин-зависимой киназы, G>C), rs1333049	
G/G, n (%)	46 (20,0)
G/C, n (%)	122 (53,0)
C/C, n (%)	62 (27,0)
Полиморфизм в гене HIF1A (Фактор, индуцируемый гипоксией-1 альфа, P582S C>T), rs11549465	
C/C, n (%)	186 (80,9)
C/T, n (%)	44 (19,1)
Полиморфизм в гене MMP3 (Матриксная металлопротеиназа-3, 5A>6A), rs3025058	
6A/6A, n (%)	52 (22,6)
5A/6A, n (%)	113 (49,1)
5A/5A, n (%)	65 (28,3)
Полиморфизм в гене APOE (Аполипопротеин E, C112R T>C), rs429358	
T/T, n (%)	159 (69,1)
C/T, n (%)	71 (30,9)
Полиморфизм в гене APOE (Аполипопротеин E, R158C C>T), rs7412	
C/C, n (%)	184 (80)
C/T, n (%)	46 (20)

3.4.4. Оценка факторов риска послеоперационных осложнений у больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла

Проведен анализ частоты и структуры осложнений в раннем и отдаленном послеоперационном периодах у пациентов исследуемой группы, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда (n=230).

В раннем послеоперационном периоде пароксизм фибрилляции предсердий (ФП) зарегистрирован у 58 больных (25,2%). Высокая частота ФП подчеркивает необходимость мониторинга показателей гемодинамики, электролитного баланса, ЭКГ и проведение своевременной антиаритмической терапии. Гидроторакс, требующий дренирования плевральной полости, наблюдался у 33 пациентов (14,3%). Данное осложнение могло быть связано с усиленным экссудативным процессом

после операции, повышенной проницаемостью капилляров на фоне системного воспаления.

Острый ИМ зафиксирован у 12 пациентов (5,2%). Причинами были тромбоз шунта, неполная реваскуляризация или повреждение миокарда во время операции. Острая дыхательная недостаточность (ОДН): развилась у 11 пациентов (4,78%). Она была обусловлена длительной искусственной вентиляцией легких, ателектазами и нозокомиальной пневмонией.

Кровотечение, потребовавшее немедленного повторного хирургического вмешательства отмечено у 10 пациентов (4,3%). Раневая инфекция выявлена у 9 больных (3,9%), чаще у пациентов с СД 2 типа и ожирением, у которых нарушены процессы заживления ран и повышена восприимчивость к инфекциям из-за ангиопатии и иммуносупрессии.

Делирий зарегистрирован у 9 пациентов (3,9%), что возможно было связано с метаболическими нарушениями, гипоксией и стрессом после операции, особенно у пожилых пациентов.

Острая сердечная недостаточность (СН) наблюдалась у 8 пациентов (3,48%) и была следствием сниженных миокардиальных резервов или развившегося острого повреждения ЛЖ.

Нозокомиальная пневмония выявлена у 8 больных (3,47%). Риск пневмонии повышался у коморбидных пациентов с ХОБЛ, длительной ИВЛ. Пневмоторакс, требующий дренирования зафиксирован у 7 пациентов (3,04%). Острая почечная недостаточность (ОПН) развилась у 6 больных (2,6%) на фоне гипоперфузии. Медиастинит наблюдался у 4 пациентов (1,7%), что потребовало антибактериальной терапии и рестернотомии с санацией медиастинального пространства.

Тромбоз шунта зафиксирован у 3 пациентов (1,3%). Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) отмечено у 2 (0,87%).

Летальный исход зарегистрирован у 2 больных (0,87%) по причине острой сердечной недостаточности.

В отдаленном послеоперационном периоде ИМ зафиксирован у 25 пациентов (10,9%), что было связано с прогрессированием атеросклероза и окклюзией шунтов, которая отмечена у 27 пациентов (11,7%). Повторная госпитализация наблюдалась у 42 больных (18,3%). Основными причинами являлись декомпенсация СН, рецидив стенокардии и ИМ. Повторная реваскуляризация в объеме транскатетерной баллонной ангиопластики и стентирования потребовалась у 35 пациентов (15,2%).

Рецидив стенокардии отмечен у 24 пациентов (10,4%). Связан с прогрессированием атеросклероза или неполной реваскуляризацией. Летальный исход – у 5 пациентов (2,17%), основными причинами явились сердечная недостаточность и инсульт.

Интегральный показатель неблагоприятного исхода MACCE (Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events) зафиксирован у 69 пациентов (30%).

Таблица 3.23. Основные послеоперационные осложнения у исследуемых пациентов

Осложнения	Пациенты с диффузным поражением коронарного русла (n=230)
Раннего послеоперационного периода	
Пароксизм фибрилляции предсердий, n (%)	58 (25,2)
Гидроторакс, дренирование плевральной полости, n (%)	33 (14,3)
Острый инфаркт миокарда, n (%)	12 (5,2)
Острая дыхательная недостаточность, n (%)	11 (4,78)
Кровотечение, рестернотомия, n (%)	10 (4,3)
Делирий, n (%)	9 (3,9)
Раневая инфекция, n (%)	9 (3,9)
Острая сердечная недостаточность, n (%)	8 (3,48)
Нозокомиальная пневмония, n (%)	8 (3,47)
Пневмоторакс, дренирование плевральной полости, n (%)	7 (3,04)
Острая почечная недостаточность, n (%)	6 (2,6)
Медиастинит, n (%)	4 (1,7)
Экссудативный перикардит, пункция, n (%)	3 (1,3)

Тромбоз шунта (по данным коронарошунтографии), n (%)	3 (1,3)
Острый панкреатит, n (%)	3 (1,3)
ОНМК, n (%)	2 (0,87)
Гнойный трахео-бронхит, n (%)	2 (0,87)
АВ-блокада III степени	1 (0,43)
Эмпиема плевры, n (%)	1 (0,43)
ТЭЛА, n (%)	1 (0,43)
Кишечная непроходимость, n (%)	1 (0,43)
Летальный исход, n (%)	2 (0,87)
Отдаленного послеоперационного периода	
ИМ, n (%)	25 (10,9)
Повторная госпитализация, n (%)	42 (18,3)
Повторная реваскуляризация, n (%)	35 (15,2)
Окклюзия шунта, n (%)	27 (11,7)
ОНМК, n (%)	4 (1,7)
Рецидив стенокардии, n (%)	24 (10,4)
МАССЕ, n (%)	69 (30)
Летальный исход, n (%)	5 (2,17)

Проведенный анализ выявил статистически значимые предикторы послеоперационных осложнений (ожирение, сахарный диабет 2 типа, сниженная фракция выброса (менее 40%), высокий индекс коморбидности Чарлсона (более 5), наличие интерстициального фиброза сердца (по данным МРТ), неконтролируемая артериальная гипертензия, низкий уровень приверженности (интегральный показатель (С) менее 50%), ИТДП более 16,5 баллов, ИМН более 3 баллов).

Ожирение (ОШ 1,99, 95% ДИ:1,17–3,39, $p=0.012$) выступает как комплексный фактор риска, где избыточная масса тела не только механически затрудняет хирургический доступ и заживление ран, но и создает неблагоприятные условия за счет хронического воспаления низкой степени активности. Эти изменения приводят к нарушению ангиогенеза в послеоперационной ране, снижению активности иммунокомпетентных клеток и повышению риска инфекционных осложнений.

Сахарный диабет 2 типа (ОШ 3,24, 95% ДИ: 1,73–6,04, $p<0.001$) представляет собой независимый фактор риска. Микроангиопатия ухудшает перфузию тканей в зоне операционного вмешательства, а сопутствующая нейропатия маскирует клинические проявления начинающихся осложнений. Важно отметить, что даже кратковременные эпизоды гипергликемии в периоперационном периоде значительно увеличивают риск инфекционных осложнений, что подчеркивает необходимость строгого контроля глюкозы крови как до, так и после операции.

Снижение фракции выброса левого желудочка ниже 40% (ОШ 2.78, 95% ДИ: 1,11–4,65, $p=0.02$) отражает критическое уменьшение сердечного резерва, что становится особенно значимым при хирургической агрессии. Нарушение систолической функции приводит к недостаточной перфузии жизненно важных органов во время операции, увеличивая риск ишемического повреждения. Кроме того, дилатация полостей сердца создает предпосылки для возникновения жизнеугрожающих аритмий, особенно при электролитном дисбалансе, часто сопровождающем хирургические вмешательства.

Высокий индекс коморбидности Чарлсона (>5 баллов) (ОШ 2.73, 95% ДИ: 1,57–4,74, $p<0.001$) интегрирует кумулятивный эффект множественных хронических заболеваний, каждое из которых уменьшает функциональные резервы организма.

Интерстициальный фиброз миокарда, выявляемый при МРТ (ОШ 3,61, 95% ДИ: 1,78–7,31, $p<0.001$), отражает процессы структурного ремоделирования сердца, которые значительно ограничивают его адаптационные возможности. Распространение интерстициальных фиброзных изменений не только ухудшает сократительную функцию, но и создает аритмогенный субстрат за счет иммобилизации кардиомиоцитов и формирования участков замедленного проведения электрического импульса. В условиях хирургического стресса и возможных электролитных нарушений

это значительно увеличивает вероятность возникновения желудочковых тахикардий.

Неконтролируемая артериальная гипертензия (ОШ 2.84, 95% ДИ: 1,58–5,11, $p < 0.001$). Отсутствие адекватного антигипертензивного контроля перед операцией увеличивает риск церебральной гиперперфузии при индукции анестезии и гипоперфузии в период хирургической кровопотери. Длительно существующая гипертензия приводит к ремоделированию сосудистой стенки, что ухудшает ее способность к адекватной вазоконстрикции и вазодилатации в ответ на изменяющиеся гемодинамические условия.

Низкий уровень приверженности лечению, определяемый интегральным показателем (С) менее 50%, является статистически значимым фактором риска развития осложнений после реваскуляризации миокарда у пациентов с диффузным поражением коронарного русла (ОШ 2.27, 95% ДИ: 1.31-3.95, $p = 0.004$). Механизмами этой взаимосвязи могут служить недостаточная комплаентность медикаментозной терапии (в частности, антиагрегантам и статинам), несоблюдение рекомендаций по модификации образа жизни, а также позднее обращение за медицинской помощью при возникновении симптомов. Особую значимость эти факторы приобретают у пациентов с диффузным поражением коронарного русла, поскольку данная категория больных требует особенно тщательного контроля факторов риска и строгого соблюдения назначений в связи с высоким остаточным риском рестенозов и прогрессирования атеросклероза.

Проанализированы показатели разработанного способа оценки изменений дистального коронарного русла: высокий индекс тяжести диффузного поражения (ИТДП) более 16,5 баллов (ОШ 6,69, 95% ДИ: 3,15-14,23, $p < 0.001$), а также индекс микроциркуляторных нарушений (ИМН) более 3 баллов (ОШ 4,296, 95% ДИ: 2,09-8,82, $p < 0.001$) – являются самыми значимыми предикторами осложнений после реваскуляризации миокарда. Патологической основой этой взаимосвязи служат несколько

ключевых механизмов: во-первых, показатели отражают тяжелую степень диффузного поражения коронарных артерий, что ассоциировано с выраженными нарушениями коронарной гемодинамики, прогрессирующим характером атеросклеротического процесса во всех бассейнах венечных артерий; во-вторых, такие анатомические особенности существенно затрудняют техническое выполнение полной реваскуляризации, увеличивая вероятность неадекватного восстановления кровотока в дистальных отделах коронарного русла.

Таблица 3.24. Основные факторы риска послеоперационных осложнений

Клинические характеристики	Пациенты с осложнениями в раннем послеоперационном периоде (n=109)	Пациенты без осложнений в раннем послеоперационном периоде (n=121)	ОШ (95% ДИ)	Значение p
Возраст старше 75 лет, n (%)	27 (24,8)	18 (14,9)	1,88 (0,97-3,66)	0,059
Мужской пол, n (%)	85 (77,9)	89 (73,6)	1,27 (0,69–2,34)	0,435
Ожирение I-III степени, n (%)	53 (48,6)	39 (32,2)	1,99 (1,17–3,39)	0,012*
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	41 (37,6)	19 (15,7)	3,24 (1,73–6,04)	<0.001*
ФВ менее 40%, n (%)	25 (22,9)	14 (11,6)	2,78 (1,11–4,65)	0,02*
Индекс коморбидности Чарлсона более 5, n (%)	54 (49,5)	32 (26,4)	2,73 (1,57–4,74)	<0.001*
Наличие интерстициального фиброза (по данным МРТ), n (%)	33 (30,3)	13 (10,7)	3,61 (1,78–7,31)	<0.001*
Неконтролируемая артериальная гипертензия, n (%)	45 (41,3)	24 (19,8)	2,84 (1,58–5,11)	<0.001*
Низкий уровень приверженности (интегральный показатель (С) менее 50%), n (%)	49 (44,95)	32 (26,4)	2,27 (1,31–3,95)	0,004*
ИТДП (более 16,5 баллов), n (%)	41 (37,6)	10 (8,26)	6,69 (3,15-14,23)	<0,001*
ИМН (более 3 баллов), n (%)	35 (32,1)	12 (9,92)	4,296 (2,09-8,82)	<0,001*

* - статистически значимые различия между группами при $p < 0,05$.

Пожилой возраст (старше 75 лет) демонстрирует тенденцию к увеличению риска послеоперационных осложнений после реваскуляризации

миокарда (ОШ 1.884, 95% ДИ: 0.971-3.657, $p=0.059$), хотя и не достигает общепринятого уровня статистической значимости ($p<0.05$), но клинически представляет важную закономерность. Пожилые пациенты с полиморбидностью требуют особого внимания ввиду высокого риска развития делирия и пролонгированного восстановления когнитивных функций после наркоза и искусственного кровообращения.

3.5. Основные клинические фенотипы пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла

Накопленный в нашем Центре клинический опыт лечения пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла позволил выявить гетерогенность данной категории больных, что послужило основанием для формулировки концепции о существовании различных фенотипов заболевания. Проведенный анализ демонстрирует, что выделенные фенотипы характеризуются не только различиями в традиционных факторах риска (таких как возраст, пол, дислипидемия, сахарный диабет и наследственная предрасположенность), но и обладают специфическими клиническими, патофизиологическими особенностями, различными возможностями восстановления сократимости миокарда после реваскуляризации. При этом ключевое значение приобретает необходимость разработки персонализированного подхода к ведению таких пациентов, который должен включать оценку индивидуального риска послеоперационных осложнений и модификацию существующих схем стандартной хирургической тактики, для оптимизации как краткосрочных, так и отдаленных результатов лечения.

Согласно выдвинутой концепции, основанной на комплексном анализе клинико-инструментальных данных, из всей исследуемой группы больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла были выделены ключевые подгруппы, соответствующие предложенным фенотипам. Первый фенотип – метаболический ($n=34$), характеризующийся наличием индекса массы тела ≥ 30 кг/м², сахарного диабета 2 типа и дислипидемии, отражает ведущую роль

метаболических нарушений в патогенезе коронарного атеросклероза, при этом инсулинорезистентность и сопутствующая эндотелиальная дисфункция могут потенцировать прогрессирование диффузного поражения сосудов, что требует особого внимания к коррекции кардиометаболических факторов риска в данной подгруппе. Второй фенотип – сенильный полиморбидный (n=29), определяемый возрастом старше 75 лет и индексом Чарлсона >5 баллов, подчеркивает значимость возраст-ассоциированных изменений сердечно-сосудистой системы и мультиморбидности в формировании особого профиля заболевания у пожилых пациентов, где на первый план выходят вопросы баланса эффективности и безопасности вмешательств с учетом сопутствующей патологии и возрастного снижения функциональных резервов. Третий фенотип – сниженных миокардиальных резервов (n=24), основным критерием которого является фракция выброса левого желудочка <40%, отражает группу высокого риска с выраженными структурно-функциональными изменениями миокарда, где ведущими патогенетическими механизмами выступают ремоделирование сердца и хроническая гипоперфузия, диктующие необходимость особого подхода к выбору методов реваскуляризации и медикаментозной терапии. Четвертый фенотип – пациенты с иммобилизирующим интерстициальным фиброзом сердца (ИИФС-ассоциированный) (n=35), подгруппа больных с выраженными структурными изменениями миокарда, где ведущую патогенетическую роль играет прогрессирующая иммобилизация кардиомиоцитов интерстициальной соединительной тканью, что приводит к значительному нарушению диастолической и систолической функции сердца. Данный фенотип характеризуется наличием диффузного интерстициального фиброза сердца, подтвержденного методами визуализации (такими как магнитно-резонансная томография с контрастированием или эндомиокардиальная биопсия), и ассоциирован с повышенной жесткостью миокарда, нарушением перфузии на микроциркуляторном уровне и резистентностью к стандартной терапии. Особенностью этих пациентов является быстрое прогрессирование

сердечной недостаточности, высокая частота желудочковых аритмий и неблагоприятный прогноз. Пятый фенотип – эссенциальный (n=108), дополняет предложенную классификацию, к нему относятся пациенты без характерных признаков других подгрупп, представляет интерес с точки зрения поиска дополнительных, возможно, еще не идентифицированных маркеров, определяющих развитие диффузного поражения коронарных артерий. Предложенная классификация не только отражает разнородность популяции пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла, но и создает основу для персонализированного подхода к лечению.

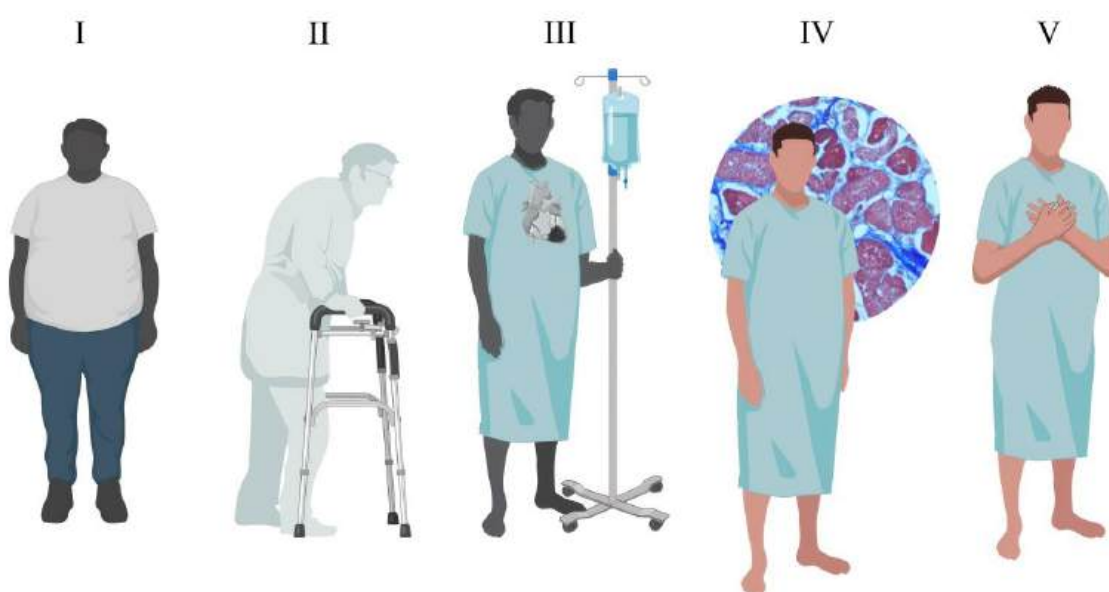


Рисунок 3.13. Фенотипы пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла

В ходе исследования установлено, что помимо основных признаков **метаболический фенотип** статистически значимо ассоциирован с более *молодым возрастом* пациентов (парное сравнение с поправкой Бонферрони: $p_{I-II} < 0,001$; $p_{I-III} = 0,049$; $p_{I-IV} = 0,042$; $p_{I-V} < 0,001$), преобладанием *женского пола* – 54% (парное сравнение с поправкой Бонферрони: $p_{I-II} = 0,03$; $p_{I-III} = 0,01$; $p_{I-IV} = 0,03$; $p_{I-V} < 0,001$). При этом отмечалась тенденция к увеличению числа пациентов с *артериальной гипертензией, семейным*

анамнезом ИБС (парные сравнения с поправкой Бонферрони не достигли строгой статистической значимости)

Сенильный полиморбидный фенотип характеризовался максимальными показателями *коморбидности* (индексом Чарлсона – 6 [5-6] балла) (парное сравнение с поправкой Бонферрони: $p_{II-I} < 0,001$; $p_{II-III} < 0,001$; $p_{II-IV} < 0,001$; $p_{II-V} < 0,001$) и выраженной *полипрагмазией* (7 [3-9] лекарственных средств в суточной схеме лечения) (парное сравнение с поправкой Бонферрони: $p_{II-I} < 0,001$; $p_{II-III} = 0,002$; $p_{II-IV} < 0,001$; $p_{II-V} < 0,001$).

ИИФС-ассоциированный фенотип характеризовался нарушениями микроциркуляции (ИМН более 3 баллов встречался статистически значимо чаще, чем у пациентов других подгрупп) (парное сравнение с поправкой Бонферрони: $p_{IV-I} = 0,001$; $p_{IV-II} = 0,001$; $p_{IV-III} = 0,02$; $p_{IV-V} = 0,001$).

Таблица 3.25. Сравнительная характеристика клинико-демографических параметров, а также результатов инструментального обследования пациентов различных фенотипов

Параметры	Фенотипы (n=230)					Значения p
	метаболический (n=34)	сенильный полиморбидный (n=29)	сниженные миокардиальных резервов (n=24)	ИИФС-ассоциированный (n=35)	эссенциальный (n=108)	
Возраст, Ме [Q ₁ -Q ₃], лет	56 [49-62]	76 [75-78]	62 [57-68]	62 [58-68]	64 [59-68]	<0.001*
Мужской пол, n (%)	15 (44,1)	23 (79,3)	20 (83,3)	27 (77,1)	89 (82,4)	<0.001*
Ожирение, n (%)	34 (100)	7 (24,1)	5 (20,8)	9 (25,7)	37 (34,2)	<0.001*
Дислипидемия, n (%)	34 (100)	5 (17,2)	10 (41,6)	12 (34,3)	36 (33,3)	<0.001*
Неконтролируемая артериальная гипертензия, n (%)	20 (58,8)	8 (27,6)	6 (25,0)	15 (42,9)	20 (18,5)	<0.001*
Сахарный диабет, n (%)	34 (100)	3 (10,3)	4 (16,7)	9 (25,7)	10 (9,26)	<0.001*
Курение в настоящее время или бросили в течение 12 месяцев, n (%)	8 (23,5)	5 (17,2)	6 (25)	5 (14,3)	15 (13,9)	0,50
Курение в анамнезе (бросили более 12 месяцев назад), n	3 (8,8)	3 (10,3)	5 (20,8)	4 (11,4)	16 (14,8)	0,65

(%)						
Семейный анамнез ИБС, п (%)	12 (35,3)	3 (10,3)	6 (25)	5 (14,3)	19 (17,6)	0,037*
Сердечная недостаточность III/IV ФК (NYHA), п (%)	4 (11,8)	12 (41,4)	23 (95,8)	30 (85,7)	4 (3,7)	<0.001*
Инфаркт миокарда в анамнезе, п (%)	5 (14,7)	6 (20,7)	24 (100)	4 (11,4)	10 (9,26)	<0.001*
Онкологические заболевания в анамнезе, п (%)	3 (8,8)	10 (34,5)	2 (8,3)	5 (14,2)	9 (8,3)	0,002*
Индекс коморбидности Чарлсона Ме [Q ₁ -Q ₃], баллы	4 [3-5]	6 [5-6]	4 [3-6]	3 [3-5]	3 [3-4]	<0.001*
Количество принимаемых лекарств, Ме [Q ₁ -Q ₃]	3 [1-4]	7 [3-9]	4 [2-6]	3 [1-4]	2 [1-4]	0,002*
ФВ менее 40%, п (%)	0 (0)	0 (0)	24 (100)	15 (42,9)	0 (0)	<0.001*
Наличие интерстициального фиброза сердца, п (%)	2 (5,9)	2 (6,9)	4 (16,7)	35 (100)	3 (2,8)	<0.001*
ИТДП (более 16,5 баллов), п (%)	8 (23,5)	6 (20,6)	6 (25,0)	7 (20,0)	24 (22,2)	0,992
ИМН (более 3 баллов), п (%)	3 (8,8)	5 (17,2)	5 (20,8)	27 (77)	7 (6,5)	<0.001*

* - статистически значимые различия между группами при $p < 0,05$.

Метаболический фенотип ассоциировался с меньшей приверженностью модификации образа жизни (попарное сравнение с поправкой Бонферрони: $p_{I-II}=0,023$; $p_{I-III}=0,006$; $p_{I-IV}=0,02$; $p_{I-V}=0,02$), и с **высокой приверженностью лекарственной терапии** (попарное сравнение с поправкой Бонферрони: $p_{I-II}<0,001$; $p_{I-III}=0,033$; $p_{I-IV}=0,02$; $p_{I-V}=0,006$). **Сенильный полиморбидный фенотип характеризовался меньшей приверженностью медицинскому сопровождению** (попарное сравнение с поправкой Бонферрони: $p_{II-I}=0,014$; $p_{II-III}=0,046$; $p_{II-IV}<0,001$; $p_{II-V}=0,003$), а также **низким интегральным показателем приверженности** (попарное сравнение с поправкой Бонферрони: $p_{II-I}=0,003$; $p_{II-III}=0,04$; $p_{II-IV}=0,016$; $p_{II-V}=0,043$).

Таблица 3.26. Сравнительная характеристика показателей приверженности лечению в зависимости от выделенных фенотипов

Параметры	Фенотипы					Значения p
	метаболический (n=34)	сенильный полиморбидный (n=29)	сниженных миокардиальных резервов (n=24)	ИИФС-ассоциированный (n=35)	эссенциальный (n=108)	
Приверженность лекарственной терапии (Cd)	74,8 [64,5-90,2]	55,7 [36; 67,2]	56 [51,3; 72]	61,3 [54,7; 74]	63,9 [50,5; 80]	<0,001*
Приверженность медицинскому сопровождению (Cm)	62,1 [51,3-74,1]	42,7 [26,4; 58,7]	55,7 [45,9; 69]	61,1 [58,3; 75,2]	59,7 [46,7; 73,3]	<0,001*
Приверженность модификации образа жизни (Cc)	42,9 [34,7; 55,3]	59,6 [43,3-69,3]	58 [41,3; 73,1]	54 [46,4; 66,7]	55,8 [40,1; 69]	0,003*
Интегральная приверженность лечению (C)	61,4 [54,1-77,9]	46,7 [36,5; 54,6]	54,8 [46,9; 69,9]	59,5 [54,2; 73,4]	58,5 [48,4; 72,2]	0,005*

* - статистически значимые различия между группами при $p < 0,05$.

При оценке качества жизни у пациентов **метаболического фенотипа** показатели *Физического функционирования (PF)* (попарное сравнение с поправкой Бонферрони: $p_{I-II}=0,04$; $p_{I-III}=0,032$; $p_{I-IV}=0,02$; $p_{I-V}=0,001$), *Интенсивности боли (BP)* (попарное сравнение с поправкой Бонферрони: $p_{I-II}=0,03$; $p_{I-III}=0,04$; $p_{I-IV}=0,01$; $p_{I-V}=0,001$) и *Общего физического благополучия* (попарное сравнение с поправкой Бонферрони: $p_{I-II}=0,02$; $p_{I-III}=0,03$; $p_{I-IV}=0,01$; $p_{I-V}=0,001$) были ниже, чем в других группах.

У больных **фенотипа сниженных миокардиальных резервов** отмечалось статистически значимое уменьшение показателя *Общего душевного благополучия* (попарное сравнение с поправкой Бонферрони: $p_{III-I}=0,02$; $p_{III-II}=0,02$; $p_{III-IV}=0,003$; $p_{III-V}<0,001$).

Таблица 3.27. Сравнительная характеристика показателей качества жизни в зависимости от выделенных фенотипов

Параметры	Фенотипы					Значения p
	метаболический (n=34)	сенильный полиморбидный (n=29)	сниженных миокардиальных резервов (n=24)	ИИФС-ассоциированный (n=35)	эссенциальный (n=108)	
Физическое функционирование (PF), Ме [Q ₁ -Q ₃]	40 [30-65]	55 [40-75]	65 [50-85]	55 [35-85]	55 [35-80]	0,002*
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP), Ме [Q ₁ -Q ₃]	0 [0-25]	0 [0-75]	50 [0-100]	0 [0-25]	0 [0-50]	0,987
Интенсивность боли (BP), Ме [Q ₁ -Q ₃]	41,5 [31-52]	51 [41-74]	64 [41-84]	51 [41-74]	51 [41-74]	0,005*
Общее состояние здоровья (GH), Ме [Q ₁ -Q ₃]	51 [40-60]	52 [45-60]	50 [40-52]	55 [45-65]	55 [40-67]	0,86
Жизненная активность (VT), Ме [Q ₁ -Q ₃]	50 [40-60]	55 [40-70]	55 [40-65]	55 [40-60]	55 [40-70]	0,934
Социальное функционирование (SF), Ме [Q ₁ -Q ₃]	68,8 [50-87]	75 [50-100]	58,5 [50-75]	62,5 [37,5-87,5]	62,5 [50-87,5]	0,453
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE), Ме [Q ₁ -Q ₃]	33,3 [0-100]	33,3 [0-100]	33,3 [0-66,7]	33,3 [0-100]	33,3 [0-100]	0,874
Психическое здоровье (MH), Ме [Q ₁ -Q ₃]	68 [52-76]	64 [52-76]	55 [48-76]	64 [56-72]	60 [56-76]	0,254
Общее физическое благополучие, Ме [Q ₁ -Q ₃]	33,1 [27,3-41,1]	43,7 [39,1-46,7]	44,4 [37,7-49,3]	44,7 [35,2-53,5]	45,3 [37,3-49,7]	0,001*
Общее душевное благополучие, Ме [Q ₁ -Q ₃]	47,1 [41,9-51,8]	46,5 [40,1-54,4]	36,8 [32,7-47,2]	45,6 [39,1-54,4]	49,6 [43,3-55,9]	0,003*

* - статистически значимые различия между группами при $p < 0,05$.

Особый интерес представляют генетические особенности различных подгрупп, изучение которых позволяет глубже понять механизмы, лежащие в основе формирования выделенных фенотипов. В частности, у больных с **метаболическим фенотипом** выявлена статистически значимая тенденция к увеличению аллельного варианта С/Т гена APOE (C112R, rs429358) по

сравнению с другими группами (попарное сравнение с поправкой Бонферрони: $p_{I-II}=0,002$; $p_{I-III}=0,029$; $p_{I-IV}=0,026$; $p_{I-V}<0,001$), аллельного варианта C/T гена APOE (R158C, rs7412) (попарное сравнение с поправкой Бонферрони: $p_{I-II}=0,046$; $p_{I-III}=0,049$; $p_{I-IV}=0,003$; $p_{I-V}<0,001$). Это согласуется с ролью аполипопротеина E в регуляции липидного обмена и его влиянием на метаболические пути, включая транспорт холестерина и воспалительные процессы; что может указывать на повышенную предрасположенность к метаболическим нарушениям у носителей данных аллелей.

У пациентов с **фенотипом сниженных миокардиальных резервов** чаще встречался аллельный вариант G/A гена AMPD1 (Q12X, rs17602729) (попарное сравнение с поправкой Бонферрони: $p_{III-I}=0,039$; $p_{III-II}=0,002$; $p_{III-IV}=0,014$; $p_{III-V}<0,001$), который кодирует аденозинмонофосфатдеаминазу 1 — ключевой фермент пуринового обмена, участвующий в энергетическом гомеостазе клетки; это подчеркивает важность нарушений энергетического метаболизма в патогенезе данного фенотипа. Также чаще выявлялся аллельный вариант C/C гена CDKN2A/2B (rs1333049) (попарное сравнение с поправкой Бонферрони: $p_{III-I}=0,028$; $p_{III-II}=0,007$; $p_{III-IV}=0,009$; $p_{III-V}=0,004$), что, вероятно, отражает его роль в регуляции клеточного цикла и апоптоза кардиомиоцитов, а также может объяснять нарушения энергетического метаболизма за счет влияния на пролиферацию и выживаемость клеток миокарда.

У пациентов с **ИИФС-ассоциированным фенотипом** чаще по сравнению с другими группами выявлен 5A/5A гена, кодирующего синтез ММП-3 (rs3025058) (попарное сравнение с поправкой Бонферрони: $p_{IV-I}=0,048$; $p_{IV-II}=0,03$; $p_{IV-III}=0,02$; $p_{IV-V}<0,001$), что согласуется с известной ролью матриксных металлопротеиназ в ремоделировании внеклеточного матрикса и фиброзных процессах, поскольку MMP3 участвует в деградации коллагена и других структурных белков, а полиморфизм в его промоторной области может модулировать экспрессию и активность фермента, способствуя прогрессированию фиброза.

Таблица 3.28. Распространенность изучаемых генов среди выделенных фенотипов пациентов с ИБС и диффузным коронарным атеросклерозом

Аллельный вариант	Фенотипы					Значения p
	метаболический (n=34)	сенильный полиморбидный (n=29)	сниженных миокардиальных резервов (n=24)	ИИФС-ассоциированный (n=35)	эссенциальный (n=108)	
Распространенность аллельных вариантов гена AMPD1 (Аденозинмонофосфатдезаминаза 1, Q12X G>A), rs17602729, n (%)						
G/G, n (%)	23 (67,6)	23 (79,3)	7 (29,2)	25 (71,4)	88 (81,5)	<0.001*
G/A, n (%)	11 (32,4)	6 (20,7)	17 (70,8)	10 (28,6)	20 (18,5)	
Распространенность аллельных вариантов гена CDKN2A/2B (Ингибиторы циклин-зависимой киназы, G>C), rs1333049, n (%)						
G/G, n (%)	10 (29,4)	6 (20,7)	0 (0)	5 (14,3)	25 (23,1)	<0.01*
G/C, n (%)	16 (47,1)	18 (62,1)	9 (37,5)	23 (65,7)	56 (51,9)	
C/C, n (%)	8 (23,5)	5 (17,2)	15 (62,5)	7 (20,0)	27 (25,0)	
Распространенность аллельных вариантов гена HIF1A (Фактор, индуцируемый гипоксией 1 альфа, P582S C>T), rs11549465, n (%)						
C/C, n (%)	29 (85,3)	23 (79,3)	18 (75,0)	30 (85,7)	86 (79,6)	0,801
C/T, n (%)	5 (14,7)	6 (20,7)	6 (25,0)	5 (14,3)	22 (20,4)	
Распространенность аллельных вариантов гена MMP3 (Матриксная металлопротеиназа 3, 5A>6A), rs3025058, n (%)						
6A/6A, n (%)	10 (29,4)	10 (34,5)	9 (37,5)	2 (5,7)	21 (19,4)	<0,01*
5A/6A, n (%)	15 (44,1)	12 (41,4)	10 (41,7)	12 (34,3)	64 (59,3)	
5A/5A, n (%)	9 (26,5)	7 (24,1)	5 (20,8)	21 (60,0)	23 (21,3)	
Распространенность аллельных вариантов гена APOE (Аполипопротеин E, C112R T>C), rs429358, n (%)						
T/T, n (%)	12 (35,3)	20 (69,0)	18 (75,0)	25 (71,4)	84 (77,8)	<0.001*
C/T, n (%)	22 (64,7)	9 (31,0)	6 (25,0)	10 (28,6)	24 (22,2)	
Распространенность аллельных вариантов гена APOE (Аполипопротеин E, R158C C>T), rs7412, n (%)						
C/C, n (%)	15 (44,1)	26 (89,7)	19 (79,2)	30 (85,7)	94 (87,1)	<0.001*
C/T, n (%)	19 (45,9)	3 (10,3)	5 (20,8)	5 (14,3)	14 (12,9)	

* - статистически значимые различия между группами при $p < 0,05$.

Полученные данные подчеркивают сложную взаимосвязь между генетическими вариантами и клиническими фенотипами, что открывает перспективы для персонализированного подхода в диагностике и терапии, однако требуются дальнейшие исследования для уточнения молекулярных механизмов и потенциальных эпигенетических взаимодействий.

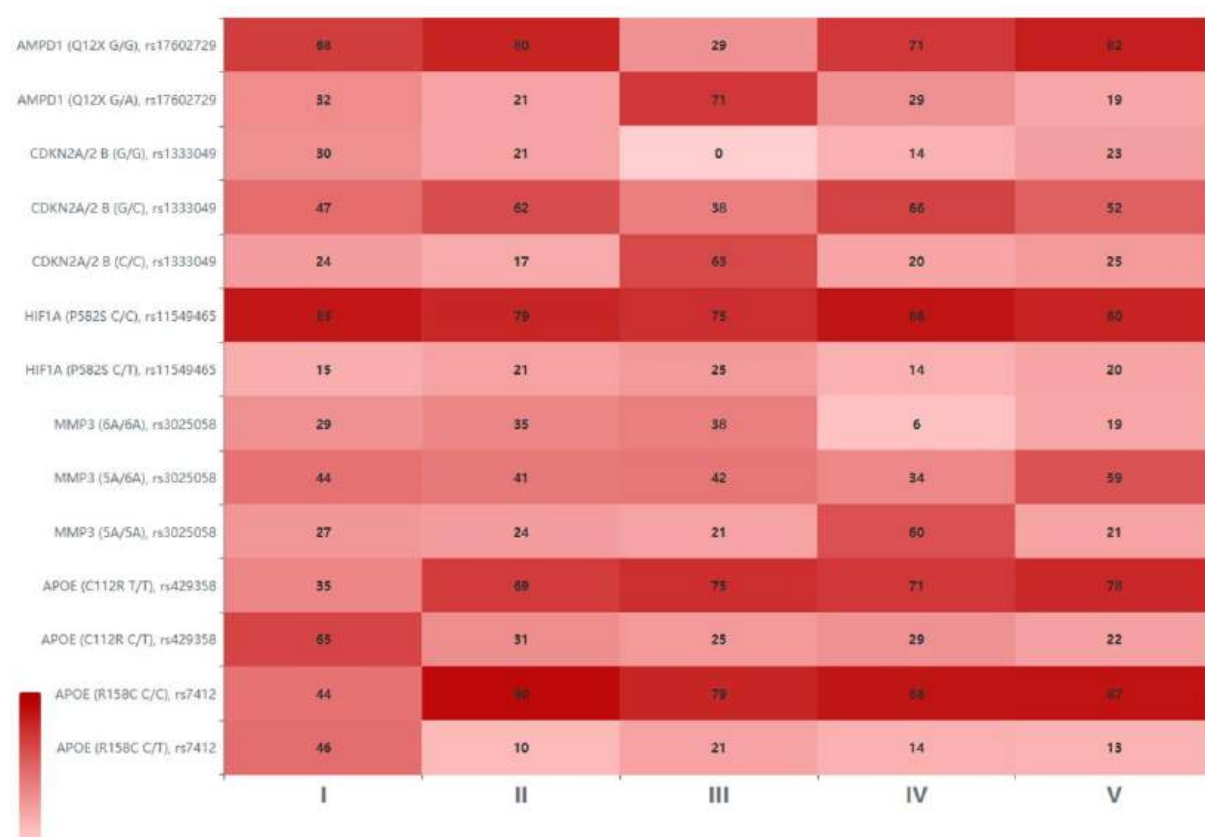


Рисунок 3.14. Тепловая карта распределения генотипов в исследуемых группах. Цветовая шкала соответствует относительной частоте аллелей.

С целью расчета информативности признаков, для каждого из них определено отношение правдоподобия (LR+) и процентный вклад в формирование фенотипа.

Ключевые признаки для каждого фенотипа (выбирались и ранжировались только те признаки, у которых LR+ было более 1,0).

Таблица 3.29. Признаки, характерные для выделенных фенотипов

Признак	Отношение правдоподобия (LR+)	Относительный вклад каждого признака, %
Метаболический фенотип		
Сахарный диабет 2 типа	7,54	25,1
Генотип С/Т гена АРОЕ (R158C C>T)	4,06	13,5
Ожирение	3,38	11,2
Дислипидемия	3,38	11,2
Женский пол	2,95	9,8
Генотип С/Т гена АРОЕ (C112R T>C)	2,59	8,6
Артериальная гипертензия	2,35	7,8
Семейный анамнез ИБС	2,096	6,9
Возраст менее 50 лет	1,73	5,9
Сенильный полиморбидный фенотип		
Возраст старше 75 лет	10,05	39,8
Полипрагмазия	6,65	26,3
Онкологические заболевания в анамнезе	3,65	14,5
Полиморбидность (индекс Чарлсона более 5 баллов)	3,53	13,9
Сердечная недостаточность III/IV ФК	1,36	5,5
Фенотип сниженных миокардиальных резервов		
Фракция выброса ЛЖ менее 40%	13,73	41,6
Перенесенный инфаркт миокарда	8,24	24,9
Сердечная недостаточность III/IV ФК	3,95	11,9
Генотип G/A гена AMPD1 (Q12X G>A)	3,1	9,5
Генотип С/С гена CDKN2A/2B (G>C)	2,74	8,3
Полиморбидность (индекс Чарлсона более 5 баллов)	1,26	3,8
ИИФС-ассоциированный фенотип		
Интерстициальный фиброз миокарда	17,2	47,4
Нарушения микроциркуляции (ИМН более 3 баллов)	7,52	20,7
Сердечная недостаточность III/IV ФК	3,89	10,7
Фракция выброса ЛЖ менее 40%	3,48	9,6
Генотип 5A/5A гена MMP3 (5A>6A)	2,66	7,3
Артериальная гипертензия	1,55	4,3
Эссенциальный		
Мужской пол	1,18	-
<i>Не выявлено специфичных признаков</i>		

3.5.1. Метаболический фенотип



Рисунок 3.15. Основные признаки метаболического фенотипа

Метаболический фенотип характеризуется наличием ожирения, сахарного диабета 2 типа, дислипидемии. Чаще определяется в более молодой возрастной группе (младше 50 лет), при этом демонстрирует гендерную избирательность с преобладанием лиц женского пола. Хотя попарные сравнения с поправкой Бонферрони не достигли строгой статистической значимости, прослеживается клинически важная тенденция к увеличению пациентов с артериальной гипертензией и отягощенным семейным анамнезом ИБС в этой группе. Особого внимания заслуживает выявленная диссоциация в приверженности лечению: пациенты с метаболическим фенотипом демонстрировали меньшую мотивацию к модификации образа жизни при высокой приверженности лекарственной терапии.

Снижение показателей качества жизни, особенно Физического функционирования (PF), Интенсивности боли (BP) и Общего физического

благополучия относительно других групп больных, может быть объяснено дополнительным влиянием избыточной массой тела на ограничение физической нагрузки и увеличение болевого синдрома. При этом образуются порочные круги: ограничение физической активности усугубляет инсулинорезистентность и прогрессирование ожирения, минимальная физическая активность увеличивает болевой синдром, что способствует депрессивным расстройствам, которые в свою очередь снижают приверженность модификации образа жизни.

Генетический анализ выявил статистически значимую ассоциацию с аллельными вариантами С/Т гена АРОЕ (rs429358 и rs7412), что подтверждает роль предрасположенности в формировании данного фенотипа и согласуется с представлениями о вкладе полиморфизмов АРОЕ в регуляцию липидного обмена и воспалительных процессов [85, 132, 180].

Хирургические аспекты ведения пациентов с метаболическим фенотипом также требуют особого внимания, поскольку у больных отмечается повышенный риск послеоперационных осложнений, в частности раневой инфекции и медиастинита, что может быть обусловлено сочетанием таких факторов, как нарушение репаративных процессов на фоне гипергликемии, хроническое вялотекущее воспаление, ассоциированное с висцеральным ожирением, и возможные иммунометаболические нарушения, связанные с выявленными генетическими особенностями. Такие пациенты с ИБС и диффузным поражением коронарного русла требуют комплексного подхода к диагностике, хирургическому лечению и профилактике послеоперационных осложнений.

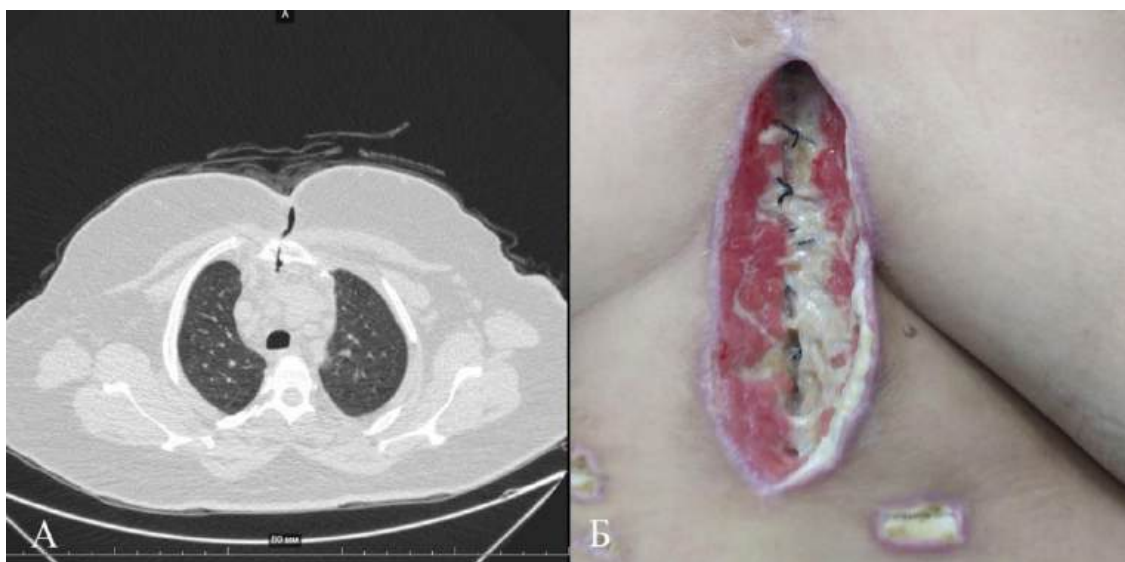


Рисунок 3.16. Пациентка Б., 49 лет. Вторичный послеоперационный остеомиелит грудины. СД 2 типа. Ожирение (ИМТ=36,89 кг/м²). А – Компьютерная томография органов грудной клетки (отмечается остеомиелит грудины) через 2 недели после КШ; Б – вид раны через 2 недели после КШ.

3.5.2. Сенильный полиморбидный фенотип

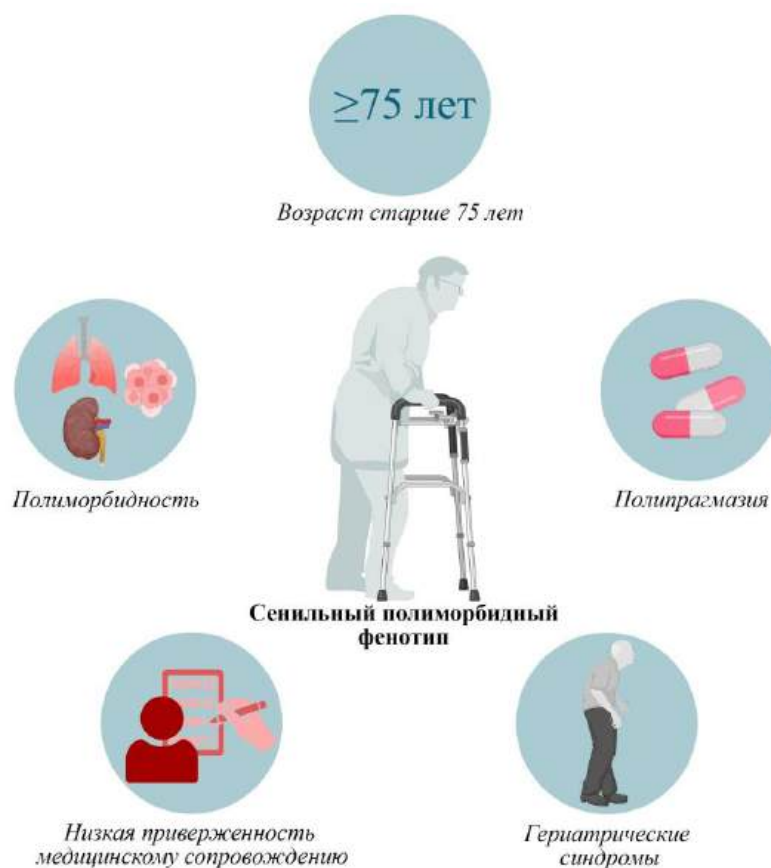


Рисунок 3.17. Основные признаки сенильного полиморбидного фенотипа

Сенильный полиморбидный фенотип, определяемый у пациентов старше 75 лет, характеризуется высокими показателями коморбидности, что отражает кумулятивный эффект возраст-ассоциированных патологических процессов и прогрессирующей дезинтеграции физиологических систем. Выраженная полипрагмазия, неизбежно сопровождающая данный фенотип, является не только следствием множественности хронических заболеваний, но и важным фактором ятрогенных рисков, создавая порочный круг лекарственных взаимодействий. В анамнезе таких пациентов значимо чаще регистрируются онкологические заболевания, что может свидетельствовать как о накоплении соматических мутаций, так и о возрастном снижении эффективности иммунного надзора, подчеркивая взаимосвязь между процессами старения и канцерогенезом.

Особую озабоченность вызывает выявленная низкая приверженность медицинскому сопровождению, а также сниженный интегральный показатель комплаентности, что может быть обусловлено когнитивными нарушениями, социальной изоляцией или феноменом терапевтической усталости, характерным для пожилых полиморбидных пациентов. Данный аспект имеет ключевое значение для клинической практики, поскольку ограничивает эффективность стандартных схем лечения и требует разработки персонализированных стратегий медицинского наблюдения.

Низкие показатели качества жизни и приверженности лечению у этой категории пациентов обусловлены не только собственно соматической патологией, но и комплексом специфических гериатрических синдромов, включающих психические (снижение когнитивных способностей и деменция, тревожно-депрессивный синдром, делирий, нарушения поведения и адаптации), социальные (утрата самообслуживания, ограничение функциональной независимости, социальная изоляция, синдром насилия, нарушение семейных связей).

Клиническая картина у больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла этого фенотипа отличается высокой частотой

послеоперационных осложнений, среди которых доминируют сердечно-сосудистые события, включая нарушения ритма (с выраженным преобладанием фибрилляции предсердий), экссудативный перикардит и плеврит, что отражает системный характер воспалительно-дегенеративных изменений. Развитие острой дыхательной недостаточности и пневмоний свидетельствует о критическом снижении резервов респираторной системы, усугубляемым возрастной иммунной дисфункцией и гипокинезией. Кроме того, повышен риск неврологических осложнений (таких как когнитивный дефицит, цереброваскулярные события и нейродегенеративные процессы).

Лечение пациентов с сенильным полиморбидным фенотипом требует междисциплинарного подхода, учитывающего не только биологические, но и психосоциальные аспекты ведения пациентов. Оптимизация терапии должна включать тщательный аудит назначаемых препаратов, активное выявление и коррекцию потенциально предотвратимых осложнений, а также разработку индивидуальных программ медицинского сопровождения, направленных на улучшение приверженности и качества жизни этой уязвимой категории больных.

3.5.3. Фенотип сниженных миокардиальных резервов



Рисунок 3.18. Основные признаки фенотипа сниженных миокардиальных резервов.

Фенотип сниженных миокардиальных резервов представляет собой клинически очерченную группу пациентов с выраженным нарушением сократительной функции сердца, что подтверждается значительным снижением фракции выброса левого желудочка (менее 40%), наличием перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе и преобладанием тяжелой хронической сердечной недостаточности (III–IV ФК по NYHA). Эти пациенты отличаются выраженным снижением показателя Общего душевного благополучия, что отражает глубокое влияние кардиальной патологии на психоэмоциональный статус, формируя порочный круг взаимного отягощения соматического и психического компонентов заболевания.

Генетический профиль данного фенотипа демонстрирует значимую ассоциацию с аллельным вариантом G/A гена AMPD1 (Q12X, rs17602729),

кодирующего аденозинмонофосфатдеаминазу 1 — ключевой фермент пуринового обмена, обеспечивающий энергетический гомеостаз кардиомиоцитов. Нарушение функции этого фермента приводит к дефициту АТФ, что может служить молекулярной основой снижения сократительной способности миокарда и его устойчивости к ишемическим повреждениям [95, 140]. Кроме того, у таких пациентов значимо чаще встречается аллельный вариант С/С гена CDKN2A/2B (rs1333049), что подчеркивает роль нарушений регуляции клеточного цикла и апоптоза в патогенезе данного фенотипа [110, 148, 232]. Этот генетический полиморфизм может способствовать прогрессирующему ухудшению функции миокарда, усугубляя энергетический дефицит и снижая адаптационные резервы сердца.

В послеоперационном периоде пациенты с фенотипом сниженных миокардиальных резервов требуют особого внимания, у них отмечен высокий риск декомпенсации сердечной недостаточности. Исходно сниженная сократительная способность миокарда ограничивает возможности адаптации к ишемически-реперфузионному повреждению, неизбежно возникающему во время хирургического вмешательства [41]. Кроме того, интраоперационная кардиоплегия и искусственное кровообращение могут усугублять диастолическую дисфункцию, особенно выраженную у пациентов с длительным анамнезом ИБС, что требует тщательного подбора кардиотонической и диуретической терапии.

Отмечена высокая частота послеоперационных осложнений, включая низкий сердечный выброс, рефрактерные нарушения ритма и вторичную полиорганную дисфункцию, что диктует необходимость пролонгированного гемодинамического мониторинга и индивидуального подхода к интенсивной терапии. Эти пациенты остаются группой экстремально высокого риска как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде, что требует разработки специализированных протоколов ведения, направленных на оптимизацию энергетического метаболизма миокарда, предотвращение

аритмогенных и ишемических осложнений, а также минимизацию полиорганных повреждений.

Особое значение в данной группе пациентов приобретает оценка жизнеспособного и гибернированного миокарда, так как именно эти параметры определяют потенциальную возможность восстановления сократительной функции после реваскуляризации.

3.5.4. ИИФС-ассоциированный фенотип

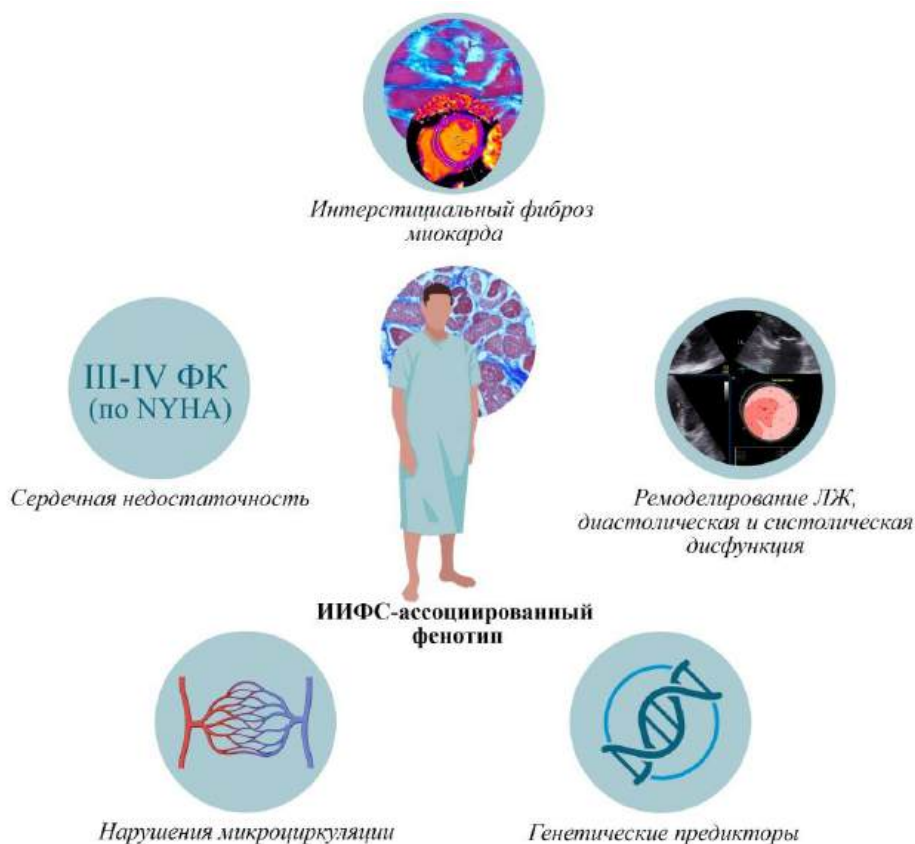


Рисунок 3.19. Основные признаки ИИФС-ассоциированного фенотипа

Фенотип, ассоциированный с иммобилизирующим интерстициальным фиброзом сердца (ИИФС), характеризуется выраженными структурными изменениями миокарда, что находит свое подтверждение при проведении современных методов визуализации (МРТ сердца с контрастированием) или гистологическом исследовании биоптатов. Наличие диффузного интерстициального фиброза у данной категории пациентов закономерно сочетается с нарушениями микроциркуляции и снижением сократительной

способности миокарда и клиническими проявлениями сердечной недостаточности, определяет неблагоприятный прогноз и ограниченные хирургические и терапевтические возможности.

Особый интерес представляет выявленная генетическая детерминанта данного фенотипа – преобладание гомозиготного варианта 5А/5А гена MMP3 (rs3025058), кодирующего матриксную металлопротеиназу-3. Этот молекулярный маркер приобретает особую значимость в контексте современных представлений о патогенезе ремоделирования миокарда, где система матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов играет ключевую роль в балансе синтеза и деградации компонентов внеклеточного матрикса. Аллель 5А ассоциирован с повышенной транскрипционной активностью по сравнению с аллелем 6А, ассоциирован с повышенной транскрипционной активностью, что приводит к избыточной экспрессии протеиназы и ускоренному протеолизу коллагеновых структур [93, 100, 189].

Данный молекулярный механизм создает парадоксальную ситуацию: несмотря на усиленную деградацию нормальной коллагеновой сети, происходит не восстановление физиологической архитектоники миокарда, а формирование патологического фиброза. Этот феномен может объясняться несколькими взаимосвязанными процессами: во-первых, избыточная протеолитическая активность MMP-3 приводит к высвобождению биологически активных пептидов и фрагментов внеклеточного матрикса, обладающих хемотаксическими и пролиферативными свойствами; во-вторых, нарушение баланса между различными классами металлопротеиназ вызывает дисрегуляцию процессов репарации; в-третьих, хроническая активация фибробластов на фоне продолжающегося воспалительного ответа способствует синтезу аномальных форм коллагена.

Клинические проявления данного фенотипа отражают глубину патофизиологических изменений: прогрессирующее снижение диастолической, а затем и систолической функции сердца, резистентность к стандартной терапии сердечной недостаточности, высокая частота

жизнеугрожающих аритмий, связанных с наличием фиброзных изменений в проводящей системе.

ИИФС-ассоциированный фенотип представляет собой уникальную модель взаимодействия генетической предрасположенности, молекулярных нарушений и клинических проявлений. Изучение данного фенотипа открывает перспективы для персонализированного подхода к диагностике и лечению пациентов.

3.5.5. Эссенциальный фенотип



Рисунок 3.20. Основные признаки эссенциального фенотипа

Эссенциальный фенотип представляет собой особую группу пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла при отсутствии признаков других фенотипов (пациенты чаще мужского пола, среднего и пожилого возраста с ИБС и диффузным поражением коронарного русла, с сохраненной функцией ЛЖ). Ключевое значение в диагностике этого

состояния имеют ангиографические данные, демонстрирующие диффузное поражение различной степени тяжести.

В клинической практике данная категория больных требует особого внимания, поскольку традиционные шкалы риска могут недооценивать тяжесть их состояния.

Пациенты с ИБС и диффузным поражением коронарного русла эссенциального фенотипа представляют собой особую группу больных, к которой необходим персонализированный подход с учетом индивидуального риска послеоперационных осложнений.

ГЛАВА IV. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ, ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ИММОБИЛИЗИРУЮЩЕГО ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ФИБРОЗА СЕРДЦА, ЕГО ВЛИЯНИЕ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ

Фиброз сердца можно условно разделить на три вида в зависимости от характера распространения и отложения коллагеновых волокон. Замещающий или репаративный – связан с первичным повреждением кардиомиоцитов и формированием соединительно-тканного рубца (выявляется при инфаркте миокарда). Интерстициальный реактивный – характеризуется фиброзными изменениями, окружающими отдельные кардиомиоциты (эндомизий) или их пучки (перимизий) после воспалительных и иных заболеваний. Инфильтративный фиброз – проявляется накоплением гликофосфолипидов в различных клетках сердца (болезнь Фабри), прогрессирующим отложением белков (амилоидоз), образованием гранул без казеозного распада (саркоидоз), нарушением метаболизма железа и его отложением в миокарде (гемохроматоз), накоплением гликогена (болезнь Данона) и другими патологиями, которые приводят к апоптозу кардиомиоцитов и фиброзным изменениям [208].

Иммобилизирующий интерстициальный фиброз сердца (ИИФС) – особое нарушение структуры эндомизия и перимизия с тенденцией к накоплению соединительной ткани, увеличению межуточного пространства и постепенному механическому сдавлению кардиомиоцитов – их иммобилизации, причем этот процесс может достигать такой степени, что образовавшийся плотный фиброзный каркас становится причиной нарушения процессов деполяризации и реполяризации кардиомиоцитов; ухудшения диастолической, а затем и систолической функции; ремоделирования левого желудочка; повышения риска развития жизнеугрожающих аритмий, а также внезапной сердечно-сосудистой смерти [55]. ИИФС является значимым, а порой и основным компонентом в генезе

сердечной недостаточности как при своей первичной изолированной форме, так и при сочетании с гипоксическим повреждением кардиомиоцитов у больных ИБС [62].

Иногда выделить отдельные виды фиброза в клинической практике достаточно трудно, потому что они могут представлять последовательные стадии развития одного патологического процесса – ИИФС [62].

Для более детального изучения патогенетических и морфофункциональных особенностей иммобилизирующего интерстициального фиброза сердца у пациентов с ИБС проведен анализ клинико-инструментальных данных 35 пациентов с верифицированным диагнозом ИБС и сопутствующим ИИФС (I группа), в сравнении со II группой больных ИБС без ИИФС (n=40), при этом в группу контроля (n=20) (III группа) вошли относительно здоровые сопоставимые по возрасту и полу исследуемые без ИБС и без ИИФС, что позволило провести сравнительную оценку влияния ИИФС на клиническое течение, функциональное состояние миокарда и прогноз у данной категории пациентов.

4.1. Морфологические и патофизиологические особенности ИИФС у пациентов с ИБС

При гистологическом исследовании миокарда пациентов из II группы с использованием классических методов окраски (трихромное окрашивание по Массону, методы Ван-Гизона и Вейгерта) выявляется характерная архитектура интерстициального матрикса, представленного тонкой трехмерной сетью коллагеновых волокон преимущественно I и III типов, равномерно распределенных в перимизии и эндомизии. Данная соединительнотканная структура образует деликатное «оплетение» вокруг отдельных кардиомиоцитов и их пучков. Важно отметить, что наблюдаемая вариабельность плотности «оплетения» в различных участках миокарда отражает физиологическую гетерогенность, которая коррелирует с

региональными особенностями биомеханической нагрузки на миокард (рис.4.1).

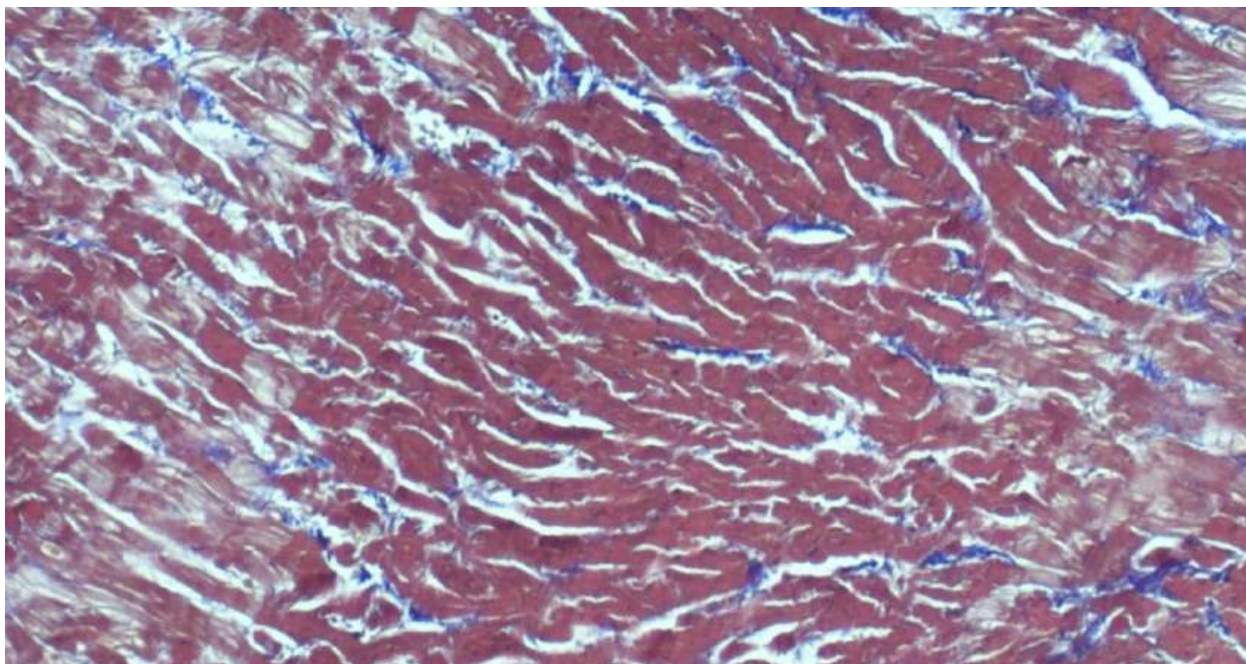


Рисунок 4.1. Гистологический препарат миокарда. Норма. Кардиомиоциты окружены тонкими прослойками соединительной ткани (окраска по Массону, увеличение x400).

Функционально экстрацеллюлярный матрикс выполняет несколько критически важных задач: 1) механическую поддержку и пространственную организацию кардиомиоцитов; 2) распределение нагрузки по всему миокарду; 3) создание оптимального микроокружения для электрофизиологического сопряжения клеток; 4) участие в передаче сигнальных молекул [297]. Особый интерес представляет динамическая природа этого соединительнотканного каркаса, где постоянный баланс между синтезом коллагена (осуществляемым преимущественно резидентными фибробластами) и его деградацией (под действием матриксных металлопротеиназ) обеспечивает пластичность экстрацеллюлярного матрикса в ответ на изменяющиеся гемодинамические условия. С физиологической точки зрения, наблюдаемая архитектура соединительной ткани создает оптимальные условия для сердечной сократимости.

В группе пациентов с ИИФС число участков с выраженным «оплетением» кардиомиоцитов, измеренное в относительных единицах количества полей зрения при большом (x400) увеличении микроскопа (ПЗБУ) в пределах одного микропрепарата сопоставимой площади оказалось статистически значимо больше, чем во II группе (11(6-14) и 3(4-8) ПЗБУ соответственно, $p<0,001$).

При морфометрическом исследовании оценивались выраженность индивидуального оплетения кардиомиоцитов (толщина участков волокнистой соединительной ткани между отдельными кардиомиоцитами). Так, средняя толщина соединительнотканых перемычек в группе пациентов с ИИФС составила $16,2\pm4,8$ нм, тогда как во II группе она оказалась значимо меньше и составила $6,4\pm3,7$ нм ($p<0,001$).

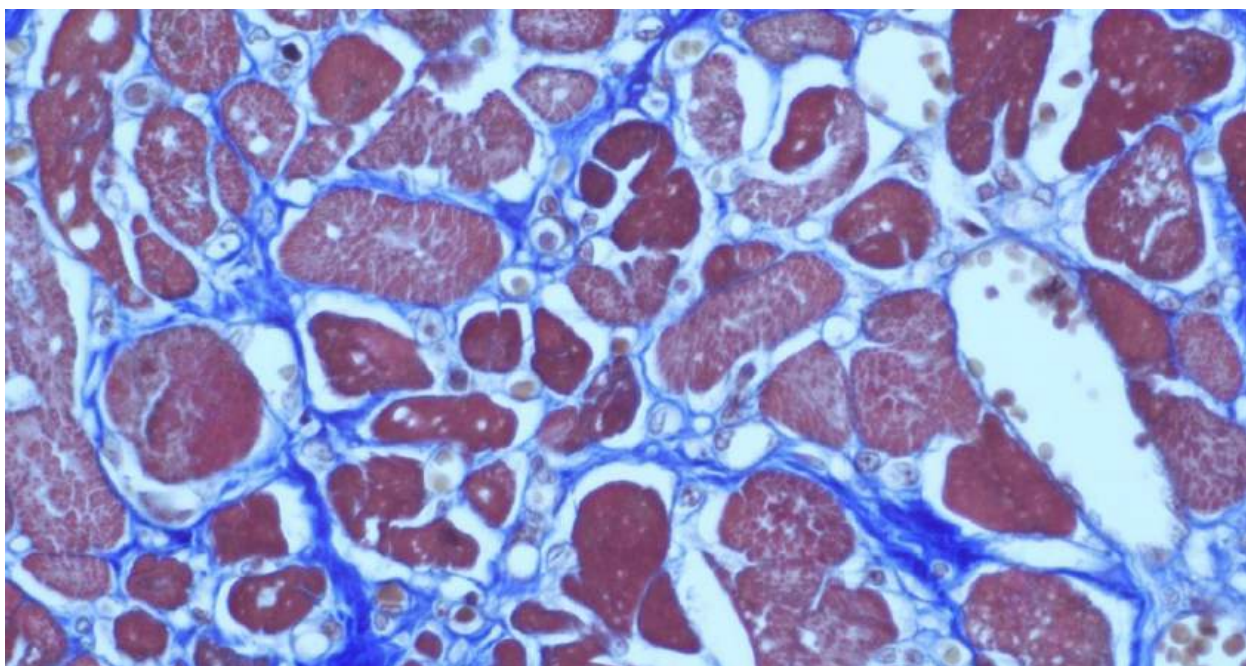


Рисунок 4.2. Гистологический препарат миокарда. Диффузный интерстициальный фиброз с иммобилизацией кардиомиоцитов (окраска по Массону, увеличение x400).

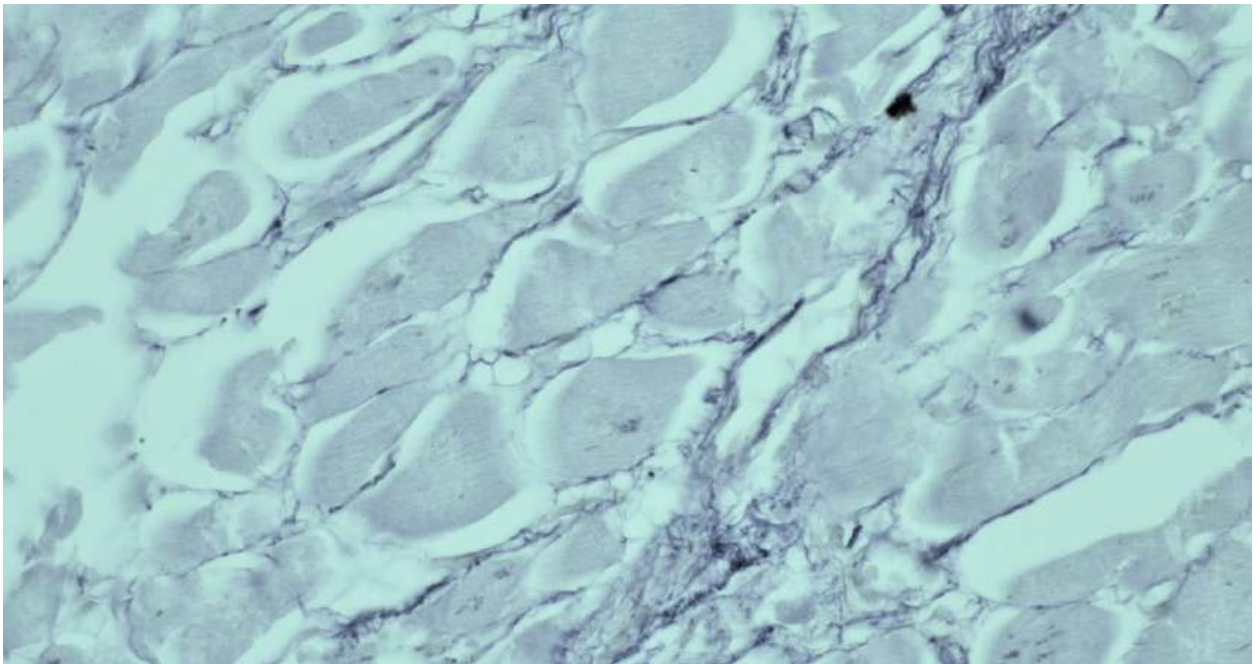


Рисунок 4.3. Гистологический препарат миокарда. Диффузный интерстициальный фиброз с иммобилизацией кардиомиоцитов (окраска по Вейгерту, увеличение $\times 400$).

Проведенное гистологическое исследование с использованием трихромного окрашивания по Массону и метода Ван-Гизона выявило статистически значимые различия в организации соединительнотканного матрикса: отмечалось увеличение относительной площади интерстициального фиброза в I группе по сравнению со II группой ($14,1 \pm 6,8\%$ против $6,7 \pm 4,3\%$ $p=0,0001$ при окрашивании по Массону; $16,4 \pm 8,1\%$ против $8,3 \pm 5,2\%$, $p=0,0001$ при окрашивании по Ван-Гизону), что свидетельствует о выраженном ремоделировании внеклеточного матрикса у пациентов с ИИФС (рис. 4.4.–4.6). Особое значение имеет выявленная топографическая особенность фиброзных изменений – преимущественное избыточное отложение коллагена в эндомизии, непосредственно окружающем отдельные кардиомиоциты, что приводит к их механической иммобилизации. Отмечается нарушение баланса между синтезом и деградацией коллагеновых волокон с преобладанием процессов фиброгенеза (рис.4.7).

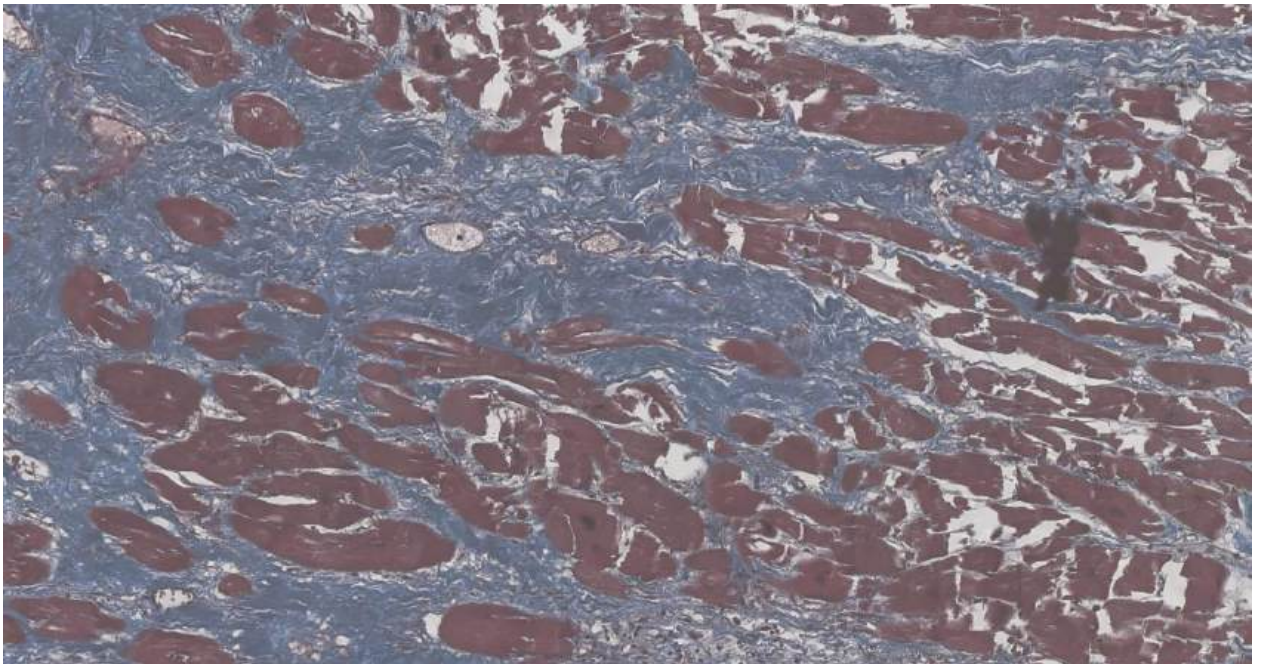


Рисунок 4.4. Гистологический препарат миокарда. Диффузный интерстициальный фиброз с иммобилизацией кардиомиоцитов (окраска по Массону, увеличение x400).

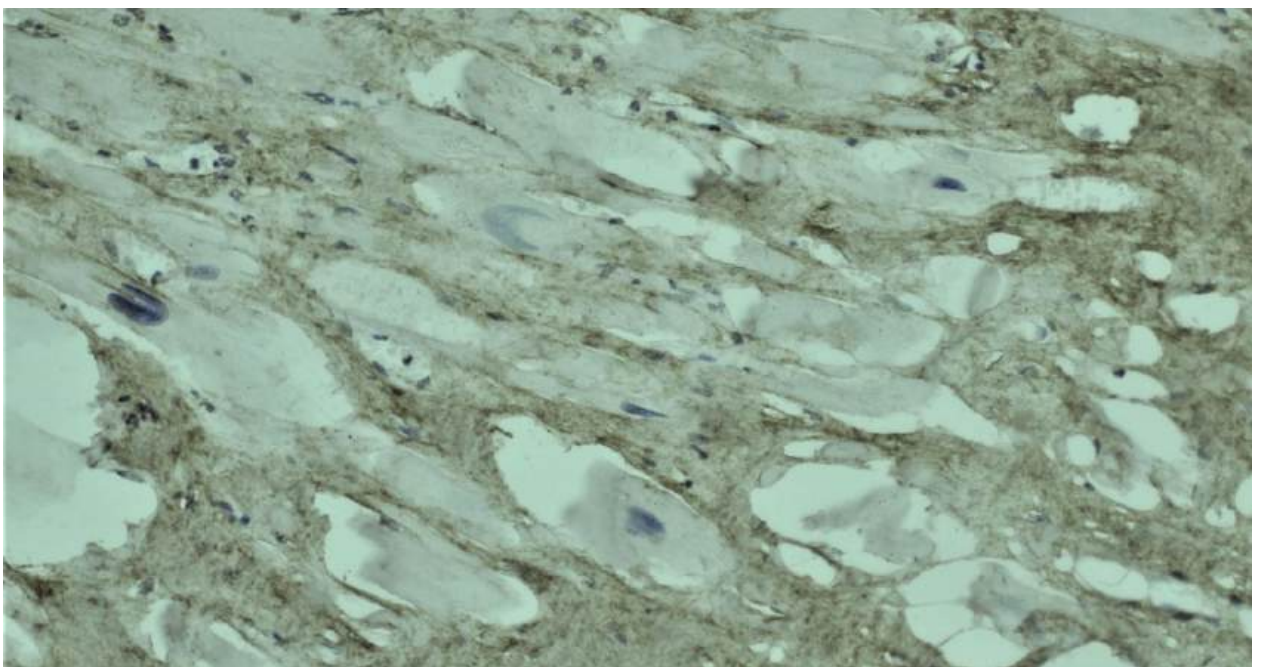


Рисунок 4.5. Гистологический препарат миокарда. Диффузный интерстициальный фиброз с иммобилизацией кардиомиоцитов (окраска по Ван Гизону, увеличение x400).



Рисунок 4.6. Гистологический препарат миокарда. Диффузный интерстициальный фиброз с иммобилизацией кардиомиоцитов (окраска по Ван Гизону, увеличение $\times 600$).

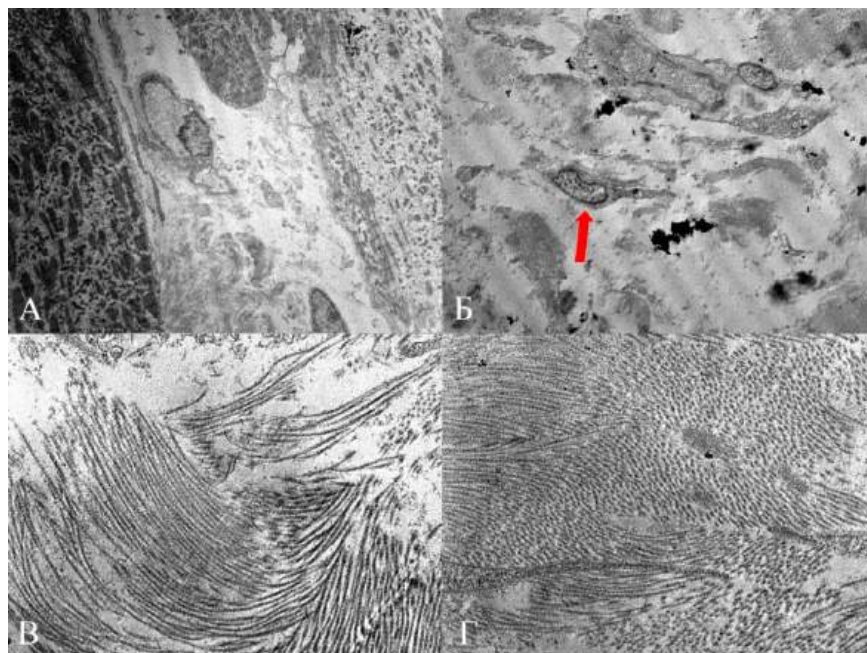


Рисунок 4.7. Электронная микроскопическая характеристика внеклеточного матрикса. А - Электронно-микроскопическое изображение кардиомиоцита и окружающего его внеклеточного матрикса. Б – фибробласт в межклеточном пространстве (указан стрелкой). В,Г - микрофотографии отложения нитей коллагена при интерстициальном фиброзе.

Для оценки структурных компонентов соединительной ткани, в зонах интерстициального фиброза было выполнено иммуногистохимическое исследование с использованием антител к коллагенам I и III типов. Изучены уровни их экспрессии, среднее число коллагеновых волокон в 1 мм² площади, а также их пространственное распределение и принципы структурирования.

При анализе пространственного распределения коллагеновых волокон разных типов, было установлено, что перикардиомиоцитарный каркас в группе пациентов с ИИФС был представлен преимущественно волокнами коллагена I типа, структурированными в виде сеток и пересекающихся пучков, образующих «оплетение» вокруг отдельных кардиомиоцитов. Описанный каркас также включал многочисленные пучки волокон коллагена III типа, расположенные преимущественно хаотично без четко различимых пространственных структур. Во II группе пучки волокон коллагена I и III типов были тоньше, располагались намного реже, преимущественно линейно, разделяя группы кардиомиоцитов, а не отдельные клетки. При этом пучки коллагеновых волокон были организованы и структурированы.

Установлено, что среднее число волокон коллагена I типа в 1 мм² миокарда составило в I группе – 5671 ± 985 , тогда как во II группе оно оказалось статистически значимо ниже и составило 1595 ± 789 ($p < 0,001$). Сходные результаты были получены в отношении пучков волокон коллагена III типа, среднее число которых в 1 мм² миокарда в группе исследования – 4121 ± 1021 , а во II группе – 1386 ± 871 ($p < 0,001$).

Патофизиологические последствия таких изменений у пациентов с ИИФС проявляются в нескольких аспектах: во-первых, механическое сдавление кардиомиоцитов приводит к нарушению их сократительной функции; во-вторых, создаются барьеры для нормального электрофизиологического сопряжения между клетками; в-третьих, ухудшается диффузия кислорода и метаболитов, что способствует развитию локальной гипоксии [84, 177]. Важно отметить, что выявленные изменения

носят диффузный характер, что отличает данный патологический процесс от очагового постинфарктного фиброза и объясняет развитие прогрессирующей диастолической дисфункции у таких пациентов.

Следующим этапом с помощью иммуногистохимического исследования оценивали экспрессию различных маркеров фиброза в исследуемых группах пациентов.

Установлено, что у больных с ИИФС экспрессия матриксных металлопротеиназ (ММП-2 и ММП-9) в миокарде определяется в цитоплазме кардиомиоцитов, эндотелиоцитов и фибробластов интерстициальной ткани. Среднее количество ММП-2 (кардиомиоцитов и фибробластов) у пациентов с ИИФС составило: 12710 ± 5190 в 1 мм^2 во II группе – 9804 ± 7233 в 1 мм^2 . Среднее количество ММП-9 (кардиомиоцитов и фибробластов) – 14691 ± 5256 в 1 мм^2 во II группе – 7116 ± 2831 в 1 мм^2 ($p=0,0001$). Их содержание начинает повышаться в первую очередь за счет появления в цитоплазме местных фиброгистиоцитов и мигрирующих из сосудов клеточных элементов крови. Это свидетельствует о запущенном механизме необратимых изменений в данном участке миокарда, его структурной перестройке при ИИФС.

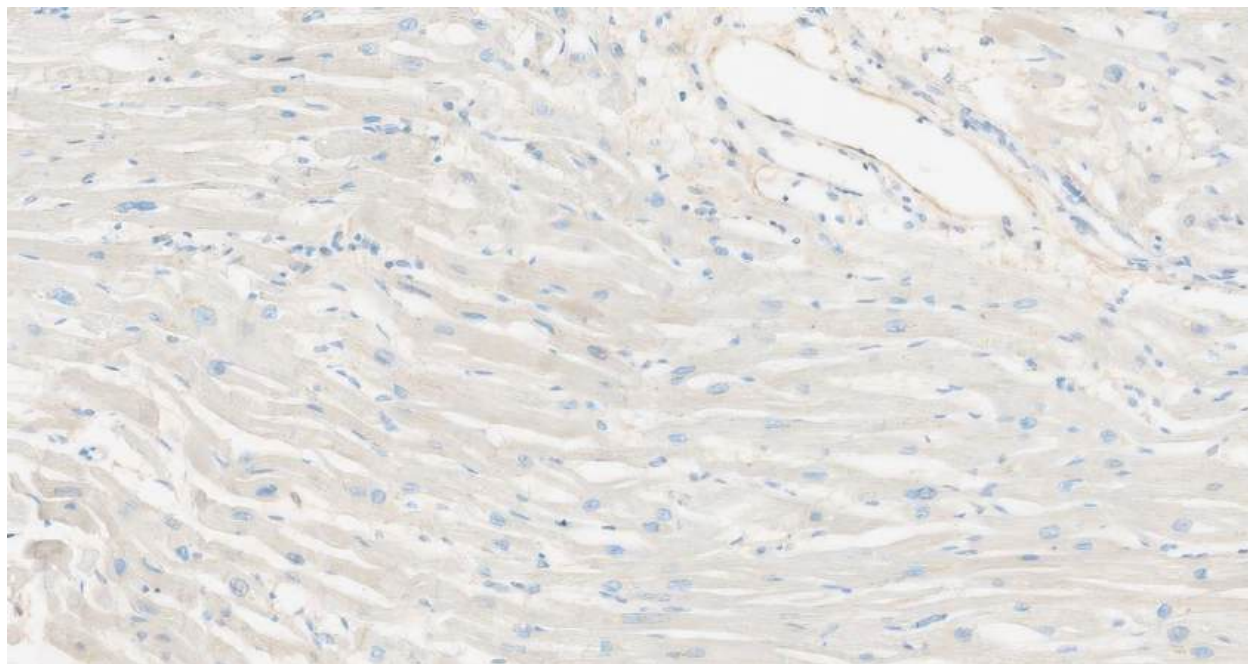


Рисунок 4.8. Экспрессия ММП-2 (иммуногистохимическое исследование, увеличение $\times 200$).

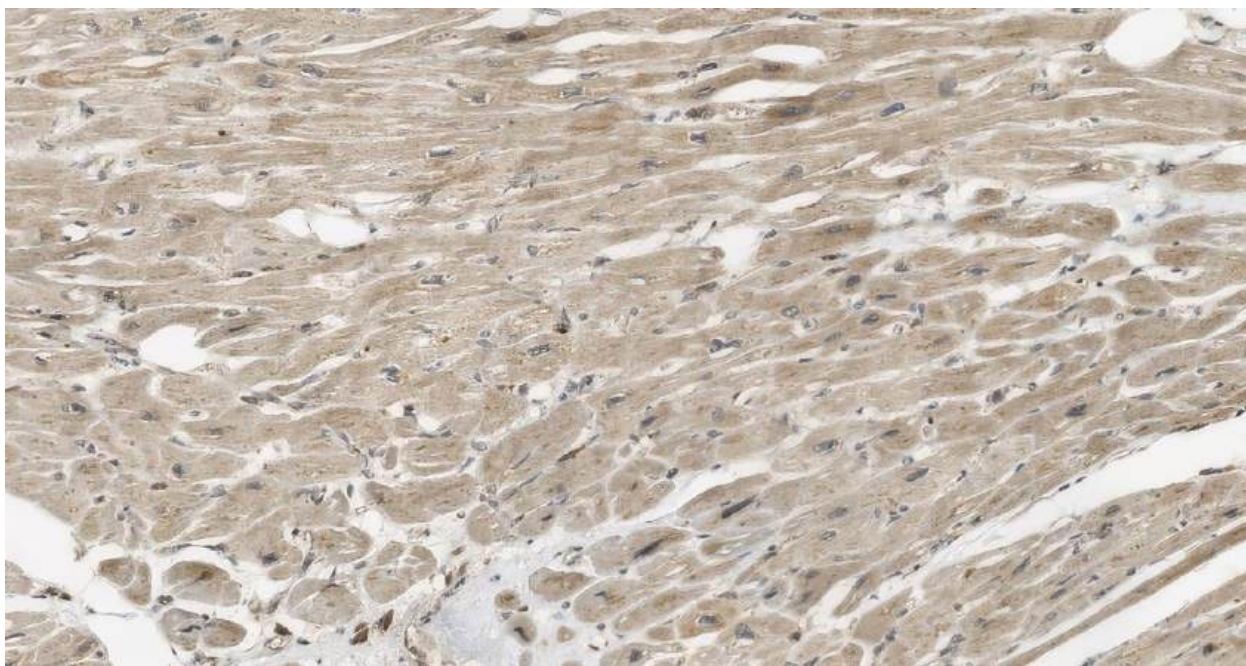


Рисунок 4.9. Экспрессия ММП-9 (иммуногистохимическое исследование, увеличение $\times 200$).

В отличие от II группы у пациентов с ИИФС в перимизии и эндомизии иммуногистохимическим методом была обнаружена экспрессия гликопротеина Тенасцина-С, которая коррелировала с наличием воспаления в этих зонах. Интенсивная его экспрессия наблюдалась в местах с обильной инфильтрацией воспалительных клеток, но не в сформированной «зрелой» фиброзной ткани. Отношение площади участка экспрессии тенасцина-С ко всему участку миокарда варьировало от 0,017% до 12,75%, в среднем составляя $5,2\% \pm 1,5\%$. Экспрессия тенасцина-С наблюдалась вокруг кардиомиоцитов, окруженных еще окончательно не сформированными соединительнотканскими волокнами с инфильтрацией воспалительных клеток. Тенасцин-С может быть надежным биомаркером острого повреждения миокарда, начального периода развития ИИФС или его прогрессирования.

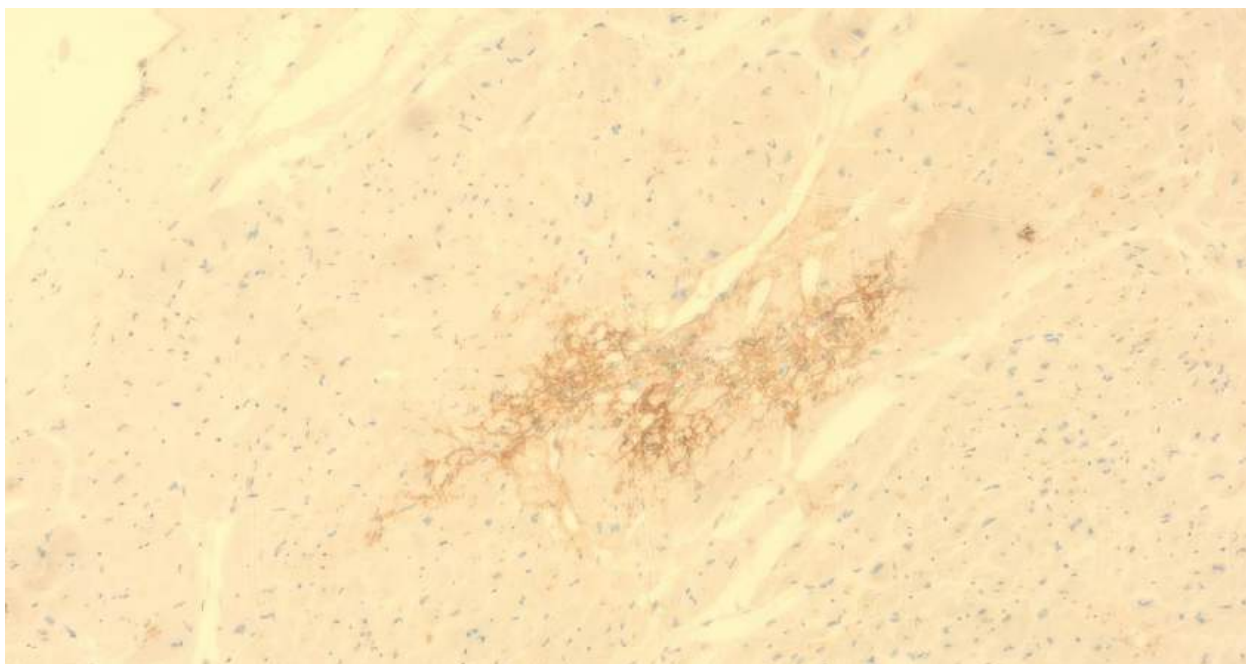


Рисунок 4.10. Иммуногистохимическое исследование, увеличение $\times 100$). Иммуногистохимическое исследование, увеличение $\times 100$). Иммуногистохимическое исследование, увеличение $\times 100$).

У пациентов с ИИФС отмечалась выраженная экспрессия антиапоптотического белка Bcl-2, который является важным эффектором устойчивости фибробластов сердца к митохондриально-зависимому апоптозу, и указывают на вероятный механизм повышения их выживаемости в условиях гипоксии. Этот белок обнаруживался в цитоплазме как кардиомиоцитов, так и фибробластов в миокарде, прилежащих к зонам фиброза или вовлеченных в процесс. Отношение площади участка экспрессии Bcl-2 ко всему участку миокарда у пациентов с ИИФС варьировало от 12% до 20%, в среднем составляя $14 \pm 5\%$. Во II группе – от 0,004 до 3,5% ($p < 0,001$).

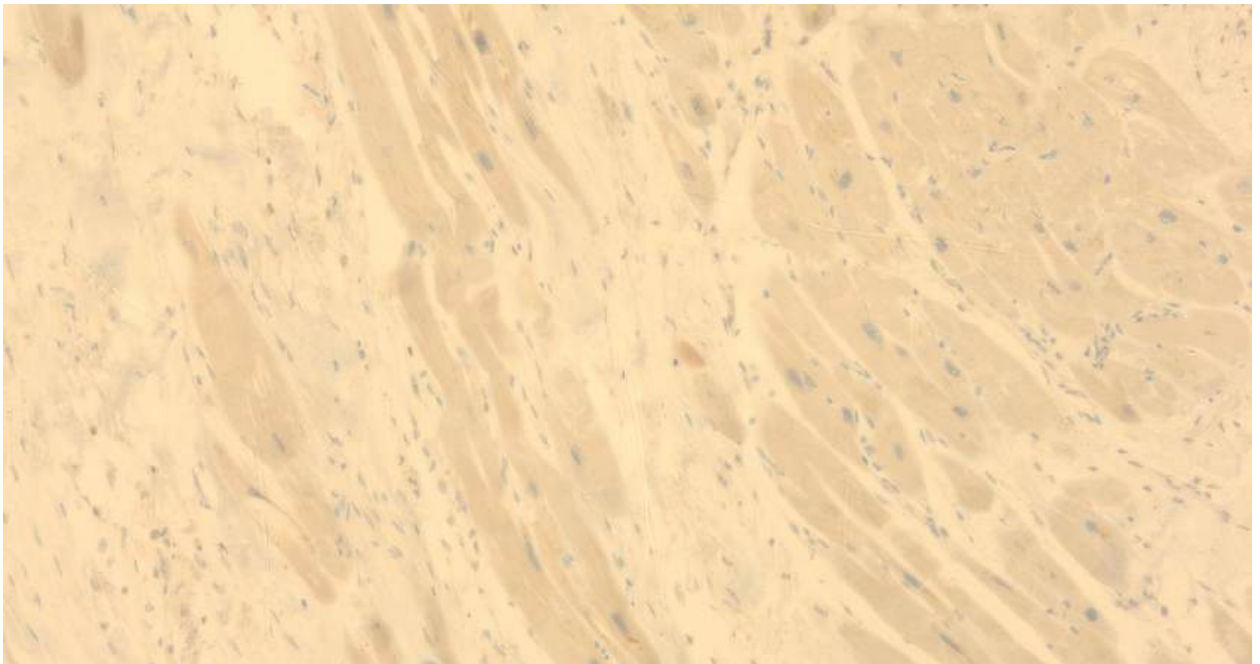


Рисунок 4.11. Иммуногистохимическое исследование, выявляющее экспрессию BCL-2 (иммуногистохимическое исследование, увеличение $\times 200$).

Экспрессия коннексина-43 у пациентов с ИИФС определялась в меньшем количестве (24724 ± 14764 в 1 мм^2), в отличие от II группы (38228 ± 13548 в 1 мм^2) ($p=0,02$). Нарушение трофики при ИИФС приводила к его «латерализации», тогда как у пациентов II группы коннексин-43 выявлялся преимущественно в зоне вставочных дисков кардиомиоцитов, где он поддерживал продольное и поперечное распространение потенциала действия, опосредовал скоординированную сократительную активность.

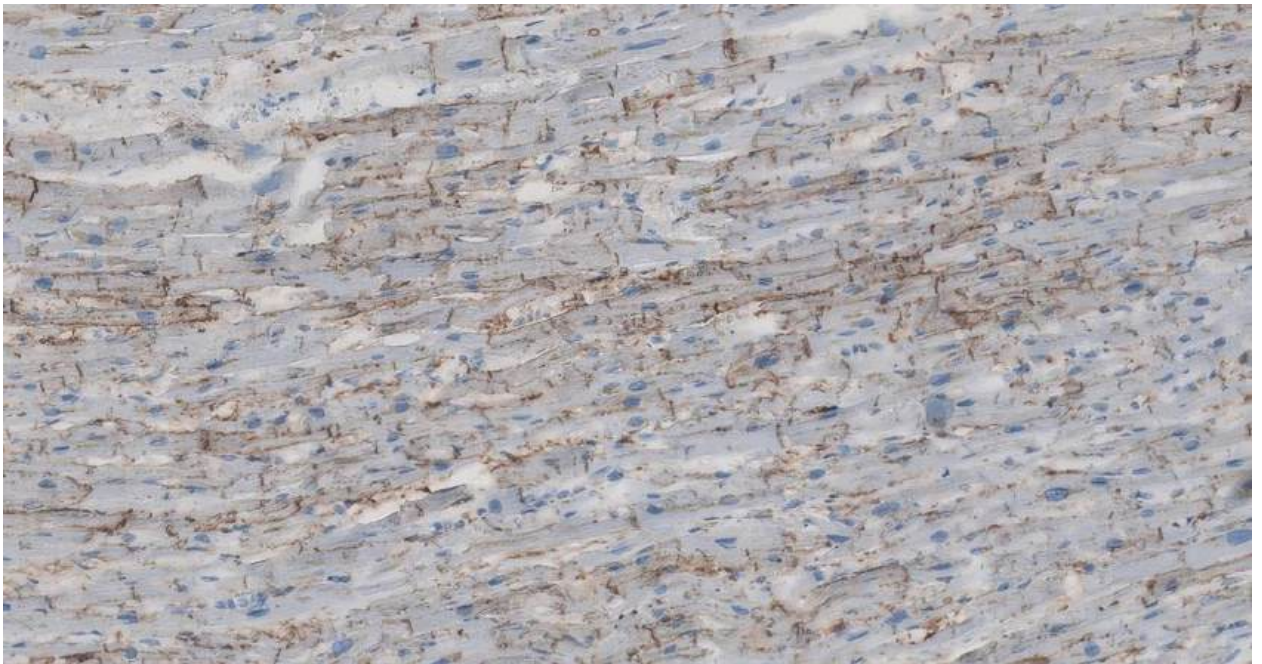


Рисунок 4.12. Экспрессия коннексина-43 (иммуногистохимическое исследование, увеличение $\times 200$). Отмечается «латерализация» коннексина-43.

В группе пациентов с ИИФС отмечено значимое повышение экспрессии фибронектина миофибробластами и фибробластами (3354 ± 719 в 1 мм^2) по сравнению со второй группой, где она была слабо выражена (1635 ± 557 в 1 мм^2), $p < 0,001$.

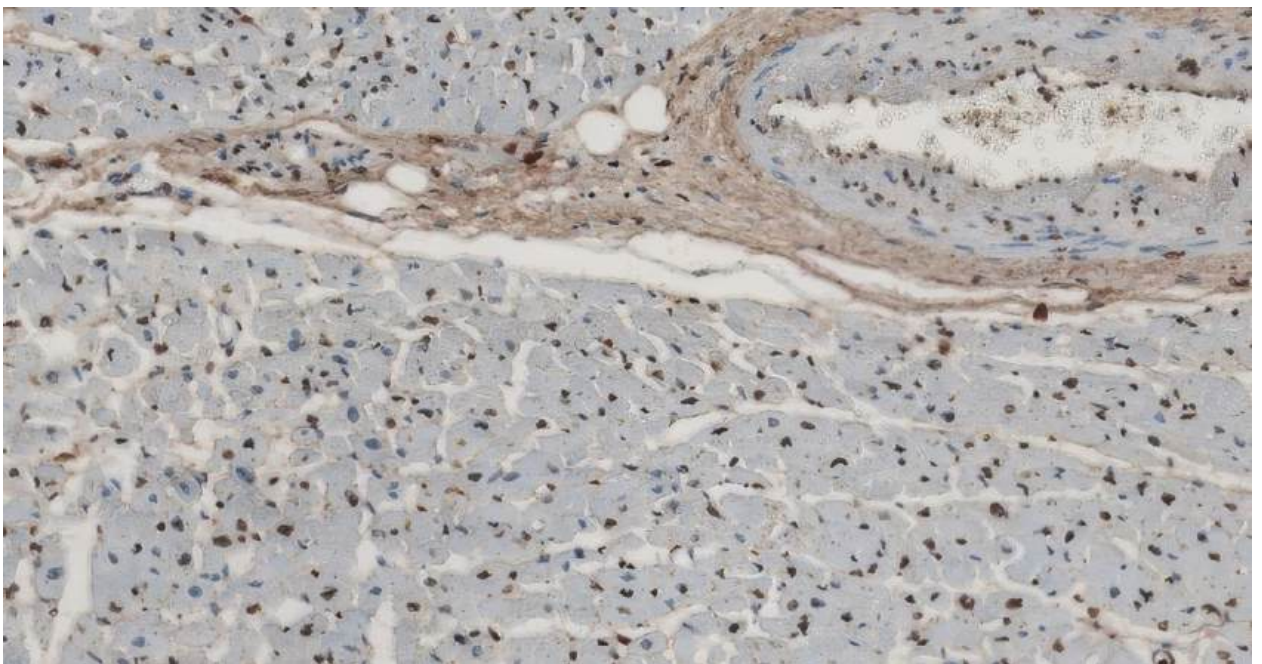


Рисунок 4.13. Экспрессия фибронектина (иммуногистохимическое исследование, увеличение $\times 200$).

Экспрессия TGF- β выявлена в цитоплазме кардиомиоцитов, фибробластов и миофибробластов (для оценки количества позитивных клеток выбраны фибробласты и миофибробласты): в группе пациентов с ИИФС отмечалось 4837 ± 1161 в 1 мм^2 , во II группе – 2646 ± 1682 в 1 мм^2 ($p=0,001$).

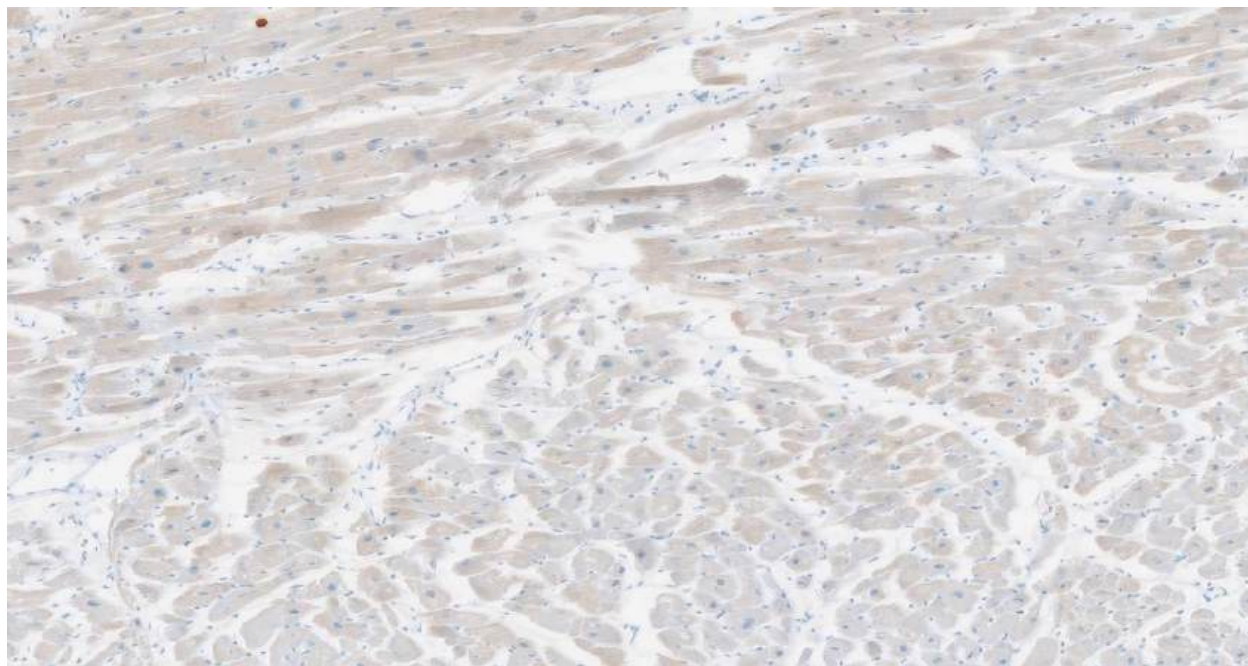


Рисунок 4.14. Экспрессия TGF- β (иммуногистохимическое исследование, увеличение $\times 200$).

При развитии ИИФС наблюдается комплексное нарушение регуляции клеточных взаимодействий и молекулярных процессов, приводящее к качественному и количественному изменению структуры внеклеточного матрикса. Важную роль в этом процессе играет дисфункция миофибробластов – специализированных клеток, которые в патологических условиях приобретают гиперсинтетический фенотип, характеризующийся избыточной продукцией компонентов внеклеточного матрикса. Параллельно происходит нарушение регуляторной функции резидентных макрофагов, которые переключаются на провоспалительный фенотип, что способствует активации фиброгенных процессов. На молекулярном уровне это сопровождается значительным увеличением экспрессии ключевых

медиаторов, стимулирующих синтез коллагеновых волокон. Особое значение имеет нарушение баланса между различными типами коллагена – отмечается абсолютное и относительное увеличение содержания более жесткого коллагена I типа по сравнению с более эластичным коллагеном III типа, что существенно изменяет механические свойства миокарда. Одновременно происходит дисбаланс в системе протеолиза – увеличения количества матриксных металлопротеиназ, что приводит к нарушению физиологического обмена компонентов матрикса. Морфологически эти изменения проявляются формированием патологических сетевидных структур, состоящих из плотно упакованных, хаотично ориентированных коллагеновых волокон, которые окружают группы кардиомиоцитов, создавая механический барьер для их нормального сокращения и расслабления. Особый интерес представляет роль миофибробластов в модуляции электрической активности кардиомиоцитов, которая осуществляется как через непосредственные межклеточные контакты (щелевые контакты, десмосомы), так и посредством паракринного действия секретируемых факторов [230]. Создаются условия для возникновения электрической нестабильности, способствующей развитию как предсердных, так и желудочковых аритмий [203, 275, 314].

Свободное скольжение пучков кардиомиоцитов между собой сменяется их жестким связыванием и оплетением плотной соединительнотканной оболочкой – нарушается механика сокращений сердца в целом. Грубый фиброз изменяет специфическую конструкцию интрамиокардиальных фасций и препятствует нормальному функциональному движению сердца – спиральной «закрутке», которая имеет большое значение в экономии энергии внешней работы сердца и обеспечивает ламинарный поток крови. При ИИФС повышается нагрузка на миокард и изменяется конфигурация внутрисердечной гемодинамики. Позже с еще более выраженным уплотнением соединительной ткани происходит

«сковывание» кардиомиоцитов до такой степени, что ухудшается систолическая функция правого и левого желудочков.

Важно отметить, что формирующийся фиброзный каркас приводит к формированию локальных зон ишемии вследствие сдавления микроциркуляторного русла и нарушения лимфодренажа и диффузии метаболитов [54].

Развивается ангиопатия в результате сдавления измененной соединительной тканью артерий извне, при этом ухудшается перфузия миокарда, формируется порочный круг ишемического повреждения и прогрессирования фиброза (рис. 4.15). Проявляется весьма специфичный ангиографический симптом «мышинных хвостов» – истончение дистальных сегментов коронарных артерий.

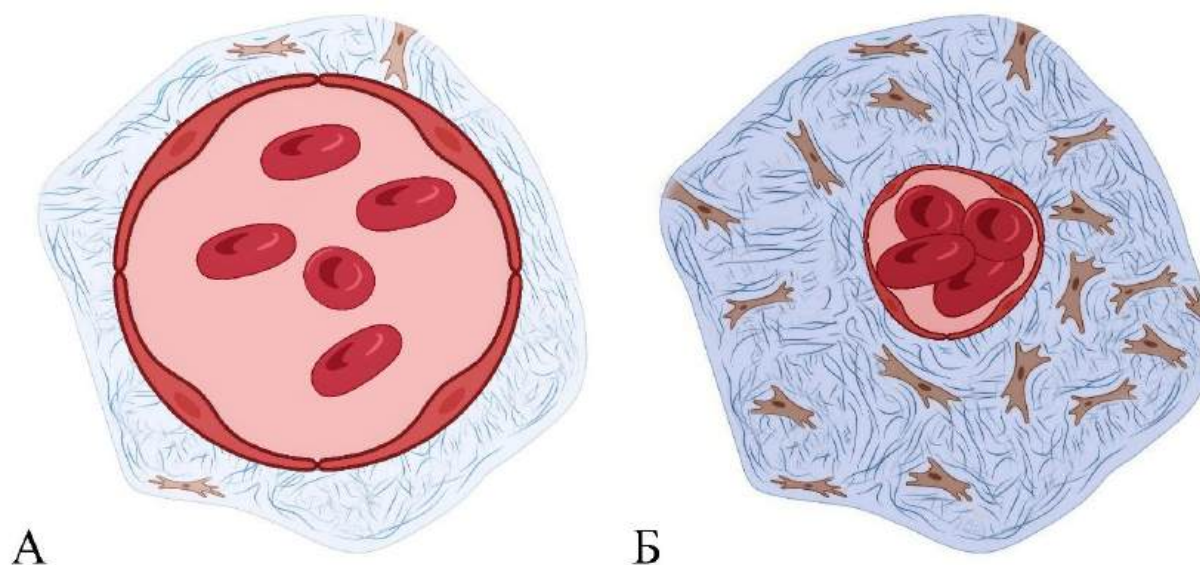


Рисунок 4.15. Схематическое изображение развития экстраваскулярной фиброзной иммобилизации. А – в норме; Б – стадия коронарной ангиопатии.

4.2. Клинико-диагностические возможности определения ИИФС у пациентов с ИБС и диффузным коронарным атеросклерозом

Морфологическое исследование биоптатов миокарда остается «золотым стандартом» диагностики иммобилизирующего интерстициального фиброза, позволяя точно оценить степень и характер фиброзных изменений, включая соотношение коллагенов I и III типов, особенности распределения фиброзной ткани в эндомиоции и перимиоции, выявить специфические маркеры. Однако инвазивность процедуры, риск осложнений (перфорация, кровотечение, аритмии) существенно снижают ее клиническую применимость. В связи с этим актуальной задачей становится разработка комплексного диагностического алгоритма, объединяющего инструментальные и лабораторные методы.

4.2.1. Инструментальная диагностика

Электрокардиография

Как показывает клинический опыт, традиционная электрокардиография в покое малоинформативна в диагностике ИИФС. Тем не менее, наблюдаются косвенные признаки (нарушения ритма, проводимости, неспецифические изменения сегмента ST и зубца T), которые могут свидетельствовать о наличии фиброза сердца, однако это требует сопоставления данных с результатами других методов исследования. У пациентов с ИИФС по сравнению со II группой статистически значимо чаще отмечались нарушения ритма сердца (ОШ: 3,65, 95% ДИ: 1,14-11,75, $p=0,029$); нарушения проводимости (ОШ: 2,79, 95% ДИ: 1,1-7,3, $p=0,034$); неспецифические изменения сегмента ST и зубца T, Q-волны > 30 мс в 2-х отведениях (ОШ: 5,25, 95% ДИ: 1,66-16,61; $p=0,004$) (табл. 4.1). В группе контроля (III группа) нарушений ритма и проводимости сердца, а также ишемических или других неспецифических изменений выявлено не было.

Таблица 4.1. Параметры электрокардиографии

Критерий	I группа (n=35)	II группа (n=40)	ОШ (95% ДИ)	Значения p
Ритм, n (%) Синусовый Фибрилляция предсердий Узловой ритм	23 (65,7) 8 (22,9) 4 (11,4)	35 (87,5) 5 (12,5) 0 (0)	3,65 (1,14- 11,75)	0,029*
Расширение левого предсердия, n (%)	7 (20,0)	5 (12,5)	1,75 (0,52- 6,11)	0,53
Гипертрофия левого желудочка, n (%)	8 (22,8)	5 (12,5)	2,07 (0,64- 7,1)	0,36
Интервал PR более 21 мс, n (%)	6 (17,1)	4 (10)	1,86 (0,48- 7,23)	0,49
Блокада левой ножки пучка Гиса, n (%)	5 (14,3)	3 (7,5)	2,1 (0,45- 9,31)	0,46
Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, n (%)	1 (2,9)	2 (5,0)	0,56 (0,05- 6,44)	1,0
Блокада задней ветви левой ножки пучка Гиса, n (%)	2 (5,7)	1 (2,5)	2,29 (0,2- 26,4)	0,59
Блокада правой ножки пучка Гиса, n (%)	4 (11,4)	1 (2,5)	5,03 (0,54- 47,34)	0,18
Суммарный показатель нарушений проводимости, n (%)	18 (51,4)	11 (27,5)	2,79 (1,1- 7,3)	0,034*
Отклонение электрической оси влево, n (%)	12 (34,3)	14 (35)	0,97 (0,37- 2,51)	1,0
Миокардиальное повреждение без БНПГ, n (%)	1 (2,9)	1 (2,5)	1,15 (0,07- 19,05)	1,0
Неспецифические изменения сегмента ST и зубца Т, Q-волны > 30 мс в 2-х отведениях, n (%)	15 (42,9)	5 (12,5)	5,25 (1,66- 16,61)	0,004*
PR, мс Ме (Q ₁ -Q ₃)	163,5 (147- 176)	157 (147- 197)	-	0,91
QRS, мс Ме (Q ₁ -Q ₃)	110,5 (95- 127)	108 (95-130)	-	0,87
QT, мс Ме (Q ₁ -Q ₃)	424,5 (393- 458)	427 (412- 437)	-	0,74
QTc, мс Ме (Q ₁ -Q ₃)	451 (433- 484)	442,5 (421- 460)	-	0,233
Амплитуда QRS				
Сумма всех 12-отведений, мм Ме (Q ₁ - Q ₃)	127,5 (107- 156)	125,5 (113- 146)	-	0,67
Сумма V1-V6, мм Ме (Q ₁ -Q ₃)	90,5 (65- 112)	80,5 (70-92)	-	0,39
I-III, мм Ме (Q ₁ -Q ₃)	21,5 (17-27)	24 (22-28)	-	0,14
AVF,AVL, мм Ме (Q ₁ -Q ₃)	13 (10-17)	14,5 (12-17)	-	0,33
AVR, мм Ме (Q ₁ -Q ₃)	5,5 (4-9)	7 (7-8)	-	0,36

Эхокардиография

Для количественной оценки кинетики сердца при эхокардиографии использовалась оценка деформации миокарда с помощью «спекл-трекинга» (speckle-tracking), основанная на компьютерном отслеживании естественных акустических маркеров (спекл-структур), что позволяет количественно оценивать продольную, циркулярную и радиальную деформацию миокарда с высокой пространственной разрешающей способностью. Технология, не зависящая от угла сканирования и доплеровских ограничений, обеспечивает расчет таких параметров как глобальная продольная деформация (GLS), глобальная циркулярная деформация (GCS), скручивание ЛЖ (twist), выраженность скручивания ЛЖ (torsion), демонстрируя более высокую чувствительность в выявлении ранних нарушений сократимости по сравнению с визуальной оценкой кинетики.

Грубый фиброз изменяет специфическую структуру интрамиокардиальных фасций и препятствует нормальному функциональному движению сердца – спиральной «закрутке», которая имеет большое значение в экономии энергии внешней работы сердца и обеспечивает ламинарный поток крови. При ИИФС повышается нагрузка на миокард и изменяется конфигурация внутрисердечной гемодинамики, по данным эхокардиографии с использованием «спекл-трекинга» в исследуемых группах пациентов отмечены статистически значимые различия в показателях глобальной продольной деформации ($-10,0 [-13;-7]\%$ (I группа) - $7 [-9;-4]\%$ (II группа), $p=0,03$) выраженности систолического поворота: $0,8 [0,5;0,9]$ градус/см (I группа) $1,1 [0,7;1,5]$ градус/см (II группа), $p=0,007$ (табл. 4.2).

Преимущества эхокардиографии у пациентов с ИИФС включают простоту, доступность и неинвазивность, а также возможность отслеживания функционального ответа миокарда на повышение дозы инотропной терапии (с целью оценки жизнеспособности миокарда). Ограничения метода включают субъективность интерпретации, снижение акустического окна у

пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких и аномалии грудной клетки.

В некоторых случаях отмечаются изменения акустических свойств миокарда при активной форме ИИФС – прогрессирования интерстициального миокардита, клеточной инфильтрации в области свободной стенки левого желудочка.

Таблица 4.2. Показатели эхокардиографии в исследуемых группах

Показатель	I группа (n=35)	II группа (n=40)	Значения p
Конечно-диастолический объем ЛЖ, Me[Q ₁ ;Q ₃], мл	145 [131;155]	138 [135;149]	0,82
Конечно-систолический объем ЛЖ, Me[Q ₁ ;Q ₃], мл	65 [42;74]	64 [41;73]	0,675
ФВ ЛЖ, Me[Q ₁ ;Q ₃], %	44 [32;47]	44 [33;49]	0,74
Глобальная продольная деформация (global longitudinal strain – GLS), Me[Q ₁ ;Q ₃], %	-10,0 [-13;-7]	-7 [-9;-4]	0,03*
Глобальная циркулярная деформация (global circular deformation GCS), Me[Q ₁ ;Q ₃], %	-10 [-14;-5]	-9 [-15;-4]	0,80
Ротация, скручивание ЛЖ (twist), Me[Q ₁ ;Q ₃], градусы	3,7 [1,1;5,8]	4 [2,0;7,0]	0,35
Выраженность скручивания ЛЖ (torsion), Me[Q ₁ ;Q ₃], градусы/см	0,7 [0,5;0,9]	1,1 [0,7;1,6]	0,005*

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография

Метод синхро-ОФЭКТ у пациентов с ИБС и ИИФС позволяет оценить перфузию ЛЖ за счет визуализации распределения радиофармпрепарата (РФП). Участки с накоплением РФП менее 70% от нормы свидетельствуют о гипоперфузии, тогда как зоны с захватом ниже 30% отражают необратимый фиброз. Сопоставление перфузионных данных с показателями систолического утолщения сегментов миокарда ЛЖ помогает дифференцировать гибернированный миокард (умеренное снижение утолщения при гипоперфузии – «несоответствие») от нежизнеспособного (выраженное снижение утолщения – «соответствие»).

При этом у пациентов с ИИФС статистически значимо чаще отмечались диффузные нарушения перфузии (ОШ 15,27 95% ДИ 4,7-49,5,

$p < 0.001$), чаще определялся гибернированный миокард (ОШ 5,1 95% ДИ 1,88-13,7, $p < 0.001$) (табл. 4.3).

Все структурные и функциональные изменения миокарда при ИИФС у пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла обусловлены наличием как фиброзных зон, так и жизнеспособного, но ишемизированного миокарда, находящегося в состоянии станнинга или гибернации. При этом гибернация может быть вызвана иммобилизацией кардиомиоцитов, что важно учитывать при диагностике. В таких случаях изменяется «привычная» клеточная архитектоника, ухудшается сократительная функция, и прогрессирует сердечная недостаточность.

Таблица 4.3. Показатели сцинтиграфии миокарда в исследуемых группах

Показатель	I группа (n=35)	II группа (n=40)	Значения p
Summed Rest Score (SRS), Me[Q ₁ ;Q ₃], баллы	19 [10;24]	15 [8;21]	0,54
Summed Thickening Score (STS), Me[Q ₁ ;Q ₃], баллы	20 [11;27]	18 [9;25]	0,77
Диффузные нарушения перфузии, n (%)	24 (68,6)	5 (12,5)	0,0001*
Наличие гибернированного миокарда, n (%)	22 (62,9)	10 (25,0)	0,0009*

Магнитно-резонансная томография

MPT сердца с контрастированием является наиболее точным методом визуализации интерстициального фиброза за счет высокого пространственного разрешения и возможности определения трансмуральности соединительнотканых изменений, определяемых в виде интенсивного отсроченного накопления контрастного препарата в пораженной зоне миокарда за счет увеличенного межклеточного пространства. При этом миокард быстро вымывает контрастный препарат, оставаясь менее интенсивным, чем фиброзные зоны, в отсроченную фазу образует четкую границу с рубцовой тканью [78].

По данным MPT, при T1-картировании в I группе отмечалось статистически значимо большее удлинение времени «нативного» T1: 1130,0 [1050;1190] мс, по сравнению со II группой – 950,0 [912;997] мс, при

$p < 0,0001$, а также увеличение объема межклеточного пространства (ECV): 41,0 [33;52]% (I группа), 24,0 [21;29]% (II группа) при $p < 0,0001$ (рис.4.16).

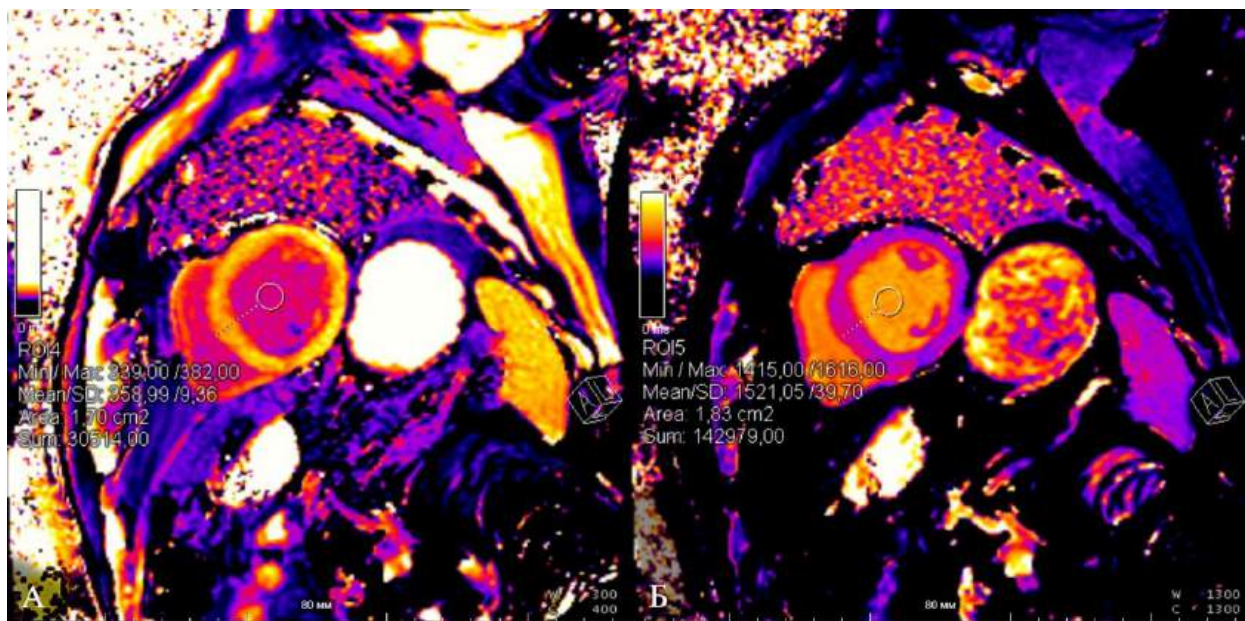


Рисунок 4.16. МРТ-изображения по короткой оси сердца с T1-картированием у пациента К., 58 лет с ИИФС. Карты T1 до (А) и после (Б) контрастирования. У пациента наблюдается усиление диффузного фиброза, о чем свидетельствуют высокие значения ECV (34,36%).

Гипокинетичный миокард в состоянии покоя может находиться в гибернации на фоне иммобилизации кардиомиоцитов интерстициальным фиброзом. При определении гибернированного миокарда с помощью МРТ – чувствительность составляет 80%, а специфичность 62%. При дополнительном выполнении стресс-теста с добутамином специфичность увеличивается до 72% (при этом чувствительность остается прежней) [123, 259]. МРТ с контрастированием лучше всего определяет интерстициальный фиброз сердца, однако существенными недостатками являются его высокая стоимость, низкая распространенность, невозможность использования у пациентов с металлическими имплантированными устройствами, кардиостимуляторами.

По клиническим, морфологическим и инструментальным данным выявлено пять стадий ИИФС [62]:

I – латентная бессимптомная стадия (начальные изменения в соединительной ткани – выявление маркеров фиброза), диагноз ставится только на основе биопсии, по данным МРТ эта степень ИФС не визуализируется (объем внеклеточного пространства (ECV) менее 25%);

II – стадия минимальных клинических проявлений – умеренный фиброз с повышенным содержанием коллагена I и III типа (по данным биопсии); удлинение времени «нативного» T1, увеличение внеклеточного объема (ECV) 25-30% (по данным МРТ).

III – стадия диастолической дисфункции (выраженный межуточный фиброз со значительным преобладанием коллагена I типа). Увеличение внеклеточного объема (ECV) 30-35% (по данным МРТ).

IV – стадия систолической и диастолической дисфункции (выраженный интерстициальный фиброз). Увеличение внеклеточного объема (ECV) 35-40% (по данным МРТ).

V – стадия коронарной ангиопатии (крайне выраженный межуточный фиброз с наружной компрессией периферических коронарных артерий (по данным гистологического исследования) и/или увеличение внеклеточного объема (ECV) более 40% (по данным МРТ).

4.2.2. Экстравазальная компрессия дистальных отделов коронарных артерий при иммобилизирующем интерстициальном фиброзе сердца – ангиографический симптомокомплекс Шевченко-Брэдо

Стойкое нарушение кровообращения на микроциркуляторном уровне отражает наличие экстравазальной иммобилизации интерстициальным фиброзом. При анализе коронарографий у пациентов с ИИФС отмечено проявление специфического ангиографического **симптомокомплекса Шевченко-Брэдо [43]:**

1. Истончение конечных ветвей коронарных артерий, приобретающих вид «мышинных хвостов».

2. Увеличение продолжительности пассажа контраста по коронарным артериям.

3. Позднее контрастирование венечного синуса и его притоков:

а) позднее контрастирование;

б) позднее и слабое контрастирование;

в) отсутствие контрастирования в результате увеличенной длительности пассажа и снижения концентрации контрастного препарата.

Методика ангиографического анализа

Истончение конечных ветвей коронарных артерий, приобретающих вид «мышинных хвостов», ангиографически определялось как уменьшение диаметра дистальных сегментов венечных артерий менее 1,5 мм.

Для объективной ангиографической оценки показателя коронарного кровотока (увеличение продолжительности пассажа контраста по коронарным артериям и позднего заполнения венозного синуса) оценивалось общее количество кадров, необходимых для контрастирования венечного синуса. Первым кадром считался тот, на котором контраст попадал в устье артерии. Последним – тот, на котором контраст доходил до венечного синуса, при этом полное затемнение не требовалось. Для точного определения временных параметров применялся метод обратного покадрового анализа путем определения первоначального затемнения синуса, а затем покадрового прокручивания в обратном направлении до тех пор, пока контрастирование не исчезнет. После исчезновения контраста продвигались на один кадр вперед, чтобы определить кадр, на котором контраст появляется впервые. Оптимальные проекции для оценки: для левой коронарной артерии – правая косая с каудальным и краниальным наклонами и левая косая с краниальным наклоном; для правой коронарной артерии – правая косая с

каудальным наклоном и левая косая. Данные изменения отражают микроциркуляторную дисфункцию, обусловленную периваскулярным фиброзом и компрессией терминальных артериол, что имеет важное диагностическое и прогностическое значение при ИИФС.

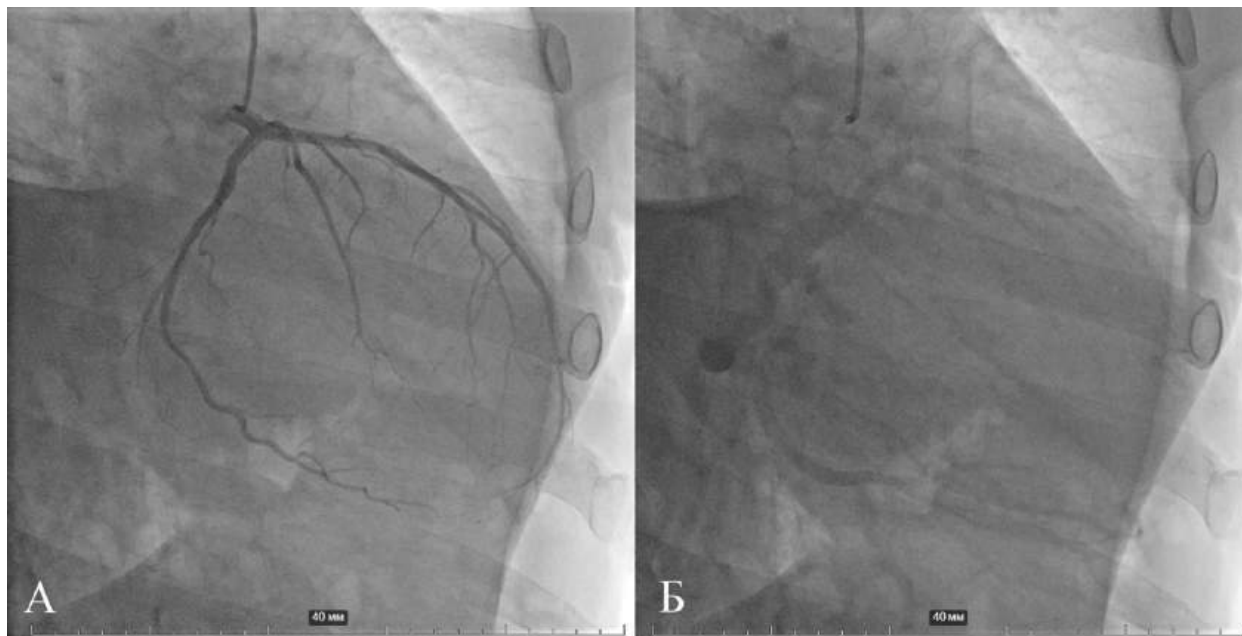


Рисунок 4.17. *А – пассаж контрастного вещества по коронарным артериям; Б – заполнение коронарного синуса.*

В I группе больных статистически значимо чаще выявлялся ангиографический **симптомокомплекс Шевченко-Брэдо**, чем во II группе: 65,7% (n=23) против 22,5% (n=9) наблюдений ОШ 6,6 (95% ДИ 2,38-18,28) ($p=0,0002$). В III группе не зарегистрирован изучаемый симптомокомплекс. Отмечалось увеличение времени выявления венозной фазы – замедление появления контрастного вещества в коронарном синусе (в исследуемой группе после введение 400 мкг нитроглицерина интракоронарно продолжительность пассажа контрастного вещества от ствола левой венечной артерии до коронарного синуса – 6,1 [4,5; 6,7] секунд (92 [67; 101] кадров), во II группе – 4,9 [3,8; 5,4] секунд (74 [57; 81] кадров) (попарное сравнение с поправкой Бонферрони $p<0,001$), в III группе – 4,2 [3,1; 5,0] секунд (63 [47; 75] кадров) (попарное сравнение с поправкой Бонферрони: $p_{I-III}<0,001$; $p_{II-III}=0,22$) при скорости 15 кадров в секунду и ЧСС пациентов 70-80 в минуту.

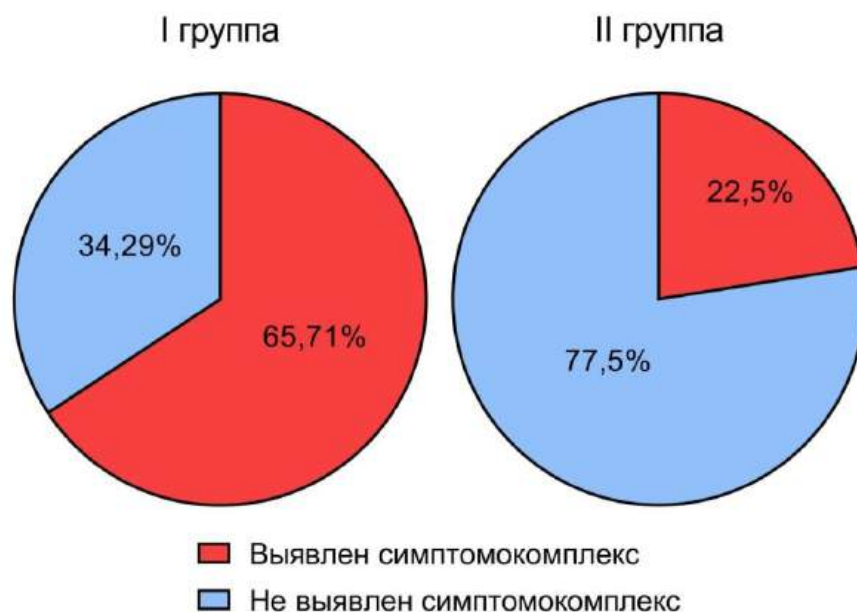


Рисунок 4.18. Круговые диаграммы, отражающие частоту выявления ангиографического симптомокомплекса Шевченко-Брэдо в I и II группах.

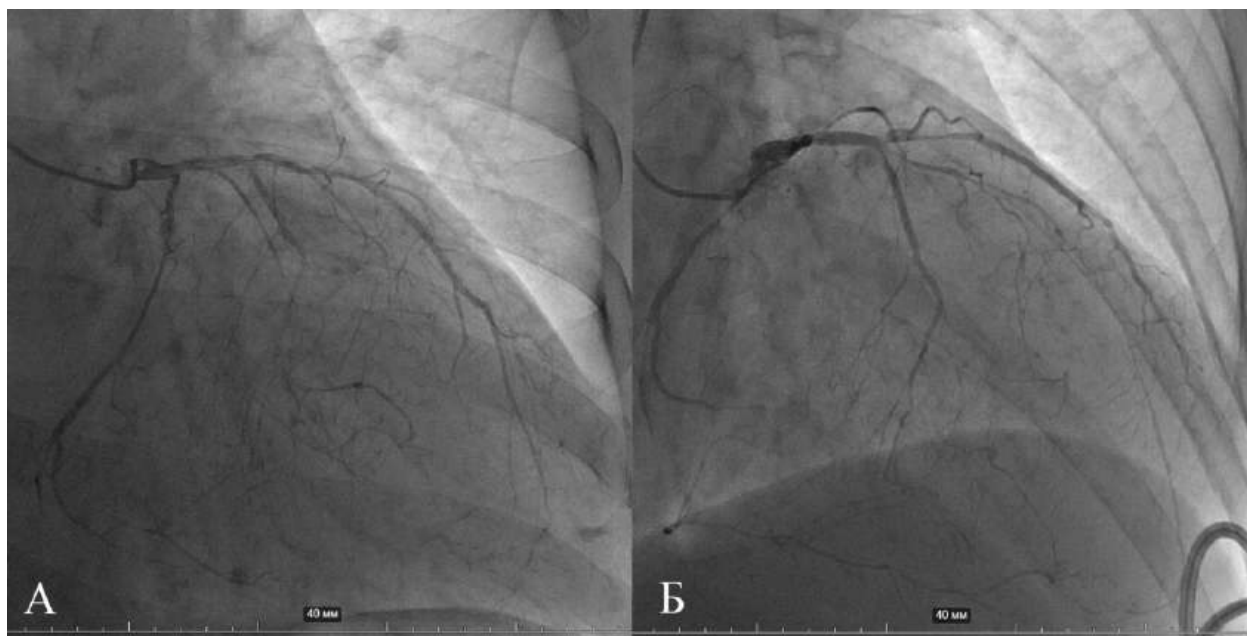


Рисунок 4.19. Коронарография пациента Ч., 59 лет с ИБС и ИИФС. Отмечается ангиографический признак истончения дистальных сегментов артерий, замедление пассажа контраста по артериям, слабое контрастирование венозного синуса, что объясняется диффузной экстравазкулярной фиброзной компрессии дистальных отделов коронарных артерий.

При сопоставлении ангиографических данных с результатами гистологического исследования выявлена патогенетическая взаимосвязь между симптомокомплексом Шевченко-Брэдо и морфологическими изменениями при ИИФС. Гистологическое исследование демонстрирует, что характерное ангиографическое проявление в виде истончения дистальных артерий («мышинные хвосты») и замедления коронарного кровотока обусловлено экстравазальным сдавлением сосудов прогрессирующим интерстициальным фиброзным процессом. Морфометрический анализ выявил значительное увеличение относительной площади коллагеновых волокон I и III типов в периваскулярных пространствах ($12,4 \pm 3,7\%$ (I группа) и $5,1 \pm 3,5\%$ (II группа), $p=0,0001$), создающих механическую компрессию терминальных ветвей коронарных артерий. Отмечается нарушение структурной организации периваскулярного матрикса с формированием плотных фиброзных муфт вокруг сосудов (рис. 4.20).

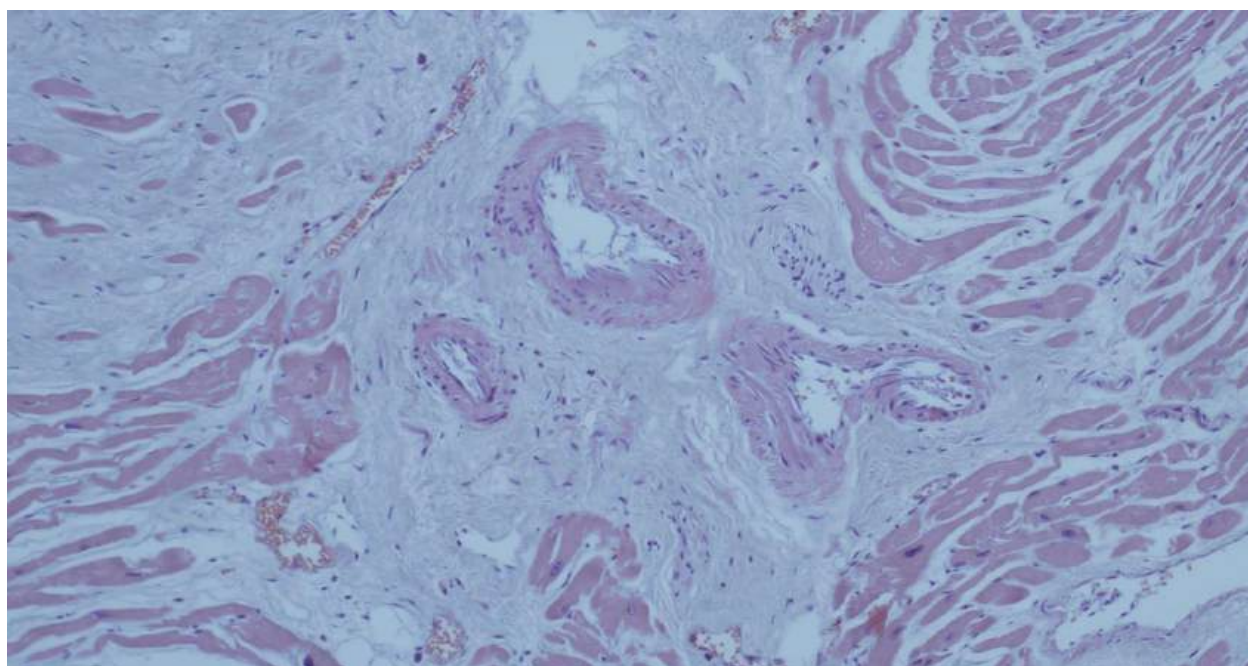


Рисунок 4.20. Гистологическое исследование биоптата миокарда ЛЖ пациента с выявленным симптомокомплексом Шевченко-Брэдо. Экстравазальная компрессия коронарных артериол (окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$).

Эти изменения объясняют не только ангиографические феномены, но и клинически значимые нарушения микроциркуляции у данной категории пациентов, сохраняющиеся даже после успешной реваскуляризации миокарда. Полученные данные подчеркивают, что симптомокомплекс Шевченко-Брэдо представляет собой не просто ангиографический признак замедления кровотока на микроциркуляторном уровне, а является морфофункциональным маркером диффузного интерстициального фиброза сердца, что имеет значение для стратификации риска, выбора хирургической и терапевтической тактики.

Определение симптомокомплекса Шевченко-Брэдо у 22,5% (n=9) больных ИБС без выявленного ИИФС (II группа) объясняется диффузным атеросклеротическим поражением артерий, очаговыми фиброзными изменениями в результате перенесенного ранее ИМ и, соответственно, нарушениями микроциркуляции, что подтверждает необходимость комплексной диагностики.

4.2.3. Лабораторные маркеры фиброза у пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла

Проведенный анализ лабораторных маркеров фиброза выявил значимые различия между группами пациентов. Уровень матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) у пациентов с ИИФС был статистически значимо выше, чем во II и в группе контроля: 2113,05 [1356,38-2356,47] пг/мл (I группа), 1532,82 [753,51-1864,92] пг/мл (II группа), 471,52 [206,23-672,32] пг/мл (контрольная группа) ($p < 0,001$) (попарное сравнение с поправкой Бонферрони: $p_{I-II} = 0,009$; $p_{I-III} < 0,001$; $p_{II-III} = 0,009$), что отражает активацию процессов ремоделирования внеклеточного матрикса (рис. 4.21).

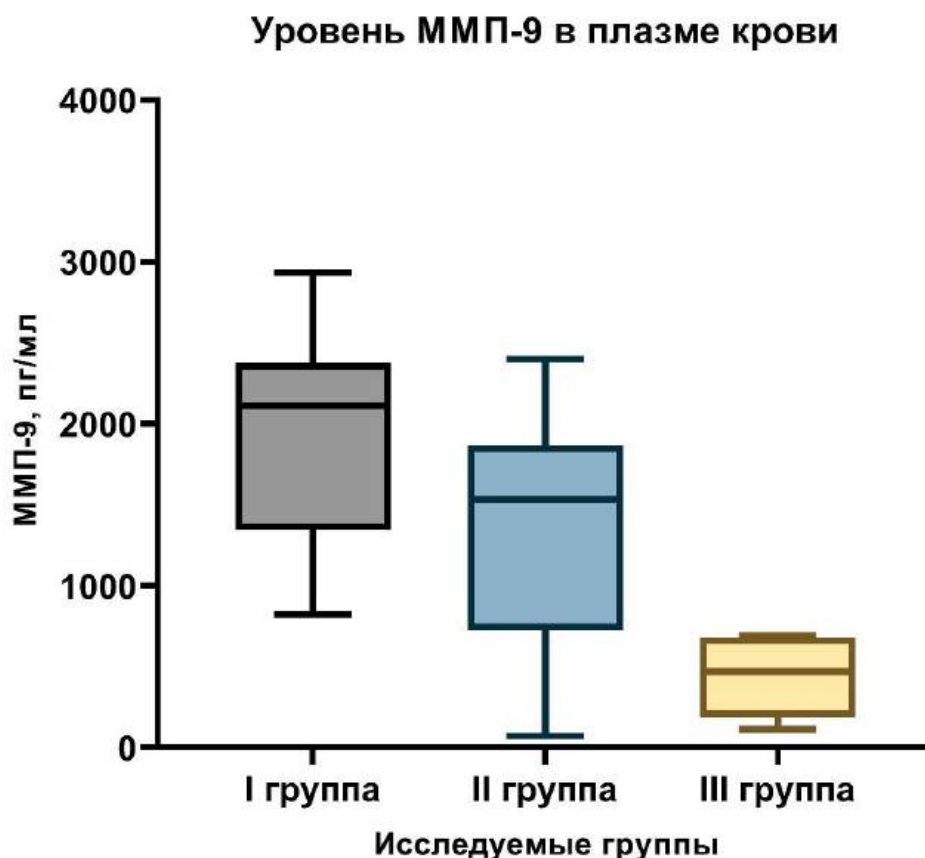


***Рисунок 4.21.** Ящичные диаграммы, отражающие уровень матричной металлопротеиназы-9 в плазме крови пациентов исследуемых групп*

Уровень тканевого ингибитора металлопротеиназ-4 (ТИМП-4) также повышен у больных двух групп по сравнению с контролем, между собой I и II группы по этому показателю статистически значимо не отличались: 1830,25 [1527,0-2770,62] (I группа), 2016,65 [1565,95-2612,04] пг/мл (II группа), 863,64 [511,98-1304,74] пг/мл (контрольная группа) ($p < 0,001$, критерий Краскела-Уоллиса) (попарное сравнение с поправкой Бонферрони: $p_{I-II}=1,0$; $p_{I-III} < 0,001$; $p_{II-III} < 0,001$) (рис. 4.22). Отмечается дисбаланс между процессами деградации и синтеза внеклеточного матрикса.

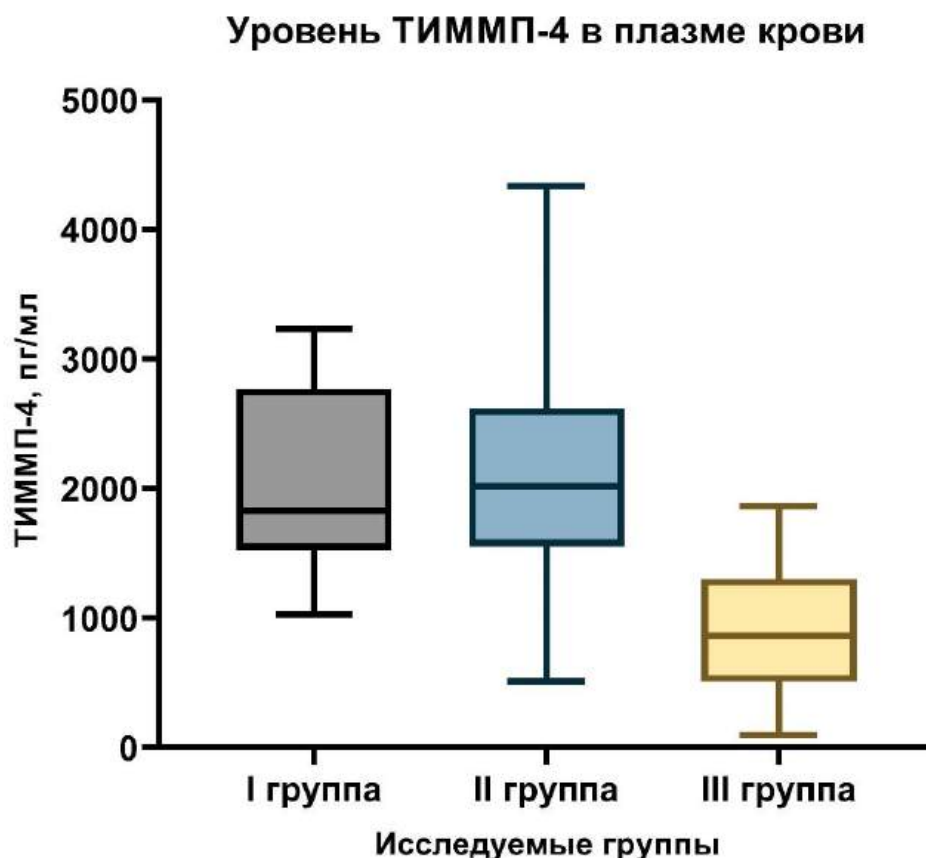


Рисунок 4.22. Ящичные диаграммы, отражающие уровень тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-4 в плазме крови пациентов исследуемых групп

Отмечалось статистически значимое повышение уровня Натрийуретического гормона N-концевого пропептида (NT-proBNP) у пациентов с ИИФС: 2650,0 [1840,0-4327,0] пг/мл (I группа), 1191,0 [708,0-1666,0] пг/мл (II группа), 291,0 [92,0-539,0] пг/мл (контрольная группа) ($p < 0,001$, критерий Краскела-Уоллиса) (попарное сравнение с поправкой Бонферрони: $p_{I-II} < 0,001$; $p_{I-III} < 0,001$; $p_{II-III} < 0,001$) (рис. 4.23). Клинически значимое увеличение уровня NT-proBNP у пациентов с ИИФС может объясняться следующими причинами: во-первых, ремоделированием сердца при фиброзных изменениях, во-вторых, растяжением кардиомиоцитов и их ишемией из-за микроциркуляторных нарушений.

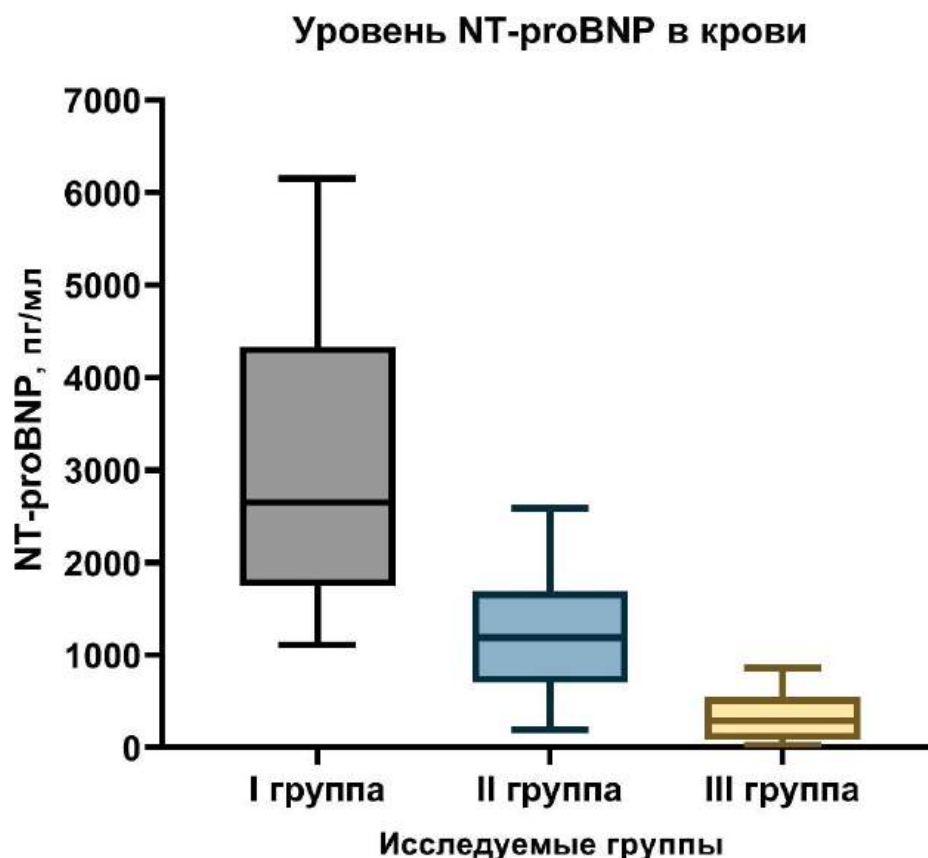


Рисунок 4.23. Ящичные диаграммы, отражающие уровень NT-proBNP в крови пациентов исследуемых групп

В проведённом исследовании было выявлено статистически значимое повышение уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6) у пациентов с ИИФС: 6,35 [4,81-12,22] пг/мл (I группа), 3,94 [2,67-6,07] пг/мл (II группа), 3,05 [1,80-4,82] пг/мл (контрольная группа) ($p < 0,001$, критерий Краскела-Уоллиса) (попарное сравнение с поправкой Бонферрони: $p_{I-II} < 0,001$; $p_{I-III} < 0,001$; $p_{II-III} = 0,034$) (рис. 4.24). Полученные данные свидетельствуют о том, что ИИФС ассоциирован с более выраженным системным воспалением, что может быть обусловлено активацией провоспалительных цитокинов на фоне прогрессирующего ремоделирования сердца. ИЛ-6 играет важную роль в патогенезе фиброза, стимулируя пролиферацию фибробластов и синтез коллагена, а его повышенный уровень может отражать активность фибротических процессов в миокарде.

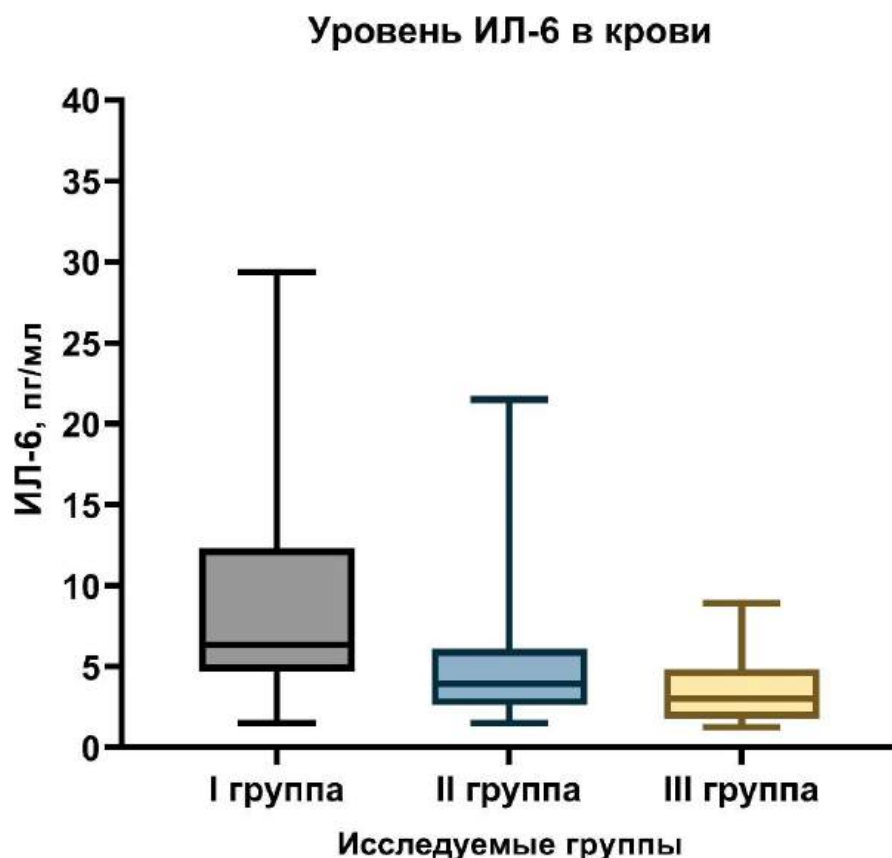


Рисунок 4.24. Ящичные диаграммы, отражающие уровень ИЛ-6 в крови пациентов исследуемых групп

У пациентов с ИИФС отмечалось увеличение в крови уровня С-концевых телопептидов коллагена I типа (β -CrossLaps): 0,58 [0,36-0,9] нг/мл (I группа), 0,42 [0,31-0,62] нг/мл (II группа), 0,4 [0,28-0,58] нг/мл (контрольная группа) ($p=0,01$, критерий Краскела-Уоллиса) (попарное сравнение с поправкой Бонферрони: $p_{I-II}=0,015$; $p_{I-III}=0,029$; $p_{II-III}=1,0$) (рис. 4.25). ИИФС сопровождается усиленным распадом коллагена I типа, что может отражать активность процессов ремоделирования сердца.

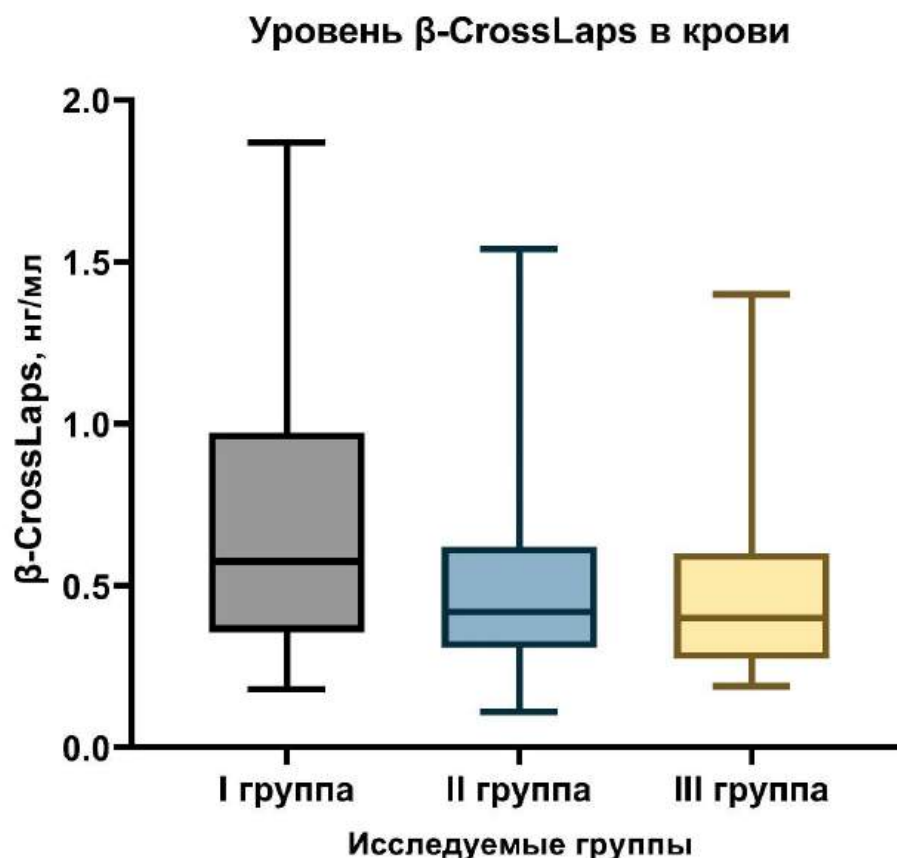


Рисунок 4.25. Ящичные диаграммы, отражающие уровень С-концевых телопептидов коллагена I типа (β -CrossLaps) в крови пациентов исследуемых групп

У пациентов с ИИФС отмечалось увеличение в крови уровня N-терминального пропептида проколлагена I типа (P1NP): 63,35 [54,3-81,5] нг/мл (I группа), 48,9 [35,7-60,8] нг/мл (II группа), 40,8 [31,3-53,9] нг/мл (контрольная группа) ($p < 0,001$, критерий Краскела-Уоллиса) (попарное сравнение с поправкой Бонферрони: $p_{I-II} < 0,001$; $p_{I-III} < 0,001$; $p_{II-III} = 0,084$) (рис. 4.26). Полученные результаты свидетельствуют об активации процессов синтеза коллагена I типа при интерстициальном фиброзе сердца, что подтверждает ключевую роль изменения внеклеточного матрикса в патогенезе данного состояния.

Совокупность этих данных с ранее представленными результатами о повышении маркеров коллагенолиза (С-концевые телопептиды коллагена I типа) и воспаления (ИЛ-6) у пациентов с ИИФС позволяет говорить о

комплексном характере ремоделирования миокарда, при котором параллельно активируются процессы синтеза и распада коллагена на фоне системного воспаления.

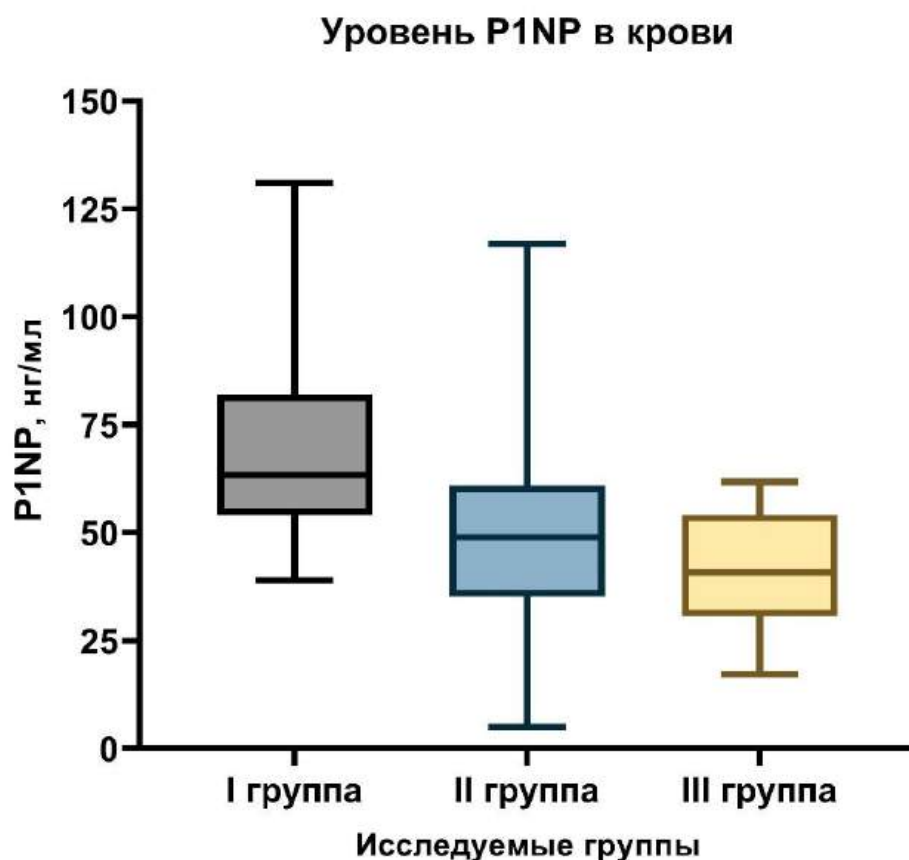


Рисунок 4.26. Ящичные диаграммы, отражающие уровень N-терминального пропептида проколлагена I типа (P1NP) в крови пациентов исследуемых групп

Выявлены статистически значимые корреляционные связи между маркерами фиброза и возрастом пациентов: уровень ММП-9 отрицательно коррелировал с увеличением возраста ($r=-0,444$, $p=0,007$). Положительные корреляции между уровнем интерлейкина-6 и P1NP ($r=0,359$, $p=0,031$), а также между β -CrossLaps и P1NP ($r=0,659$, $p<0,001$) подтверждают взаимосвязь воспаления и активности фиброгенеза.

Полученные данные подчеркивают важность комплексной оценки биохимических маркеров фиброза (ММП-9, ТИММП-4, β -CrossLaps, P1NP) в сочетании с показателями воспаления (интерлейкин-6) и сердечной

недостаточности (NT-proBNP) для диагностики и мониторинга ИИФС. Выявленные закономерности подтверждают ключевую роль дисбаланса в системе «матриксные металлопротеиназы/их ингибиторы» в патогенезе интерстициального фиброза миокарда и могут быть использованы для разработки персонализированных подходов к терапии.

Поскольку ИИФС влияет на клиническую картину пациентов с ИБС, результаты их медикаментозного и хирургического лечения, целесообразно интегрировать оценку фиброза в обследование этих пациентов перед операцией. Несмотря на то, что биопсия является «золотым стандартом» диагностики, существует ряд ограничений в ее использовании, поэтому в повседневной практике необходимы альтернативные неинвазивные методы (ЭхоКГ, МРТ, лабораторные биомаркеры и др.). Описанный ангиографический симптомокомплекс Шевченко-Брэдо является важным звеном в выявлении ИИФС у пациентов. Эти данные создают основу для разработки новых диагностических алгоритмов, сочетающих морфологические, ангиографические и функциональные критерии ИИФС.

4.2.4. Комплексная диагностика ИИФС

Комплексный подход к диагностике ИИФС включает определение больших и малых признаков заболевания:

Большие признаки:

- Гистологические признаки диффузного интерстициального фиброза по данным биопсии (периваскулярный иммобилизирующий фиброз, диффузное избыточное накопление коллагена I и III типа в интерстициальном пространстве и др.).
- Увеличение объема межклеточного пространства, по данным МРТ сердца с контрастированием.
- Ангиографический симптомокомплекс Шевченко-Брэдо.

Малые признаки:

- Нарушение диастолической и систолической функции ЛЖ (фракция выброса менее 50%), диффузный гипокинез по данным ЭхоКГ.
- Нарушение глобальная продольная деформации, выраженности скручивания ЛЖ (torsion) по данным speckle-tracking (ЭхоКГ).
- Необъяснимо низкая ФВ ЛЖ (менее 40%).
- Неспецифические изменения сегмента ST и зубца Т, Q-волны более 30 мс в 2-х отведениях.
- Нарушение ритма и проводимости сердца.
- Диффузное нарушение перфузии ЛЖ и выявление жизнеспособного миокарда в тяжелой степени гибернации, по данным синхро-ОФЭКТ.
- Выявление лабораторных маркеров фиброза (ММП-9, ТИММП-4, β -CrossLaps, P1NP).

4.3. Патогенетические связи развития интерстициального и очагового фиброза сердца

Первичный ИИФС представляет собой патологический процесс, при котором избыточное накопление соединительной ткани в эндомиоции и перимиоции развивается как реакция на локальные или системные повреждающие факторы, включая хроническое воспаление, метаболические нарушения или гемодинамическую перегрузку. В отличие от вторичного индуцированного фиброза, обусловленного ишемическим повреждением (при ИБС), первичный ИИФС является самостоятельным патологическим процессом, при котором структурные изменения миокарда не коррелируют напрямую с выраженностью коронарного атеросклероза. Основу патогенеза составляет прогрессирующее замещение нормального интерстиция жесткими коллагеновыми волокнами (преимущественно I и III типов), что приводит к механической компрессии кардиомиоцитов, ограничению их сократительной подвижности и нарушению диастолического расслабления.

Особое клиническое значение приобретают случаи коморбидного течения ИИФС с ИБС, при которых тяжесть симптоматики и прогноз заболевания в большей степени ассоциированы с выраженностью фиброзного ремоделирования, нежели с собственно ишемическим компонентом, что подчеркивает доминирующую роль интерстициальных изменений в формировании клинической картины. Данный феномен объясняется тем, что фиброзная трансформация миокарда вызывает не только механическое ограничение сердечной функции, но и существенно нарушает процессы микроциркуляции, межклеточного взаимодействия и электрофизиологического проведения, создавая тем самым порочный круг прогрессирующей сердечной недостаточности.

Пациентов с ИБС и ИИФС можно разделить на группы в зависимости от патогенетической связи развития интерстициального и очагового фиброза [56].

Опосредованная патогенетическая связь – у данной категории больных основной причиной возникновения инфаркта миокарда является атеросклеротическое поражение коронарных артерий, приводящее к критическому нарушению коронарного кровотока, ишемии и некрозу кардиомиоцитов, тогда как имеющиеся интерстициальные диффузные фиброзные изменения миокарда, независимо от их этиологии (возрастные, гипертензивные, метаболические или иные), не играют решающей роли в остром коронарном событии, а лишь создают дополнительный субстрат для потенциального ухудшения диастолической функции и электрической нестабильности миокарда в отдаленном периоде. В данном случае атеросклероз коронарных артерий выступает первичным и ведущим патогенетическим фактором, определяющим развитие ИМ, тогда как интерстициальный фиброз является сопутствующим фоновым процессом, не оказывающим прямого влияния на тяжесть острой ишемии, но способным опосредованно влиять на долгосрочный прогноз за счет прогрессирования

ремоделирования миокарда и формирования хронической сердечной недостаточности.

Связь взаимного отягощения (потенцирующая) – в данной группе пациентов длительно существующий интерстициальный фиброз, развившийся задолго до острого коронарного события, усугубляет ишемическое повреждение за счет периваскулярного фиброза, выраженной иммобилизации артериол и снижения коронарного резерва, что в сочетании с атеросклеротическим поражением эпикардальных венечных артерий приводит к критическому нарушению перфузии миокарда и развитию инфаркта; при этом сам атеросклеротический процесс в коронарных сосудах может прогрессировать быстрее на фоне хронической активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, характерной для фиброзирующих процессов в миокарде, что формирует порочный круг, в котором интерстициальный фиброз способствует более тяжелому течению атеросклероза и ишемии, а прогрессирующая ишемия, в свою очередь, стимулирует дальнейшее фиброзирование миокарда через механизмы апоптоза кардиомиоцитов и активации фибробластов, приводя к взаимному усилению обоих патологических процессов и определяя неблагоприятный клинический и прогностический профиль данной категории больных.

Прямая индуцирующая патогенетическая связь – в данной группе постинфарктный рубец выступает в качестве морфологического субстрата, инициирующего каскад патологических процессов, приводящих к прогрессирующему интерстициальному фиброзу; в основе этого лежат механизмы репаративной регенерации, которые, будучи изначально адаптивными (формирование соединительнотканного рубца в зоне некроза), приобретают патологический характер с распространением фиброзных изменений за пределы первоначального очага повреждения по типу «ползучего» центробежного процесса, что обусловлено длительной активацией фибробластов под влиянием провоспалительных цитокинов, выделяемых как в ответ на ишемию, так и в результате ятрогенных

воздействий при кардиохирургических вмешательствах (реперфузионное повреждение, кардиоплегия, гипотермия), приводящих к дополнительному повреждению кардиомиоцитов и межуточной ткани.

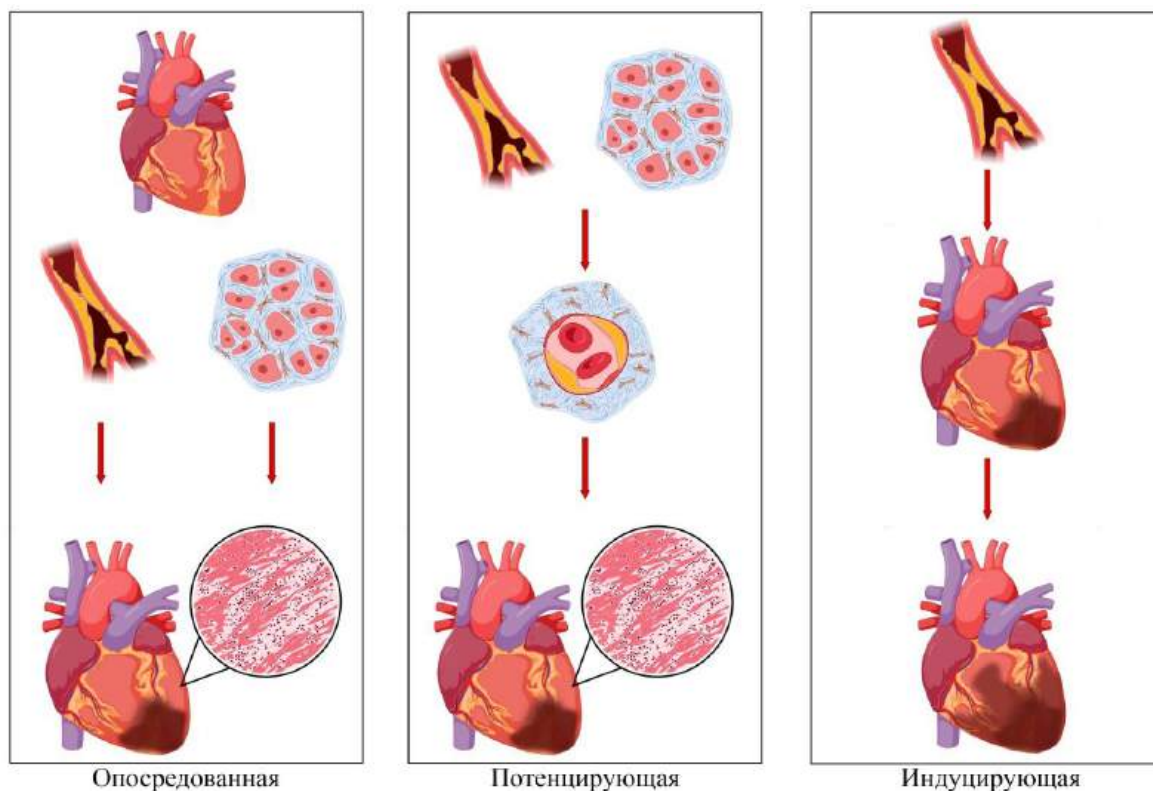


Рисунок 4.27. Схематическое изображение патогенетических связей развития интерстициального и очагового фиброза у исследуемых пациентов.

4.4. Влияние ИИФС на результаты реваскуляризации миокарда у пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла

Проведенный анализ послеоперационных исходов выявил значимые различия между исследуемыми группами пациентов. В раннем послеоперационном периоде у больных I группы зафиксировано статистически значимое увеличение частоты основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACCE), включая инфаркт миокарда, острую сердечную недостаточность, инсульт и летальный исход (8 (22,9%) против 2 (5%), $p=0,04$), что может быть объяснено комплексом

патофизиологических механизмов: выраженное фиброзное ремоделирование миокарда приводит к нарушению диастолической функции, электрической нестабильности и снижению адаптационного резерва миокарда в условиях операционного стресса. Особую настороженность вызывает анализ отдаленных результатов (медиана наблюдения 36 месяцев), демонстрирующий увеличение количества госпитализаций по поводу инфаркта миокарда и/или острой сердечной недостаточности в I группе (16 (45,7%) против 6 (15%), $p=0,005$, увеличение частоты МАССЕ у пациентов с ИИФС (23 (65,7) против 11 (27,5), $p<0,001$) (табл. 4.4.).

Таблица 4.4. Послеоперационные осложнения у пациентов исследуемых групп

Критерий	I группа (n=35)	II группа (n=40)	ОШ ДИ) (95%	Значение p
<i>30 дней наблюдения</i>				
Летальный исход, n (%)	1 (2,9)	0 (0)	-	0,47
Госпитализация по поводу инфаркта миокарда и/или острой сердечной недостаточности, n (%)	6 (17,1)	2 (5,0)	3,9 (0,74-20,9)	0,14
ОНМК	1 (2,9)	0 (0)	-	0,47
МАССЕ ₁ , n (%)	8 (22,9)	2 (5,0)	5,63 (1,11-28,6)	0,04*
<i>36 месяцев наблюдения</i>				
Летальный исход, n (%)	4 (11,4)	1 (2,5)	5,03 (0,54-47,3)	0,17
Госпитализация по поводу инфаркта миокарда и/или острой сердечной недостаточности, n (%)	16 (45,7)	6 (15,0)	4,77 (1,6-14,2)	0,005*
ОНМК	3 (8,6)	4 (10,0)	0,84 (0,18-4,1)	1,0
МАССЕ ₂ , n (%)	23 (65,7)	11 (27,5)	5,05 (1,89-13,5)	<0,001*

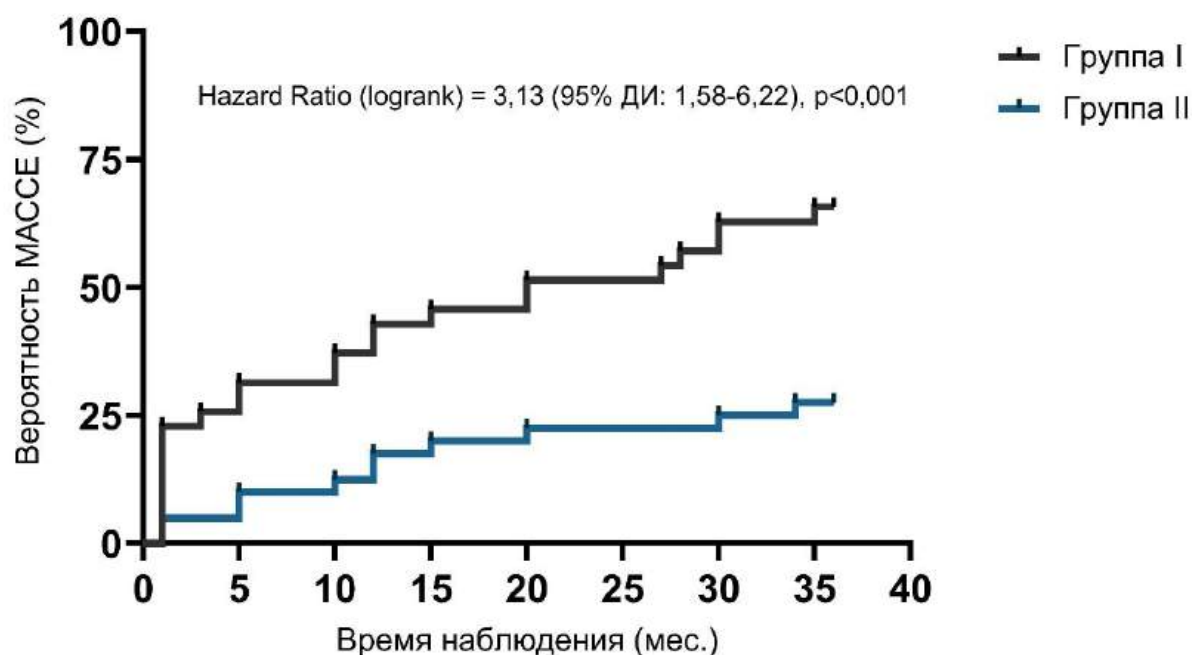


Рисунок 4.28. Кривые Каплана-Мейера, демонстрирующие вероятность развития основных сердечно-сосудистых осложнений в исследуемых группах.

ИИФС у больных ИБС существенно влияет на течение заболевания и исход реваскуляризации миокарда. Наличие фиброзного ремоделирования сердца у таких пациентов ассоциировано с более тяжелыми клиническими проявлениями, включая прогрессирующую диастолическую дисфункцию, нарушения сердечного ритма и резистентность к стандартной антиишемической терапии. Патогенетически это объясняется тем, что избыточное накопление коллагеновых волокон в интерстиции не только усугубляет последствия ишемического повреждения за счет механического сдавления кардиомиоцитов и микрососудов, но и создает субстрат для электрической нестабильности миокарда.

Клиническое наблюдение 1

Пациент М., 68 лет поступил в Клинику грудной и сердечно-сосудистой хирургии имени святого Георгия ФГБУ «НМХЦ им Н.И.Пирогова» Минздрава России с жалобами на давящие боли в

прекардиальной области при незначительной нагрузке, одышку при ходьбе и периодически в покое.

Из анамнеза известно, что в течение нескольких лет страдает гипертонической болезнью с максимальным повышением АД до 150 и 90 мм рт.ст. Адаптирован к АД 130 и 80 мм рт.ст. Медикаментозную терапию постоянно не принимал, только при повышении АД. ОНМК, сахарный диабет отрицает. С марта 2022 года начали беспокоить вышеописанные жалобы. В апреле 2022 года был госпитализирован в областную больницу с приступом интенсивных давящих болей в области груди. Диагностирован первичный инфаркт миокарда. В ходе обследования проведена коронарография, выявившая многососудистое стенозирующее атеросклеротическое поражение коронарных артерий.

Коронарография: левый тип кровоснабжения, ствол левой коронарной артерии (ЛКА) – стеноз в проксимальном отделе 60%, в терминальном отделе 90%; передняя нисходящая артерия (ПНА) – стеноз проксимального сегмента 60%; интермедиарная артерия (ИМА) – стеноз 60%; задняя боковая артерия от огибающей артерии (ЗБА ОА) – стеноз 60%, задняя нисходящая артерия от огибающей артерии (ЗНА ОА) – стеноз 60%; правая коронарная артерия (ПКА) – окклюзирована в проксимальном и среднем сегментах, дистальные сегменты контрастируются через внутрисистемные коллатерали (диаметр артерии менее 1,5 мм) (рис. 4.29).

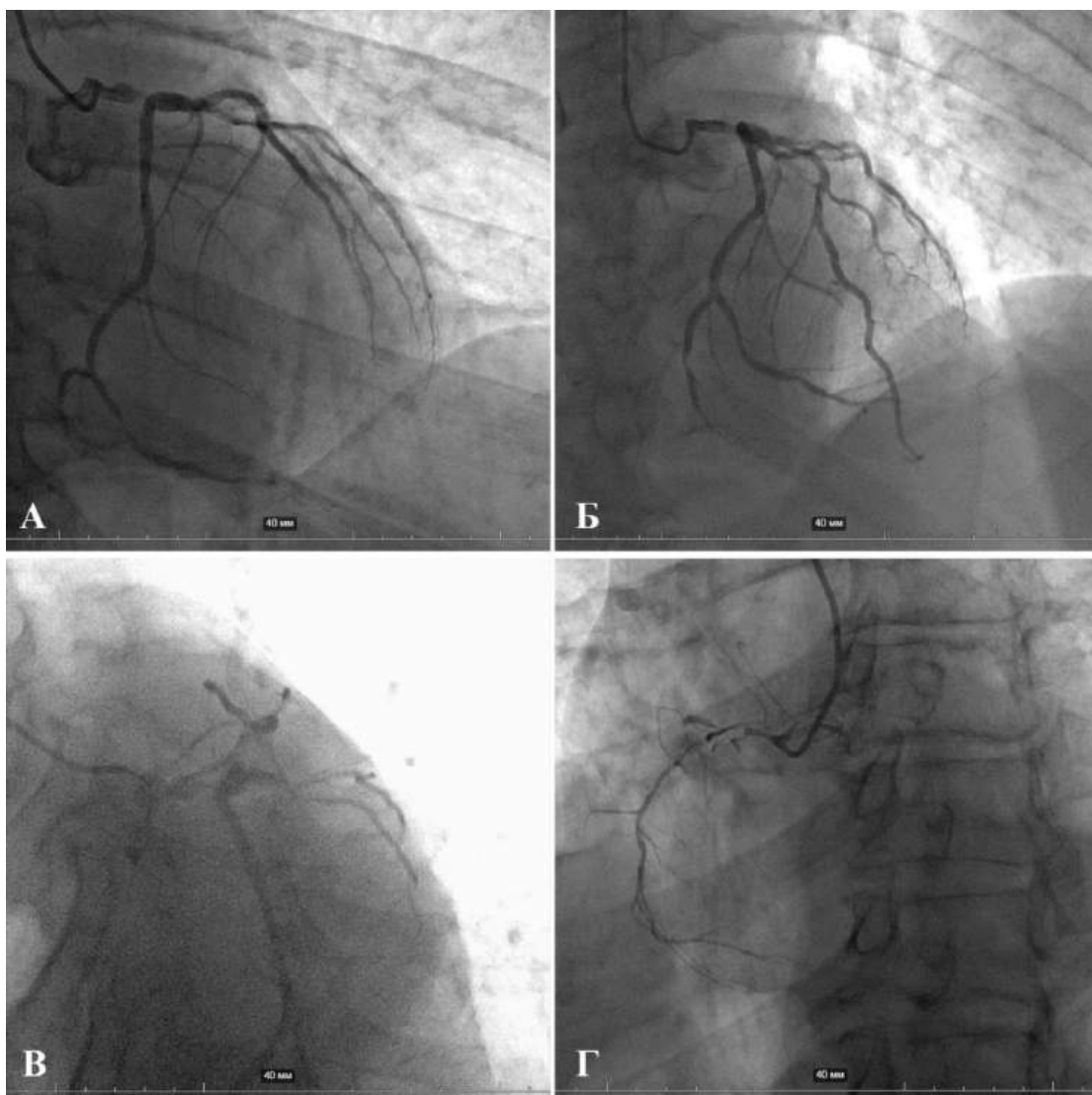


Рисунок 4.29. Коронароангиография пациента М., 68 лет. А,Б,В – бассейн левой коронарной артерии, Г – бассейн правой коронарной артерии.

Эхокардиография: камеры сердца расширены. Расширение левого предсердия. Глобальная систолическая функция ЛЖ – 50%. Локальная систолическая функция ЛЖ нарушена: выраженный гипокинез базального и среднего сегментов задне-боковой стенки ЛЖ, нормокинез верхушечного; выраженный гипокинез базального сегмента нижней стенки ЛЖ. Недостаточность митрального клапана с регургитацией 0-1 степени. Недостаточность аортального клапана с регургитацией 1 степени. Нарушение диастолической функции ЛЖ 1 степени. Признаков повышения расчетного давления в ЛА не выявлено.

Сцинтиграфия миокарда с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Технетрилом в покое:
сцинтиграфические признаки снижения перфузии в области задне-боковой, задней стенок, задней МЖП, верхушки, передней, передне-боковой стенок, соответствующие рубцовым изменениям с гибернированным миокардом, указанной локализации. Зона поражения 50%. Признаки снижения регионального систолического утолщения в зоне локальной гипоперфузии. Жизнеспособный миокард – 48%. Необратимые рубцовые изменения – 12% (рис. 4.30).

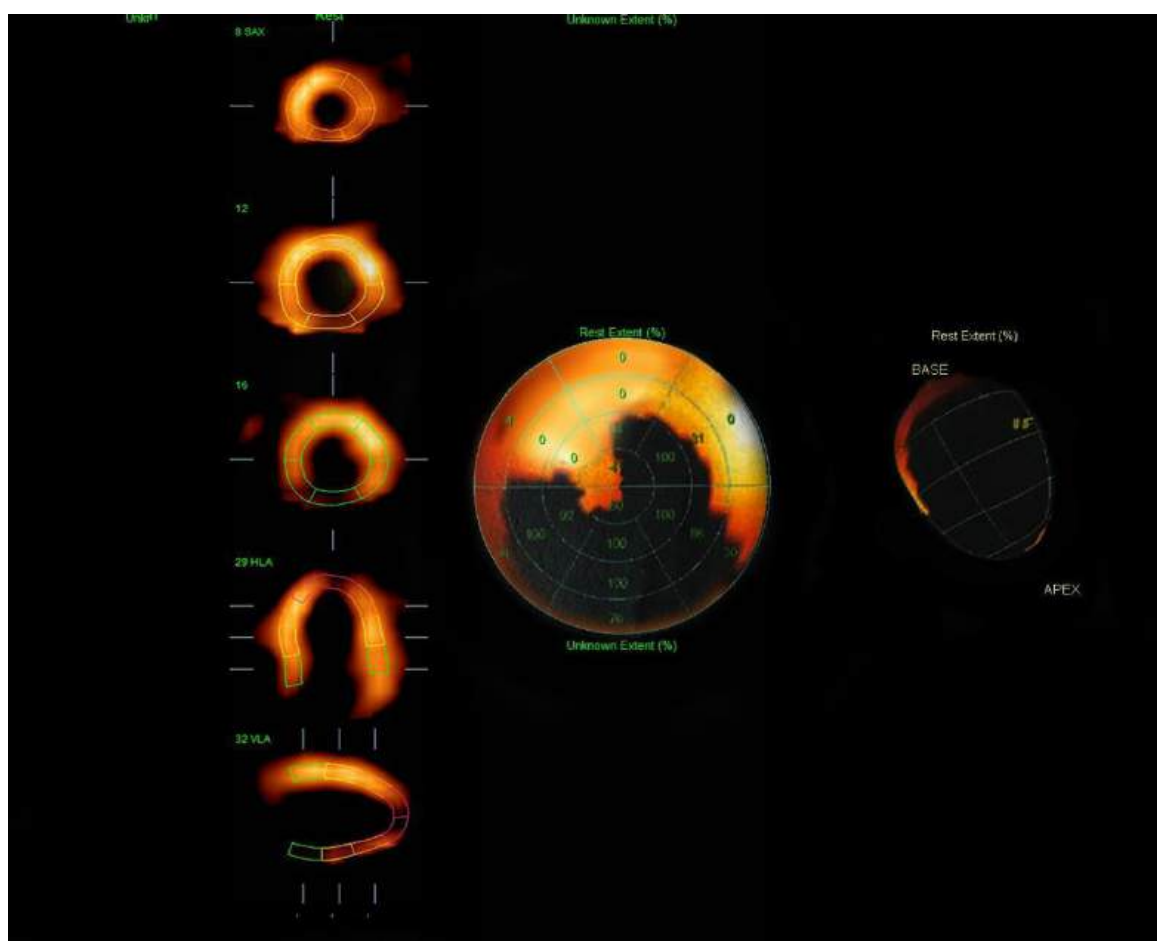


Рисунок 4.30. Сцинтиграфия миокарда с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Технетрилом в покое пациента М., 68 лет.

Установлен диагноз:

Основное заболевание: ИБС: Стенокардия напряжения IV ФК. Постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда от апреля 2022г.) Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий.

Фоновое заболевание: артериальная гипертензия III стадии, риск ССО 4.

Осложнения основного заболевания: хроническая сердечная недостаточность IIБ ФК III (NYNA).

Сопутствующие заболевания: хронические гастрит и холецистит вне обострения; атеросклероз брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей без гемодинамически значимых стенозов.

Учитывая IV ФК стенокардии напряжения, многососудистое поражение коронарных артерий, высокий риск развития жизнеугрожающих осложнений и бесперспективность консервативной терапии, пациенту предложено аорто-коронарное шунтирование в бассейне пораженных артерий.

Выполнена операция: аорто-коронарное аутовенозное шунтирование ПНА, ЗНА-ОА, ИМА в условиях искусственного кровообращения.

При интраоперационном флуориметрическом контроле потока крови по шунтам, установлены адекватные показатели (объемная скорость кровотока (Q) – более 30 мл/мин, индекс сопротивления (PI) – менее 5 ед., диастолическое наполнение (DF) – более 30%).

По завершению операции и остановки аппарата искусственного кровообращения проявилась тяжелая сердечная недостаточность с последующей стойкой гипотензией и асистолией, рефрактерной к электрокардиостимуляции, что потребовало длительного вспомогательного искусственного кровообращения. Весь комплекс мероприятий восстановления полноценной сердечной деятельности был безуспешным. При времени пережатия аорты на основном этапе 30 мин., общее время искусственного кровообращения составило 270 мин. Констатирована биологическая смерть пациента.

По данным аутопсии помимо репаративного фиброза, который развился с образованием замещающего рубца на месте инфаркта миокарда от

апреля 2022 года, выявлен диффузный иммобилизирующий интерстициальный фиброз сердца на разных стадиях формирования.

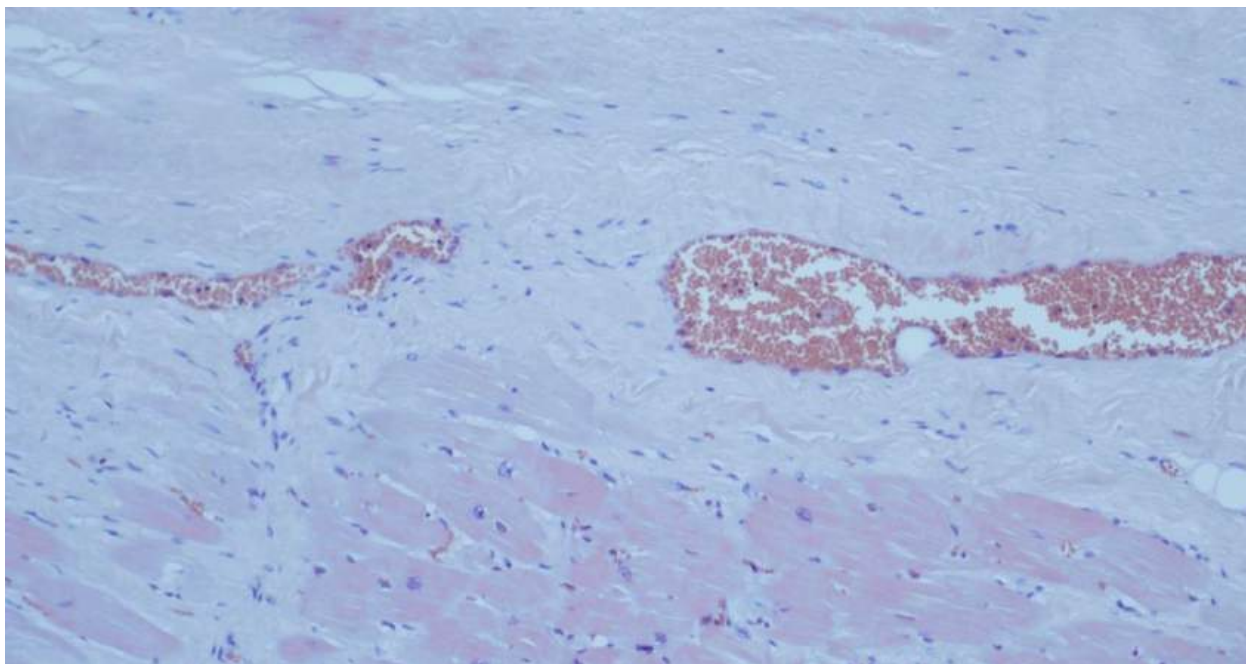


Рисунок 4.31. Гистологическое исследование миокарда ЛЖ пациента М., 68 лет. ИИФС, экстравазкулярное сдавление коронарных артериол (окраска гематоксилином и эозином, увеличение x400).

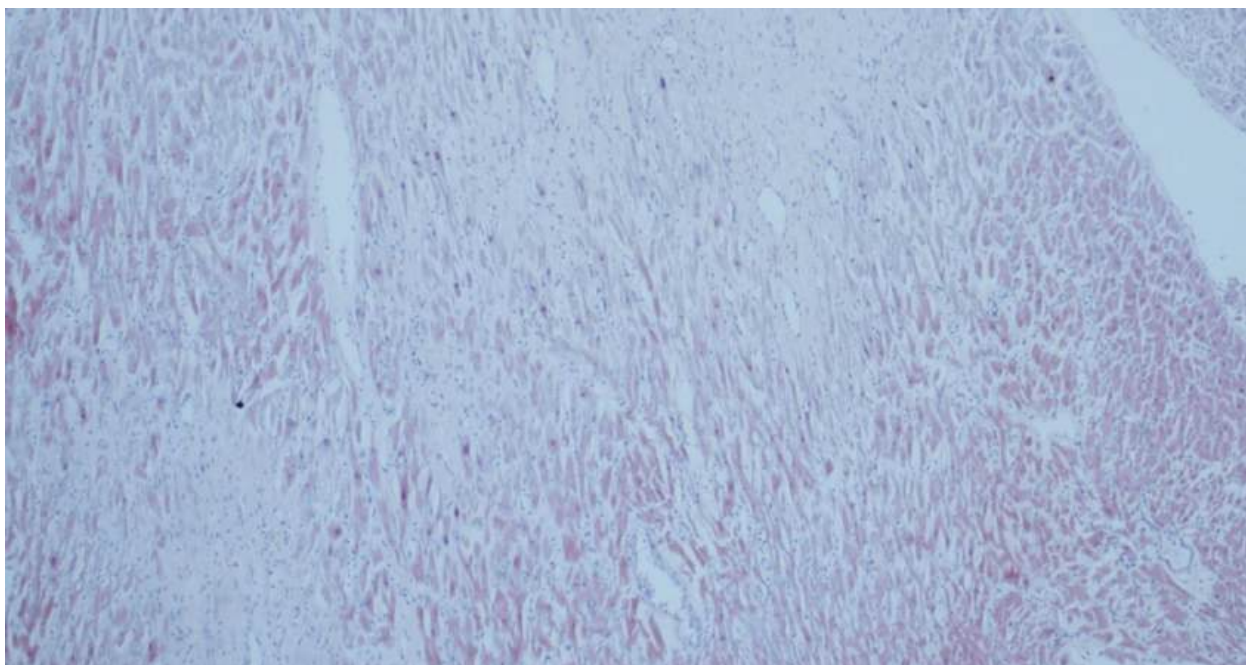


Рисунок 4.32. Гистологическое исследование миокарда ЛЖ пациента М., 68 лет. ИИФС, ранние стадии формирования (примерно 3-4 неделя) (окраска гематоксилином и эозином, увеличение x80).

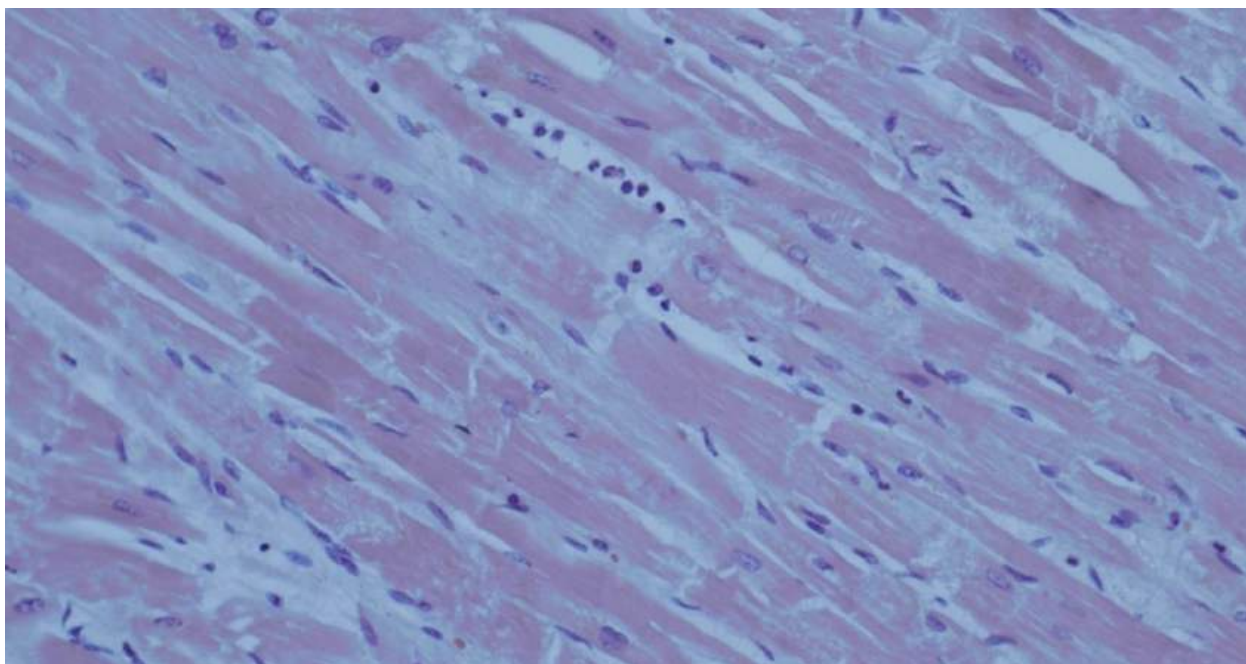


***Рисунок 4.33.** Гистологическое исследование миокарда ЛЖ пациента М., 68 лет. ИИФС (окраска гематоксилином и эозином, увеличение x400).*

В данном клиническом наблюдении инфаркт миокарда индуцировал формирование ИИФС, что привело к каскаду патофизиологических изменений: в перифокальной соединительнотканной зоне под действием специфических медиаторов, подобно цепной реакции, активизировался процесс прогрессирующей перестройки межучточной ткани. Диффузный фиброз не только утяжелил состояние пациента, но и обусловил сложный генез сердечной недостаточности, которая в данном случае представляла собой совокупность двух взаимопотенцирующих факторов — ишемического повреждения в результате коронарного атеросклероза и ИИФС. Фиброзный матрикс, формировавшийся вокруг кардиомиоцитов, создал физический барьер для нормального распространения электрических импульсов, нарушив электрофизиологический гомеостаз, а также механически ограничил сократительную активность миокарда, что в совокупности способствовало декомпенсации сердечной недостаточности даже после полной реваскуляризации.

Особого внимания заслуживает тот факт, что, несмотря на выраженный фиброз, синхро-ОФЭКТ выявила зоны жизнеспособного миокарда, что указывало на сохранение метаболической активности кардиомиоцитов. Это создало диагностическую дилемму: с одной стороны, клетки формально оставались жизнеспособными, но с другой – их функциональная активность была резко ограничена из-за механического сдавления и нарушения межклеточных взаимодействий. Данный феномен объясняет неэффективность стандартной инотропной поддержки, поскольку сократимость таких клеток лимитирована не столько энергетическим дефицитом, сколько механическими факторами.

Кроме того, периваскулярный фиброз, выступая в роли дополнительного патогенетического фактора, усугубил ишемию на микроциркуляторном уровне, что нашло отражение в выявленном симптомокомплексе Шевченко-Брэдо при ретроспективном анализе данных коронарографии и подтвердилось гистологическими исследованиями.

Недооценка роли ИИФС в данном клиническом наблюдении привела к крайне неудовлетворительным результатам хирургической реваскуляризации, поскольку повышенная жесткость миокарда, обусловленная диффузным интерстициальным фиброзом, сделала сердце невосприимчивым к стандартному лечению.

Наличие ИИФС у больных ИБС – независимый фактор риска неблагоприятных исходов после кардиохирургических вмешательств. Полученные результаты подчеркивают необходимость разработки специализированных подходов к ведению данной категории пациентов, включающих оптимизацию периоперационного ведения (строгий контроль гемодинамики, профилактику аритмий), выбор оптимальной тактики реваскуляризации и обязательное включение антифибротической терапии (ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и др.) в послеоперационную схему

лечения. Выявленные различия в исходах также обосновывают целесообразность более тщательного отбора пациентов с ИИФС для хирургической реваскуляризации и разработку персонализированных алгоритмов принятия клинических решений с учетом степени фиброзного поражения миокарда.

ГЛАВА V. ОЦЕНКА ЖИЗНЕСПОСОБНОГО МИОКАРДА ПРИ ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИСХОДОВ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИФФУЗНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНОГО РУСЛА

У трети пациентов, перенесших острый ИМ, наблюдается развитие выраженной дисфункции миокарда, которая сопровождается СН, и приводит к значительному снижению качества жизни и сокращению ее продолжительности [108]. Одним из ключевых факторов, определяющих исход заболевания, является процесс ремоделирования ЛЖ, который напрямую зависит от объема рубцового миокарда, интерстициального фиброза и функциональных резервов сердца [144].

В первые часы после тяжелого ишемического повреждения активируются компенсаторные механизмы, направленные на ограничение зоны некроза и инициацию процессов репарации. Эти механизмы включают замещение поврежденной ткани миокарда соединительной тканью, что является частью адаптационного ответа организма на гипоперфузию. Однако важно отметить, что не все кардиомиоциты в зоне ишемии подвергаются необратимым изменениям. Часть клеток может сохранять жизнеспособность в течение длительного времени, что создает потенциал для восстановления их функции после проведения реваскуляризации миокарда.

С морфологической и физиологической точек зрения, жизнеспособность кардиомиоцитов определяется сохранением их клеточной структуры и метаболической активности, что свидетельствует о способности клеток выполнять свои функции. В клинической практике она оценивается через выявление дисфункциональных участков, которые в состоянии покоя демонстрируют сниженную сократимость, но способны восстановить функцию при улучшении перфузии, например, после реваскуляризации [86].

Известны два основных механизма обратимой ишемической дисфункции миокарда: станнинг («оглушение») и гибернация («спячка»). Станнинг представляет собой транзиторное нарушение сократительной функции миокарда, возникающее после эпизода ишемии или

реперфузионного повреждения. Патофизиологической основой данного состояния является избыточное накопление кальция в кардиомиоцитах, нарушение энергетического метаболизма и дисрегуляция окислительных процессов [228]. В отличие от «оглушения», гибернация характеризуется хроническим, но потенциально обратимым снижением функции миокарда, что связано с адаптационными изменениями в энергетическом обмене и структурными перестройками кардиомиоцитов. К последним относятся редукция миофибрилл, накопление гликогена, уменьшение объема саркоплазматического ретикулума, исчезновение Т-тубул и поперечных канальцев [291]. Восстановление сократительной способности гибернированного миокарда после реваскуляризации зависит от степени тяжести гибернации, объема интерстициального фиброза и других причин.

Несмотря на различия в патофизиологических механизмах, станнинг и гибернация рассматриваются как взаимосвязанные этапы адаптации сердца к условиям хронической гипоксии [183, 286]. Эти процессы отражают способность кардиомиоцитов к выживанию в условиях ограниченного кровоснабжения [144]. Наличие гибернированного миокарда у пациентов, которым не проведена реваскуляризации, создает предпосылки для развития желудочковых тахикардий, что ассоциировано с повышенным риском внезапной сердечной смерти [91, 109]. Это подчеркивает важность своевременной диагностики и восстановления кровоснабжения для предотвращения жизнеугрожающих осложнений.

Однако, несмотря на многочисленные исследования, подтверждающие необходимость предоперационной оценки жизнеспособности миокарда, существуют противоречивые данные, ставящие под сомнение универсальность данной концепции [98, 235, 270].

Первостепенным для любого кардиохирурга при выборе тактики реваскуляризации является общее клиническое состояние пациента и ангиографическая оценка коронарного русла, в то же время больные со сниженной сократительной способностью и диффузным поражением

коронарного русла, когда прямая реваскуляризация в полном объеме не выполнима, представляют особую сложность для лечения. В таких наблюдениях оценка миокардиальных резервов для прогнозирования исходов может быть особенно важной.

В настоящее время при лечении больных с диффузным атеросклерозом проблема оценки гибернации миокарда остается одной из ключевых и недостаточно изученных. Несмотря на значительный прогресс в фундаментальном понимании патофизиологии процессов, ряд вопросов остается нерешенным. Одним из них является определение степени гибернации и сроков восстановления функции миокарда после реваскуляризации. Хотя современные методы визуализации позволяют оценить жизнеспособность миокарда, точное определение степени гибернации и прогнозирование времени восстановления функции остается сложной задачей. Это связано с индивидуальными особенностями пациентов, степенью нарушения перфузии, тяжестью ишемического поражения, наличием сопутствующих заболеваний, своевременностью и полнотой реваскуляризации миокарда.

Другой важный аспект — влияние объема гибернированного миокарда на эффективность реваскуляризации и долгосрочные клинические исходы. До сих пор нет точного понимания, как объем гибернированного миокарда влияет на прогноз и какие дополнительные стратегии лечения могут быть применены для улучшения исходов у таких пациентов.

Особую сложность представляют пациенты с диффузным поражением коронарных артерий, у которых восстановление функции гибернированного миокарда может быть затруднено, но необходимо. У таких больных стандартные методы реваскуляризации оказываются недостаточно эффективными, поэтому это ставит важный вопрос о разработке новых подходов лечения пациентов с диффузным поражением и наличием гибернированного миокарда.

В данной главе представлены результаты клинических исследований в этой области с целью разработки персонализированных подходов к лечению, учитывающих индивидуальные особенности пациентов, степень и объем гибернированного миокарда.

5.1. Определение степени гибернации и объема жизнеспособного миокарда у пациентов с диффузным поражением коронарного русла

С целью определения степени тяжести гибернированного миокарда в зависимости от сроков и полноты восстановления функции проведено ретроспективное исследование, в которое включены данные 57 пациентов с диффузным поражением коронарного русла и сниженной ФВ ЛЖ (менее 40%), всем пациентам проведена хирургическая реваскуляризация в Клинике грудной и сердечно-сосудистой хирургии имени Святого Георгия с 2018 по 2024 годы.

Критерии включения:

- гемодинамически значимое поражение двух и более венечных артерий;
- диффузное поражение коронарного русла (задействовано два и более сегментов одной магистральной артерии, общей протяженностью поражения более 50% всей длины сосуда при наличии гемодинамически значимого сужения просвета и/или малым диаметром дистального русла [менее 2,0 мм]);
- стабильная стенокардия III-IV ФК;
- снижение сократительной способности миокарда, подтвержденное эхокардиографией (ЭхоКГ) с ФВ ЛЖ менее 40%;
- перенесенный ИМ, подтвержденный инструментальными методами обследования: ЭКГ, ЭхоКГ;
- наличие данных о предоперационной оценке жизнеспособного миокарда методом синхро-ОФЭКТ;
- повторное проведение синхро-ОФЭКТ в раннем послеоперационном периоде (в течение 7-10 суток) и в отдаленном (через 6-12 месяцев).

Таблица 5.1. Клинико-демографическая характеристика пациентов.

Параметры	Исследуемые пациенты (n=57)
Возраст, Ме [Q ₁ -Q ₃], лет	64 [56-69]
Мужской пол, n (%)	37 (64,9)
Неконтролируемая артериальная гипертензия, n (%)	25 (43,9)
Сахарный диабет, n (%)	15 (26,3)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	57 (100)
ФВ ЛЖ, Ме [Q ₁ -Q ₃], (%)	35 [30-39]
Дефект перфузии до операции (по данным синхро-ОФЭКТ), Ме [Q ₁ -Q ₃], (%)	32 [24-38]
Стенокардия напряжения: III ФК, n (%) IV ФК, n (%)	35 (61,4) 22 (38,6)
SYNTAXScore Ме [Q ₁ -Q ₃], баллы	34 [31-36]

У всех 57 пациентов, включенных в исследование, по данным синхро-ОФЭКТ в покое, визуализировались зоны гипоперфузии, соответствующие постинфарктным изменениям. При комплексной оценке перфузионных и функциональных диаграмм было выявлено 475 дисфункциональных сегментов (41,7%). Для детального анализа все сегменты были классифицированы на 5 подгрупп в зависимости от степени захвата перфузионного индикатора (1 – 61-74%; 2 – 51-60%; 3 – 41-50%; 4 – 31-40%; 5 – ≤ 30%). Для каждой подгруппы была проведена балльная оценка систолического утолщения миокарда (СУМ), которая отражала сократительную способность миокарда (1 балл – норма, 4 балла – акинез) (табл. 5.2.).

Таблица 5.2. Исходное распределение дисфункциональных сегментов в гипоперфузируемых зонах в зависимости от уровня накопления радиофармпрепарата (РФП)

Подгруппы	Сегментарное накопление РФП, %	Дисфункциональные сегменты, n			Всего
		2 балла	3 балла	4 балла	
1	61 – 74	110	25	-	135
2	51 – 60	117	30	-	147
3	41 – 50	50	57	5	112
4	31 – 40	3	19	18	40
5	≤ 30	-	11	30	41
Всего, n (%)		280 (58,9)	142 (29,9)	53 (11,2)	475

5.1.1. Динамика восстановления сократительной способности дисфункциональных сегментов миокарда ЛЖ

В раннем послеоперационном периоде в 1 подгруппе (накопление РФП 61–74%) из 135 сегментов 112 (82,9%) восстановили сократительную способность ($p < 0,001$). Во 2 подгруппе (накопление РФП 51–60%) из 147 сегментов 105 (71,4%) также продемонстрировали значимое улучшение сократимости ($p < 0,001$). Сегменты с умеренным нарушением перфузии (накопление РФП $> 50\%$) имеют высокий потенциал для раннего восстановления функции после реваскуляризации.

В 3 подгруппе (накопление РФП 41–50%) улучшение функции в течение первой недели после КШ отмечено в 20 сегментах из 112 (17,9%) ($p < 0,001$), что указывает на более тяжелую степень гибернации. В 4 подгруппе (накопление РФП 31–40%) восстановление сократимости наблюдалось только в 10% сегментов ($n=4$) ($p=0,046$). В 5 подгруппе (накопление РФП менее 30%) восстановления сократимости выявлено не было.

Через 6–12 месяцев после операции в 1 подгруппе восстановление сократимости отмечено в 85,0% сегментов ($n=125$) ($p < 0,001$), а во 2 подгруппе — в 81,6% сегментов ($n=120$) ($p < 0,001$). В 3 подгруппе в отдаленном послеоперационном периоде доля восстановленных сегментов увеличилась до 32,1% ($n=36$) ($p < 0,001$), отмечается постепенное, но неполное восстановление функции миокарда. В 4 подгруппе улучшение сократимости наблюдалось в 25% сегментов ($n=10$) ($p=0,015$), что подчеркивает ограниченный потенциал зон ЛЖ с накоплением РФП 31–40%. В 5 подгруппе восстановления сократимости выявлено не было, что свидетельствует о необратимых изменениях в миокарде (рис. 5.1).

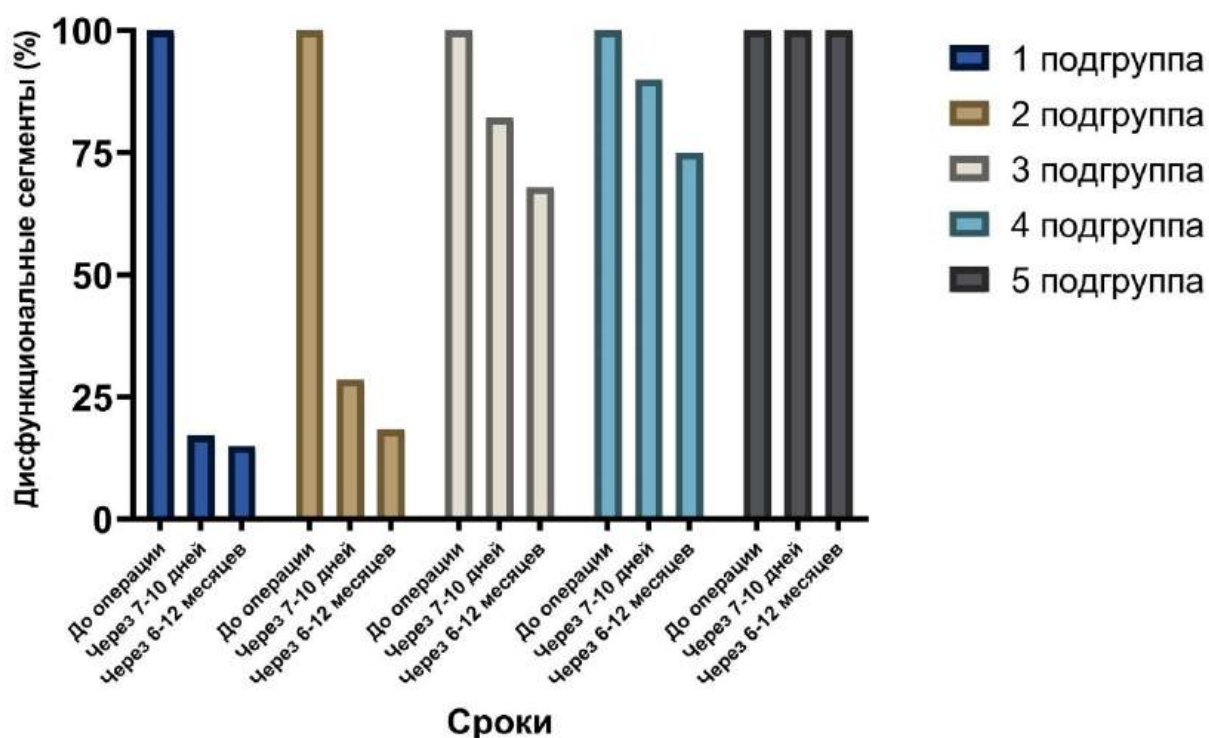


Рисунок 5.1. Динамика восстановления сократимости в исследуемых подгруппах

5.1.2. Стратегии прогнозирования восстановления миокарда: перфузионно-функциональное соответствие и его роль

В ходе исследования были выделены три варианта перфузионно-функционального соответствия (ПФС), которые отражают взаимосвязь между уровнем перфузии миокарда и его функциональной активностью. Эти варианты позволяют оценить степень ишемического повреждения и потенциал восстановления сократительной способности миокарда после реваскуляризации.

I вариант ПФС (умеренное или выраженное снижение перфузии в сочетании с умеренным нарушением сократимости) был выявлен в 280 (58,9%) сегментах. Эти сегменты характеризовались уровнем накопления РФП от 31 до 74% (подгруппы 1–4) и функциональной активностью, оцененной в 2 балла.

II вариант ПФС (умеренное или выраженное снижение перфузии в сочетании с выраженным нарушением сократимости) был отмечен в 142 (29,9%) сегментах. Эти сегменты относились к подгруппам 1–5 и характеризовались нарушением систолической функции миокарда в 3 балла.

III вариант ПФС (выраженное снижение перфузии в сочетании с отсутствием сократимости) был выявлен в 53 (11,2%) сегментах. Все эти сегменты относились к гипо- или аперфузируемым зонам (подгруппы 3–5) и характеризовались региональным СУМ в 4 балла.

Анализ динамики восстановления сократительной способности миокарда ЛЖ в зависимости от вариантов ПФС выявил следующие закономерности:

При I варианте ПФС наблюдалось значительное улучшение сократительной способности: в раннем послеоперационном периоде улучшение произошло в 74,6% ($n=209$) сегментов ($p < 0,0001$), а в отдаленном послеоперационном периоде — в 82,9% ($n=232$) сегментов ($p=0,044$). Это подтверждает, что кардиомиоциты в данных сегментах находились в состоянии гибернации легкой или средней степени, что обеспечило их быстрое и полное восстановление после реваскуляризации.

При II варианте ПФС улучшение сократимости в раннем послеоперационном периоде отмечено в 22,5% ($n=32$) сегментов ($p < 0,0001$), а в течение 6–12 месяцев после операции — в 41,5% ($n=59$) сегментов ($p < 0,0001$). Кардиомиоциты в данных сегментах находились в состоянии гибернации средней или тяжелой степени, что обусловило более медленное и неполное восстановление функции. При сопоставлении данных синхро-ОФЭКТ и МРТ сердца с контрастированием, у пациентов с доминирующим II вариантом ПФС чаще выявлялись признаки иммобилизирующего интерстициального фиброза (ОШ 5,1 95% ДИ 1,88-13,7, $p < 0,001$).

При III варианте ПФС ни один сегмент не продемонстрировал улучшения сократительной способности после реваскуляризации. Это

связано с тем, что большая часть сегментов была представлена рубцовой тканью, что исключает возможность восстановления функции.

Сегменты с I вариантом ПФС, характеризующиеся умеренным снижением перфузии и функциональной активности, имеют высокий потенциал для восстановления, что подтверждается значительным улучшением сократительной способности как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде. Данные сегменты находятся в состоянии гибернации легкой или средней степени, при которой кардиомиоциты практически полностью сохраняют свою жизнеспособность.

Сегменты со II вариантом ПФС, характеризующиеся выраженным снижением функциональной активности, демонстрируют более медленное и неполное восстановление (гибернация средней или тяжелой степени). В таких случаях восстановление функции может быть частичным и требует более длительного времени.

Сегменты с III вариантом ПФС, характеризующиеся выраженным снижением перфузии и отсутствием функциональной активности, не восстанавливаются после реваскуляризации, что указывает на необратимое повреждение миокарда и формирование рубцовой ткани. Это подчеркивает необходимость ранней диагностики жизнеспособного миокарда и своевременного проведения реваскуляризации для предотвращения необратимых изменений.

Таким образом, на основании полученных данных можно выделить три степени гибернации миокарда (рис. 5.2):

Легкая степень – полное восстановление функции «спящего» миокарда в раннем послеоперационном периоде (в течение 7-10 дней).

Средняя степень – практически полное восстановление функции в течение 6–12 месяцев после операции.

Тяжелая степень – частичное улучшение сократительной способности в течение 12 месяцев.

Сегментарное накопление РФП (%)	Нарушение региональной систолической функции (баллы)		
	2 балла	3 балла	4 балла
61 – 74			
51 – 60			
41 – 50			
31 – 40			
≤ 30			

- легкая степень гибернации
 - средняя степень гибернации
 - тяжелая степень гибернации
 - нежизнеспособный миокард

Рисунок 5.2. Степени гибернации на основе сопоставления показателей перфузии и сократимости

Полученные данные подчеркивают необходимость индивидуального подхода к оценке жизнеспособности миокарда и планированию реваскуляризации, особенно у пациентов с диффузным поражением коронарных артерий.

5.1.3. Влияние объема гибернированного миокарда на восстановление сократительной функции левого желудочка

Дооперационный объем гибернированного миокарда оказывает значимое влияние на улучшение функции сердца после реваскуляризации, что подтверждается выявленной прямой корреляционной связью между количеством жизнеспособного миокарда и улучшением общей фракции выброса левого желудочка. Коэффициент корреляции по Спирмена = 0,599 (95% ДИ: 0,395-0,747) свидетельствует о заметной тесноте связи по шкале

Чеддока ($p < 0,001$), что позволяет рассматривать объем гибернированного миокарда как ключевой прогностический маркер восстановления сердечной функции (рис.5.3).

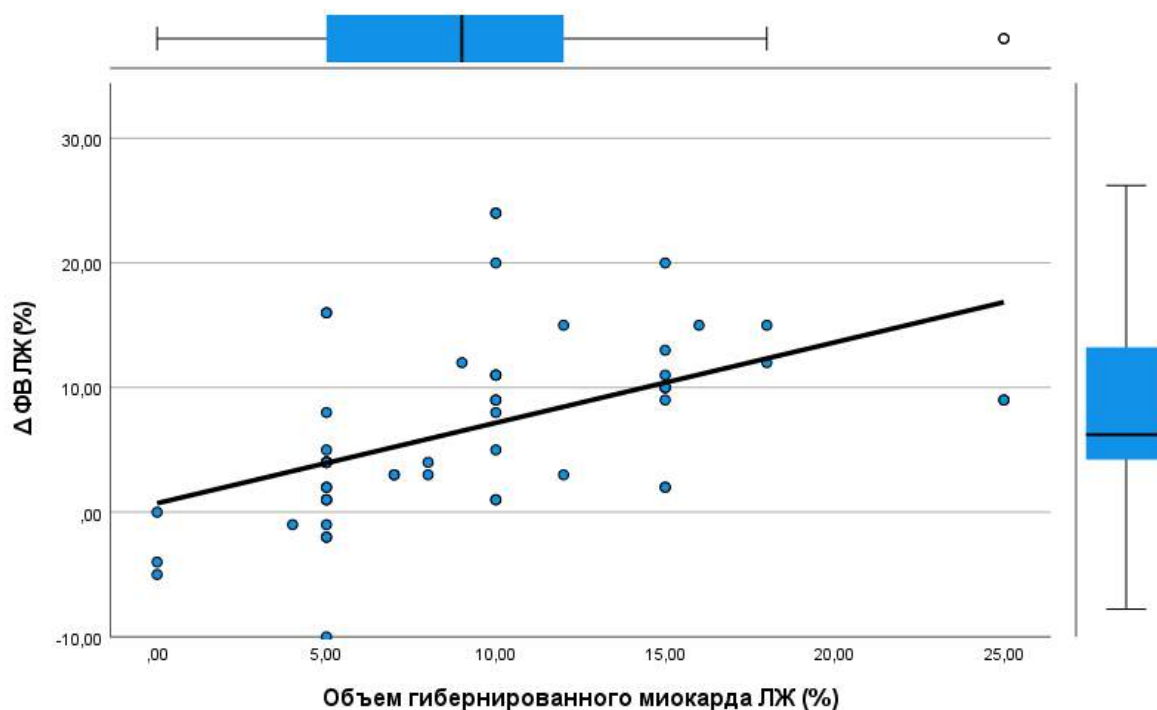


Рисунок 5.3. Диаграмма рассеяния с линией регрессии, отражающая зависимость изменения общей ФВ ЛЖ в отдаленном послеоперационном периоде (через 6-12 месяцев) от исходного объема гибернированного миокарда ЛЖ (%).

При проведении ROC-анализа у исследуемых пациентов выявлено, что объем гибернированного более 10% – значимый предиктор улучшения сократительной функции сердца (увеличение ФВ более 50%) (рис. 5.4).

Гибернация миокарда представляет собой адаптационный механизм в ответ на хроническую ишемию, при котором кардиомиоциты временно снижают свою сократительную активность для минимизации энергозатрат, сохраняя при этом жизнеспособность и потенциал для восстановления после реваскуляризации. Высокая корреляция указывает на то, что чем больше объем такого миокарда, тем значительнее ожидаемое улучшение функции

ЛЖ, что подчеркивает важность точной дооперационной оценки жизнеспособности миокарда. Эти результаты имеют важное клиническое значение, поскольку позволяют стратифицировать пациентов с ишемической дисфункцией ЛЖ на тех, у кого реваскуляризация приведет к существенному улучшению функции сердца, и тех, у кого ожидаемый эффект может быть ограничен из-за необратимых изменений миокарда. Таким образом, оценка объема жизнеспособного миокарда должна быть неотъемлемой частью предоперационного обследования пациентов с ИБС, диффузным поражением и сниженной общей ФВ ЛЖ для оптимизации отбора кандидатов на реваскуляризацию и прогнозирования послеоперационных исходов.

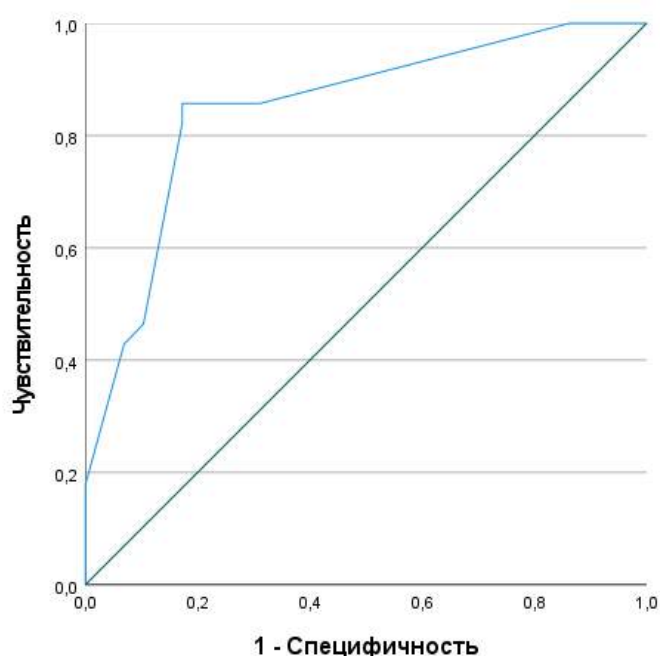


Рисунок 5.4. ROC-кривая, характеризующая зависимость восстановления ФВ ЛЖ более 50% в отдаленном послеоперационном периоде от исходного объема гибернированного миокарда ЛЖ. Площадь под ROC-кривой составила $0,849 \pm 0,052$ (95% ДИ: 0,746-0,952). Пороговое значение показателя объема гибернированного миокарда в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, – 10%. Чувствительность и специфичность модели составили 82,1% и 82,8%, соответственно.

5.2. Влияние оценки гибернированного миокарда на выбор тактики лечения и результаты реваскуляризации

С целью оценки значимости определения гибернированного миокарда методом синхро-ОФЭКТ перед хирургической реваскуляризацией у пациентов со сниженной сократительной способностью миокарда и диффузным поражением коронарного русла, было проведено ретроспективное сравнительное исследование двух групп пациентов:

Группа I – больные, которым перед реваскуляризацией выполнялась оценка жизнеспособного миокарда с использованием синхро-ОФЭКТ, и тактика дальнейшего лечения выбиралась с учетом этих данных (n=57).

Группа II – пациенты, которым реваскуляризация проведена без предоперационного выполнения синхро-ОФЭКТ (n=75).

Клинико-демографическая характеристика пациентов до псевдорандомизации представлена в таблице 5.3.

Таблица 5.3. Клинико-демографическая характеристика пациентов до псевдорандомизации (PSM)

Параметры	Группа I (n=57)	Группа II (n=75)	Значения p
Возраст, Ме [Q ₁ -Q ₃], лет	64 [56-69]	64 [59-72]	0,678
Мужской пол, n (%)	37 (64,9)	59 (78,7)	0,078
Ожирение, n (%)	22 (38,6)	37 (49,3)	0,21
Дислипидемия, n (%)	28 (49,1)	41 (54,6)	0,53
Артериальная гипертензия, n (%)	25 (43,9)	41 (54,7)	0,22
Сахарный диабет, n (%)	15 (26,3)	30 (40,0)	0,10
Курение, n (%)	24 (42,1)	36 (48,0)	0,59
Индекс коморбидности Чарлсона, Ме [Q ₁ -Q ₃]	5 [4-6]	5 [4-6]	0,879
ФВ ЛЖ, Ме [Q ₁ -Q ₃], %	35 [30-39]	35 [31-38]	0,560
Стенокардия напряжения:			
III ФК, n (%)	35 (61,4)	46 (61,3)	0,99
IV ФК, n (%)	22 (38,6)	29 (38,7)	
КШ без ИК, n (%)	7 (12,3)	15 (20,0)	0,24
SYNTAXScore [Q ₁ -Q ₃], баллы	34 [31-36]	36 [32-38]	0,075

После псевдорандомизации группы были сбалансированы по возрасту, полу, баллам SYNTAX Score, частоте операций без ИК (табл.5.4).

Таблица 5.4. Клинико-демографическая характеристика пациентов после псевдорандомизации (PSM)

Параметры	Группа I (n=45)	Группа II (n=45)	Значения p
Возраст, Ме [Q ₁ -Q ₃], лет	67 [61-72]	67 [59-72]	0,978
Мужской пол, n (%)	32 (71,1)	32 (71,1)	1,0
Ожирение, n (%)	18 (40,0)	17 (37,8)	0,83
Дислипидемия, n (%)	17 (37,8)	15 (33,3)	0,660
Неконтролируемая артериальная гипертензия, n (%)	22 (48,9)	25 (55,5)	0,517
Сахарный диабет, n (%)	13 (28,9)	15 (33,3)	0,649
Курение, n (%)	18 (40,0)	16 (35,5)	0,664
Индекс коморбидности Чарлсона, Ме [Q ₁ -Q ₃]	5 [4-6]	5 [4-6]	0,854
ФВ ЛЖ, Ме [Q ₁ -Q ₃], %	34 [30-39]	35 [31-38]	0,860
Стенокардия напряжения: III ФК, n (%)	27 (60,0)	28 (62,2)	0,829
IV ФК, n (%)	18 (40,0)	17 (37,8)	
КШ без ИК, n (%)	5 (11,1)	5 (11,1)	1,0
SYNTAX Score [Q ₁ -Q ₃], баллы	33 [28-37]	33 [29-37]	0,855

Проведена оценка выживаемости пациентов и основных сердечно-сосудистых осложнений в течение 12 месяцев после операции. Выявлено статистически значимое увеличение случаев основных сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном послеоперационном периоде во II группе больных, у которых учет жизнеспособности миокарда методом синхро-ОФЭКТ не проводился (11 (24,4%) против 22 (48,9%), $p=0,016$) (табл. 5.5, рис.5.5).

Таблица 5.5. Частота основных сердечно-сосудистых событий в послеоперационном периоде

Критерий	I группа (n=45)	II группа (n=45)	Значение p
<i>30 дней наблюдения</i>			
Летальный исход, n (%)	0 (0)	1 (2,2)	1,0
Инфаркт миокарда, n (%)	2 (4,4)	4 (4,9)	0,68
Синдром малого сердечного выброса (СМСВ), n (%)	1 (2,2)	2 (4,4)	1,0
МАСЕ ₁ , n (%)	3 (6,7)	7 (15,6)	0,31
<i>12 месяцев наблюдения</i>			
Летальный исход, n (%)	3 (6,7)	5 (11,1)	0,71
Инфаркт миокарда, n (%)	6 (13,3)	10 (22,2)	0,27
Синдром малого сердечного выброса, n (%)	2 (4,4)	7 (15,5)	0,16
МАСЕ ₂ , n (%)	11 (24,4)	22 (48,9)	0,016*

* - статистически значимые различия между группами при $p<0,05$.

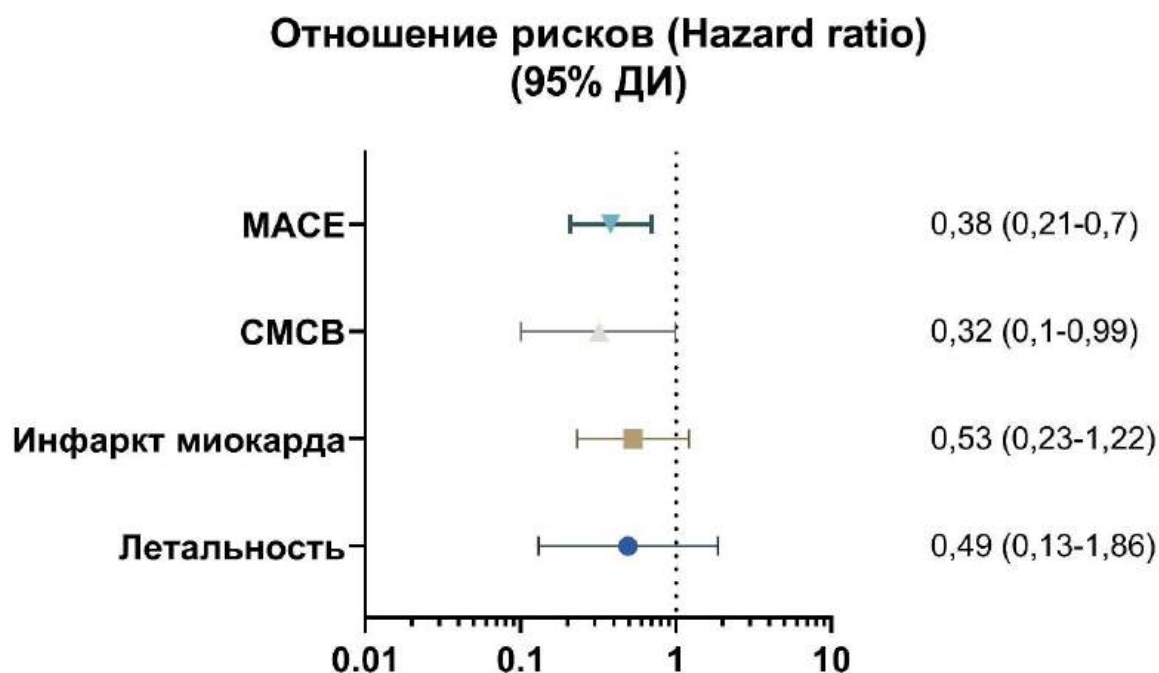


Рисунок 5.5. График Forest plot: Отношение рисков (HR) и 95% доверительный интервал (ДИ) в исследуемых группах (I группа/II группа).

Несмотря на отсутствие статистической значимости различий между группами по индексу реваскуляризации миокарда, отмечалась тенденция к его увеличению в I группе (2,72 (2,54-2,85) против 2,59 (2,25-2,71), $p=0,084$)

Выявление гибернированного миокарда явилось важным диагностическим и прогностическим инструментом, позволившим оптимизировать стратегию хирургического лечения пациентов с ишемической дисфункцией ЛЖ. Во-первых, точная идентификация зон жизнеспособного миокарда с обратимым нарушением сократимости дала возможность дифференцированного подхода к отбору кандидатов на реваскуляризацию, исключая из числа тех, у которых восстановление функции миокарда после операции представлялось маловероятным. Это принципиально важно, поскольку наличие гибернированного миокарда ассоциировано с улучшением регионарной и глобальной сократительной функции в послеоперационном периоде. Во-вторых, оценка жизнеспособного миокарда позволила перейти от стандартизированного подхода к

персонализированной хирургической тактике, предполагающей максимально полную реваскуляризацию с приоритетным шунтированием артерий, кровоснабжающих зоны гибернации. Такой подход обеспечил не только восстановление перфузии, но и создал оптимальные условия для последующего восстановления сократимости, что в конечном итоге привело к улучшению прогноза у данной категории пациентов. Полученные данные подчеркивают необходимость интеграции современных методов визуализации гибернированного миокарда в рутинную предоперационную оценку у пациентов с ИБС, диффузным поражением и сниженной сократительной функцией ЛЖ.

5.3. Способ эффективного хирургического восстановления функции жизнеспособного миокарда у пациентов с диффузным поражением коронарного русла

С целью оценки наиболее эффективной стратегии реваскуляризации у пациентов с диффузным поражением коронарного русла и сниженной ФВ ЛЖ проведено проспективное, рандомизированное исследование. В него включены данные 70 пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла, которым с 2020 по 2023 гг. была выполнена реваскуляризация миокарда в отделении сердечно-сосудистой хирургии Клиники грудной и сердечно-сосудистой хирургии им. Святого Георгия ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Рандомизация проводилась с помощью генератора случайных чисел. Пациенты разделены на две группы: в I группу (n=35) вошли пациенты, которым выполнялась комплексная реваскуляризация (КШ+ЮрЛеон); во II группу (n=35) – больные, которым проводилось изолированное КШ.

По клинико-anamнестическим данным больные обеих групп статистически значимо не отличались (табл. 5.6).

Таблица 5.6. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатели		I группа (n=35)	II группа (n=35)	Значения p
Пол, n (%)	Муж.	24 (68,6)	26 (74,2)	0,597
	Жен.	11 (31,4)	9 (25,7)	0,597
Возраст, Ме [Q1-Q3], лет		58 [50-64]	59 [50-67]	0,885
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)		35 (100)	35 (100)	1,0
Повторный ИМ в анамнезе, n (%)		4 (11,4)	5 (14,3)	0,721
ХСН по NYHA, n (%)	I ФК	1 (2,9)	1 (2,9)	1,0
	II ФК	6 (17,4)	8 (22,9)	0,551
	III ФК	26 (74,0)	24 (68,5)	0,597
	IV ФК	2 (5,7)	2 (5,7)	1,0
Артериальная гипертензия, n (%)		27 (77,1)	26 (74,3)	0,781
Сахарный диабет, n (%)		7 (20,0)	9 (25,7)	0,570
Общая ФВ ЛЖ, Ме[Q1-Q3] (%)		36 [30-39]	37 [31-39]	0,831
Дефект перфузии до операции, Ме[Q1-Q3] (%)		35 [28-39]	37 [31-40]	0,742

По данным радионуклидной томографии миокарда в покое, у всех 70 пациентов визуализировались зоны гипоперфузии, соответствующие постинфарктным изменениям.

При комплексной оценке перфузионных и функциональных диаграмм было выявлено в двух группах 295 и 279 дисфункциональных сегментов, соответственно. Для более детального анализа все сегменты в зависимости от степени захвата перфузионного индикатора были классифицированы на 5 подгрупп с соответствующей балльной оценкой СУМ (табл. 5.7, 5.8).

Таблица 5.7. Исходное распределение дисфункциональных сегментов в зависимости от уровня накопления РФП в I группе пациентов

Подгруппы	Сегментарное накопление РФП, %	Дисфункциональные сегменты, n			Всего
		2 балла	3 балла	4 балла	
1	61 – 74	74	25	-	99
2	51 – 60	53	34	-	87
3	41 – 50	23	45	2	70
4	31 – 40	3	11	9	23
5	≤ 30	-	6	10	16
Всего, n (%)		153 (51,9)	121 (41,0)	21 (7,1)	295

Таблица 5.8. Исходное распределение дисфункциональных сегментов в гипоперфузируемых зонах в зависимости от уровня накопления РФП во II группе

Подгруппы	Сегментарное накопление РФП, %	Дисфункциональные сегменты, n			Всего
		2 балла	3 балла	4 балла	
1	61 – 74	61	18	-	79
2	51 – 60	49	31	-	80
3	41 – 50	25	39	5	69
4	31 – 40	6	10	14	30
5	≤ 30	-	10	11	21
Всего, n (%)		141 (50,5)	108 (38,7)	30 (10,8)	279

Варианты ПФС в зависимости от исходного уровня перфузии и функциональной активности:

К I варианту ПФС (умеренное или выраженное снижение перфузии в сочетании с умеренным снижением функциональной активности) относились 153 (51,9%) сегментов (I группа) и 141 (50,5%) сегментов (II группа), т.е. сегменты, в которых уровень накопления РФП был от 31 до 74% (подгруппы 1-4), а функциональная активность составляла 2 балла.

Ко II варианту ПФС (умеренное или выраженное снижение перфузии в сочетании с выраженным снижением функциональной активности) включал в себя 121 (41,0%) сегментов в I группе и 108 (38,7%) сегментов во II группе, т.е. сегменты 1-5 подгрупп с нарушением СУМ в 3 балла.

III вариант ПФС (выраженное снижение перфузии в сочетании с отсутствием функциональной активности) были отнесены 21 (7,1%) сегмент в I группе пациентов и 30 (10,8%) сегментов во II группе, т.е. все гипо- и аперфузируемые сегменты (3-5 подгруппы) с региональным СУМ в 4 балла.

5.3.1. Динамика восстановления гибернированного миокарда

По результатам исследования наблюдается значительное уменьшение объема гибернированного миокарда ЛЖ в раннем послеоперационном периоде в обеих исследуемых группах, что свидетельствует о положительном

влиянии хирургической реваскуляризации на восстановление жизнеспособных сегментов ЛЖ. В I группе объем гибернированного миокарда снизился с 28 [19-34]% до 15 [11-23]% ($p<0,0001$), тогда как во II группе – с 26 [19-33]% до 17 [10-27]% ($p<0,0001$), при этом межгрупповые различия не достигли статистической значимости ($p=0,33$), что может указывать на сопоставимую эффективность обеих методик в краткосрочной перспективе. Однако в отдаленном послеоперационном периоде (6-12 месяцев) выявлены существенные различия между группами: в I группе объем гибернированного миокарда составил 9 [6-14]%, тогда как во II группе – 20 [15-25]% ($p<0,0001$).

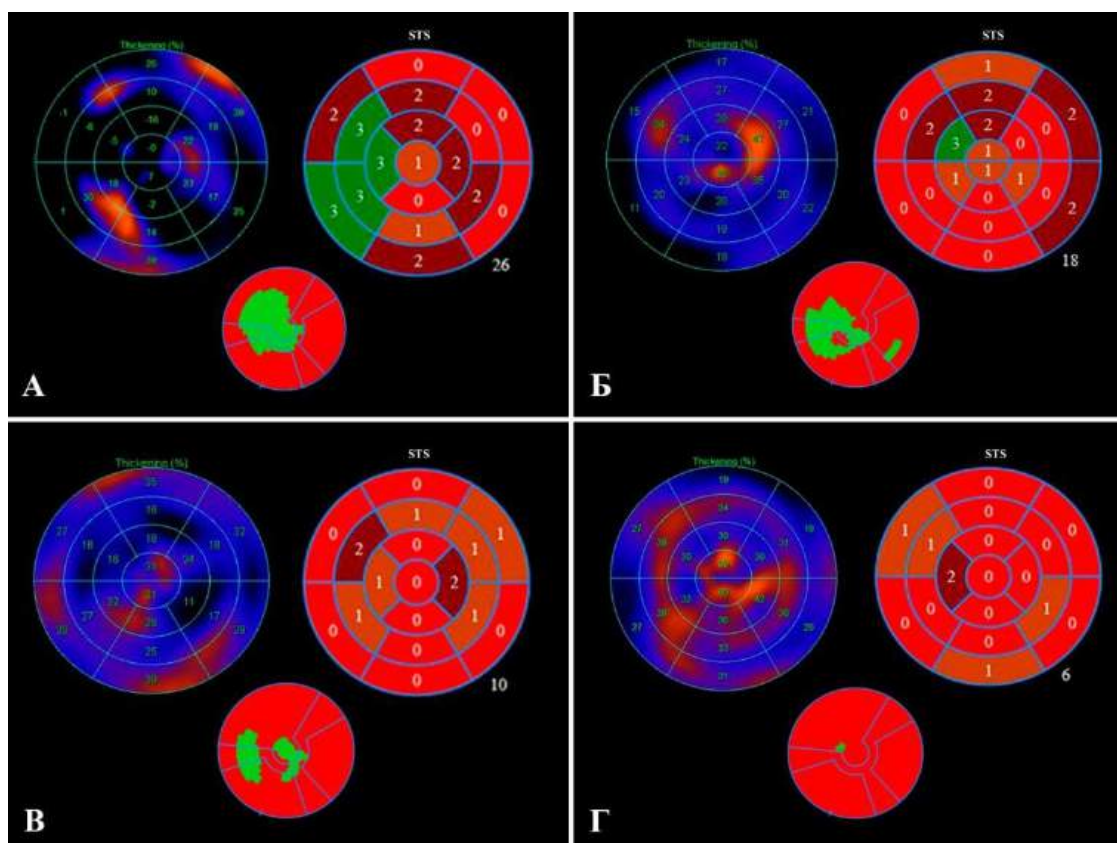


Рисунок 5.6. Динамика восстановления гибернированного миокарда, по данным синхро-ОФЭКТ, у пациента А., 75 лет, которому КШ дополнено методикой стимуляции экстракардиального неоангиогенеза «ЮрЛеон». А – до операции; Б – через 1 месяц после операции; В – через 6 месяцев после операции, Г – через 36 месяцев после операции.

Полученные данные позволяют предположить, что методика стимуляции экстракардиального неоангиогенеза в сочетании с КШ обеспечивает более выраженное и устойчивое восстановление гибернированного миокарда в долгосрочной перспективе по сравнению с изолированным шунтированием. Это связано с дополнительным формированием экстракардиальных источников кровоснабжения сердца, способствующих улучшению перфузии в зонах хронической ишемии и более полному восстановлению гибернированных кардиомиоцитов.

5.3.2. Сегментный анализ динамики перфузии и функции

Значимое улучшение сократимости в раннем послеоперационном периоде в I группе отмечалось преимущественно в 1 и 2 подгруппах: 80,8% (n=80) сегментов (1 подгруппа), 63,2% (n=55) сегментов (2 подгруппа); через 6-12 месяцев после операции отмечалось восстановление 86,8% (n=86) сегментов (1 подгруппа) и 70,1% (n=61) сегментов (2 подгруппа); в 3 подгруппе улучшение функции отмечено в 22,9% (n=16) сегментов (ранний послеоперационный период) и 38,6% (n=27) сегментов (отдаленный послеоперационный период); улучшение в 4 подгруппе было в 13,0% (n=3) сегментов в течение 7-10 дней после реваскуляризации и 26,1% (n=6) сегментов – через 6-12 месяцев; в 5 подгруппе улучшения сократимости выявлено не было (рис. 5.7).

Во II группе в 1 подгруппе отмечалось восстановление 77,2% (n=61) сегментов в раннем послеоперационном периоде, 84,8% (n=67) – в отдаленном; во 2 подгруппе: 61,3% (n=49) сегментов восстановили сократимость в ранние сроки и 66,3% (n=53) сегментов – через 6-12 месяцев; в 3 подгруппе улучшение функции составило 26,1% (n=18) сегментов в раннем послеоперационном периоде и 23,2% (n=16) сегментов в отдаленном; в 4 подгруппе – 6,6% (n=2) сегментов восстановили сократимость в течение первой недели после реваскуляризации и 10% (n=3) сегментов – через 6-12 месяцев; в 5 подгруппе улучшения сократимости выявлено не было (рис. 4).

При сравнении между I и II группами отмечена тенденция к улучшению сократимости в отдаленные сроки у пациентов после КШ+ЮрЛеон, в отличие от изолированного проведения КШ, особенно в подгруппах с изначальным накоплением РФП 31-40% и 41-50% (рис.5.7).

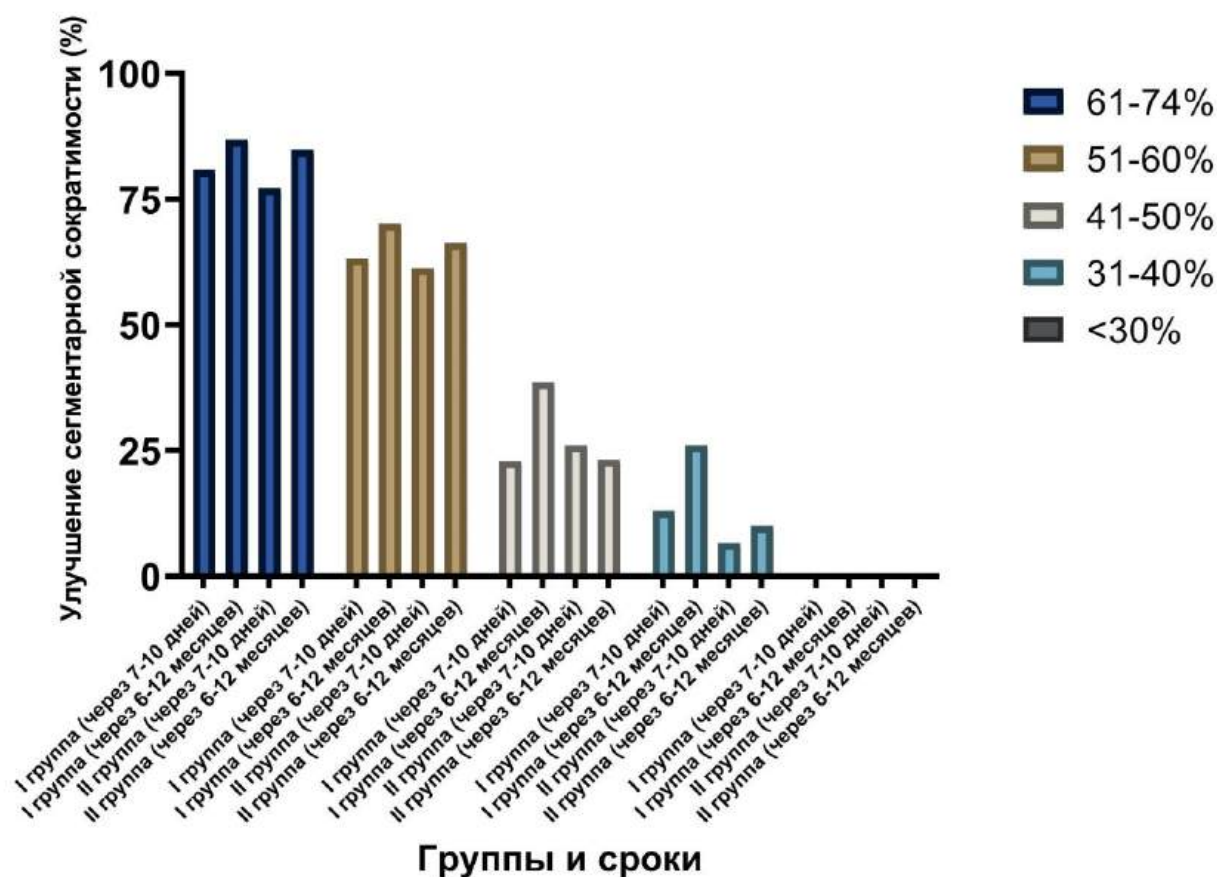


Рисунок 5.7. Динамика изменения сократимости сегментов с различным исходным накоплением РФП в исследуемых группах

5.3.3. Оценка восстановления функции ассоциаций кардиомиоцитов в зависимости от вариантов ПФС

Сократительная способность миокарда ЛЖ существенно улучшилась при I варианте ПФС: из 153 сегментов в I группе пациентов улучшение сократимости произошло в 73,2% (n=112) ($p<0,001$) в раннем послеоперационном периоде и в 77,1% (n=118) ($p=0,025$) в отдаленном

послеоперационном периоде. Во II группе пациентов из 141 сегмента улучшение сократимости гибернированного миокарда произошло в 70,2% (n=99) ($p<0,001$) в раннем послеоперационном периоде и в 63,8% (n=90) ($p=0,005$) в отдаленном послеоперационном периоде, отмечено ухудшение функции в 9 сегментах. При сравнении показателей между группами, отмечены значимые статистические различия в отдаленном послеоперационном периоде (118 (77,1%) против 90 (63,8%) сегментов, $p=0,012$). В сегментах с таким вариантом ПФС кардиомиоциты находились в гибернации легкой или средней степени тяжести.

При II варианте ПФС из 121 сегментов в I группе в раннем послеоперационном периоде улучшили сократимость 16,5% (n=20) сегментов ($p<0,001$), в течение 6-12 месяцев после операции – 27,3% сегментов (n=33) ($p<0,001$). Во II группе из 108 сегментов в раннем послеоперационном периоде улучшение сократительной способности отмечено в 18,5% сегментов (n=20) ($p<0,001$), и в отдаленном – лишь 13,8% сегментов (n=15) ($p=0,045$). При сравнении групп, отмечены значимые статистические различия в отдаленном послеоперационном периоде (33 (27,3%) против 15 (13,8%) сегментов, $p=0,013$). В сегментах с таким вариантом ПФС кардиомиоциты находились в гибернации средней или тяжелой степени.

Анализ динамики вариантов перфузионно-функционального соотношения показал, что при III варианте ПФС в обеих группах больных ни один сегмент не улучшил сократительную способность после реваскуляризации. Большая часть сегментов была представлена рубцом.

5.3.4. Оценка динамики общей фракции выброса ЛЖ

В раннем послеоперационном периоде отмечается сопоставимое увеличение ФВ в обеих группах: в группе комплексной хирургической реваскуляризации (I группа) с 36 [30-39]% до 43 [35-48]% ($p<0,001$), а в группе изолированного КШ – с 37 [31-39]% до 45 [36-49]% ($p<0,001$), при отсутствии статистически значимых межгрупповых различий ($p=0,075$), что

свидетельствует о первоначально сходном влиянии обоих методов лечения на глобальную сократительную способность миокарда. Однако в отдаленном периоде (6-12 месяцев) выявляются принципиальные различия в динамике функциональных показателей: в I группе отмечается дальнейшее увеличение ФВ до 53 [45-54]% ($p=0,02$), тогда как в группе стандартного шунтирования значимых изменений не наблюдается (47 [38-50]%, $p=0,87$), при этом межгрупповые различия становятся статистически значимыми ($p<0,001$). Такая динамика может быть объяснена тем, что стимуляция экстракардиального неоангиогенеза способствует более полному и продолжительному восстановлению перфузии в зонах хронической ишемии миокарда, что приводит к постепенному улучшению сократительной функции за счет восстановления гибернированного миокарда и уменьшению процессов ремоделирования левого желудочка. Эти данные имеют важное клиническое значение, так как свидетельствуют о потенциальных преимуществах комплексной стратегии реваскуляризации у пациентов с ишемической дисфункцией левого желудочка (рис. 5.8).

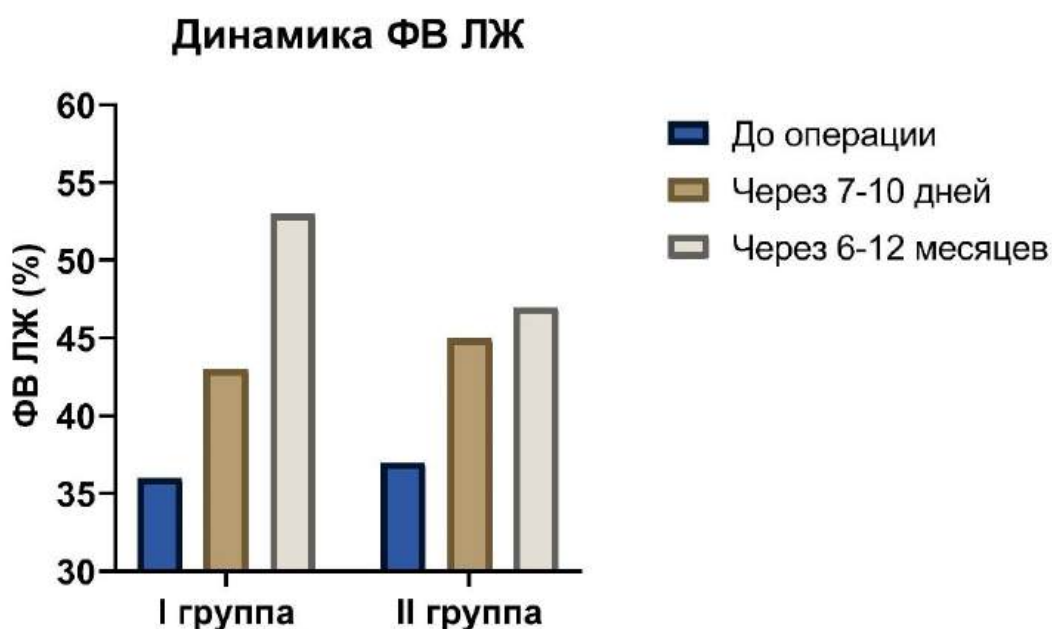


Рисунок 5.8. Динамика общей фракции выброса ЛЖ в исследуемых группах

Степень восстановления функциональной активности ассоциаций кардиомиоцитов после реваскуляризации представляет собой сложный динамический процесс, детерминированный наличием ключевых факторов: объемом интерстициального и очагового фиброза; ремоделированием ЛЖ, количеством жизнеспособного миокарда и степенью его гибернации. Эти элементы формируют морфофункциональный субстрат, определяющий не только ближайшие, но и отдаленные клинические исходы у пациентов с постинфарктной дисфункцией сердца.

Особый интерес представляет феномен гибернации миокарда, при котором жизнеспособные кардиомиоциты временно снижают свою метаболическую и сократительную активность в ответ на хроническую ишемию. При легкой форме наблюдается быстрое восстановление сократимости после прямой реваскуляризации благодаря сохранности внутриклеточных структур и минимальным фиброзным изменениям; при средней степени требуется дополнительная стимуляция неоангиогенеза, так как прямой реваскуляризации недостаточно для полного восстановления перфузии и сократимости в отдаленном послеоперационном периоде. В случае тяжелой гибернации прогноз восстановления функции ЛЖ значительно ухудшается из-за сопутствующего выраженного интерстициального фиброза, который, даже при наличии жизнеспособных кардиомиоцитов, формирует механический барьер для их полноценного функционирования.

Таким образом, стратегия ведения пациентов с постинфарктной дисфункцией ЛЖ должна включать не только своевременную комплексную реваскуляризацию, но и оценку жизнеспособности миокарда с помощью синхро-ОФЭКТ с целью коррекции стратегии лечения таких больных. Только такой мультимодальный подход позволяет оптимизировать процессы восстановления сократительной функции сердца и улучшить долгосрочный прогноз, минимизируя риск прогрессирования сердечной недостаточности

ГЛАВА VI. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ДИФфуЗНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНОГО РУСЛА

С целью оценки результатов комплексной хирургической реваскуляризации миокарда у пациентов с различной степенью диффузного поражения коронарного русла, проведено проспективное исследование, в которое включено 218 больных, находившихся на лечении в Клинике грудной и сердечно-сосудистой хирургии имени Святого Георгия с 2018 по 2024 годы. У всех пациентов оценивался тип диффузного поражения и в соответствии с ним с помощью рандомизации проводился выбор стратегии лечения.

I тип – умеренная степень диффузного поражения коронарного русла (n=98).

II тип – тяжелая степень диффузного поражения коронарного русла (n=94).

III тип – крайне тяжелая степень диффузного поражения коронарного русла (n=26).

Критерии включения в исследование: гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение коронарных артерий; диффузный коронарный атеросклероз (традиционно определяемый как поражение двух и более сегментов одной магистральной артерии, общей протяженностью поражения более 50% всей длины сосуда при наличии гемодинамически значимого сужения просвета и/или малым диаметром дистального русла (менее 2 мм)); информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения: выраженная почечная или печеночная недостаточность; наличие тромбоза ЛЖ или предсердия; гемодинамически значимая патология клапанного аппарата сердца; экстренные и срочные операции, острый коронарный синдром и инфаркт миокарда сроком до 1 месяца.

Критерий исключения: отказ пациента от исследования, отсутствие информации об отдаленных результатах лечения.

Первичная конечная точка — выживаемость пациентов. Вторичные конечные точки — ИМ и/или ОКС; повторная реваскуляризация; ОНМК; госпитализация по причине декомпенсации СН, рецидива стенокардии; изменение общей ФВ ЛЖ (по данным ЭхоКГ); динамика перфузии миокарда (по данным синхро-ОФЭКТ); динамика показателей качества жизни (опросник SF-36).

6.1. Результаты хирургического лечения пациентов с ИБС и умеренной степенью диффузного поражения коронарных артерий

Пациенты с умеренной степенью тяжести диффузного поражения коронарных артерий (ИТДП менее 16,5 баллов, ИМН менее 3 баллов) разделены с помощью рандомизации на группы: I группа (n=25) — пациенты, которым выполнялось изолированное КШ. II группа (n=23) — больные, которым проводилось стентирование коронарных артерий. III группа (n=26) — комплексная реваскуляризация (КШ дополнено методикой экстракардиальной васкуляризации «ЮрЛеон»). IV группа (n=24) — этапная комплексная реваскуляризация (эндоваскулярное вмешательство с последующим КШ, дополненным методикой «ЮрЛеон»).

Для обеспечения достоверности сравнительного анализа проводилась тщательная оценка базовых клинических и ангиографических характеристик во всех группах. Статистический анализ продемонстрировал отсутствие значимых различий между группами по следующим параметрам: возраст (средний $62,7 \pm 7,6$ года), пол (66,3% мужчин), фракция выброса левого желудочка ($49,7 \pm 8,9\%$), распространенность сахарного диабета (58%), артериальной гипертензии (62,2%) и предшествующего ИМ (65,3%). Ангиографическая характеристика также не имела статистически значимых межгрупповых различий: средний SYNTAX score составил 31 (25;34) балла и наличие хронических окклюзий (41% случаев).

Особое внимание уделялось сопоставимости групп по клиническим проявлениям и функциональному классу стенокардии: у большинства пациентов отмечался III ФК. Анализ медикаментозной терапии на момент включения в исследование также не выявил значимых различий в частоте применения β -блокаторов (81,6%), блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (85,7%), статинов (80,6%) и антиагрегантов (57,1%).

Отсутствие исходных различий между группами позволяет минимизировать потенциальные систематические ошибки и делает правомерным сравнение отдаленных результатов лечения (табл.6.1).

Таблица 6.1. Клиническая характеристика больных

Критерий		I группа (n=25)	II группа (n=23)	III группа (n=26)	IV группа (n=24)	Значения p
Возраст, годы Me [Q ₁ ;Q ₃]		65 (57;68)	66 (57;71)	64 (56;68)	64 (57;68)	0,594
Мужской пол, n (%)		16 (64,0)	15 (65,2)	18 (69,2)	16 (66,7)	0,962
Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), n (%)		5 (20,0)	4 (17,4)	6 (23,1)	5 (20,8)	0,999
Курение, n (%)		10 (40,0)	11 (47,8)	12 (46,2)	12 (50,0)	0,845
Сахарный диабет 2 типа, n (%)		15 (60,0)	14 (60,9)	16 (61,5)	12 (50,0)	0,734
ФВ ЛЖ, Me [Q ₁ ;Q ₃], %		50 (47;57)	51 (49;58)	50 (44;56)	52 (46;56)	0,887
Артериальная гипертензия, n (%)		15 (60,0)	14 (60,9)	17 (65,4)	14 (58,3)	0,746
Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, n (%)		1 (6,6)	0 (0)	2 (6,6)	2 (7,4)	0,628
Острый инфаркт миокарда (ОИМ) в анамнезе, n (%)		16 (64,0)	14 (60,9)	19 (73,1)	15 (62,5)	0,746
ФК стенокардии напряжения	III, n (%)	20 (80,0)	20 (87,0)	23 (88,5)	19 (79,2)	0,689
	IV, n (%)	5 (20,0)	3 (13,0)	3 (11,5)	5 (20,8)	
ФК ХСН по NYHA	I, n (%)	3 (12,0)	4 (17,4)	3 (11,5)	3 (12,5)	0,812
	II, n (%)	17 (68,0)	15 (65,2)	19 (73,1)	17 (70,8)	
	III, n (%)	5 (20,0)	3 (13,0)	3 (11,5)	4 (16,7)	
	IV, n (%)	0 (0,0)	1 (4,3)	1 (3,8)	0 (0,0)	
Summed Rest Score (синхро-ОФЭКТ), Me [Q ₁ ;Q ₃], баллы		19 [14;24]	17 [10;23]	20 [15;25]	19 [14;23]	0,573
SYNTAX score, Me [Q ₁ ;Q ₃], баллы		30 (27;35)	28 (25;32)	31 (25;35)	29 (25;31)	0,862
Индекс тяжести диффузного поражения, Me [Q ₁ ;Q ₃], баллы		11 (8;14)	12 (9;15)	11 (7;15)	11 (8;14)	0,745
Лекарственная терапия:						
β -блокаторы, n (%)		20 (80,0)	19 (82,6)	23 (88,5)	18 (75,0)	0,689
Блокаторы РААС, n (%)		21 (84,0)	20 (87,0)	23 (88,5)	20 (83,3)	0,932
Статины, n (%)		19 (76,0)	20 (87,0)	21 (80,8)	19 (79,2)	0,752
Антиагреганты, n (%)		14 (56,0)	12 (52,2)	15 (57,7)	15 (62,5)	0,892

Анализ показателей реваскуляризации выявил следующие особенности: всем пациентам I, III и IV групп было выполнено шунтирование передней нисходящей артерии (ПНА), при этом в общей сложности проведено 75 маммаро-коронарных шунтирований. Распределение аутовенозных шунтов между группами составило 37 из 62 (59,7%) в I группе, 39 из 65 (60,0%) в III группе и 24 из 48 (50,0%) в IV группе, без достижения статистической значимости различий ($p=0,409$). Средний индекс реваскуляризации (количество шунтов на пациента) был сопоставим в I и III группах (2,48 и 2,5 соответственно), тогда как в IV группе этот показатель был ниже (2,0). В послеоперационном периоде у 1 (4,0%) пациента I группы развилось значимое послеоперационное кровотечение, потребовавшее рестернотомии.

При анализе эндоваскулярных вмешательств было установлено, что во II группе имплантировано 77 стентов, тогда как в IV группе – 55 стентов. Среднее количество стентов на пациента составило 3 (2;3) во II группе против 2 (1;3) в IV группе, при этом различие достигло статистической значимости ($p=0,028$). Более детальный анализ показал, что II группа имела большее количество стентов на пациента со средней разницей 1,06 стент/пациент (95% ДИ: 0,14-1,98). Также выявлены значимые различия в длине стентированного участка: $23,4 \pm 7,1$ мм во II группе против $19,7 \pm 6,9$ мм в IV группе ($p=0,032$). Количество этапов стентирования во II группе также было статистически значимо выше ($1,91 \pm 0,62$ против $1,2 \pm 0,71$, $p=0,013$). Следует отметить, что в послеоперационном периоде 1 пациент II группы перенес ЧКВ-ассоциированный острый ИМ (табл. 6.2).

Таблица 6.2. Периоперационная характеристика групп пациентов

Критерий	I группа (n=25)	II группа (n=23)	III группа (n=26)	IV группа (n=24)
Всего шунтов, n	62	-	65	48
Аутоартериальных шунтов, n (%)	25 из 62 (40,3)		26 из 65 (40,0)	24 из 48 (50,0)
Всего имплантировано стентов, n	-	77	-	55
Длина стентированного участка, мм (M±SD)	-	23,4±7,1	-	19,7±6,9
Количество этапов ЧКВ (M±SD)	-	1,91±0,62	-	1,2±0,71
<i>Осложнения</i>				
Послеоперационное кровотечение, n (%)	1 (4,0)	0	0	0
Периоперационный ИМ, n (%)	0	1 (3,3)	0	0
ОНМК, n (%)	0	0	0	0
Госпитальная летальность, n (%)	0	0	0	0

В ходе проведенного исследования средний период динамического наблюдения за пациентами после выполнения оперативного вмешательства составил $55,5 \pm 6,4$ месяцев, что позволило получить репрезентативные данные об отдаленных результатах различных стратегий реваскуляризации миокарда.

При оценке выживаемости статистически значимых различий между группами выявлено не было (рис. 6.1).

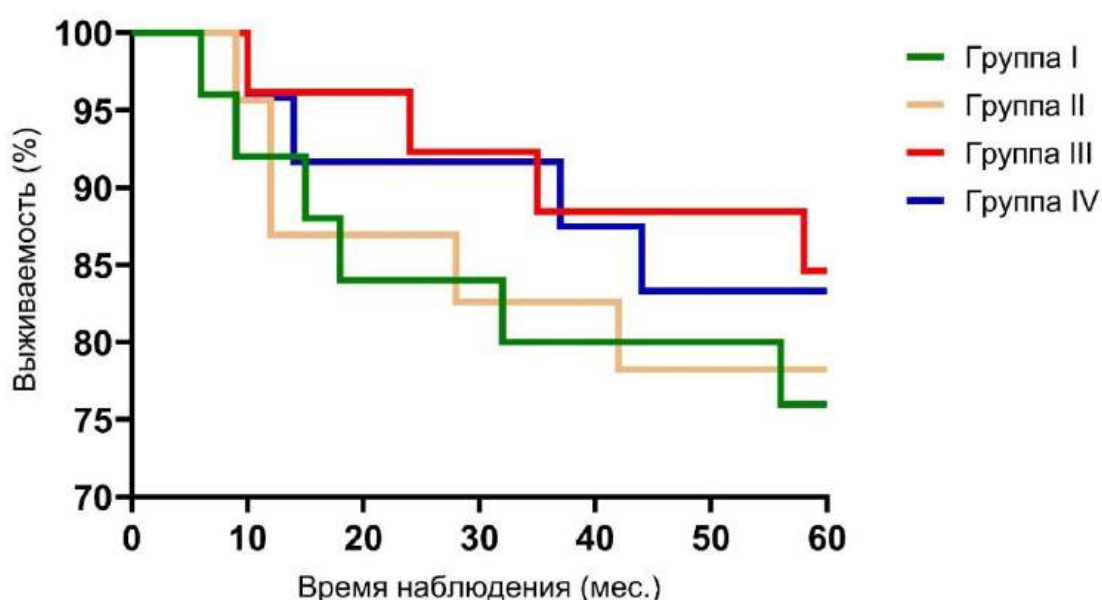


Рисунок 6.1. Выживаемость пациентов исследуемых групп (кривые Каплана-Майера).

Анализ частоты повторных реваскуляризаций выявил существенные межгрупповые различия: наибольшее количество повторных вмешательств в объеме ЧКВ было зарегистрировано во II группе (47,8% (n=11) $p=0,002$), что статистически значимо превышало аналогичный показатель в III группе (7,69% (n=2), точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони $p=0,016$) и IV группе (8,3% (n=2), точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони $p=0,02$). Повторного КШ в исследуемых группах не выполнялось. При оценке частоты развития таких серьезных осложнений, как острый ИМ или ОКС, ОНМК, декомпенсация СН и смерть от сердечно-сосудистых причин, статистически значимых различий между группами выявлено не было, однако следует подчеркнуть, что пациенты III и IV групп демонстрировали выраженную тенденцию к меньшей частоте указанных осложнений. Особый интерес представляют результаты анализа комбинированной конечной точки MACCE, где III и IV группы показали статистически значимое преимущество по сравнению с I и II группами, при этом максимально неблагоприятные показатели были зафиксированы во II группе (95,7%, $n=22$) что статистически значимо превышало аналогичный показатель в III (38,4% (n=10), точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони $p<0,001$) и IV группе (41,7% (n=10), точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони $p<0,001$). Следует отметить, что между III и IV группами по данному показателю не было выявлено существенных различий. Важным аспектом исследования стало уменьшение частоты осложнений в III и IV группах, что свидетельствует о преимуществах дополнения КШ методикой ЮрЛеон и этапной комплексной реваскуляризации миокарда (табл. 6.3).

Таблица 6.3. Отдаленные результаты реваскуляризации миокарда в исследуемых группах

Критерий	I группа (n=25)	II группа (n=23)	III группа (n=26)	IV группа (n=24)	Значения p
Повторная реваскуляризация, n (%)	7 (28,0)	11 (47,8)	2 (7,69)	2 (8,3)	0,002*
ОИМ или ОКС, n (%)	3 (12,0)	4 (17,4)	3 (11,5)	2 (8,3)	0,841
ОНМК, n (%)	3 (12,0)	1 (4,3)	2 (7,7)	1 (4,2)	0,65
Госпитализация по причине декомпенсации СН или рецидива стенокардии, n (%)	2 (8,0)	2 (8,7)	0 (0)	1 (4,2)	0,48
Смерть от сердечно-сосудистых причин, n (%)	5 (20,0)	4 (17,4)	3 (11,5)	4 (16,7)	0,82
МАССЕ, n (%)	20 (80,0)	22 (95,7)	10 (38,4)	10 (41,7)	<0,001*
Смерть от всех причин, n (%)	6 (24,0)	5 (21,7)	4 (15,4)	4 (16,7)	0,78

* - статистически значимые различия между группами при $p < 0,05$.

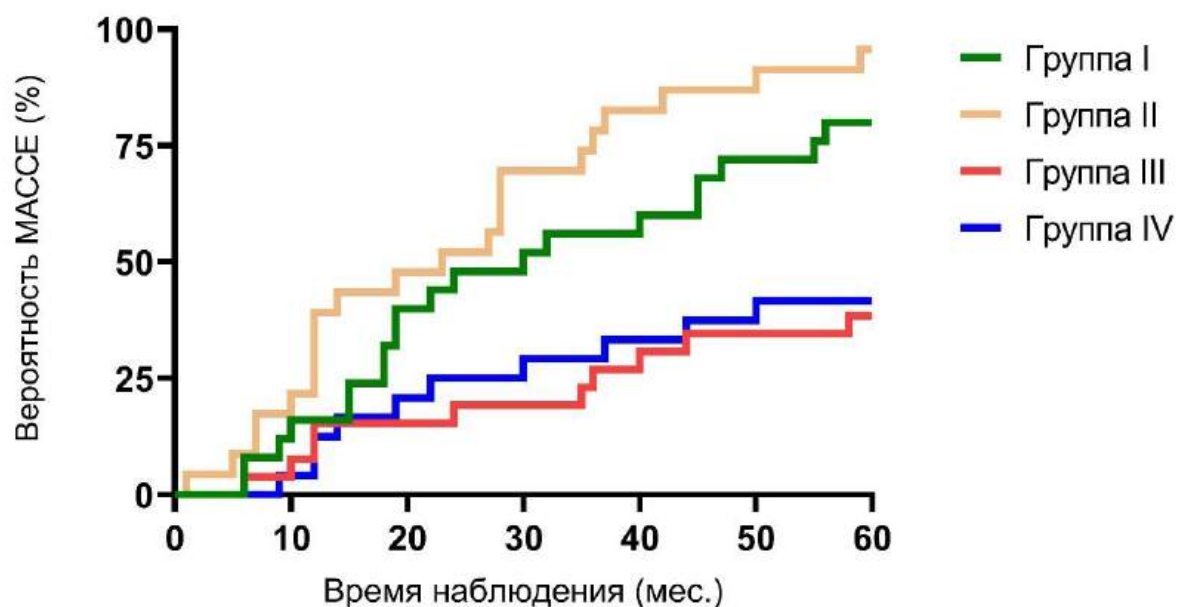


Рисунок 6.2. Неблагоприятные сердечно-сосудистые события (кривые Каплана-Майера).

Анализ отдаленных результатов выявил статистически значимое улучшение клинических исходов у пациентов в группах комплексной реваскуляризации: риск основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАССЕ) в 3,4 раза ниже по сравнению с изолированным выполнением КШ или ЧКВ ($p < 0,001$), что подтверждает эффективность

применяемой методики и свидетельствует о принципиально новом качестве достигнутых результатов реваскуляризации. Важным аспектом исследования стало выявление значимого снижения потребности в повторных операциях в группах комплексной реваскуляризации (рис.6.3).

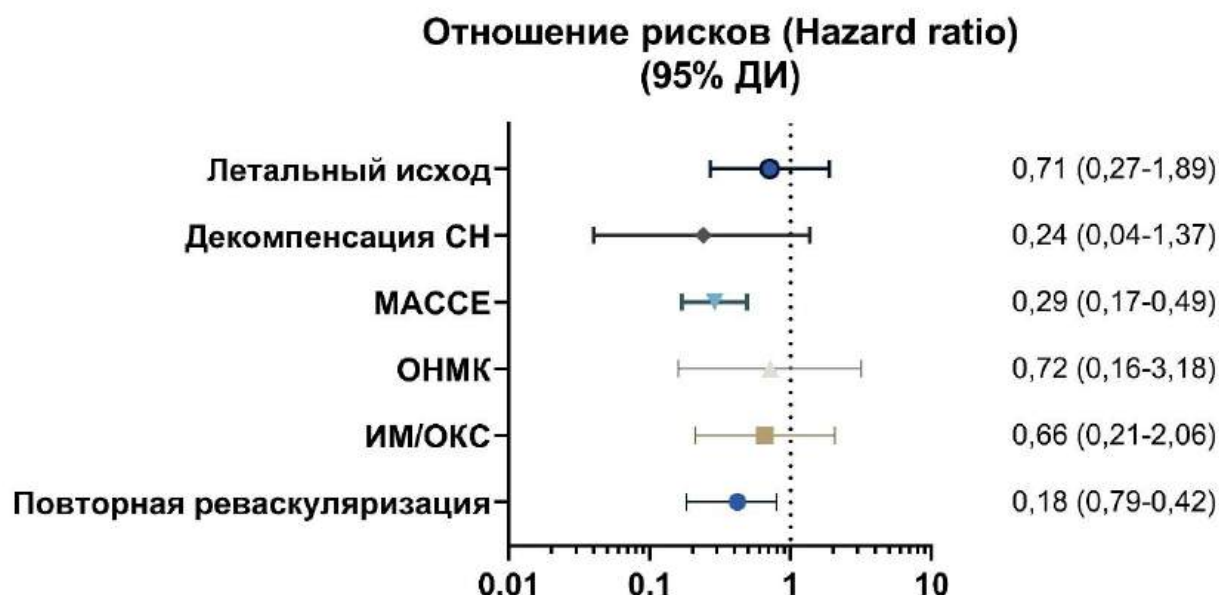


Рисунок 6.3. График Forest plot: отношение рисков (HR) и 95% доверительный интервал (ДИ) в исследуемых группах (комплексная реваскуляризация (III и IV группы) / изолированная прямая реваскуляризация (I и II группы)).

При оценке динамики глобальной сократимости ЛЖ, отмечено ее улучшение после реваскуляризации через 12 месяцев: в I группе произошло увеличение ФВ ЛЖ с 50 [47;57]% до 54 [50;61]% ($p=0,034$); во II группе: с 51 [49;58]% до 52 [50;59]% ($p=0,485$), в III группе: с 50 [44;56]% до 58 [53;59]% ($p=0,02$), в IV группе: с 52 [46;56]% до 57 [52;63]% ($p=0,011$), при этом выявлена тенденция к большему увеличению ФВ ЛЖ в группах комплексной реваскуляризации (54 [50;61]% (I группа) против 58 [53;62]% (III группа), критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, $p=0,087$; 52 [50;59]% (II группа) против 57 [52;63]% (IV группа) критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, $p=0,12$) (рис.6.4).

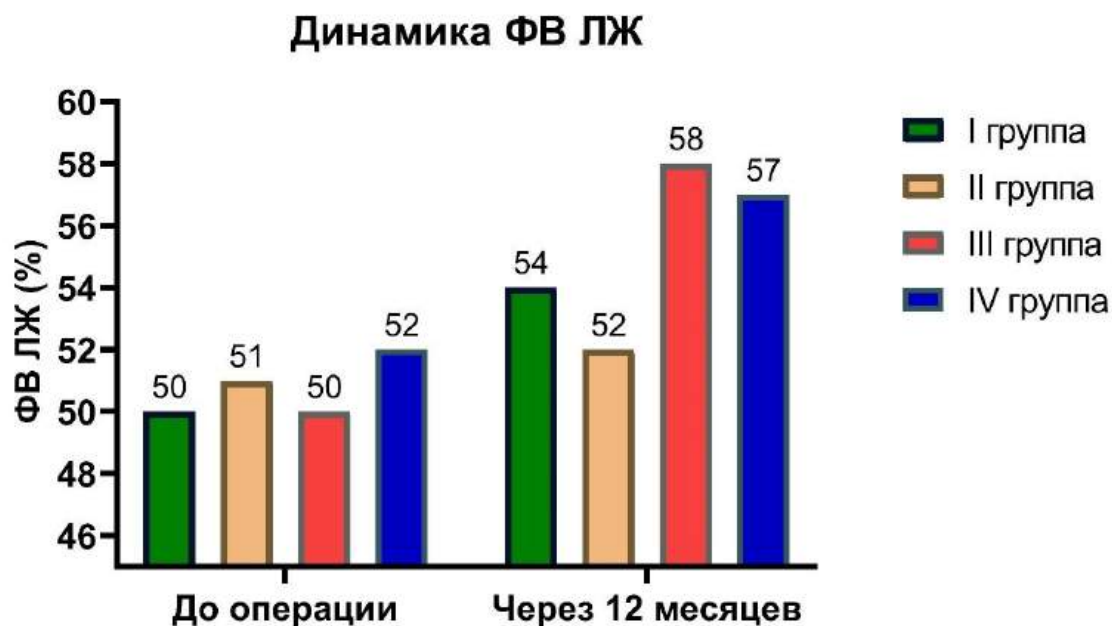


Рисунок 6.4. Динамика общей ФВ ЛЖ, по данным ЭхоКГ, в исследуемых группах.

По результатам синхро-ОФЭКТ миокарда отмечалось снижение показателя нарушения перфузии в покое – Summed Rest Score (SRS) в раннем послеоперационном периоде (7-10 суток): в I группе с 19 [14;24] до 10 [7;16] ($p<0,001$); во II группе: с 17 [10;23] до 11 [7;17] ($p=0,002$), в III группе: с 20 [15;25] до 10 [6;15] ($p<0,001$), в IV группе: с 19 [14;23] до 9 [6;14] ($p<0,001$), при этом в отдаленном послеоперационном периоде отмечено снижение SRS в группах комплексной реваскуляризации (11 [8;19] (I группа) против 6 [5;10] (III группа), критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, $p=0,004$; 14 [10;21] (II группа) против 7 [4;11] (IV группа) критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, $p=0,0034$) (рис. 6.5).



Рисунок 6.5. Динамика показателя нарушения перфузии в покое (SRS), по данным синхро-ОФЭКТ миокарда, в исследуемых группах.

При оценке качества жизни (согласно опроснику SF-36) в отдаленном послеоперационном периоде выявлена тенденция к большему улучшению качества жизни у пациентов с комплексной реваскуляризацией миокарда. Отмечалось увеличение суммарного показателя качества жизни («Общее физическое благополучие» + «Общее душевное благополучие») у пациентов III и IV групп: 77,1 [70,7;85,1] (I группа), 74,7 [69,4;82,6] (II группа), 83,1 [74,2;88,1] (III группа), 80,9 [73,3;88,4] (IV группа) ($p < 0,001$); попарное сравнение с поправкой Бонферрони: $p_{I-II} = 0,385$; $p_{I-III} = 0,036$; $p_{I-IV} = 0,047$; $p_{II-III} < 0,001$; $p_{II-IV} = 0,005$; $p_{III-IV} = 1,0$ (рис.6.6).

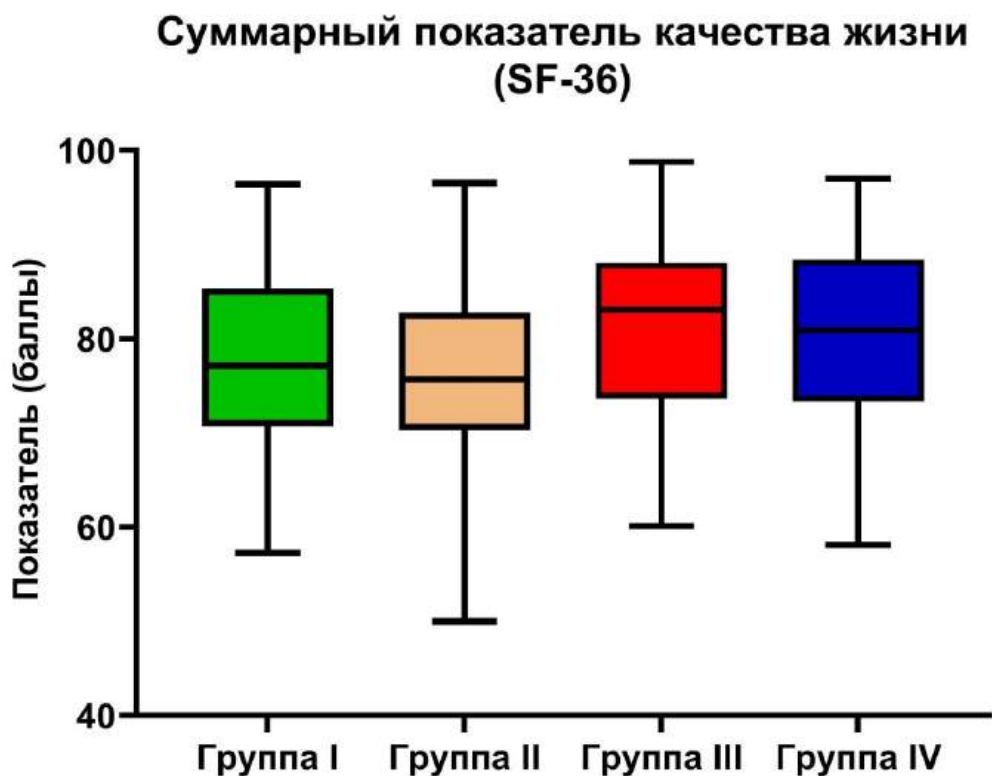


***Рисунок 6.6.** Суммарный показатель качества жизни («Общее физическое благополучие» + «Общее душевное благополучие») (опросник SF-36) в отдаленном послеоперационном периоде (12 месяцев) в исследуемых группах (выявлены статистически значимые различия между группами).*

Полученные данные свидетельствуют, что стимуляция экстракардиальной васкуляризации миокарда существенно улучшает сократительную способность сердца и перфузию ишемизированных зон ЛЖ у пациентов с умеренной степенью диффузного поражения коронарных артерий, создавая условия для формирования устойчивого экстракардиального кровоснабжения.

С технической точки зрения нет существенных ограничений для дополнения стандартного КШ методикой стимуляции экстракардиальной васкуляризации. Этапный подход, сочетающий ЧКВ под контролем современных внутрисосудистых методов визуализации с выполнением КШ и методики «ЮрЛеон», открывает новые перспективы в лечении сложных

категорий пациентов с многососудистым поражением коронарного русла и сопутствующей патологией.

6.1.1. Возможности эндоваскулярных методов в комплексной реваскуляризации миокарда

Возможность эффективного эндоваскулярного лечения при умеренном диффузном поражении коронарного русла представлена в следующих клинических наблюдениях.

Оптимизация результатов коронарного стентирования с использованием внутрисосудистого ультразвукового контроля

Клиническое наблюдение 2

В январе 2025 г. пациентка Л., 55 л., поступила в отделение кардиологии Клиники грудной и сердечно-сосудистой хирургии им. Св. Георгия ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» с жалобами на боли давящего характера в левой половине грудной клетки и одышку, возникающие при физической нагрузке.

В анамнезе устойчивые показатели артериального давления в пределах 120/80 мм рт.ст., эпизодов гипертензии не отмечала. Отрицает перенесенные инфаркты миокарда и острые нарушения мозгового кровообращения. В течение последних шести месяцев наблюдались симптомы стенокардии напряжения – одышка и дискомфорт за грудиной при физической нагрузке. 06.11.2024 развился интенсивный ангинозный приступ, что потребовало экстренной госпитализации. Отмечена элевацией сегмента ST по ЭКГ, динамика кардиоспецифических маркеров. При проведении экстренной коронарографии выявлено мультифокальное атеросклеротическое поражение венечных артерий: передняя нисходящая артерия (ПНА) – диффузное поражение с гемодинамически значимыми стенозами (тандемный стеноз 80-90% в среднем сегменте и 75% на границе среднего и дистального сегментов, дистальный сегмент диффузно изменен, стенозирован до 70%); огибающая артерия (ОА) – стеноз дистального

сегмента 60%; артерия тупого края (АТК) – окклюзия в проксимальном сегменте; правая коронарная артерия (ПКА) – диффузное поражение со стенозированием до 65-70%).

В рамках первичного ЧКВ выполнены: реканализация окклюзированной АТК, транслюминальная баллонная ангиопластика (ТЛБАП) и стентирование с переходом на ОА. Достигнуто восстановление коронарного кровотока (TIMI 3) (рис. 6.7).

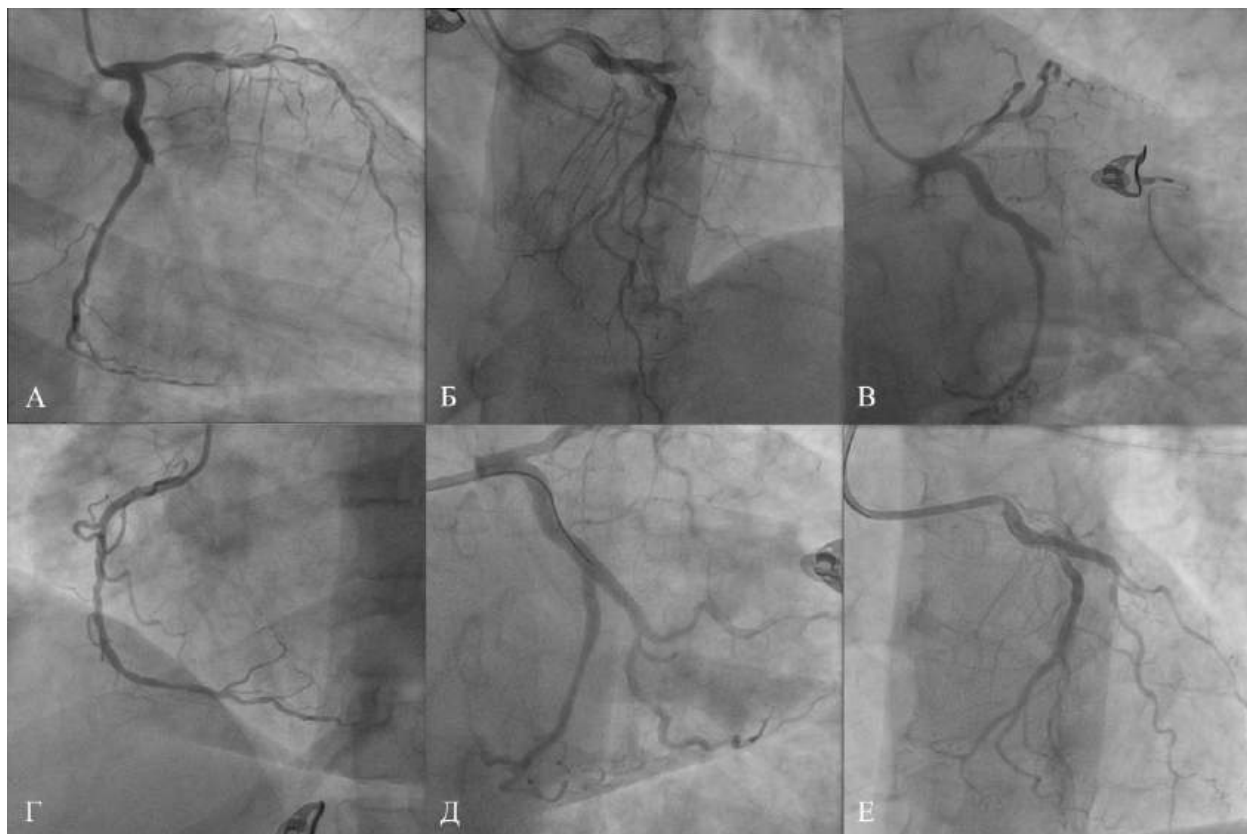


Рисунок 6.7. Коронарография пациентки Л., 55 лет. А,Б,В – ангиография ЛКА; Г – ангиография ПКА; Д, Е – ангиография ЛКА после реканализации и имплантации стента в АТК.

По данным ЭХО-КГ от 13.11.2024: ФВ ЛЖ 57%, отмечается умеренный гипокинез базальных сегментов нижней стенки.

В послеоперационном периоде у пациентки сохранялся дискомфорт за грудиной. Отмечалось снижение толерантности к физической нагрузке – появление одышки при ходьбе на дистанцию 300-500 метров и подъеме на 2 этаж.

По результатам синхро-ОФЭКТ миокарда: сцинтиграфические признаки стресс-индуцированных нарушений перфузии миокарда в области передней, передне-боковой стенок, передней части МЖП, с распространением на верхушку. Зона ишемии порядка 10-12% (рис. 6.8).

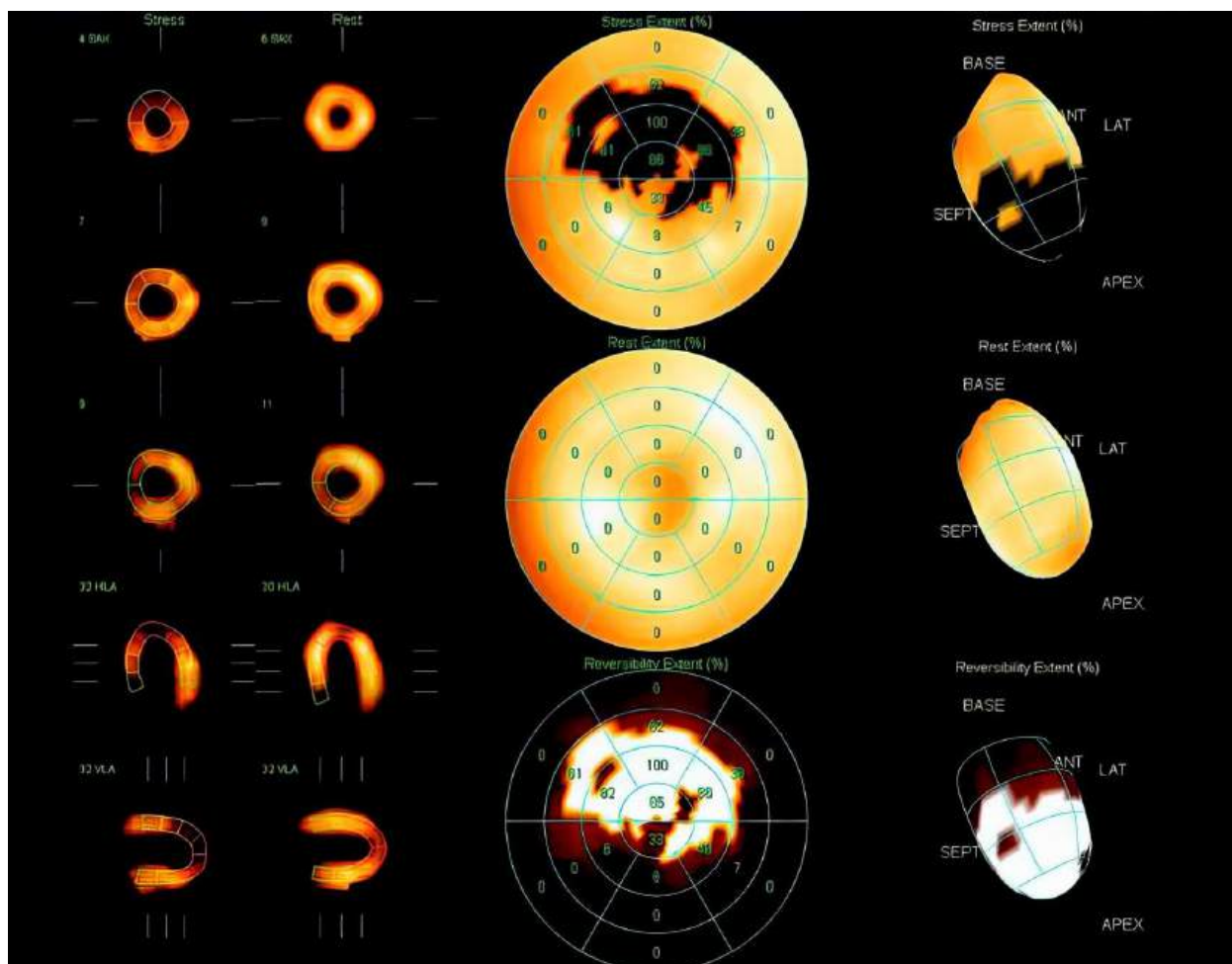


Рисунок 6.8. Синхро-ОФЭКТ миокарда пациентки Л., 55 лет.

Постоянно принимала бисопролол 5 мг утром, брилинту 90 мг 2 р/день, АСК 100 мг/сут, аторвастатин 80 мг вечером, эзетимиб 10 мг вечером.

С учетом жалоб, клинической картины, результатов коронарографии определены показания к проведению следующего этапа эндоваскулярного лечения – стентирования ПНА.

При контрольной коронарографии выявлен критический стеноз среднего и проксимального сегментов передней нисходящей артерии (ПНА). По данным ВСУЗИ, выраженный пристеночный кальциноз, диффузное

атеросклеротическое поражение на всей протяженности сосуда. Минимальная площадь просвета в проксимальном сегменте ПНА - 5,39 мм² (рис. 6.9). На основании полученных данных был точно определен диаметр артерии в различных сегментах, выбрана оптимальная зона для дистальной имплантации стента с учетом анатомических особенностей пораженного участка и минимизации риска развития перипроцедурных осложнений. Полученная информация имела ключевое значение для планирования этапов стентирования и выбора размера имплантируемого стента, обеспечивая максимально точное его позиционирование.

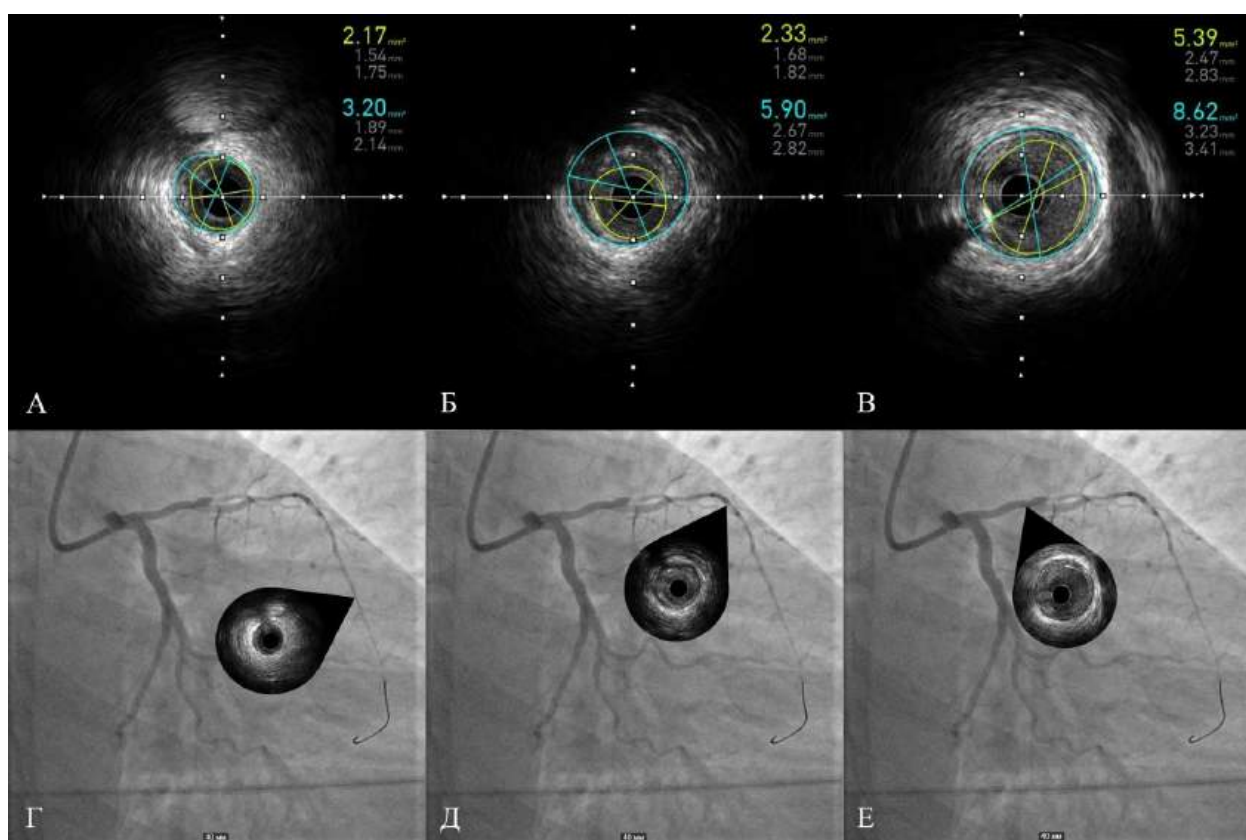


Рисунок 6.9. Интраоперационные данные ВСУЗИ (А-В) и коронарографии (Г-Е) пациентки Л., 55 лет до выполнения ТЛБАП и стентирования.

В ходе операции последовательно выполнены баллонные ангиопластики зон критического стеноза в проксимальном и среднем сегментах передней нисходящей артерии (ПНА) с последующей имплантацией стента на протяжении указанных сегментов. Контрольное

внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) выявило недостаточное раскрытие стента в участках максимального стенозирования, что потребовало проведения дополнительной постдилатации с использованием баллонного катетера высокого давления (рис. 6.10).

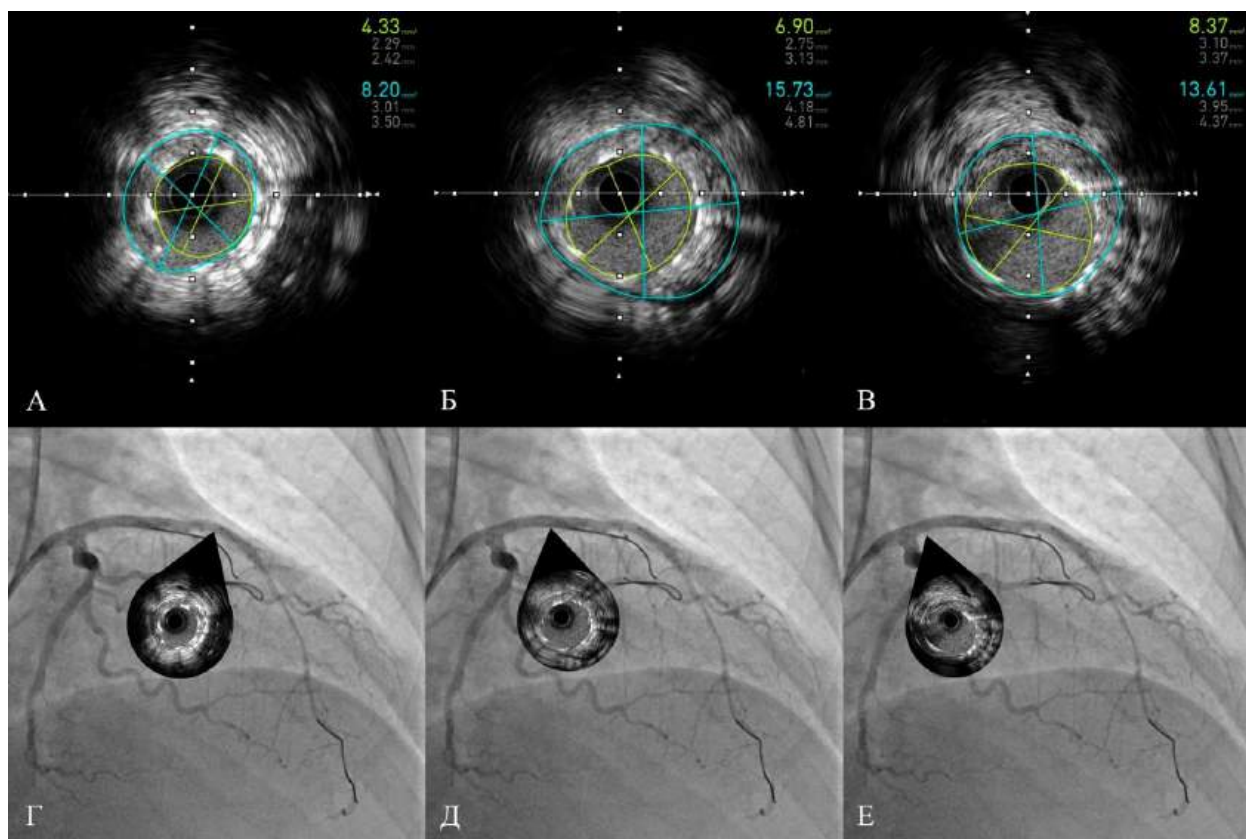


Рисунок 6.10. Интраоперационные данные ВСУЗИ (А-В) и коронарографии (Г-Е) пациентки Л., 55 лет после стентирования ПНА.

Повторная ангиографическая оценка продемонстрировала удовлетворительный результат вмешательства: полную проходимость стентированного сегмента с коронарным кровотоком TIMI III, отсутствие остаточного стеноза и признаков экстравазации. Количественная оценка методом ВСУЗИ зафиксировала минимальную площадь просвета в проксимальном сегменте ПНА 10.16 мм², тогда как в зоне наиболее выраженного предшествующего стеноза среднего сегмента после стентирования данный показатель составил 7.84 мм², что соответствует нормальным параметрам (рис. 6.11). Полученные морфометрические данные

подтверждают эффективность выполненного вмешательства и достижение анатомически оптимального результата реваскуляризации.

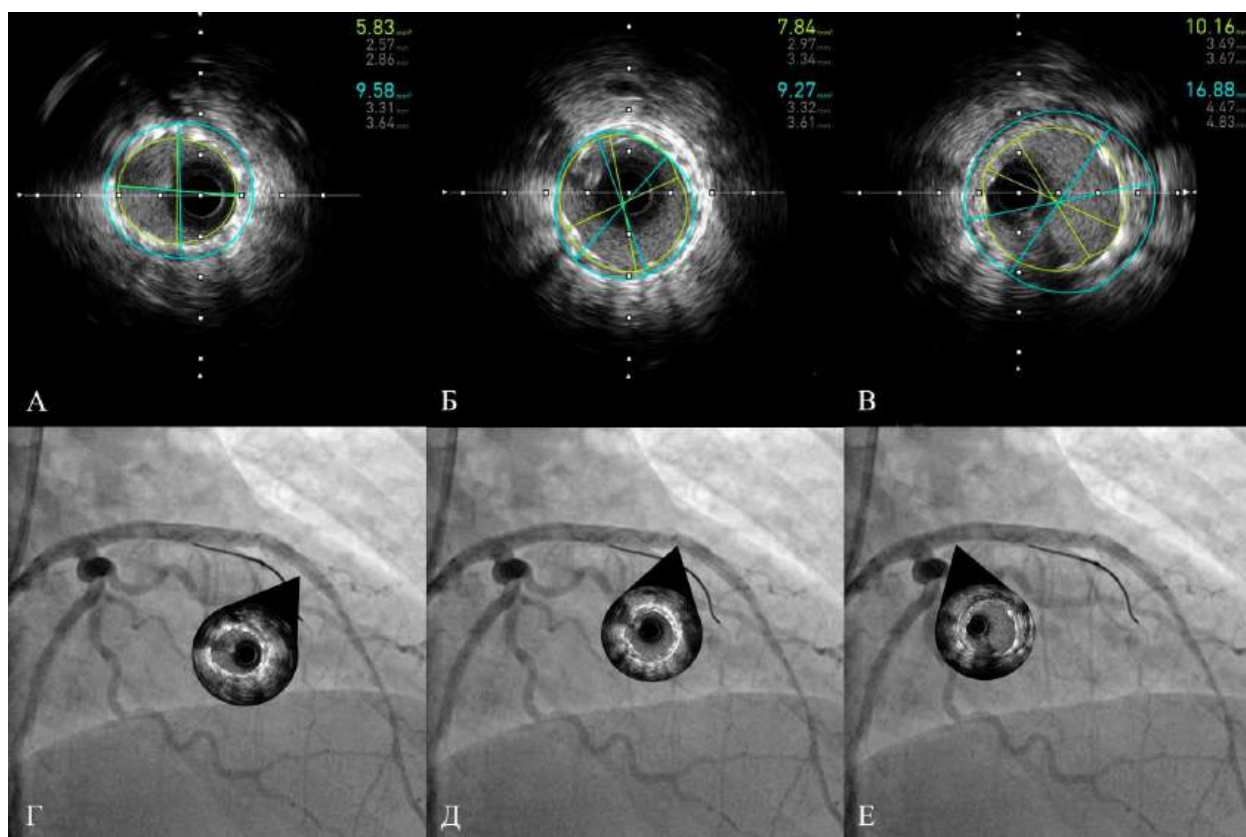


Рисунок 6.11. Контрольные результаты ВСУЗИ (А-В) и коронарографии (Г-Е) пациентки Л., 55 лет после стентирования ПНА и постдилатации.

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений, пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендациями по медикаментозной терапии и дальнейшему наблюдению. При контрольном обследовании через 3 месяца после вмешательства отмечен полный регресс стенокардии с существенным улучшением толерантности к физическим нагрузкам (достижение уровня повседневной активности без ограничений). Проведенная синхронизированная однофотонная эмиссионная компьютерная томография (синхро-ОФЭКТ) миокарда с нагрузочной пробой не выявила зон нарушенной перфузии в левом желудочке, а также отсутствовали признаки стресс-индуцированной ишемии миокарда (рис. 6.12). Эхокардиографическое исследование продемонстрировало сохранную

глобальную систолическую функцию левого желудочка без локальных нарушений сократимости. Сравнительный анализ с дооперационными данными выявил значительную положительную динамику в виде полного восстановления перфузионного резерва миокарда, что объективно подтверждает эффективность выполненной реваскуляризации и адекватность послеоперационного ведения пациентки. Полученные результаты свидетельствуют о полном восстановлении коронарного кровотока и отсутствии остаточной ишемии миокарда.

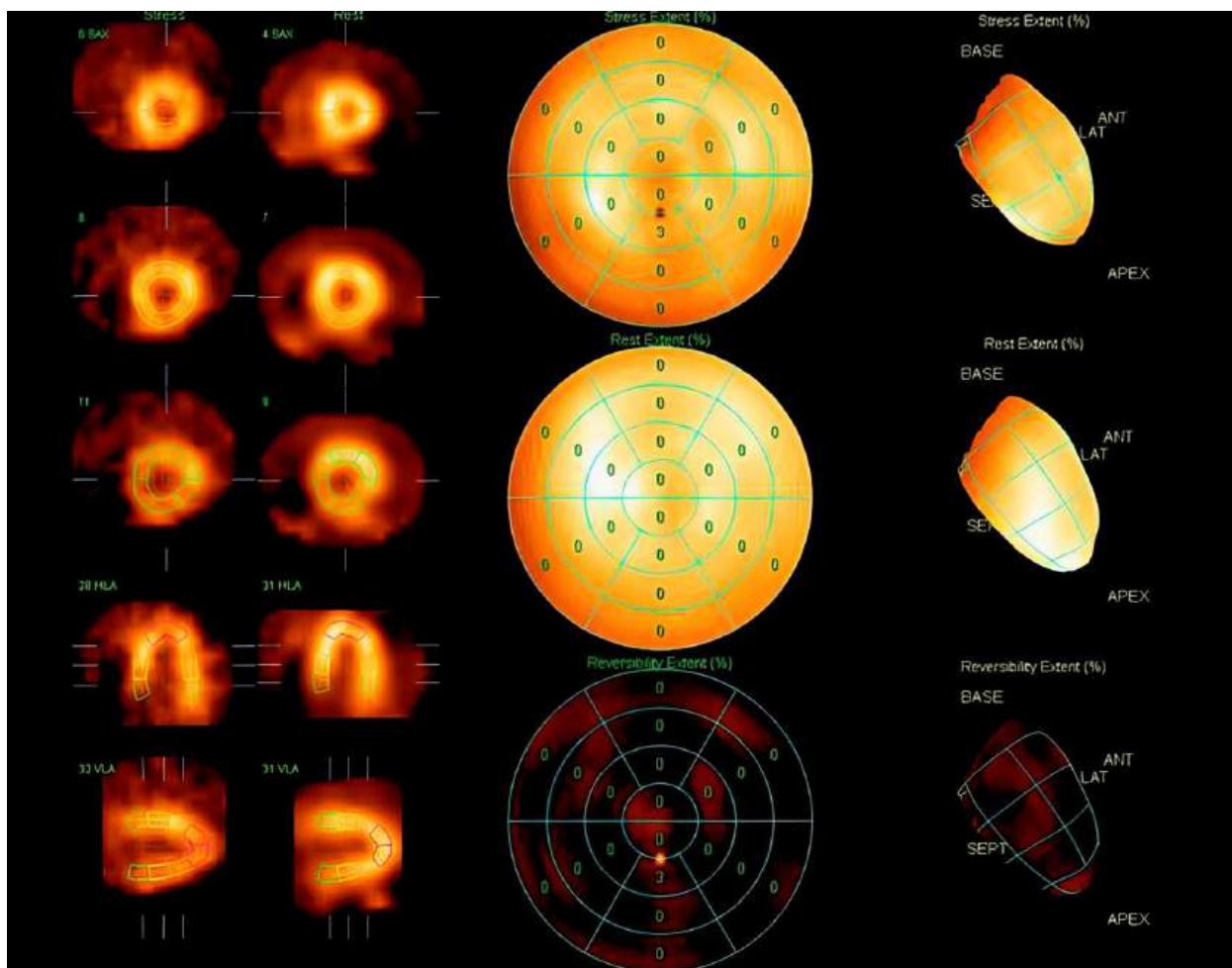


Рисунок 6.12. Синхро-ОФЭКТ миокарда пациентки Л., 55 лет через 3 месяца после реваскуляризации.

В представленном клиническом наблюдении продемонстрировано применение внутрисосудистого ультразвукового исследования при эндоваскулярной реваскуляризации миокарда у пациентки с умеренной

степенью диффузного поражения коронарного русла. Методика обеспечила точную преддилатационную оценку, оптимизацию выбора зоны стентирования, определение референсных диаметров сосуда, расчет необходимой длины стента; позволила осуществить интраоперационный контроль аппозиции стента, оптимальность постдилатации, исключить краевые диссекции, резидуальные стенозы, что позволило минимизировать риски перипроцедурных осложнений и оптимизировать отдаленные результаты вмешательства.

Оптимизация стентирования коронарных артерий с использованием оценки резерва кровотока

Клиническое наблюдение 3

В августе 2023 г. пациентка О., 63 л., поступила в отделение кардиологии Клиники грудной и сердечно-сосудистой хирургии им. Св. Георгия ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» с жалобами на одышку, дискомфорт за грудиной при умеренной физической нагрузке, которые купируются в покое, перебои в работе сердца.

Длительный анамнез артериальной гипертензии, на фоне постоянного приема антигипертензивных препаратов АД в пределах целевых значений. Инфаркты и инсульты не переносила, сахарным диабетом 2 типа не страдает.

С августа 2022 г. у пациентки диагностированы нарушения ритма сердца, в связи с чем она получает постоянную терапию амиодароном в дозе 200 мг/сут. По данным Холтеровского мониторирования ЭКГ от июня 2023 г. зарегистрированы 24 эпизода желудочковой тахикардии (ЖТ), наиболее продолжительный эпизод составил 42,6 секунды с частотой сердечных сокращений 120 в минуту, зафиксированный в дневное время. При проведении эхокардиографии от августа 2023 г. фракция выброса левого желудочка составила 64%, признаки гипертрофии левого желудочка отсутствовали, полости сердца не расширены, зон локального нарушения сократимости не выявлено. По результатам стресс-эхокардиографии

зафиксирована положительная проба: на второй ступени нагрузки отмечена преходящая тахизависимая блокада левой ножки пучка Гиса, а на высоте нагрузки и в восстановительном периоде выявлены одиночные желудочковые экстрасистолы. На момент поступления пациентка получала следующую терапию: ацетилсалициловую кислоту 75 мг/сут, клопидогрел 75 мг/сут, периндоприл 4 мг/сут, аторвастатин 40 мг/сут, пантопразол 20 мг/сут, амиодарон 200 мг/сут утром под контролем интервала QTc на ЭКГ. При проведении перфузионной сцинтиграфии миокарда выявлены признаки диффузных стресс-индуцированных нарушений перфузии; общий объем ишемизированного миокарда составил около 10-15% (рис. 6.13).

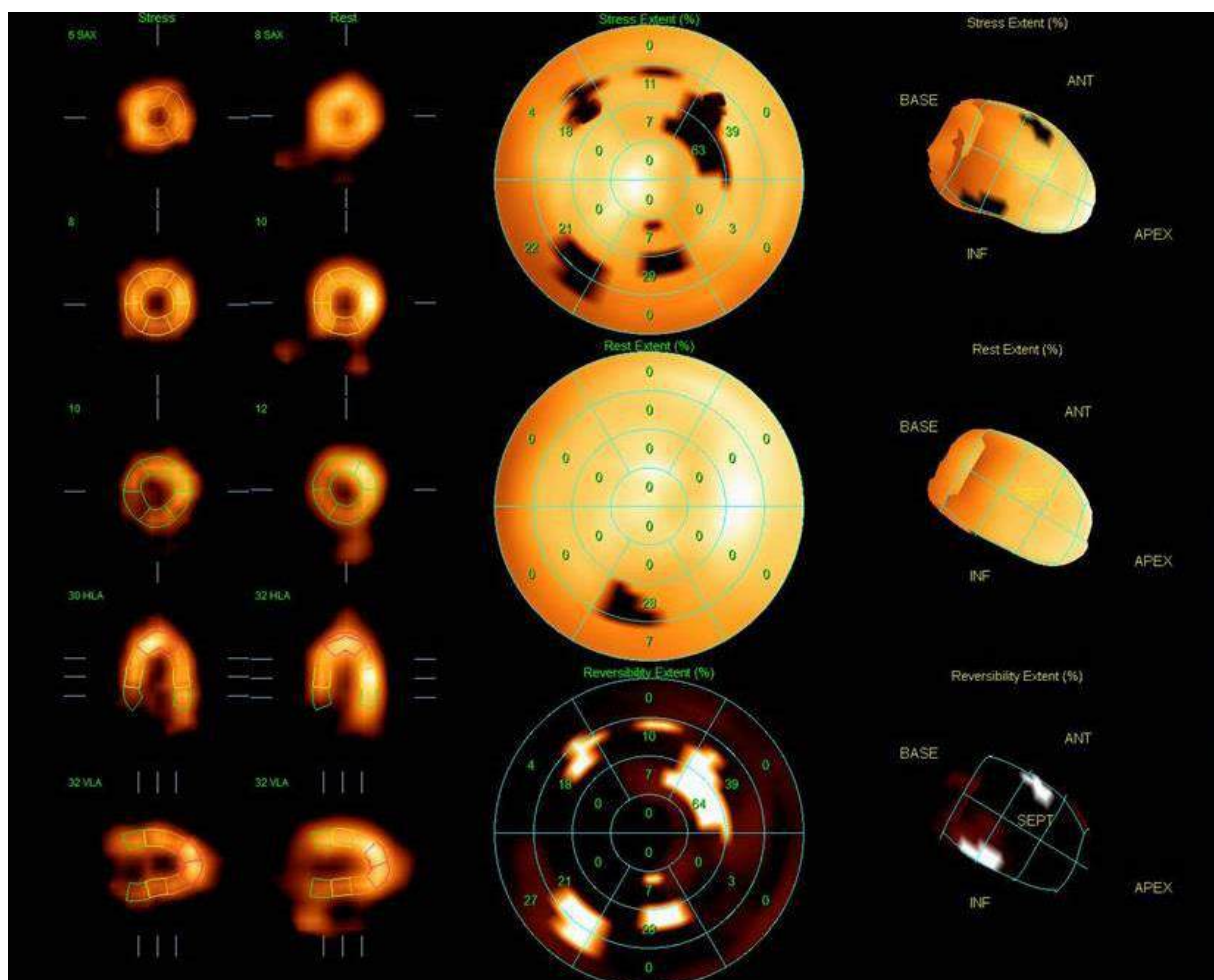


Рисунок 6.13. Синхро-ОФЭКТ миокарда пациентки О, 63 лет.

Исходя из клинической картины с целью верификации атеросклеротического поражения коронарных артерий, уточнения его выраженности и определения дальнейшей тактики лечения проведена КАГ: ПНА – в проксимальном сегменте стеноз 75% в дистальном сегменте умеренно диффузно изменена. Огибающая артерия – представлена артерией тупого края, протяженный стеноз среднего сегмента 80-85%, диффузно изменена. Правая коронарная артерия – стеноз среднего сегмента 70%, далее умеренно диффузно изменена (рис. 6.14).

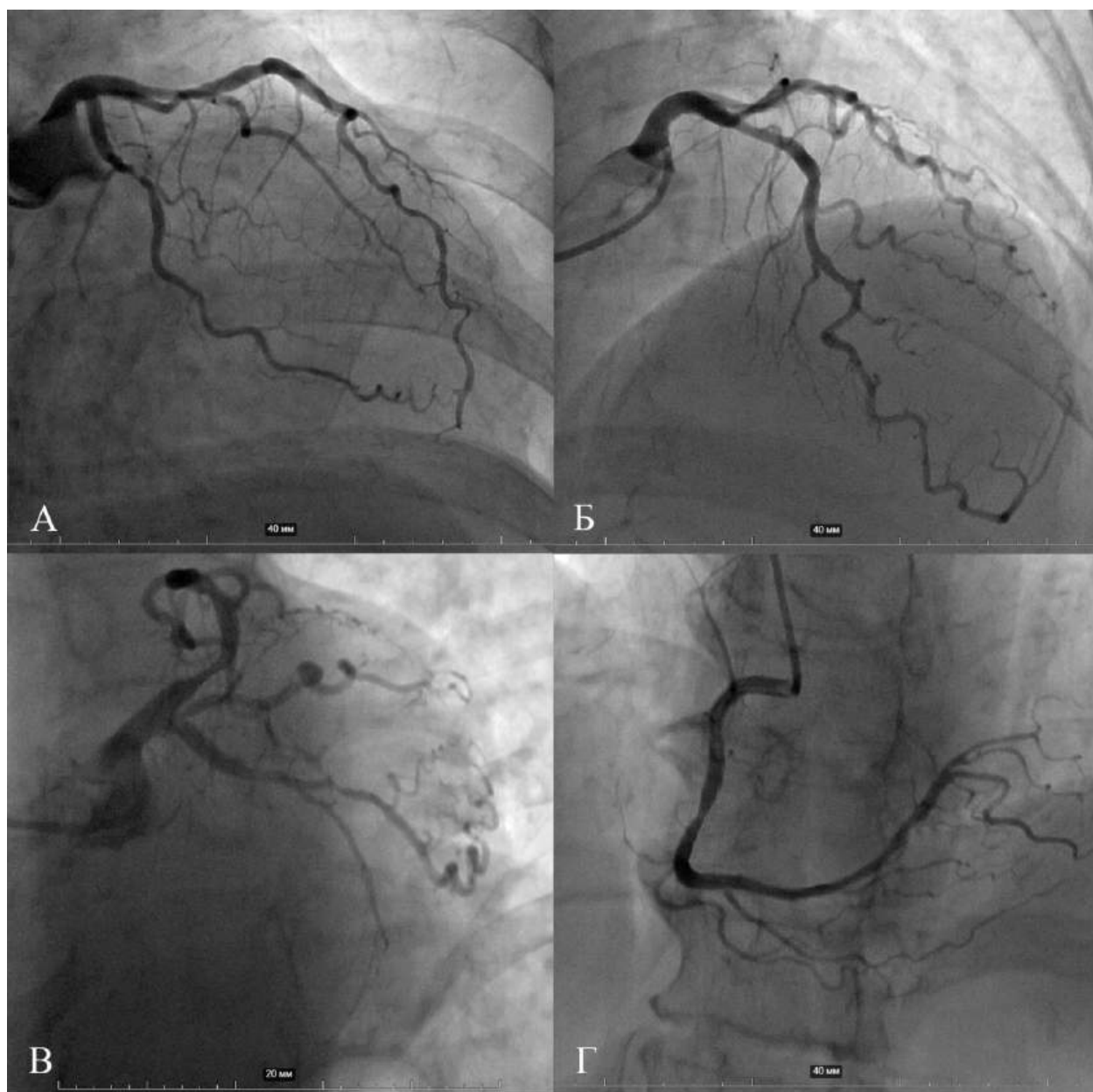


Рисунок 6.14. Коронарография пациентки О., 63 лет. А,Б,В – ангиография ЛКА; Г – ангиография ПКА.

Учитывая наличие стенокардии напряжения, результаты неинвазивных стресс-тестов (положительная стресс-ЭхоКГ и выявленные при перфузионной сцинтиграфии стресс-зависимые нарушения перфузии с объемом ишемии около 10-15%), результаты коронарной ангиографии, пациентке показана реваскуляризация миокарда с предварительной оценкой функциональной значимости выявленных стенозов.

Выполнен анализ резерва кровотока по ПКА, были получены значения соотношения Pd/Pa – 0,98 и ДРК – 0,96, что свидетельствует об отсутствии гемодинамически значимого стеноза в данном сосудистом бассейне. В связи с этим был продолжен диагностический поиск поражения, ответственного за выявленную при неинвазивных исследованиях ишемию миокарда. Для уточнения функциональной значимости поражения ПНА проведено измерение соотношения Pd/Pa , которое составило 0,96, а значение ДРК – 0,94, что не подтвердило гемодинамическую значимость выявленного стеноза (рис. 6.15).

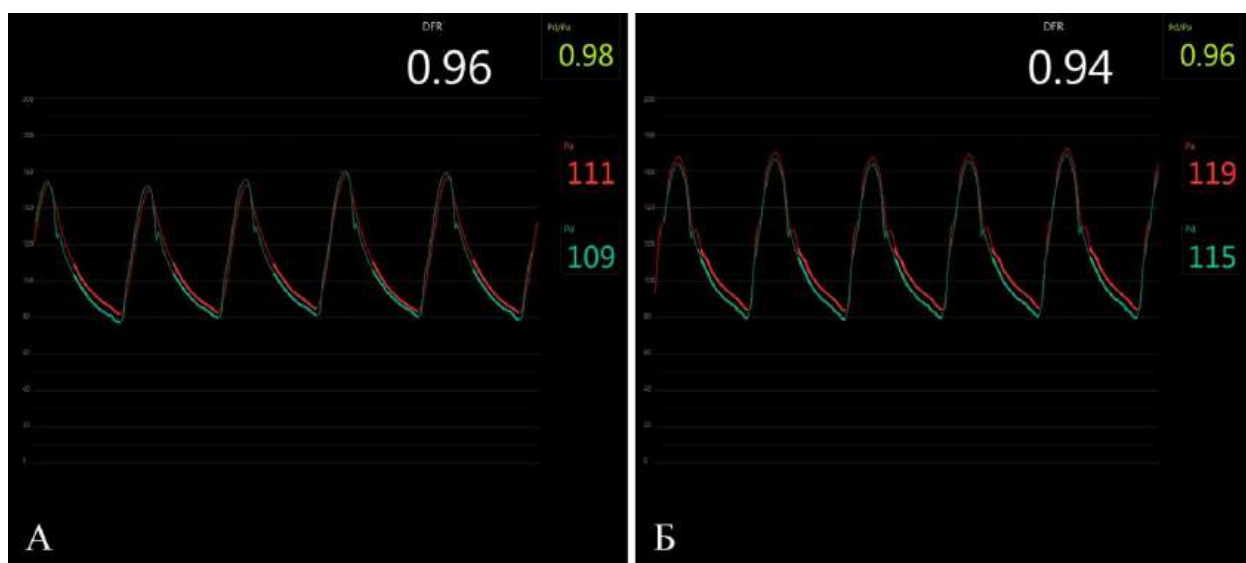


Рисунок 6.15. Показатели диастолического резерва кровотока А - по ПКА, Б – по ПНА

Выполнено измерение Pd/Pa в ОА – 0,92, при проведении гибридной пробы – 0,79; ДРК – 0,88 и 0,79, соответственно (рис. 6.16).

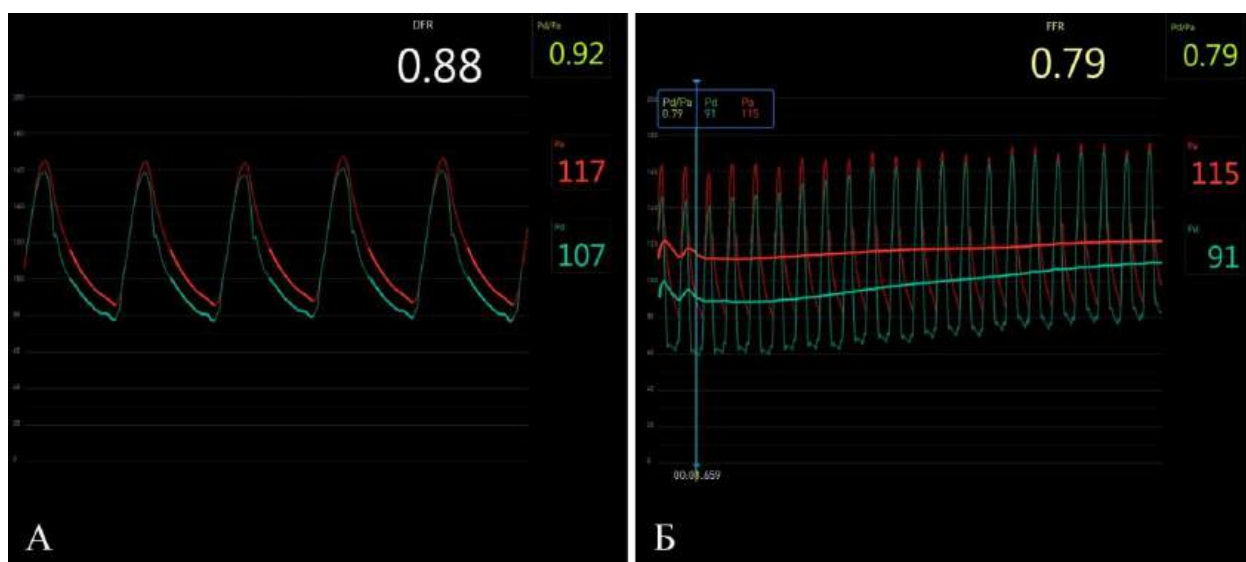


Рисунок 6.16. Показатели диастолического резерва кровотока по ОА: А – в покое; Б – после проведения гибридной пробы.

Учитывая ангиографическую картину, данные синхро-ОФЭКТ, результаты измерения ДРК, принято решение о стентировании ОА. В зоне критического ОА выполнена предилатация, позиционирован и установлен кобальт-хромовый стент с биорезорбируемым покрытием сиролимусом 3,0x34 мм. При контрольной ангиографии – положение и раскрытие стента оптимальные, признаков диссекции артериальной стенки и/или экстравазации контрастного препарата нет, пассаж контрастированной крови по артериям соответствует TIMI III. По данным оценки Pd/Pa – 1,0; ДРК – 1,0 (рис. 6.17)

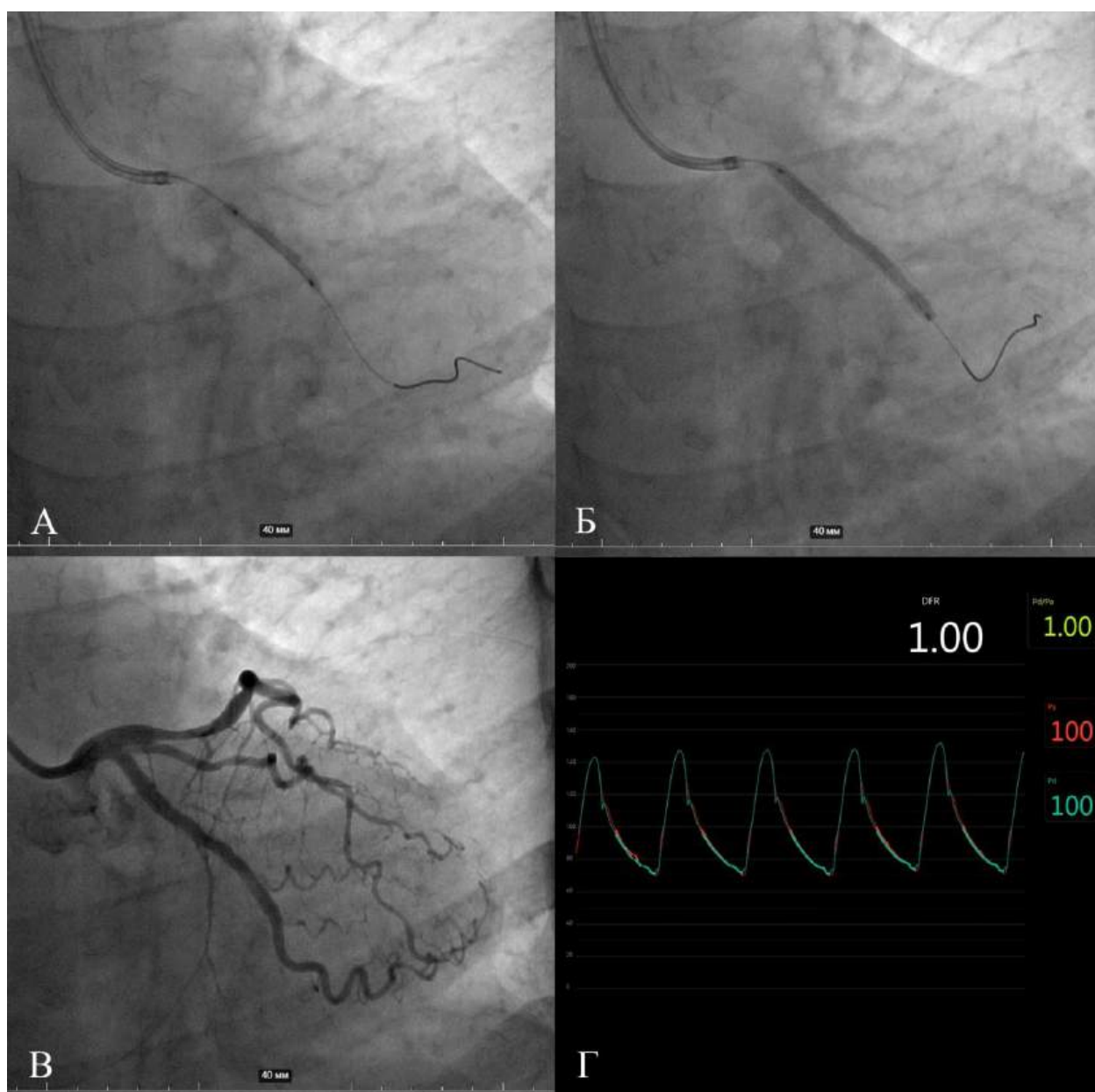


Рис.6.17. Проведение ЧКВ: А – преддилатация критического стеноза АТК-ОА; Б – позиционирование и имплантация стента; В – контрольная ангиография; Г – контрольная оценка диастолического резерва кровотока.

Послеоперационный период прошел без особенностей, стенокардия не рецидивировала. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии. При контрольном обследовании через 6 месяцев после проведенного вмешательства пациентка не предъявляет жалоб на ангинозные приступы, что свидетельствует о клинической эффективности выполненной реваскуляризации миокарда. Проведенная синхронизированная

однофотонная эмиссионная компьютерная томография (синхро-ОФЭКТ) миокарда с нагрузочной пробой не выявила признаков стресс-индуцированных нарушений перфузии левого желудочка, включая зоны кровоснабжения стентированной коронарной артерии, что объективно подтверждает отсутствие гемодинамически значимого рестеноза в области имплантированного стента и адекватность коронарного кровотока в бассейне реваскуляризированной артерии на момент исследования (рис. 6.18). Полученные данные демонстрируют положительные отдаленные результаты выполненного вмешательства как в клиническом, так и в инструментальном аспектах.

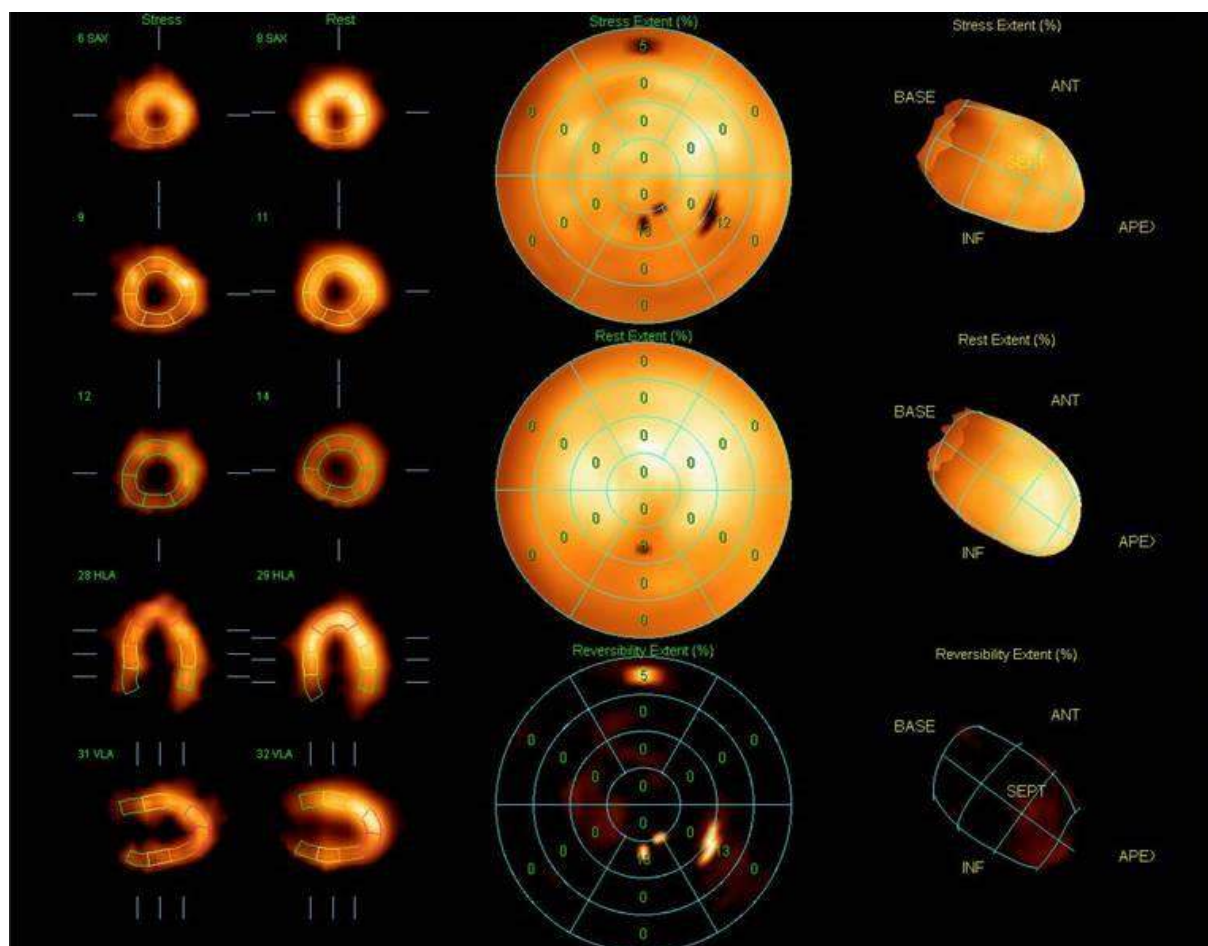


Рисунок 6.18. Синхро-ОФЭКТ миокарда пациентки О, 63 лет после стентирования ПНА через 6 месяцев.

Необходимость интраоперационной оценки функциональной значимости коронарных стенозов у пациентов с диффузным

многососудистым поражением артериального русла является общепризнанной, поскольку позволяет оптимизировать стратегию реваскуляризации и минимизировать необоснованные вмешательства. В представленном клиническом наблюдении применение оценки диастолического резерва коронарного кровотока позволило выбрать верную тактику лечения и ограничить объем реваскуляризации, а интраоперационный контроль градиентов давления подтвердил устранение гемодинамически значимого стеноза. Результаты перфузионной сцинтиграфии миокарда в средне-отдаленном периоде после реваскуляризации продемонстрировали отсутствие стресс-индуцированной ишемии, что свидетельствовало об эффективности выполненной операции.

В случае выполнения эндоваскулярного этапа лечения пациентов с умеренной степенью диффузного поражения коронарных артерий целесообразно использование стентов минимально достаточной длины с ограничением их количества для снижения риска рестеноза и других осложнений. После имплантации обязательным этапом является проведение контрольной внутрисосудистой визуализации для верификации полного раскрытия стента, оптимального позиционирования и исключения краевых диссекций, что способствует улучшению отдаленных результатов вмешательства.

6.2. Результаты хирургического лечения пациентов с ИБС и тяжелой степенью диффузного поражения коронарных артерий

Пациенты с тяжелой степенью тяжести диффузного поражения коронарных артерий (ИТДП 16,5-25 баллов, ИМН 3-6 баллов) были рандомизированы в две сопоставимые по базовым клинико-ангиографическим характеристикам группы: I группа (n=49) – пациенты, которым КШ дополнено методикой экстракардиальной васкуляризации

«ЮрЛеон». II группа (n=45) – больные, которым проводилось изолированное КШ (табл.6.4).

Таблица 6.4. Клиническая характеристика больных

Критерий		I группа (n=49)	II группа (n=45)	Значения p
Возраст, годы Me [Q ₁ ;Q ₃]		65 [61;69]	67 [62;69]	0,89
Мужской пол, n (%)		34 (69,4)	33 (73,3)	0,67
Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), n (%)		4 (8,2)	5 (11,1)	0,73
Курение, n (%)		15 (30,6)	12 (26,7)	0,67
Сахарный диабет 2 типа, n (%)		29 (59,2)	32 (71,1)	0,23
ФВ ЛЖ, Me [Q ₁ ;Q ₃], %		45 [41;52]	46 [41;54]	0,78
Артериальная гипертензия, n (%)		29 (59,2)	27 (60,0)	0,94
Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, n (%)		2 (4,1)	2 (4,4)	1,0
Острый инфаркт миокарда (ОИМ) в анамнезе, n (%)		31 (63,3)	28 (62,2)	0,91
ФК стенокардии напряжения	III, n (%)	40 (81,6)	41 (91,1)	0,18
	IV, n (%)	9 (18,4)	4 (8,8)	
ФК ХСН по NYHA	I, n (%)	4 (8,2)	5 (10,2)	0,62
	II, n (%)	40 (81,6)	38 (77,6)	
	III, n (%)	4 (8,2)	2 (4,1)	
	IV, n (%)	1 (2,0)	0 (0,0)	
Summed Rest Score (синхро-ОФЭКТ), Me [Q ₁ ;Q ₃], баллы		21 [14;29]	20 [13;27]	0,322
SYNTAX score, Me [Q ₁ ;Q ₃], баллы		33 [30;37]	34 [30;38]	0,56
Индекс тяжести диффузного поражения, Me [Q ₁ ;Q ₃], баллы		20 [17;24]	19 [16;24]	0,81
Лекарственная терапия:				
β-блокаторы, n (%)		39 (80,0)	35 (88,5)	0,83
Блокаторы РААС, n (%)		41 (84,0)	38 (88,5)	1,0
Статины, n (%)		38 (76,0)	35 (80,8)	0,98
Антиагреганты, n (%)		30 (56,0)	31 (57,7)	0,44

В I группе индекс реваскуляризации составил 2,06; во II – 2,2. В раннем послеоперационном периоде у 2 (4,1%) пациентов I группы и 1 (2,2%) больного из II группы развилось значимое кровотечение, потребовавшее рестернотомии. Выявлен 1 (2,2%) периоперационный ИМ в I группе, 2 (4,4)

во II группе; ОНМК и летальных случаев в исследуемых группах выявлено не было (табл. 6.5).

Таблица 6.5. Периоперационная характеристика групп пациентов

Критерий	I группа (n=49)	II группа (n=45)
Всего шунтов, n	101	99
Аутоартериальных шунтов, n (%)	49 из 115 (42,6)	44 из 112 (39,3)
Индекс реваскуляризации	2,06	2,2
<i>Осложнения</i>		
Послеоперационное кровотечение, n (%)	2 (4,1)	1 (2,2)
Периоперационный ИМ, n (%)	1 (2,04)	2 (4,4)
ОНМК, n (%)	0	0
Госпитальная летальность, n (%)	0	0

Проведенный проспективный анализ исходов у пациентов с ИБС и тяжелой степенью диффузного поражения коронарного русла за средний период наблюдения $56,4 \pm 5,5$ месяцев продемонстрировал значительное улучшение клинического состояния пациентов: отмечалось увеличение толерантности к физической нагрузке, уменьшение ФК стенокардии у 85,7% (n=42) пациентов I группы и 62,2% (n=28) пациентов II группы ($p=0,0091$).

Долгосрочное наблюдение за пациентами выявило 15 летальных исходов после оперативного вмешательства. При детальном анализе структуры смертности установлено, что в группе комплексной реваскуляризации (I группа) зарегистрировано 4 случая смерти, тогда как в группе стандартного КШ (II группа) – 11 летальных исходов. Хронология и характер смертельных случаев имели существенные межгрупповые различия: в I группе первый летальный исход зафиксирован через 10 месяцев после операции (причиной послужила острая СН, развившаяся на фоне прогрессирующего ремоделирования левого желудочка у пациента с исходно низкой фракцией выброса – 35%). Последующие смертельные случаи в этой группе произошли через 12 месяцев (фатальный ишемический инсульт, подтвержденный патологоанатомическим исследованием), через 32 месяца (неизвестная причина смерти) и 45 месяцев (острая СН после ИМ).

Во II группе значимо преобладали сердечно-сосудистые причины: первый случай смерти зарегистрирован уже через 8 месяцев после операции (острая СН), затем последовали летальные исходы через 10 и 12 месяцев (декомпенсация хронической сердечной недостаточности), 14 месяцев (ишемический инсульт), а также три случая смерти от острой сердечной недостаточности через 26 и 34 месяца после оперативного вмешательства, через 40 месяцев (некардиальная причина - онкологическое заболевание в терминальной стадии), 55 (причина неизвестна), 59 и 60 месяцев (острый ИМ).

Проведенный анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера выявил статистически значимые различия между группами (log-rank, $p=0,034$). 60-месячная выживаемость в I группе составила 91,84% против 75,5% во II группе (Отношение рисков (HR) I группа/II группа: 0,334 (95% ДИ: 0,12-0,92). Полученные данные позволяют сделать вывод о потенциальных преимуществах комплексной реваскуляризации в плане улучшения долгосрочного прогноза (рис. 6.19).

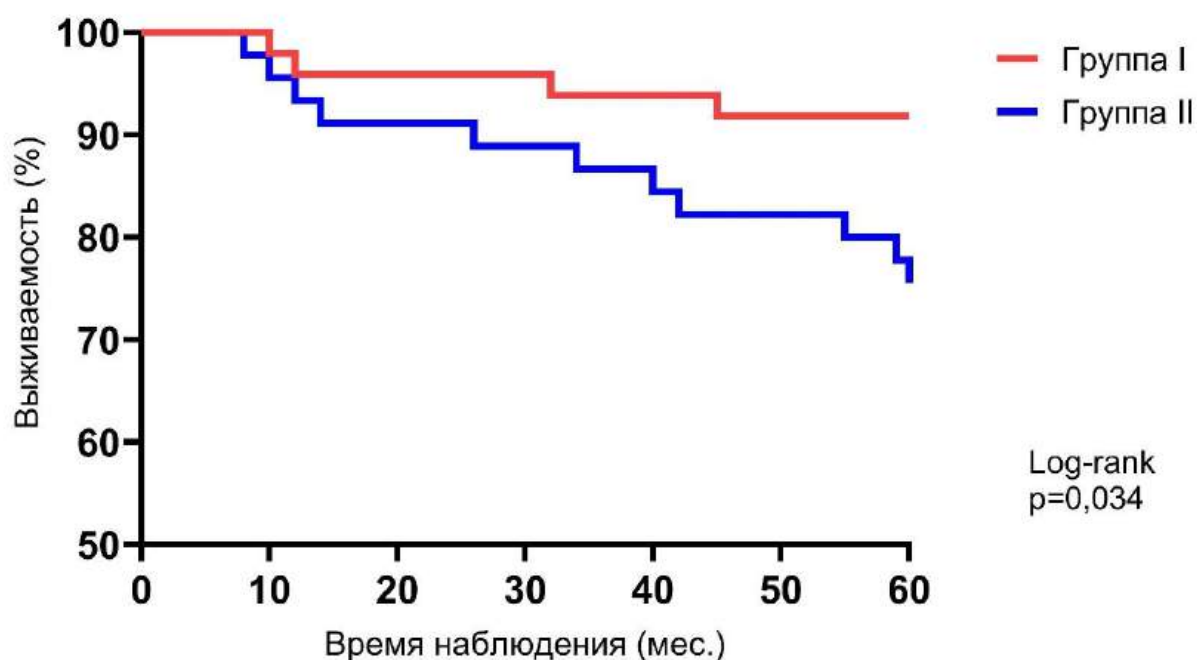


Рисунок 6.19. Выживаемость пациентов исследуемых групп (кривые Каплана-Майера).

Результаты проспективного наблюдения продемонстрировали существенные различия в частоте развития основных неблагоприятных кардиальных событий между группами пациентов, перенесших различные виды реваскуляризации миокарда. В группе комплексного лечения (I группа) по сравнению с группой стандартного коронарного шунтирования (II группа) зарегистрирована статистически значимо меньшая частота таких осложнений, как острый ИМ или ОКС (3 (6,12%) против 10 (22,2), $p=0,035$) при этом отмечалось меньшее количество повторных госпитализаций по поводу декомпенсации СН или рецидива стенокардии напряжения (5 (10,2%) против 16 (35,6%), $p=0,006$). При этом отмечалась тенденция к уменьшению летальных случаев от сердечно-сосудистых причин (3 (6,12%) против 9 (20,0%), $p=0,063$).

Детальный анализ временной динамики ИМ и ОКС выявил статистически значимое увеличение частоты этих осложнений во II группе, начиная с 12-го месяца после операции (log-rank, $p=0,025$). При этом в I группе отмечалось меньшая частота повторных госпитализаций по поводу декомпенсации СН или рецидива стенокардии (log-rank, $p=0,043$), что связано с дополнительным эффектом методики стимуляции экстракардиального неоангиогенеза, обеспечивающей альтернативные пути кровоснабжения миокарда (табл. 6.6., рис.6.20).

Таблица 6.6. Отдаленные результаты реваскуляризации миокарда в исследуемых группах

Критерий	I группа (n=49)	II группа (n=45)	Значения p
Повторная реваскуляризация, n (%)	3 (6,12)	5 (11,1)	0,47
ОИМ или ОКС, n (%)	3 (6,12)	10 (22,2)	0,035*
ОНМК, n (%)	2 (4,1)	1 (2,2)	1,0
Госпитализация по причине декомпенсации СН или рецидива стенокардии, n (%)	5 (10,2)	16 (35,6)	0,0056*
Смерть от сердечно-сосудистых причин, n (%)	3 (6,12)	9 (20,0)	0,063
МАССЕ, n (%)	16 (32,7)	41 (91,1)	0,0001*
Смерть от всех причин, n (%)	4 (8,2)	11 (24,4)	0,047*

* - статистически значимые различия между группами при $p<0,05$.

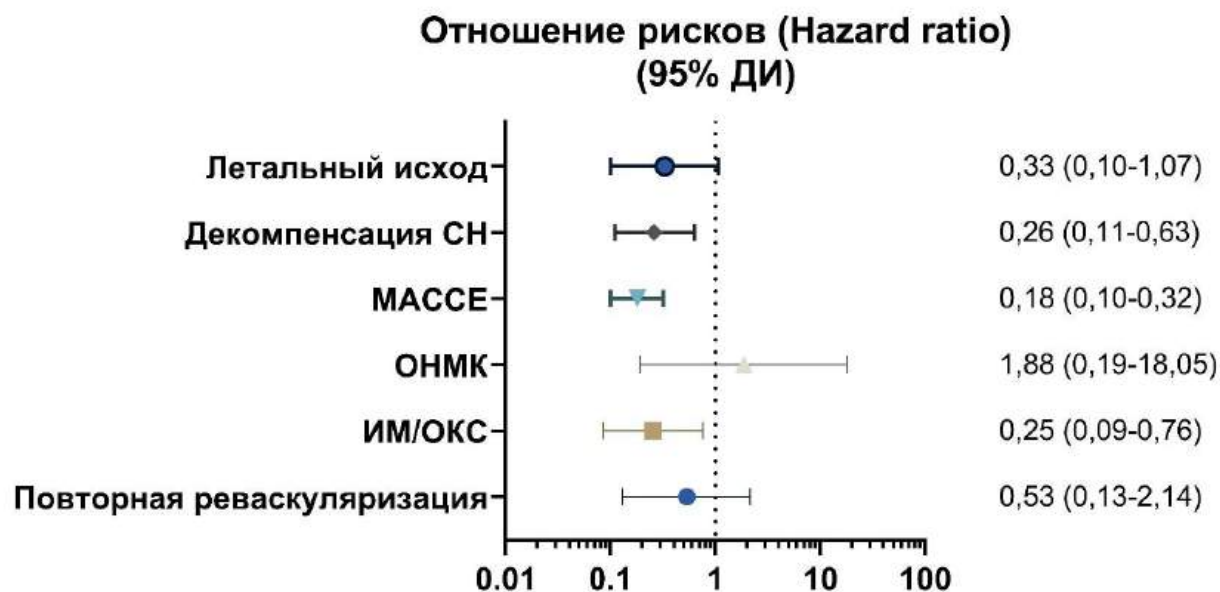


Рисунок 6.20. График Forest plot: отношение рисков (HR) и 95% доверительный интервал (ДИ) в исследуемых группах (I группа/II группа).

Клиническая значимость выявленных различий подкрепляется данными инструментальных методов исследования: через 6 месяцев в I группе произошло увеличение ФВ ЛЖ с 45 [41;52]% до 52 [46;58]% ($p=0,003$); во II группе: с 46 [41;54]% до 51 [45;57]% ($p=0,012$). Через 12 месяцев группы статистически значимо отличались друг от друга по этому показателю. Отмечено, что в отдаленные сроки после комплексной реваскуляризации миокарда за счет стимуляции неоангиогенеза дополнительно улучшалась сократительная способность ЛЖ: ФВ значимо увеличилась в I группе: 57 [54;61]%, по сравнению со II группой – 53 [45;58]% ($p=0,002$) (рис.6.21).

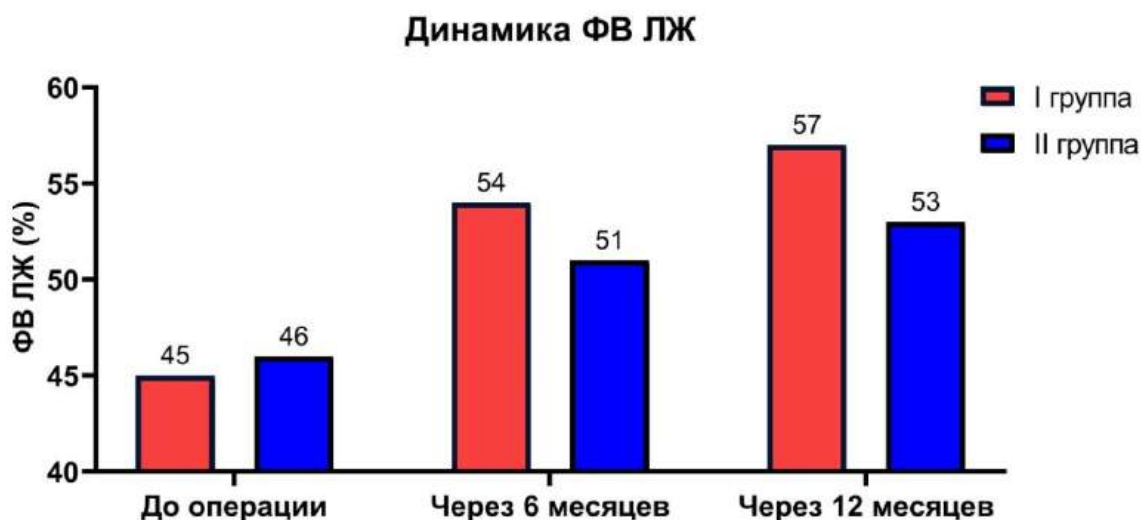


Рисунок 6.21. Динамика общей ФВ ЛЖ, по данным ЭхоКТ, в исследуемых группах.

По результатам синхро-ОФЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -технетрилом отмечалось снижение показателя нарушения перфузии в покое (SRS) в раннем послеоперационном периоде (7-10 суток): в I группе с 21 [14;29] до 12 [8;18] ($p < 0,001$); во II группе: с 20 [13;27] до 13 [7;19] ($p < 0,001$), при этом в отдаленном послеоперационном периоде отмечено статистически значимое снижение SRS в I группе по сравнению со II (8 [4;12] против 15 [10;19] $p = 0,011$) (рис. 6.22).



Рисунок 6.22. Динамика показателя нарушения перфузии в покое (SRS), по данным синхро-ОФЭКТ миокарда, в исследуемых группах.

операции) до 25 [0;75] баллов (через 12 месяцев), $p=0,043$.

«Интенсивность боли» (BP) – в I группе показатель увеличивался с 31 [22;51] (до операции) до 64 [51;74] баллов (через 12 месяцев), $p=0,02$; с 31 [22;51] (до операции) до 51 [41;80] (через 12 месяцев), $p=0,04$.

Отмечалась тенденция к большему улучшению качества жизни у пациентов I группы.

В отдаленном послеоперационном периоде группы между собой статистически значимо различались по показателю «Общее физическое благополучие» (39,1 [31,0;48,2] (I группа) и 35,3 [29,5;44,5] (II группа), $p=0,015$). При анализе показателя «Общее душевное благополучие» через 12 месяцев статистически значимых различий между исследуемыми группами выявлено не было (47,6 [37,0;56,5] (I группа) и 45,0 [35,1; 53,6] (II группа), $p=0,52$) (рис.6.24).

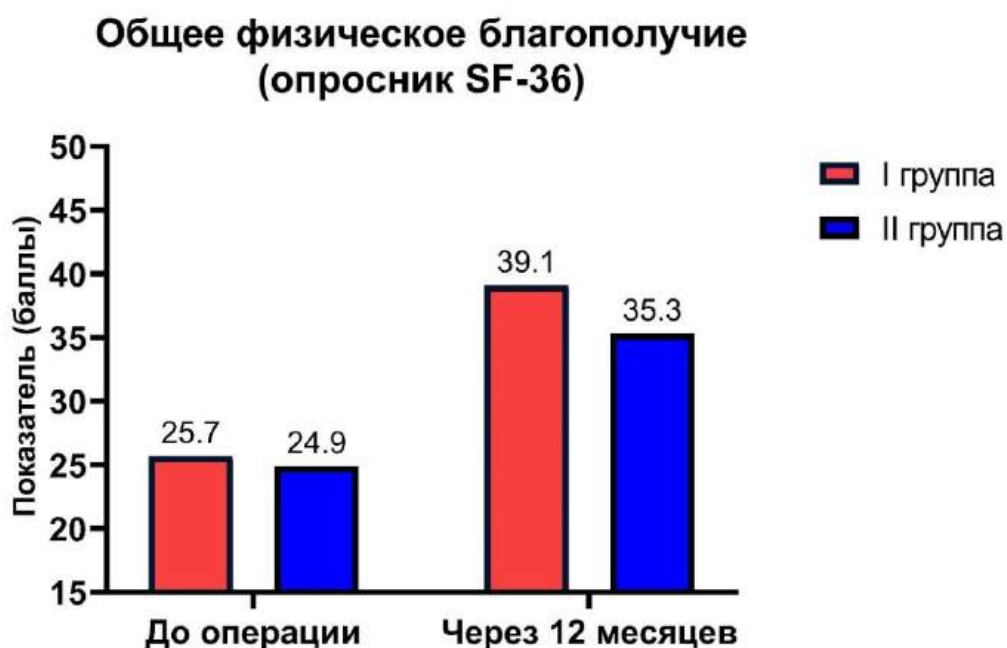


Рисунок 6.24. Динамика показателя качества жизни «Общее физическое благополучие» (по опроснику SF-36) в исследуемых группах (выявлены статистически значимые различия между группами в отдаленном послеоперационном периоде).

Полученные результаты позволяют рассматривать методику комплексной реваскуляризации миокарда как перспективное направление в

лечении пациентов с ИБС и тяжелой степенью диффузного поражения коронарного русла, обеспечивающее не только непосредственный хирургический успех, но и долгосрочное улучшение клинических результатов.

6.3. Результаты хирургического лечения пациентов с ИБС и крайне тяжелой степенью диффузного поражения коронарных артерий

Пациенты с крайне тяжелой степенью диффузного поражения коронарных артерий (ИТДП более 25 баллов, ИМН более 6 баллов) разделены с помощью рандомизации на группы: I группа (n=12) – пациенты, которым выполнялась методика «ЮрЛеон» через мини-торакотомия. II группа (n=14) – больные, получавшие оптимальную медикаментозную терапию.

Пациенты обеих групп не различались по возрасту (68 [66;72] и 69 [65;74], $p=0,79$) и полу (75% мужчин в группе I и 71,4% в группе II, $p=1,0$). Большинство пациентов относили к III функциональному классу стенокардии. Значимых статистических различий по наличию постинфарктного кардиосклероза в группах не было ($p=0,71$). При анализе по основным клиническим характеристикам отмечено преобладание больных с сахарным диабетом 2 типа (75% в группе I и 71,4% в группе II, $p=1,0$), гипертонической болезнью (75% в группе I и 78,6% в группе II, $p=1,0$). Значимых различий по частоте ОНМК в анамнезе выявлено не было (8,3% в группе I и 14,3% в группе II, $p=1,0$). Таким образом, исходно группы больных статистически сопоставимы. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 6.7.

Таблица 6.7. Клиническая характеристика больных

Критерий		I группа (n=12)	II группа (n=14)	Значения p
Возраст, годы Me [Q ₁ ;Q ₃]		68 [66;72]	69 [65;74]	0,790
Мужской пол, n (%)		9 (75,0)	10 (71,4)	1,0
Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), n (%)		4 (33,3)	3 (21,4)	0,67
Курение, n (%)		5 (41,6)	7 (50,0)	0,71
Сахарный диабет 2 типа, n (%)		9 (75,0)	10 (71,4)	1,0
ФВ ЛЖ, Me [Q ₁ ;Q ₃], %		44 [39;50]	45 [40;52]	0,566
Артериальная гипертензия, n (%)		9 (75,0)	11 (78,6)	1,0
Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, n (%)		1 (8,3)	2 (14,3)	1,0
Острый инфаркт миокарда (ОИМ) в анамнезе, n (%)		5 (41,6)	7 (50,0)	0,71
ФК стенокардии напряжения	III, n (%)	7 (58,3)	9 (64,3)	1,0
	IV, n (%)	5 (41,7)	5 (35,7)	
ФК ХСН по NYHA	I, n (%)	1 (8,3)	1 (7,1)	1,0
	II, n (%)	8 (66,7)	9 (64,3)	
	III, n (%)	2 (16,7)	3 (24,5)	
	IV, n (%)	1 (8,3)	0 (0,0)	
Summed Rest Score (синхро-ОФЭКТ), Me [Q ₁ ;Q ₃], баллы		19 [12;26]	20 [13;25]	0,451
SYNTAX score, Me [Q ₁ ;Q ₃], баллы		33 [30;37]	34 [31;36]	0,88
Индекс тяжести диффузного поражения, Me [Q ₁ ;Q ₃], баллы		28 [26;32]	29 [26;34]	0,701
Лекарственная терапия:				
β-блокаторы, n (%)		10 (83,3)	12 (85,7)	1,0
Блокаторы РААС, n (%)		12 (100)	12 (85,7)	1,0
Статины, n (%)		7 (58,3)	8 (57,1)	1,0
Антиагреганты, n (%)		9 (75,0)	8 (57,1)	0,43

Интраоперационных осложнений в I группе выявлено не было. В ходе проведенного исследования средний период динамического наблюдения за пациентами после выполнения оперативного вмешательства составил 22,4±4,5 месяцев. Выявлено значимое улучшение клинического состояния у пациентов I группы – уменьшение ФК стенокардии у 75,0% (n=9) пациентов, во II группе на фоне медикаментозной терапии отмечено снижение ФК у 35,7% (n=5) больных, отмечена тенденция к более значимому улучшению

клинического состояния у больных I группы, однако статистически значимых отличий не получено ($p=0,061$).

В I группе выявлено 2 летальных случая: через 18 месяцев после операции (острая СН) и через 22 месяца (некардиальная причина). Во II группе – 4 летальных случая: через 6, и 10 месяцев после первичного контроля (причиной смерти послужил ИМ), через 12 месяцев (ишемический инсульт), через 20 месяцев (некардиальная причина – онкологическое заболевание). Несмотря на то, что проведенный анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера не выявил статистически значимых различий между группами (log-rank, $p=0,41$), отмечается выраженная тенденция к уменьшению числа летальных исходов в I группе (отношение рисков (HR):0,50; 95%ДИ:0,10-2,49) (рис. 6.25).

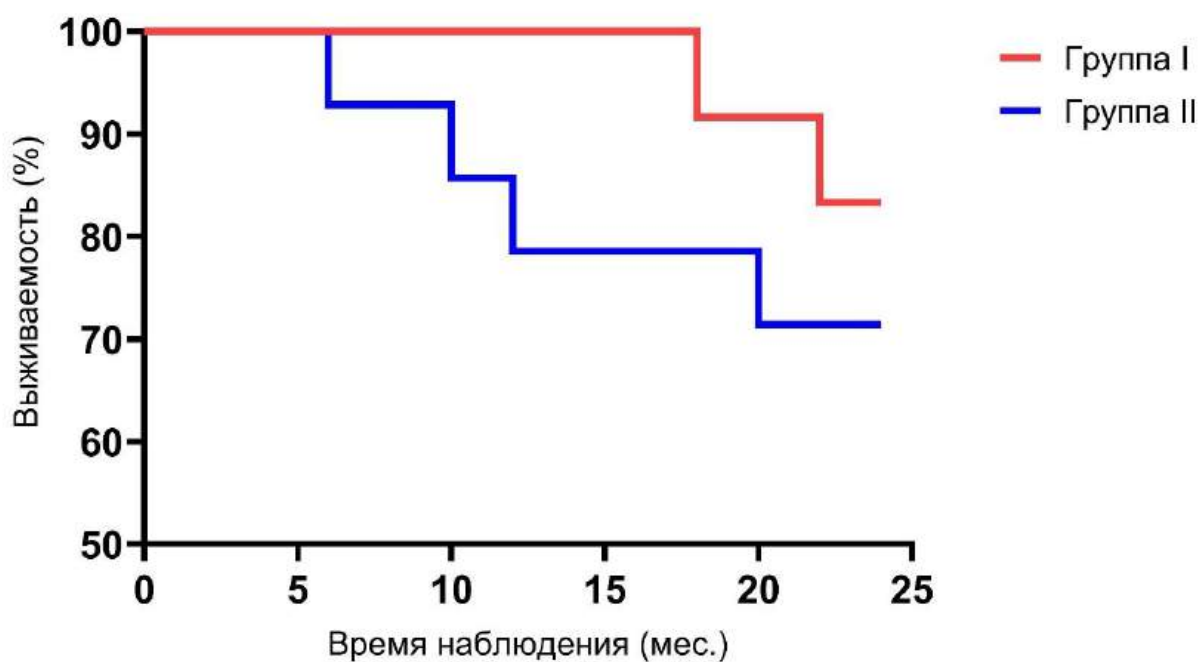


Рисунок 6.25. Выживаемость пациентов исследуемых групп (кривые Каплана-Мейера).

При оценке отдаленных результатов в I группе отмечалось уменьшение частоты комбинированной конечной точки МАССЕ (4 (33,3%) против 11 (78,6%), $p=0,045$). Статистически значимых различий между группами по другим изучаемым показателям не было ($p>0,05$), что может

быть связано с ограниченным объёмом выборки. Однако выявленные клинически важные тенденции заслуживают особого внимания: в группе консервативной терапии отмечалось увеличение частоты ИМ или ОКС (2 (16,6%) против 5 (35,7%), $p=0,39$), смерти от сердечно-сосудистых причин (1 (8,3%) против 3 (21,4%), $p=0,59$) и смерти от всех причин (2 (16,6%) против 4 (35,7%) $p=0,39$) (табл. 6.8, рис. 6.26).

Таблица 6.8. Отдаленные результаты реваскуляризации миокарда

Критерий	I группа (n=12)	II группа (n=14)	Значения p
ОИМ или ОКС, n (%)	2 (16,6)	5 (35,7)	0,39
ОНМК, n (%)	1 (8,3)	1 (7,14)	1,0
Госпитализация по причине декомпенсации СН, n (%)	0 (0)	2 (14,3)	0,48
Сердечно-сосудистая смерть, n (%)	1 (8,3)	3 (21,4)	0,59
МАССЕ, n (%)	4 (33,3)	11 (78,6)	0,045*
Смерть от всех причин, n (%)	2 (16,6)	4 (35,7)	0,39

* - статистически значимые различия между группами при $p<0,05$.

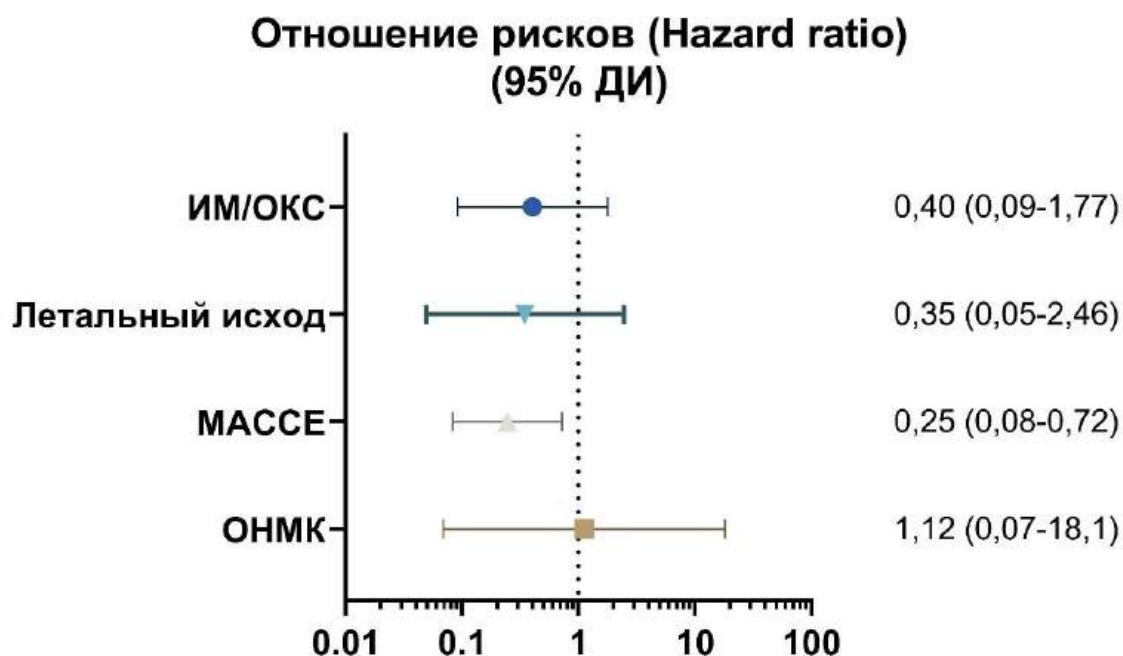


Рисунок 6.26. График Forest plot: отношение рисков (HR) и 95% доверительный интервал (ДИ) в исследуемых группах (I группа/II группа).

Через 12 месяцев в I группе произошло увеличение ФВ ЛЖ с 44 [39;50]% до 48 [44;55]% ($p=0,02$); во II группе несмотря на отсутствие статистической значимости отмечено ухудшение сократимости: с 45 [40;52]% до 43 [38;50]% ($p=0,31$). Группы статистически значимо отличались друг от друга по этому показателю (48 [44;55]% против 43 [38;50]%, $p=0,042$) (рис.6.27).

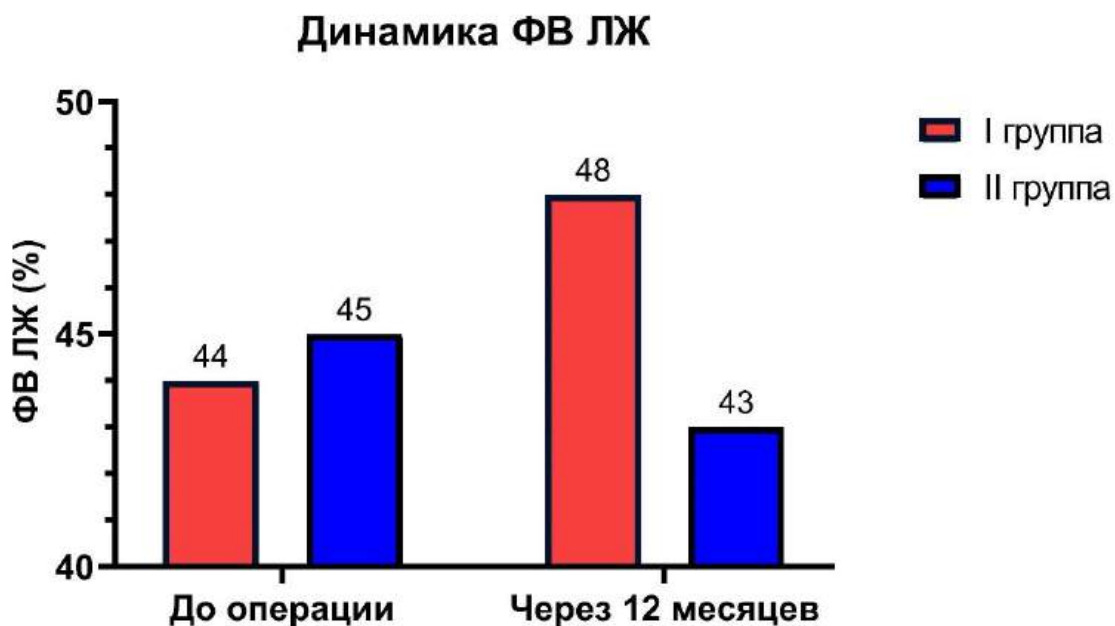


Рисунок 6.27. Динамика общей ФВ ЛЖ, по данным ЭхоКГ, в исследуемых группах.

По результатам синхро-ОФЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -технетрилом отмечалось снижение показателя нарушения перфузии в покое (SRS) через 12 месяцев в I группе с 19 [12;26] до 13 [9;20] ($p=0,039$); во II группе статистически значимой динамики выявлено не было: 20 [13;25] (первичный контроль), 21 [10;26] (через 12 месяцев) ($p=0,87$), при этом между собой группы статистически значимо отличались (13 [9;20] против 21 [10;26] $p=0,042$) (рис. 6.28).

Динамика показателя нарушения перфузии в покое (SRS)

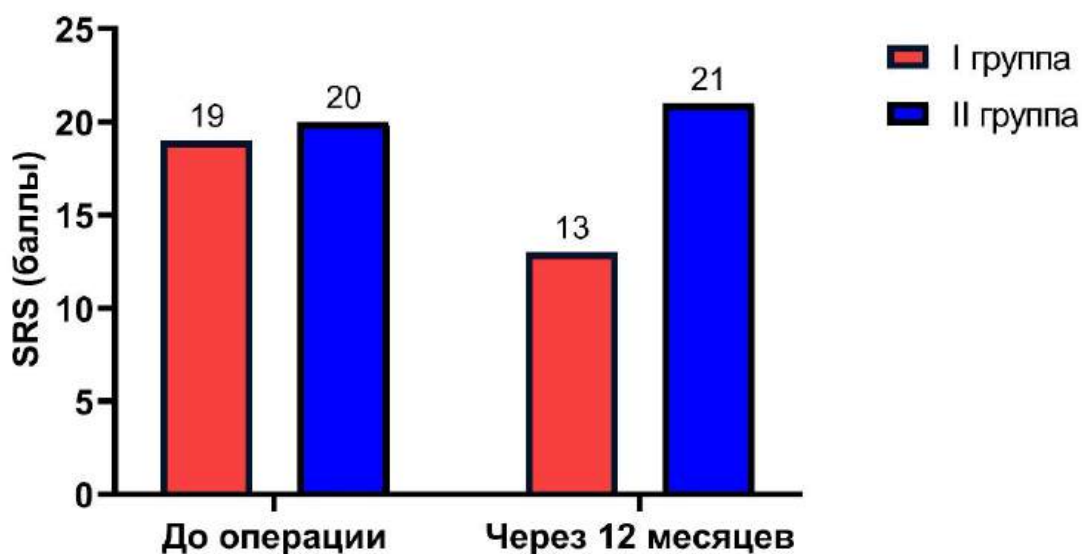


Рисунок 6.28. Динамика показателя нарушения перфузии в покое (SRS), по данным синхро-ОФЭКТ миокарда, в исследуемых группах.

При оценке качества жизни (опросник SF-36) в отдаленном послеоперационном периоде выявлено статистически значимое улучшение суммарного показателя («Общее физическое благополучие» + «Общее душевное благополучие») в I группе пациентов, по сравнению со II (77,0 [72,8;84,9] против 61,0 [55,1;68,4], $p < 0,001$) (рис.6.29). Следует отметить, что наблюдаемое улучшение качества жизни коррелирует с ранее выявленными преимуществами в клинических исходах, формируя целостную картину эффективности вмешательства.

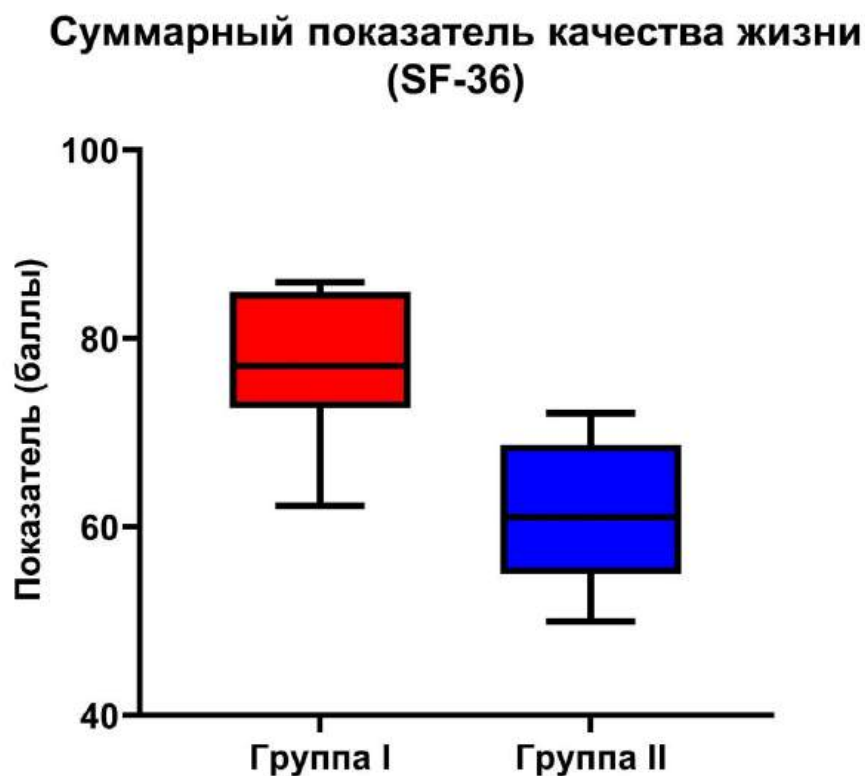


***Рисунок 6.29.** Суммарный показатель качества жизни («Общее физическое благополучие» + «Общее душевное благополучие») (опросник SF-36) в отдаленном послеоперационном периоде (12 месяцев) в исследуемых группах (выявлены статистически значимые различия между группами).*

До недавнего времени пациенты с крайне тяжелым диффузным поражением коронарных артерий (ИТДП более 25 баллов, ИМН более 6 баллов), рассматривались как неоперабельные ввиду технической невозможности выполнения стандартной реваскуляризации (АСС/АНА, 2021). Традиционно таким больным назначалась максимальная медикаментозная терапия, однако прогноз у данной категории пациентов оставался неблагоприятным с высоким риском развития инфаркта миокарда и прогрессирующей сердечной недостаточности [229].

Миниинвазивная стимуляции экстракардиальной васкуляризации миокарда (методика ЮрЛеон) дает лучшие результаты по сравнению с медикаментозным лечением и имеет большое значение для обеспечения

дополнительного кровоснабжения миокарда в долгосрочном периоде. Лучшие показатели сократимости и перфузии миокарда, увеличение качества жизни больных в отдаленном послеоперационном периоде позволяют рекомендовать выполнение методики «ЮрЛеон» у пациентов с ИБС и крайней степенью тяжести диффузного поражения.

6.4. Результаты коронарошунтографии после комплексной реваскуляризации в отдаленном послеоперационном периоде

Проанализированы данные коронарошунтографий у больных после комплексной реваскуляризации – I группа (n=35), после изолированного выполнения КШ – II группа (n=30). Средний срок наблюдения составил $34,6 \pm 4,5$ месяцев.

Всего аутоартериальных шунтов – 65; аутовенозных – 89.

В I группе отмечена окклюзия 1 аутоартериального шунта (2,9%), во II группе – 2 (6,7%). В I группе – окклюзия 25 из 46 аутовенозных шунтов (54,3%), во II группе – окклюзия 21 из 43 аутовенозных шунтов (48,8%). Статистически значимой разницы между группами не было ($p=0,60$).

У пациентов I группы выявлены множественные экстракардиальные источники кровоснабжения миокарда из внутренней грудной артерии, жирового перикардального лоскута (рис.6.30, 6,31). В каждом случае сосудистая архитектура была индивидуальна. Согласно результатам предыдущих исследований выделяли следующие ветви [52]:

- 1) мелкие ветви (диаметр менее 0,1 мм);
- 2) средние ветви (диаметр 0,1-0,5 мм);
- 3) крупные ветви (диаметр более 0,5 мм).

В I группе в 82,9% (n=29) отмечалось появление новых сосудистых коллатералей различного диаметра. Во II группе дополнительные экстракардиальные источники определялись только в 16,7% (n=5) наблюдений ($p=0,0001$).

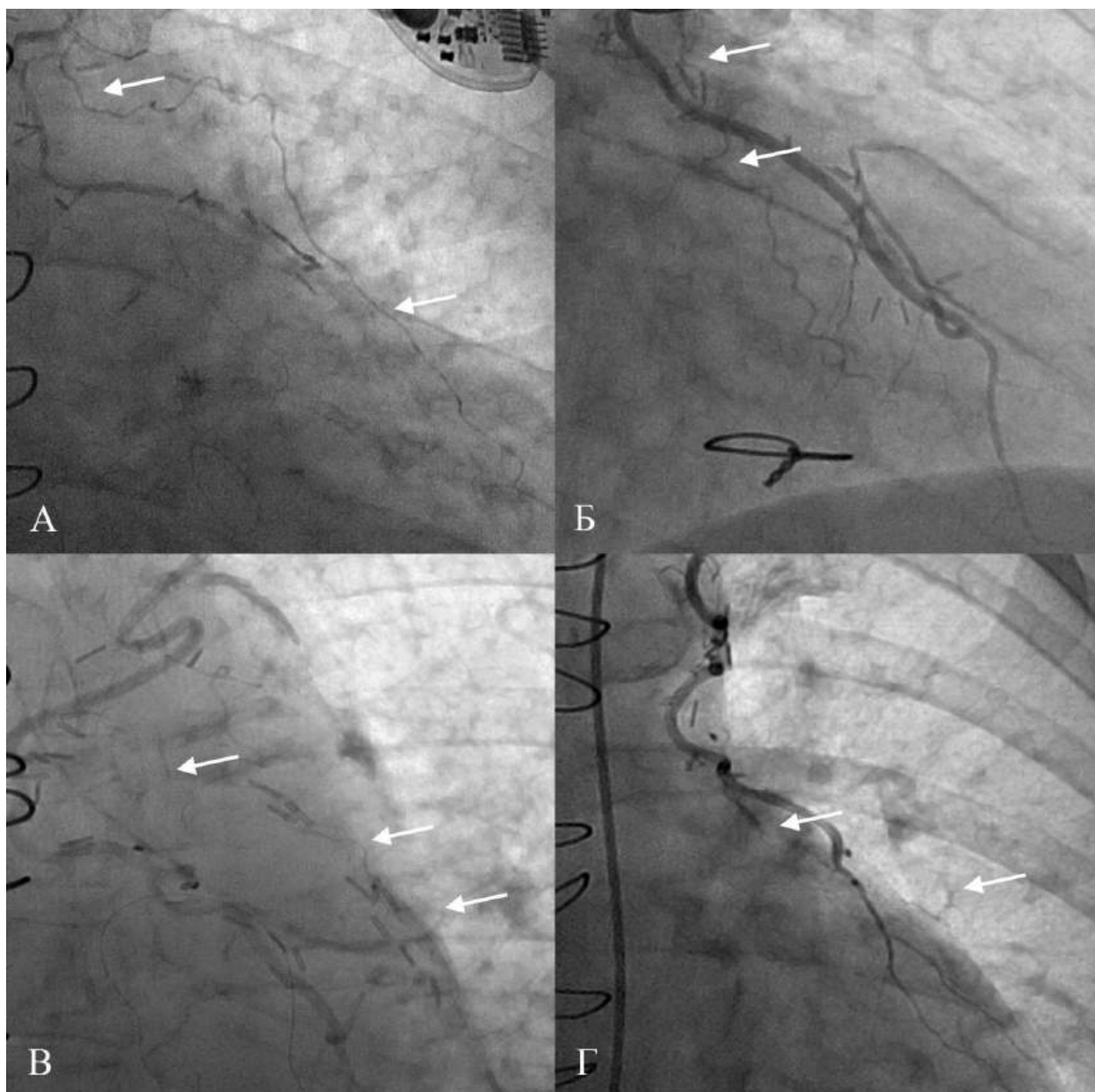


Рисунок 6.30. Коронарошунтография пациентов I группы: А – пациент К. 59 лет (через 14 месяцев после комплексной реваскуляризации); Б – пациент С. 70 лет (через 21 месяц после комплексной реваскуляризации); В – пациентка Т. 87 лет (через 36 месяцев после комплексной реваскуляризации); Г – пациентка Ш. 60 лет (через 24 месяца после комплексной реваскуляризации). Экстракардиальные сосудистые ветки из внутренней грудной артерии обозначены стрелками.

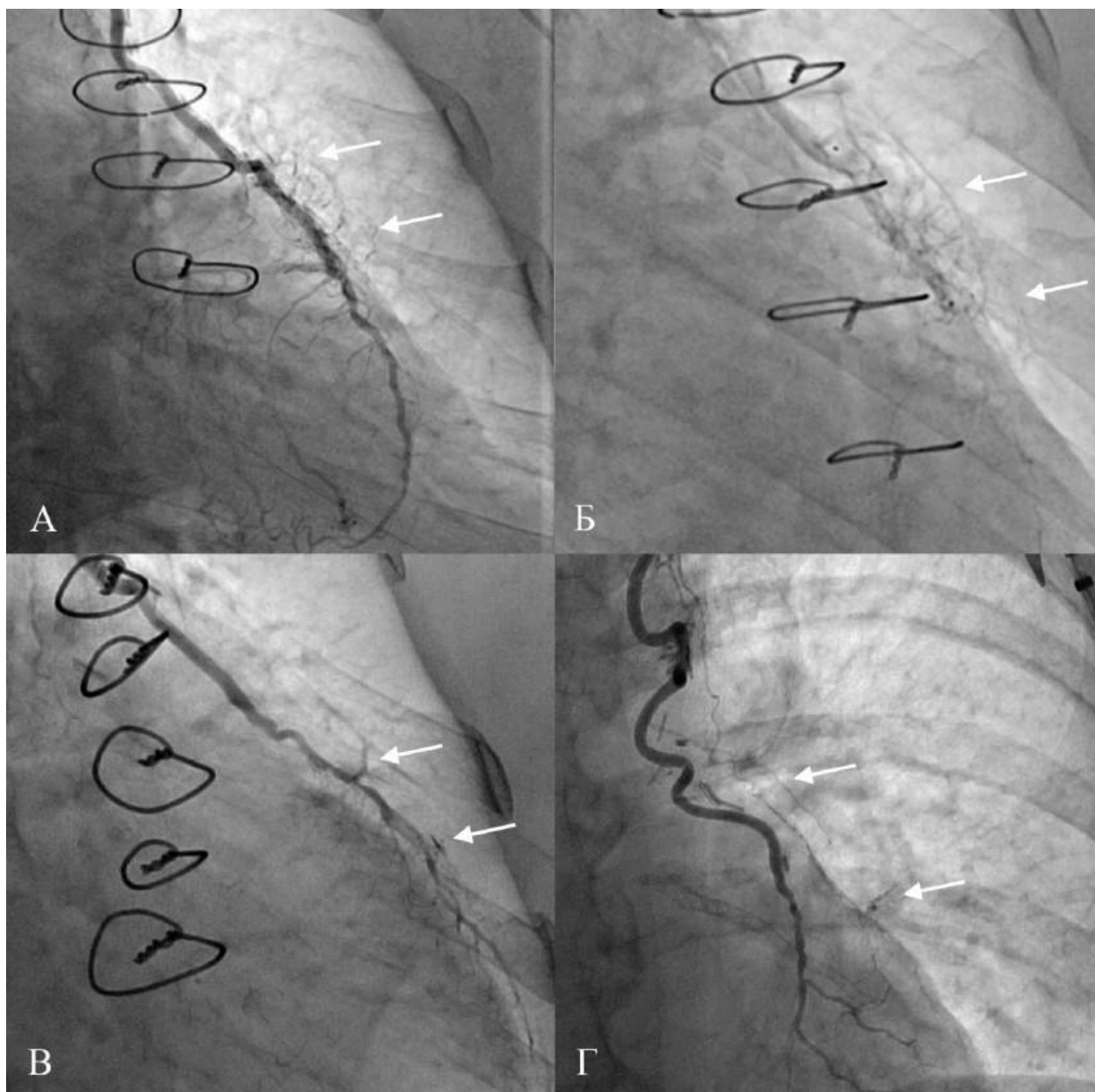


Рисунок 6.31. Коронарошунтография пациентов I группы: А,Б – пациент К. 70 лет (через 24 месяца после комплексной реваскуляризации); В,Г – пациентка Ш. 59 лет (через 18 месяцев после комплексной реваскуляризации). Экстракардиальные сосудистые ветки из внутренней грудной артерии обозначены стрелками.

6.5. Стратегии интраоперационного и послеоперационного комплексного контроля результатов реваскуляризации.

Диффузное поражение венечного русла представляет серьезную проблему поскольку атеросклеротическое изменение протяженных участков коронарных артерий существенно ограничивает возможности полной реваскуляризации миокарда и повышает риск дисфункции шунтов [171]. Клинически это проявляется рецидивом стенокардии, развитием ИМ или даже приводит к летальному исходу [83]. В этом контексте особое значение приобретает объективная периоперационная оценка качества сформированных анастомозов и функционального состояния кондуитов, которая позволит своевременно выявить и скорректировать возможные дефекты шунтирования у пациентов с диффузным поражением коронарного русла.

6.5.1. Интраоперационная флоуметрия

С целью оптимизации оценки параметров интраоперационной флоуметрии у больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла, было проведено проспективное исследование, включившее 92 пациента, которым в Клинике грудной и сердечно-сосудистой хирургии имени Святого Георгия выполнено КШ. В исследуемую группу вошли 75 пациентов (81,5%), оперированных в условиях искусственного кровообращения (ИК), и 17 пациентов (18,5%), которым вмешательство выполнялось на работающем сердце.

У всех больных выполнена ультразвуковая доплеровская флоуметрия с помощью аппарата Medistim MiraQ™ Cardiac System (Medistim, Norway). Проведена оценка кровотока коронарных шунтов по следующим параметрам: средняя объемная скорость кровотока (MFV — mean flow value), индекс пульсации (PI), и процент диастолического объемного наполнения (DF). Процедуру флоуметрии проводили при соблюдении следующих условий: после отключения аппарата

искусственного кровообращения (при операциях с ИК); после введения протамина сульфата для инактивации гепарина натрия; при систолическом артериальном давлении 100-120 мм рт. ст.

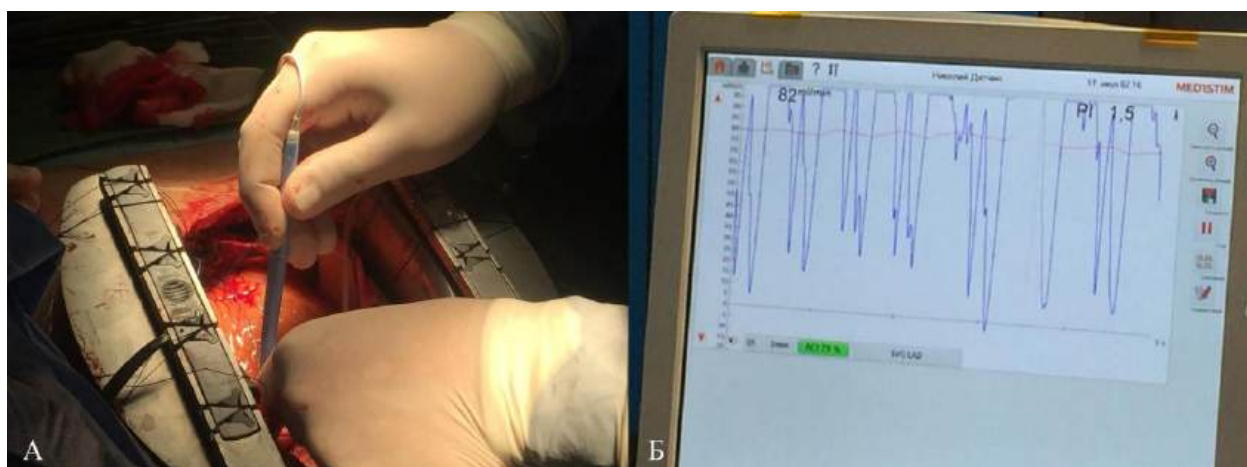


Рисунок 6.32. А - Проведение интраоперационной флоуметрии шунтов. Б - график, отражающий показатели средней объемной скорости кровотока, индекса пульсации.

Проведен анализ 218 первичных измерений интраоперационной флоуметрии у 92 пациентов с диффузным поражением коронарного русла. В 88,1% случаев (192 измерения из 218) значения кровотока соответствовали рекомендуемым параметрам. Однако выявлено, что в 11,93% наблюдений (26 измерений) показатели флоуметрии были ниже референсных значений.

Таблица 6.9. Средние показатели ультразвуковой флоуметрии шунтов

Показатели	ЛВГА к ПМЖВ (n=83)	Аутовенозный шунт к ПМЖВ (n=13)	Аутовенозный шунт к ОВ (n=70)	Аутовенозный шунт к ДВ (n=14)	Аутовенозный шунт к ПКА (n=38)
MFV, мл/мин M±SD	40,39±15,31	45,77±17,25	46,77±17,07	44,21±12,76	43,05±15,27
PI, M±SD	3,4±0,94	3,13±0,86	3,26±1,33	3,14±1,01	3,17±1,05
DF, % M±SD	74±15	83±17	78±17	77±21	79±24

При детализации наблюдений со сниженными показателями ультразвуковой флоуметрии установлено неравномерное распределение отклонений от нормы в зависимости от типа шунтов: 19,2% неудовлетворительных результатов (5 из 26 измерений) зарегистрированы при использовании аутоартериального шунта (левой внутренней грудной артерии), и 42,3% (11 из 26 измерений) – аутовенозного кондукта. Такое различие может быть обусловлено как анатомо-функциональными особенностями разных типов шунтов, так и техническими сложностями при формировании дистальных анастомозов в условиях диффузного поражения коронарного русла.

В рамках настоящего исследования у всех пациентов, где были выявлены неудовлетворительные показания, по данным ультразвуковой флоуметрии, (n=26) проведен комплексный анализ эффективности КШ с выполнением ранней коронарошунтографии, в сроки 2-6 часов после оперативного вмешательства, что позволило провести сравнительную оценку проходимости шунтов и характеристик коронарного кровотока с интраоперационными показателями. При коронарошунтографии была оценена проходимость 43 аутовенозных и 26 аутоартериальных шунтов.

При этом отмечена дисфункция 11 аутовенозных шунтов и 5 аутоартериальных, которая была обусловлена: натяжением аутовенозного шунта (n=3), его перегибом (n=3), стенозом в области анастомоза (n=4) окклюзией (n=1), диссекцией левой внутренней грудной артерии (n=2), спазмом (n=2), конкурентным кровотоком (n=1). Важно отметить, что своевременная интраоперационная идентификация этих проблем с последующей ревизией шунтов и формированием новых анастомозов позволили добиться нормализации показателей флоуметрии, что подтверждает критическую важность интраоперационного мониторинга.

Таблица 6.10. Показатели ультразвуковой флоуметрии аутовенозных шунтов

Показатели	Пройодимость аутовенозных шунтов по данным коронарошунтографии		Значения р
	Дисфункция шунта (n=11)	Норма (n=32)	
MGF, мл/мин M±SD (95% ДИ)	38±15 (29-47)	53±18 (46-59)	0,014*
PI, M±SD (95% ДИ)	7±1 (6-8)	3±1 (2-3)	< 0,001*
DF,% M±SD (95% ДИ)	48±17 (41-60)	79±15 (64-91)	0,005*

* - статистически значимые различия между группами при $p < 0,05$.

Таблица 6.11. Показатели ультразвуковой флоуметрии аутоартериальных шунтов.

Показатели	Пройодимость артериальных шунтов по данным коронарошунтографии		Значения р
	Дисфункция шунта (n=5)	Норма (n=21)	
MGF, мл/мин M±SD (95% ДИ)	20±5 (13-24)	32±11 (28-44)	0,005*
PI, M±SD (95% ДИ)	7±2 (5-9)	2±1 (1-4)	< 0,001*
DF,% M±SD (95% ДИ)	50±15 (45-64)	70±12 (61-85)	0,005*

* - статистически значимые различия между группами при $p < 0,05$.

В 38,5% (10 наблюдений из 26) технических дефектов выявлено не было, что позволяет рассматривать эти гемодинамические нарушения как следствие диффузного поражения коронарного русла, приводящего к нарушениям микроциркуляции воспринимающего дистального русла и/или наличию конкурирующего кровотока.

Полученные ангиографические результаты в 38,5% демонстрируют различия между показателями интраоперационной ультразвуковой флоуметрии и послеоперационной ангиографии, что подчеркивает динамический характер изменений коронарного кровотока в раннем послеоперационном периоде. Корреляция между тяжестью диффузного поражения коронарного русла и частотой гемодинамических нарушений свидетельствует о необходимости разработки более точных критериев

оценки адекватности реваскуляризации у данной категории пациентов. Полученные результаты имеют важное практическое значение, так как указывают на необходимость дифференцированного подхода к оценке причин нарушений кровотока по шунту: в то время как технические проблемы могут быть успешно устранены интраоперационно, гемодинамические нарушения, обусловленные особенностями коронарного русла, требуют разработки альтернативных стратегий хирургического лечения и послеоперационного ведения.

При проведении ROC-анализа зависимости функциональной состоятельности шунтов от параметров интраоперационной ультразвуковой флоуметрии были получены важные диагностические критерии, имеющие существенное значение для прогнозирования исхода КШ. Анализ показал, что для аутовенозных шунтов наибольшую прогностическую ценность демонстрирует индекс пульсации (PI), о чем свидетельствует исключительно высокая площадь под ROC-кривой (AUC $0,99 \pm 0,02$; 95% ДИ: 0,95-1,0 $p < 0,001$), что указывает на практически идеальную дискриминационную способность этого параметра. Установленное пороговое значение PI $< 5,0$ с чувствительностью 90,9% и специфичностью 100% позволяет рассматривать этот показатель как наиболее надежный маркер будущей проходимости венозных кондуитов. Средняя объемная скорость кровотока (MGF), несмотря на статистическую значимость (AUC $0,72 \pm 0,08$; 95% ДИ: 0,57-0,87 $p = 0,018$), демонстрирует относительно низкую чувствительность (34,4%) при пороговом значении 65,0 мл/мин, что ограничивает ее самостоятельное клиническое применение. Диастолическое объемное наполнение (DF) занимает промежуточное положение с (AUC $0,85 \pm 0,07$; 95% ДИ: 0,72-0,98 $p = 0,002$) и оптимальным порогом $> 68\%$, однако также уступает PI по диагностической эффективности. Для аутоартериальных шунтов комплексная оценка трех изучаемых параметров продемонстрировала исключительно высокую прогностическую ценность (AUC 0,93-0,98), при этом особенно следует отметить пороговые значения MGF $> 28,0$ мл/мин

(AUC $0,93 \pm 0,06$; 95% ДИ: 0,81-1,0 $p=0,005$) и DF >60% (AUC $0,93 \pm 0,07$; 95% ДИ: 0,79-1,0 $p=0,005$), сочетающие высокую чувствительность (80-90%) со 100% специфичностью, для PI <5,0 (AUC $0,98 \pm 0,04$; 95% ДИ: 0,91-1,0 $p=0,001$) (чувствительность – 90,0% и специфичность – 100,0%).

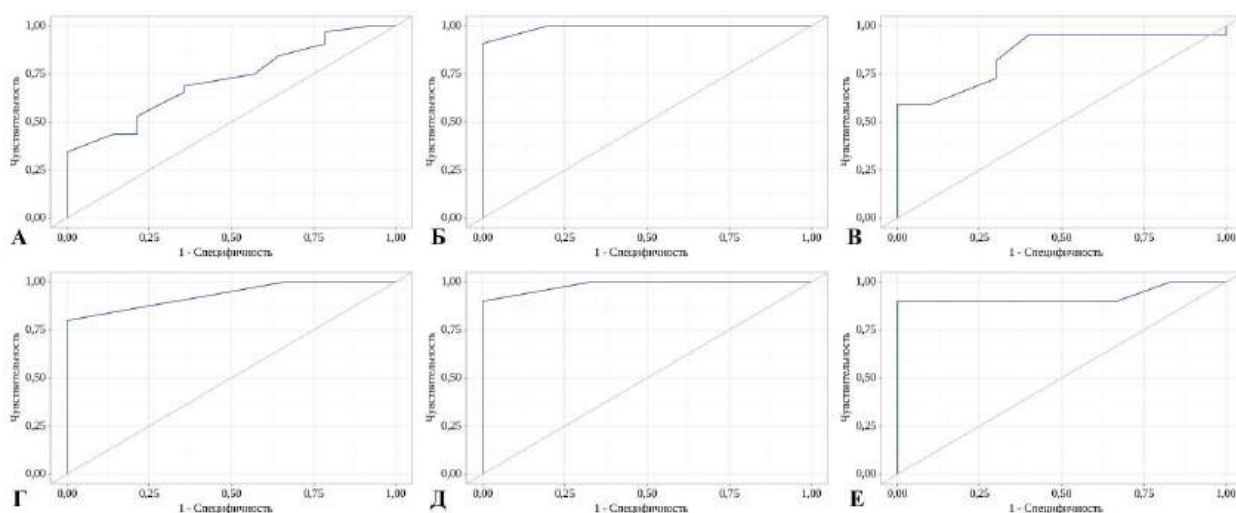


Рисунок 6.33. ROC-кривые, характеризующие зависимость вероятности нормальной проходимости аутовенозного шунта в раннем послеоперационном периоде от показателей MGF (А), PI (Б), DF(В); проходимости аутоартериального шунта от показателей MGF (Г), PI (Д), DF(Е).

Полученные данные свидетельствуют о том, что интраоперационная флоуметрия обладает высокой прогностической способностью в отношении ранней послеоперационной проходимости шунтов. Особого внимания заслуживает факт, что оптимальные пороговые значения существенно различаются для венозных и артериальных шунтов, что подчеркивает необходимость дифференцированного подхода к оценке их функциональной состоятельности. Выявленные закономерности имеют важное практическое значение, так как позволяют интраоперационно идентифицировать шунты с высоким риском ранней окклюзии и принять соответствующие меры. Однако следует учитывать, что полученные пороговые значения требуют

дальнейшей валидации на более крупных выборках, а также оценки их прогностической значимости в отдаленном послеоперационном периоде.

Эти данные представляют клиническую ценность для оптимизации хирургической тактики и послеоперационного ведения пациентов с диффузным поражением коронарных артерий. А также поднимают вопрос о целесообразности разработки дополнительных интраоперационных критериев оценки качества шунтирования у пациентов с диффузным поражением коронарных артерий.

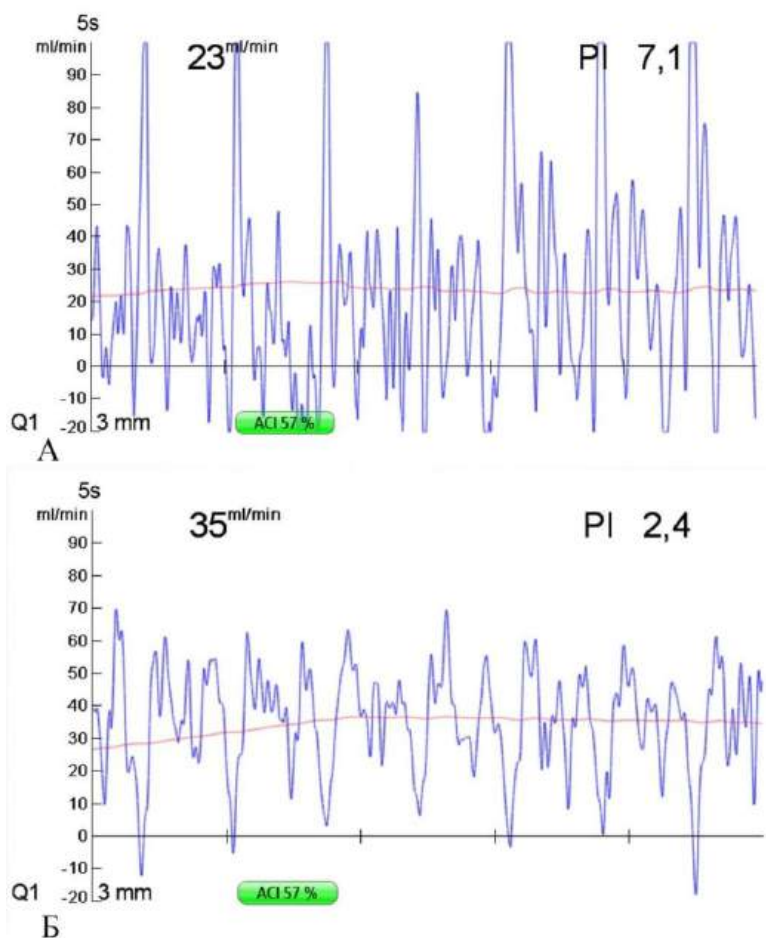


Рисунок 6.34. Графики, отражающие интраоперационные данные ультразвуковой флоуметрии шунтов пациентки Б, 63 лет. А – показатели прямой флоуметрии аутовенозного шунта к ПКА: средняя объемная скорость кровотока (Q_{mean}) - 23 мл/мин; индекс пульсации (PI) - 7,1. Принято решение о перешивании аутовенозного анастомоза. Б – показатели прямой флоуметрии после выполнения ревизии шунта и повторного создания дистального анастомоза: Q_{mean} - 35 мл/мин; PI - 2,4.

6.5.2. Интраоперационная оценка перфузии миокарда

Внедрение интраоперационной оценки микроциркуляторной перфузии представляет собой инструмент объективного контроля эффективности реваскуляризации. Разработанная методика включает два ключевых этапа оценки: выполнение измерений в течение 60-120 секунд до реваскуляризации и после формирования анастомозов перед завершением операции.

Интраоперационная оценка перфузии миокарда в нашем исследовании у 35 пациентов с диффузным поражением коронарного русла проводилась в шунтируемых коронарных бассейнах, что позволило получить детальную информацию об изменении кровотока после выполнения реваскуляризации. В бассейне ПНА исследование выполнялось в зоне передней стенки ЛЖ. При планируемом шунтировании ОА оценивалась перфузия в соответствующей кровоснабжению боковой и задней стенках ЛЖ, где часто выявляются технические сложности при формировании дистальных анастомозов в условиях диффузного поражения коронарного русла. Особое внимание уделялось также оценке перфузии в бассейне ПКА. Исследование выполнялось с помощью анализатора «ЛАЗМА ПФ» (ООО НПП «ЛАЗМА», Москва, Россия, регистрационное удостоверение Росздравнадзора от 26.11.2018 №РЗН 2018/7853), при этом анализировались следующие показатели: средняя перфузия крови в системе микроциркуляции (M), среднее значение нутритивного кровотока или доля кровотока по капиллярам ($M_{\text{нутр}}$) и перфузия по артерио-венулярным анастомозам ($M_{\text{шунт}}$).

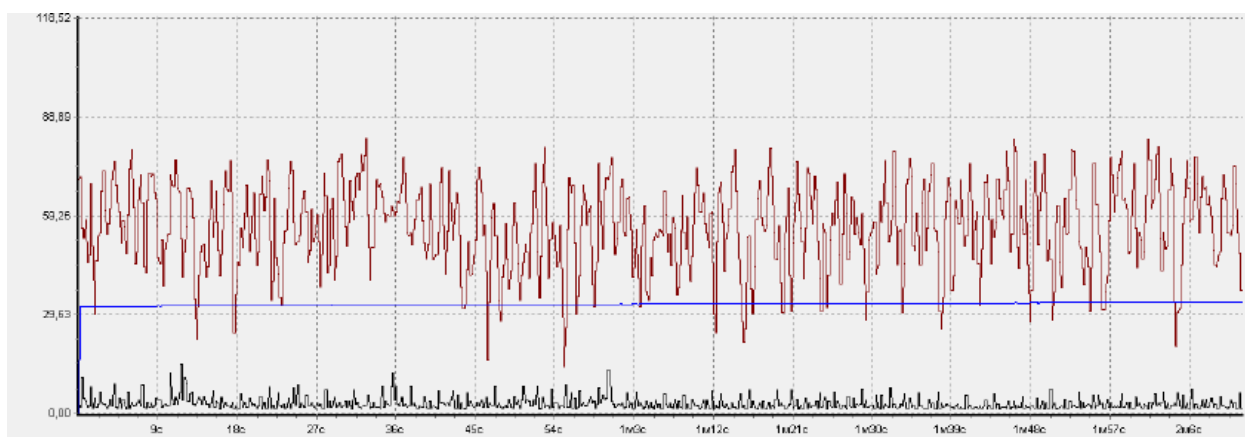


Рисунок 6.35. Графическое изображение показателей микроциркуляторной перфузии по данным анализатора «ЛАЗМА ПФ» у пациента 3, 65 лет после шунтирования ПНА (измерение микроциркуляторной перфузии в области передней стенки ЛЖ) лазерная доплеровская флоуметрия (красный график) средняя перфузия крови в системе микроциркуляции (М) – 55,82.; температура области исследования (синий график) – 32,81°С; механические движения ЛЖ (черный график). Прирост по величине показателя микроциркуляции крови составил 24,8%, температура увеличилась на 0,85°С

При этом среднее значение М до операции составило в бассейне ПНА – 33,13±9,02 (95% ДИ: 26,68-39,58), ОА – 43,3±3,56 (95% ДИ: 38,88-47,72), ПКА – 39,73±4,33 (95% ДИ: 35,73-43,73) (табл.6.12).

Таблица 6.12. Показатели перфузии миокарда в шунтируемых бассейнах

Показатель	Бассейн ПНА	Бассейн ОА	Бассейн ПКА
М, М±SD (95% ДИ)	33,13±9,02 (26,68-39,58)	43,3±3,56 (38,88-47,72)	39,73±4,33 (35,73-43,73)
М _{нутр} , М±SD (95% ДИ)	15,42±4,88 (11,93-18,91)	17,91±2,89 (14,32-21,5)	15,89±2,72 (13,37-18,41)
М _{шунт} , М±SD (95% ДИ)	18,71±5,82 (14,55-22,87)	24,79±2,55 (21,62-27,96)	23,70±3,29 (20,66-26,74)

После выполнения реваскуляризации средняя величина прироста перфузии (ΔМ) после проведённого вмешательства у всех пациентов в

среднем составила $8,53 \pm 14,43$ (95% ДИ: -1,79 – 18,85); средняя величина прироста нутритивной перфузии ($\Delta M_{\text{нутр}}$) $3,51 \pm 6,67$ (95% ДИ: -1,26 – 8,28); а перфузии по артерио-венулярным анастомозам ($\Delta M_{\text{шунт}}$) – $5,02 \pm 10,72$ (-2,65 – 12,69).

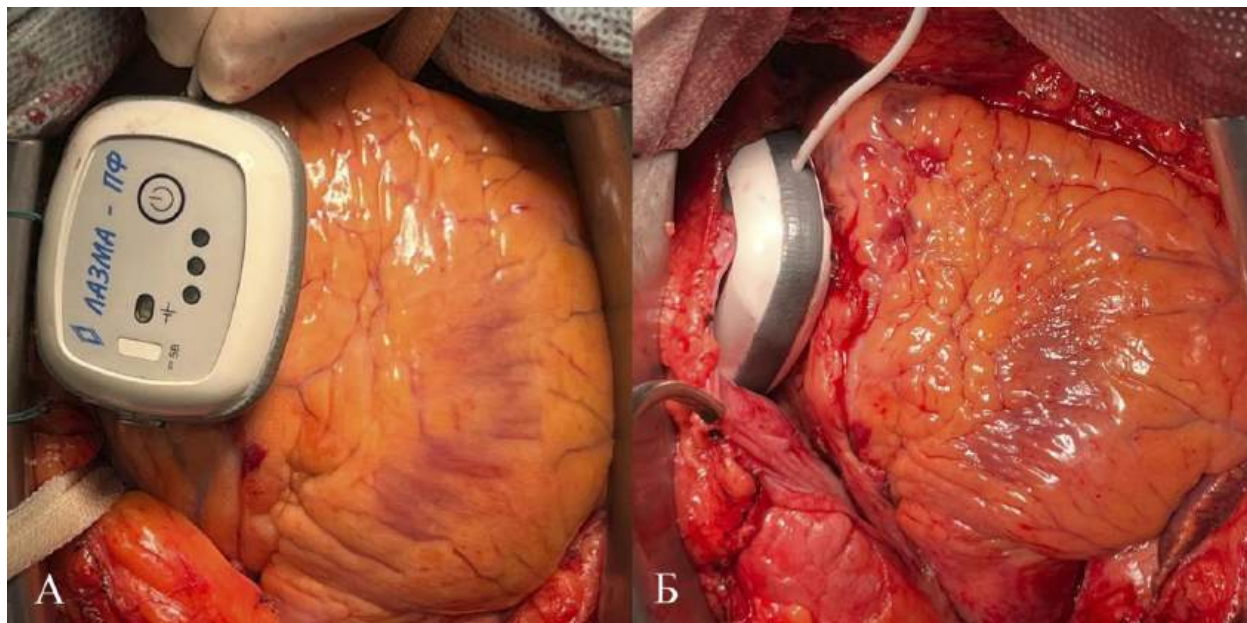


Рисунок 6.36. Интраоперационная оценка показателей микроциркуляторной перфузии анализатором «ЛАЗМА ПФ» А - до реваскуляризации; Б – после реваскуляризации.

При оценке двух групп пациентов с выявленными периоперационными осложнениями ($n=5$) и без них ($n=30$) выявлено, что величина прироста перфузии (ΔM) в группе пациентов без осложнений была 15,0 [8,1;30,0], в то время как в другой группе значение перфузии было: 2,4 [-5,4;5,5]. Пороговое значение ΔM при ROC-анализе в точке отсечения (cut-off value), соответствующее наивысшему значению индекса Юдена, составило 9,0 (чувствительность – 73,7%, а специфичность – 83,3%) (рис. 6.37).

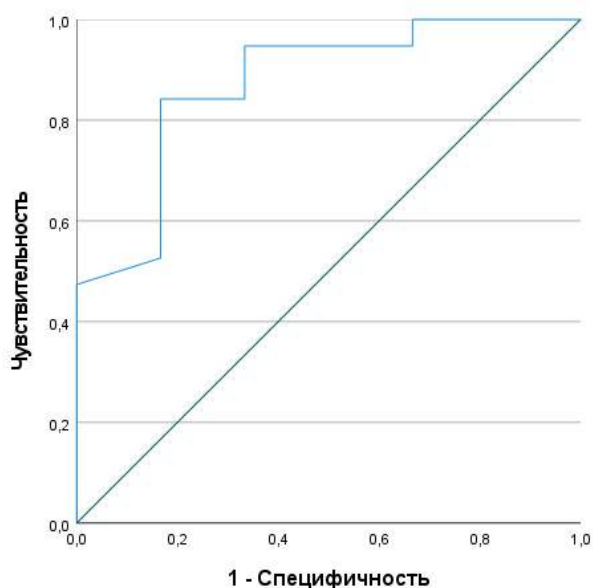


Рисунок 6.37. ROC-кривая для прогностической модели технического успеха операции на основе оценки величины прироста перфузии (ΔM) ($AUC = 0,873 \pm 0,084$ (95% ДИ: 0,708–1,0; $p = 0,007$)).

Низкие исходные показатели микроциркуляции у пациентов с диффузным поражением коронарного русла могут быть следствием нескольких патогенетических механизмов. Во-первых, это может отражать выраженный стеноз коронарных артерий с недостаточным развитием коллатерального кровообращения. Во-вторых, нельзя исключить наличие микрососудистой дисфункции, в результате развития сопутствующего интерстициального иммобилизирующего фиброза сердца. При незначимом приросте перфузии выявлялась необходимость оценки проходимости шунтов и принятие решения о повторной реваскуляризации миокарда. Методика позволяет объективизировать эффективность реваскуляризации непосредственно во время операции, что улучшает результаты хирургического лечения пациентов с ИБС.

В клиническом примере представлены данные оценки перфузии с помощью анализатора «ЛАЗМА ПФ» у пациентки с тяжелым диффузным поражением коронарного русла с целью контроля эффективности шунтирования.

Клиническое наблюдение 4

Пациентка Х, 60 лет поступила в Клинику грудной и сердечно-сосудистой хирургии имени Святого Георгия в ноябре 2024 года с жалобами на приступы загрудинных болей и одышку при минимальной физической нагрузке, проходящих в покое. С 2020 года впервые стали появляться вышеописанные жалобы. Артериальное давление поднимается до 150 и 90 мм рт.ст. на фоне терапии. В феврале 2024 - острый инфаркт миокарда, госпитализирована по месту жительства, проведен тромболизис, стентирование ПКА, медикаментозная терапия, проведена КАГ: тип кровообращения – правый. ПНА – стеноз в проксимальной трети 90%, диффузно изменена в средней трети со стенозированием 80-90%, стеноз на границе средней и дистальной трети 60%, далее артерия диффузно изменена. ДА – менее 2 мм, стеноз в проксимальной трети 80% от устья. ОА – стеноз в проксимальной трети 80%, стеноз в средней трети 70%. АТК - около 2мм, стеноз в проксимальной трети 80% от устья. ПКА стентированный участок проходим, отмечается поздняя потеря просвета 40%, стеноз средней трети ЗБА 90%.

Учитывая поражение коронарных артерий, направлена на плановое оперативное вмешательство - КШ.

Принято решение о выполнении шунтирования АТК и ПНА. До выполнения реваскуляризации выполнена оценка перфузии в бассейне ПНА (рис.6.38) и в бассейне ОА (рис.6.39).

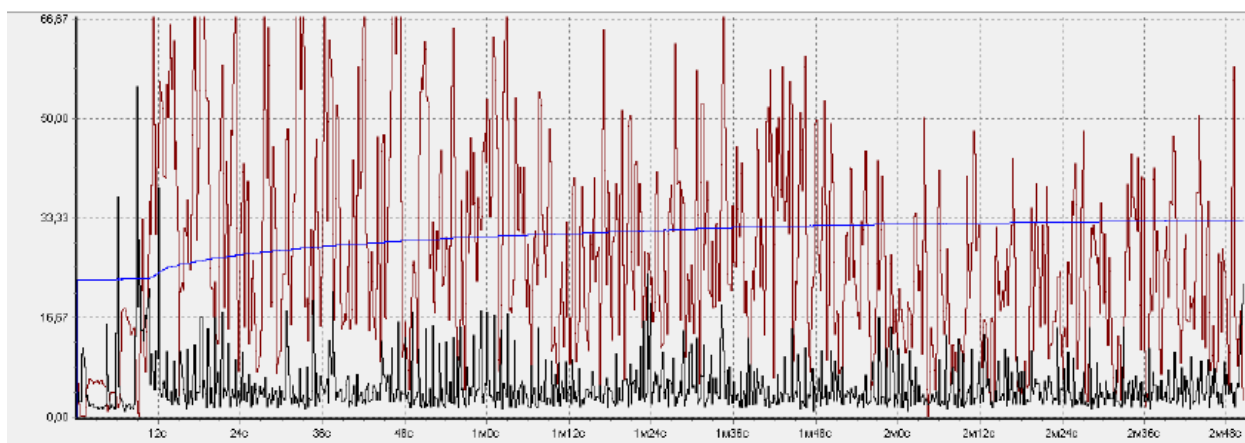


Рисунок 6.38. График результатов, зарегистрированных анализатором «ЛАЗМА ПФ» у пациентки X, 60 лет в бассейне ПНА до шунтирования. Средняя перфузия крови в системе микроциркуляции (М) составила 29,25.

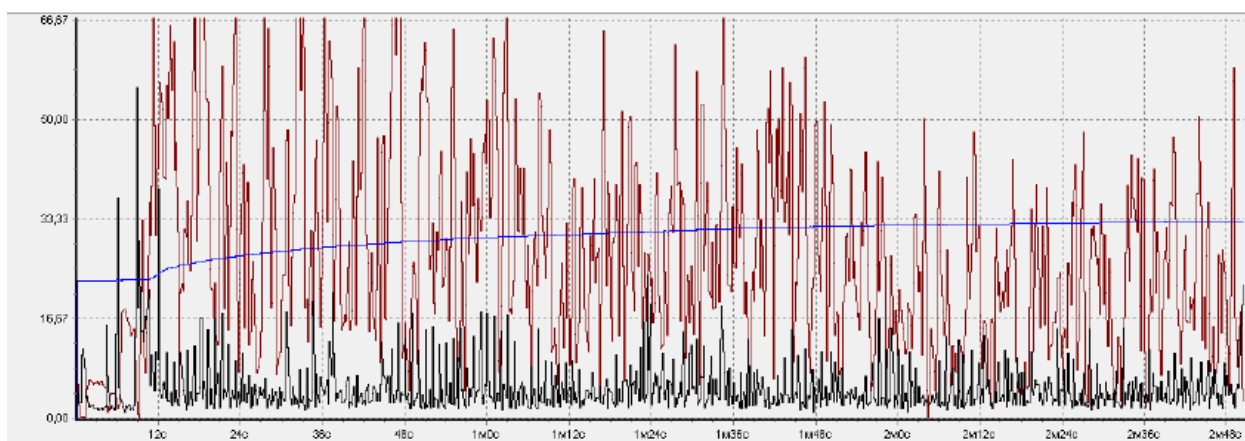


Рисунок 6.39. График результатов, зарегистрированных анализатором «ЛАЗМА ПФ» у пациентки X, 60 лет в бассейне ОА до шунтирования. Средняя перфузия крови в системе микроциркуляции (М) составила 27,42.

При стабилизации миокарда для формирования шунта с ПНА отмечено снижение параметров центральной гемодинамики, а так же элевация сегмента ST до 3мм по кардиомонитору. Несмотря на предпринимаемые мероприятия по стабилизации гемодинамики: медикаментозную коррекцию и возврат физиологического положения сердца, тенденция к усилению ишемии сохранилась. Принято решение о выполнении коронарного шунтирования в условиях ИК. Аппарат подключен по схеме: правое

предсердие-восходящая аорта. В условиях параллельного ИК создан дистальный анастомоз ЛВГА с ПНА по типу «конец-в-бок» (Prolene 8/0). Зафиксирован пароксизм ЖТ, последний купирован разрядом ЭДФ. Пережата аорта. Кардиоплегия холодовая кровяная в корень аорты.

Затем сформирован дистальный анастомоз между аутовеной и ВТК по типу "конец-в-бок" (Prolene 7/0). Боковое отжатие восходящего отдела аорты. Сформирован проксимальный анастомоз между венозным шунтом и аортой по типу "конец-в-бок" (Prolene 6/0). После пуска кровотока, периферическое наполнение артерий удовлетворительное.

Выполнена контрольная оценка перфузии в бассейне ПНА. При этом выявлено снижение средней перфузии микроциркуляторного русла.

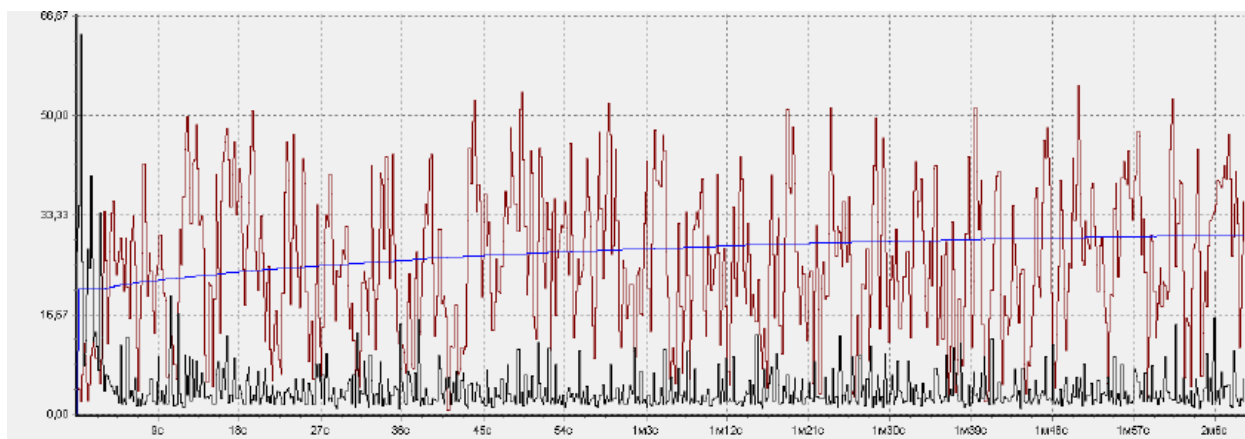


Рисунок 6.40. График результатов, зарегистрированных анализатором «ЛАЗМА ПФ» у пациентки X, 60 лет в бассейне ПНА после шунтирования. Средняя перфузия крови в системе микроциркуляции (М) составила 24,86.

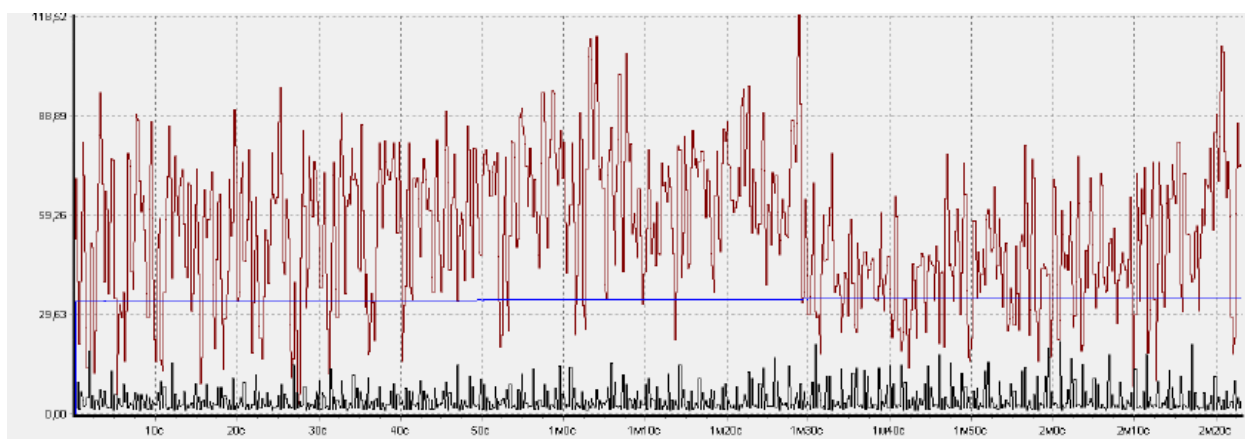


Рисунок 6.41. График результатов, зарегистрированных анализатором «ЛАЗМА ПФ» у пациентки X, 60 лет в бассейне ОА после шунтирования. Средняя перфузия крови в системе микроциркуляции (M) составила 54,58.

Принято решение о дополнительном шунтировании аутовены с ПНА. Сформирован дистальный анастомоз между аутовеной и ПНА по типу "конец-в-бок" (Prolene 7/0) дистальнее МКШ. Боковое отжатие восходящего отдела аорты. Сформирован проксимальный анастомоз между венозным шунтом и аортой по типу "конец-в-бок" (Prolene 6/0). На фоне параллельного ИК наблюдалась стабилизация ритма сердца и возврат сегмента ST к изолинии и стабилизации центральной гемодинамики. Постепенно отключен АИК, деканюляция правого предсердия и аорты. Подшиты 2 электрода ЭКС. Гемодинамика стабильна.

Выполнена методика стимуляции экстракардиального неоангиогенеза «ЮрЛеон»

Тщательный гемостаз с применением электрокоагуляции. Контроль инородных тел. Установлены дренажи, рана послойно ушита.

В раннем послеоперационном (на 4 сутки) по данным ЭКГ возникло нарушение ритма по типу ФП, тахисистолическая форма. С целью восстановления сердечного ритма была переведена в блок интенсивной терапии отделения кардиологии. После восстановления ритма на ЭКГ отмечены изменения ишемического характера. В связи с этим выполнена коронаршунтография, при которой выявлено: ПНА – стеноз

проксимального сегмента 90%, окклюзия среднего сегмента, средний сегмент контрастируется через МКШ, дистальный сегмент окклюзирован, слабо заполняется по внутрисистемным коллатералям. ОА – стеноз проксимального сегмента 80%. АТК-1 – протяженный стеноз проксимального сегмента 60-70%. АТК-2 – кровоснабжается через АКШ. ПКА – стеноз проксимального сегмента 50-60%, стентированный участок среднего сегмента с признаками потери просвета до 50%, далее артерия проходима. ЗНА – стеноз в устье 90-95%, ЗБА – стеноз средней трети 90%.

ЛВГА проходима, шунт кровоснабжает средний сегмент ПНА, дистальные сегменты ПНА слабо контрастируются по коллатералям. Аутовенозный шунт к дистальному сегменту ПНА окклюзирован в устье. Аутовенозный шунт к АТК-2 проходим, без признаков тромбоза и стеноза, анастомоз состоятелен.

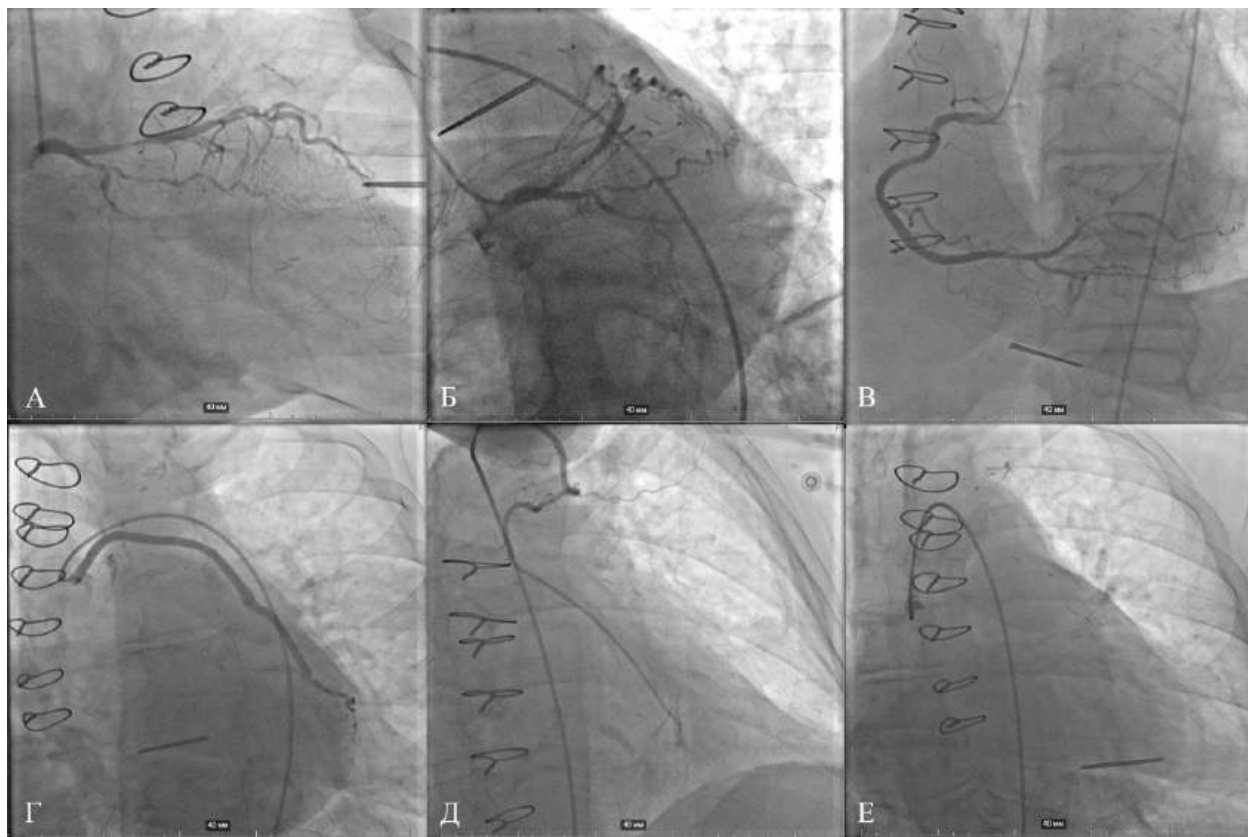


Рисунок 6.42. Коронарошунтография. А,Б –бассейн ЛКА; В – бассейн ПКА; Г - ангиография аутовенозного шунта к АТК-2 проходим; Д - ангиография аутоартериального шунта к ПНА; Е - ангиография аутовенозного шунта к ПНА (окклюзирован).

Учитывая дистальное поражение, отсутствие клинических признаков инфаркта миокарда, принято решение о продолжении консервативной терапии.

В приведенном клиническом наблюдении представлены данные оценки микроциркуляторной перфузии при тяжелом поражении коронарного русла и неэффективности шунтирования ПНА. Изначально сниженная перфузия по данным анализатора «ЛАЗМА ПФ», тяжелое диффузное поражение артерии являлись факторами риска осложнений в периоперационном периоде.

Такой комплексный подход к оценке микроциркуляторной перфузии позволил не только объективизировать эффективность выполненной реваскуляризации (в бассейне ОА), но и выявить нарушения кровоснабжения миокарда (в бассейне ПНА), что имело особое значение, учитывая многососудистое и диффузное поражение коронарного русла.

Полученные данные подчеркивают важность топической интраоперационной диагностики нарушений микроциркуляторной перфузии, так как стандартная глобальная оценка коронарного кровотока может не отражать регионарных особенностей кровоснабжения миокарда, особенно в условиях неравномерного диффузного поражения коронарных артерий. Оценка микроциркуляторной перфузии должна быть неотъемлемой частью комплексного интраоперационного мониторинга при коронарном шунтировании, так как она предоставляет уникальную информацию о качестве выполненной реваскуляризации в различных сегментах миокарда ЛЖ и может служить основанием для принятия решения о необходимости дополнительных хирургических вмешательств. Особенно важным представляется тот факт, что выявленные интраоперационные нарушения перфузии в конкретных коронарных бассейнах хорошо коррелируют с данными послеоперационных инструментальных исследований, что подтверждает высокую прогностическую ценность данного метода. Вместе с тем, следует учитывать, что интраоперационная оценка перфузии миокарда требует стандартизации методики и критериев интерпретации, особенно в

условиях минимально инвазивных хирургических доступов, когда возможности визуального контроля ограничены. Дальнейшие исследования в этом направлении могут быть направлены на разработку алгоритмов количественной оценки перфузии в различных регионах миокарда и их корреляцию с отдаленными результатами хирургического лечения.

6.5.3. Коронарошунтография в раннем послеоперационном

Ранняя послеоперационная коронарошунтография представляет собой важный диагностический инструмент, позволяющий объективно оценить эффективность выполненной реваскуляризации миокарда в наиболее критический период восстановления пациентов после КШ. Актуальность данного метода исследования обусловлена необходимостью своевременного выявления технических осложнений шунтирования, таких как тромбоз, перегибы или стенозы шунтов, которые могут развиваться в первые часы после операции и существенно повлиять на ближайшие и отдаленные результаты лечения. Особую значимость ранняя ангиографическая верификация приобретает у пациентов с диффузным поражением коронарного русла, у которых интраоперационная оценка адекватности шунтирования может быть затруднена в связи с особенностями дистального коронарного русла. Проведение коронарошунтографии при наличии строгих показаний (ишемические изменения по ЭКГ, увеличение уровня тропонина I в динамике, снижение ФВ ЛЖ более 10% от исходной, появление новых зон гипокинезии или акинезии, нарастающие дозы кардиотонической поддержки) позволяет не только подтвердить проходимость шунтов, но и выбрать тактику дальнейшей реваскуляризации миокарда. В случаях выявления гемодинамически значимых нарушений проходимости шунтов ранняя ангиография создает возможность для своевременного принятия решений о необходимости повторного хирургического вмешательства или эндоваскулярной коррекции, что в конечном итоге способствует снижению

частоты послеоперационных осложнений и улучшению отдаленных результатов лечения.

При анализе 55 коронарошунтографий, выполненных в раннем послеоперационном периоде (в среднем в течение 1,5-4 часов после операции) в период с 2018 по 2025 год, выявлены закономерности в структуре послеоперационных осложнений. В 42 наблюдениях (76,4% случаев) были обнаружены нарушения, связанные с состоянием коронарных шунтов. Структура выявленных нарушений представлена следующим образом: натяжение аутовенозного шунта отмечалось в 11,9% случаев (n=5), перегиб шунта - в 7,14% (n=3), окклюзия шунта - в 14,3% (n=6), стеноз шунта - в 7,14% (n=3). Особого внимания заслуживает высокая частота стеноза дистального анастомоза - 23,8% (n=10), что связано с техническими особенностями выполнения анастомозов при диффузном поражении коронарных артерий. Редким, но значимым осложнением явилась диссекция левой внутренней грудной артерии (4,76%, n=2). Наиболее частым нарушением оказался спазм дистального русла (30,95%, n=13).

В отношении тактики коррекции выявленных нарушений следует отметить: эндоваскулярная коррекция была выполнена в 14 наблюдениях (33,3% от числа осложнений), повторное шунтирование потребовалось в 10 случаях (23,8%). В остальных 18 наблюдениях (42,9%) было принято решение о продолжении консервативной терапии, что в большинстве случаев касалось ситуаций со спазмом дистального русла.

Особого внимания заслуживает временной фактор выполнения коронарошунтографий (первые часы после операции). Этот период является критическим для развития ранних послеоперационных осложнений, когда сочетаются несколько патогенетических факторов: последствия ишемии-реперфузии, активация симпато-адреналовой системы, проявления системного воспалительного ответа. Полученные данные подтверждают целесообразность раннего послеоперационного мониторинга состояния шунтов.

Ранние послеоперационные осложнения коронарного шунтирования носят полиэтиологичный характер, при этом технические осложнения (натяжение, перегиб шунтов) при шунтировании пациентов с тяжелым диффузным поражением коронарного русла составляют значительную долю в структуре нарушений. Дифференцированный подход к выбору метода коррекции (эндоваскулярный, хирургический, консервативный) позволяет оптимизировать результаты лечения.

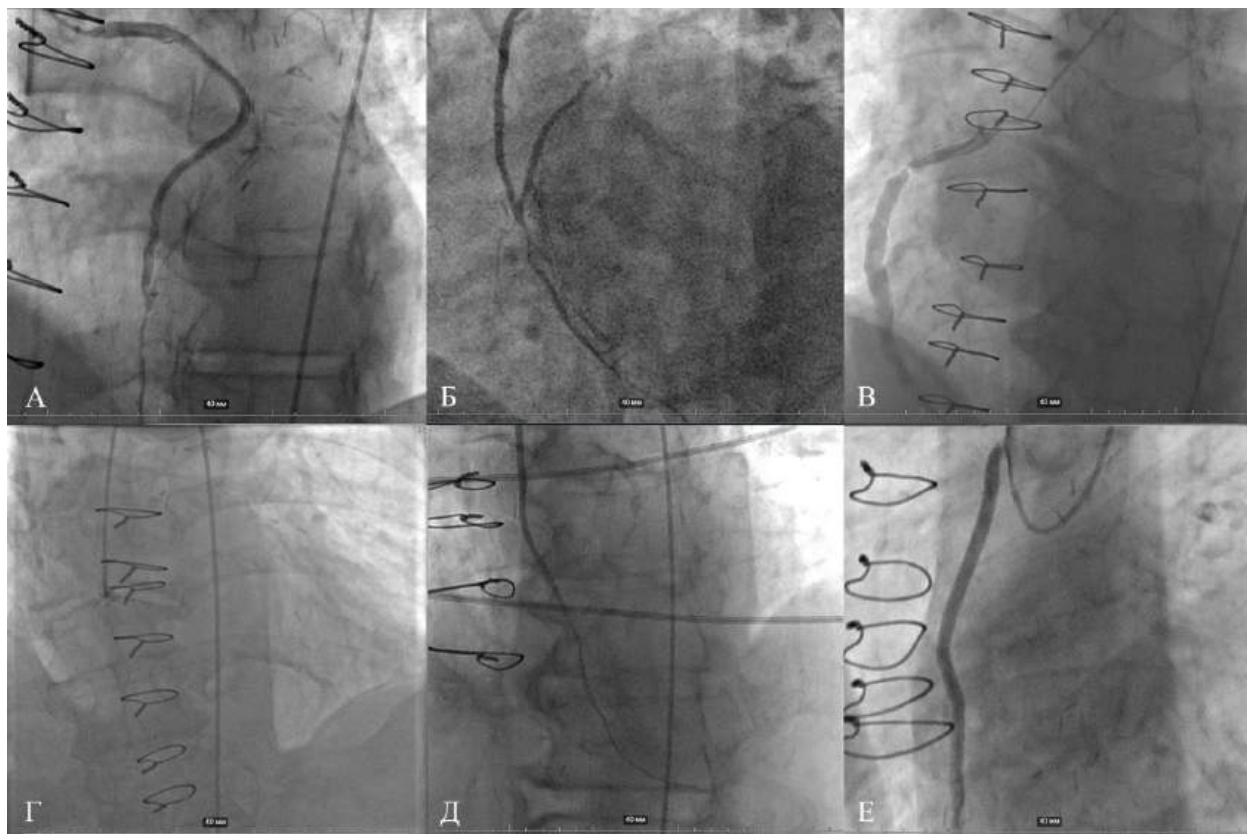


Рисунок 6.43. Коронарошунтографии пациентов в раннем послеоперационном периоде. А - отмечается стеноз проксимального анастомоза аутовенозного шунта к ПНА; Б – отмечается стеноз в области дистального анастомоза ЛВГА-ПНА; В - отмечается субтотальный стеноз аутовенозного шунта к ПКА; Г – окклюзия шунта в раннем послеоперационном периоде; Д – выраженный тотальный спазм нативного коронарного русла и аутоартериального шунта к ПНА; Е – выраженное натяжение аутовенозного шунта к ПКА.

Несмотря на определенные технические сложности, связанные с проведением ангиографии в раннем послеоперационном периоде,

диагностическая ценность этого метода существенно превышает потенциальные риски, особенно у пациентов с высоким операционным риском или признаками ишемии миокарда в раннем послеоперационном периоде.

Таким образом, внедрение в клиническую практику комплексной оценки результатов КШ – интраоперационной флоуметрии, оценки показателей микроциркуляторной перфузии, протоколов ранней послеоперационной коронарошунтографии способствует совершенствованию хирургической техники коронарного шунтирования, оптимизации послеоперационного ведения пациентов и в конечном итоге – улучшению результатов лечения больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла.

ГЛАВА VII. ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ВЫБОРЕ ТАКТИКИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ ВЫДЕЛЕННЫХ ФЕНОТИПОВ

Персонализированная хирургическая стратегия лечения больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла предполагает учет индивидуального риска основных послеоперационных осложнений. Такой подход требует комплексной оценки пациента, включая анализ клинических данных, инструментальных и лабораторных исследований. Ключевыми моментами является выделение клинических фенотипов, определение индексов тяжести диффузного поражения и микроциркуляторных нарушений, функционального состояния миокарда ЛЖ.

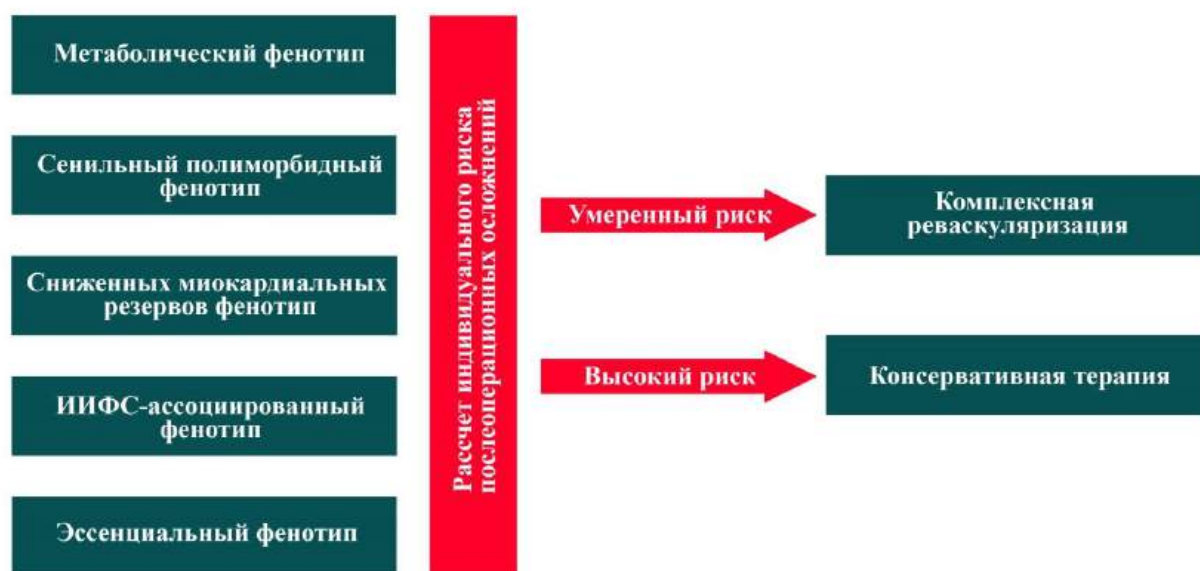


Рисунок 7.1. Схема алгоритма учета индивидуального риска послеоперационных осложнений при комплексной хирургической реваскуляризации миокарда.

7.1. Математическая модель прогнозирования рисков осложнений реваскуляризации для выделенных фенотипов больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла

Для разработки индивидуальных прогностических моделей были использованы клинические данные 230 пациентов, включенных в проспективное исследование. В анализ вошли демографические показатели,

анамнестические сведения, результаты лабораторно-инструментального обследования. В модели будут представлены только статистически значимые переменные. Статистическая обработка данных проводилась с применением методов машинного обучения и многомерного регрессионного анализа для идентификации значимых предикторов послеоперационных осложнений. Полученные модели прошли валидацию на внутренней выборке с оценкой дискриминационной способности и калибровочной точности.

Для оценки у пациентов с диффузным поражением коронарного русла индивидуального риска основных кардиальных осложнений (*ИМ, ОКС, декомпенсация СН, летальный исход*) применены ключевые критерии: индекс тяжести диффузного поражения (ИТДП), индекс микроциркуляторных нарушений (ИМН), общая ФВ ЛЖ, объем гибернированного миокарда (ГМ) (табл.7.1).

Таблица 7.1. Переменные в регрессионном уравнении

Переменная	Коэффициент (β)	Среднеквадратичная ошибка	ОШ (95% ДИ)	Значение p
ИТДП	0,264	0,1	1,30 (1,07-1,585)	0,009
ИМН	0,127	0,130	1,14 (1,01-1,78)	0,045
ФВ	-0,161	0,055	0,85 (0,76-0,95)	0,003
ГМ	-0,111	0,07	0,89 (0,87-0,98)	0,044
Константа	3,927	2,996		0,19

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из показателя коэффициента детерминации R^2 Найджелкерка, модель объясняет 84,3% наблюдаемой дисперсии основных сердечно-сосудистых осложнений, что свидетельствует о достаточно

высоком ее качестве. Диагностическая способность модели оценена с помощью ROC-анализа (рис.7.2).

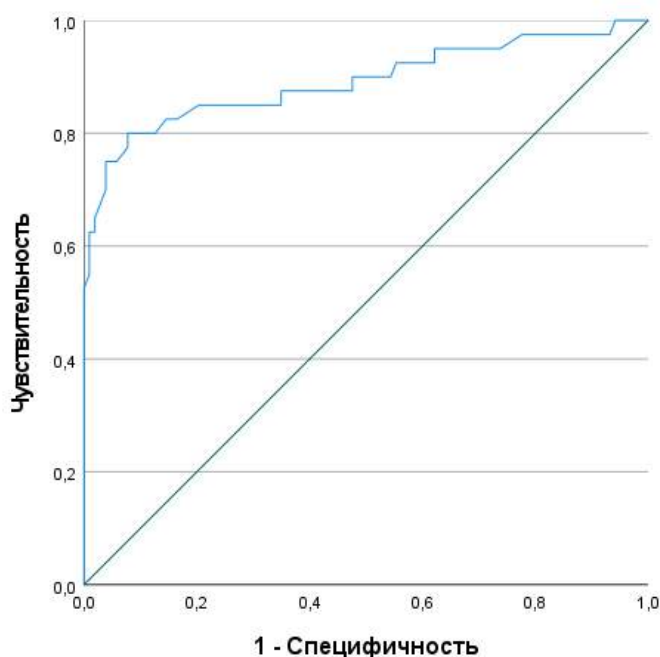


Рисунок 7.2. ROC-кривая диагностической способности логистической регрессионной модели прогноза развития больших кардиальных осложнений ($AUC = 0,89$ (95% ДИ: 0,819–0,964; $p = 0,001$).

Расчет риска послеоперационных осложнений:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = 3,927 + 0,264 \cdot \text{ИТДП} + 0,127 \cdot \text{ИМН} - 0,161 \cdot \text{ФВ} - 0,111 \cdot \text{ГМ},$$

где P – вероятность развития у пациента больших кардиальных осложнений; e – основание натурального логарифма (2,71828); z – регрессионная формула; ИТДП - индекс тяжести диффузного поражения (баллы); ИМН - индекс микроциркуляторных нарушений (баллы); ФВ – фракция выброса ЛЖ (%); ГМ – объем гибернированного миокарда (%).

7.1.1. Оценка индивидуального риска кардиальных осложнений у пациентов с метаболическим фенотипом

При разработке персонализированного алгоритма стратификации риска у пациентов с метаболическим фенотипом ИБС ключевым этапом является определение оптимального порога вероятности (Р) основных кардиальных осложнений, позволяющего дифференцировать тактику лечения. Проведенный ROC-анализ продемонстрировал, что точка вероятности 70% обеспечивает наиболее сбалансированное соотношение диагностических характеристик модели: чувствительность 90,1% и специфичность 83,7%. Высокая чувствительность свидетельствует о способности модели идентифицировать подавляющее большинство пациентов, у которых действительно разовьются осложнения, что критически важно для предотвращения ложноотрицательных результатов, сопряженных с недооценкой риска. Одновременно достигнутая специфичность 83,7% минимизирует долю ложноположительных заключений, что позволяет избежать необоснованного отказа от потенциально эффективных хирургических методов у пациентов, которые могли бы получить пользу от реваскуляризации.

При вероятности осложнений <70% рекомендована комплексная хирургическая реваскуляризация с целью улучшения долгосрочного прогноза. Напротив, у пациентов с вероятностью осложнений >70% преимущественно назначается консервативная терапия, поскольку высокий расчетный риск коррелирует с повышенной частотой интра- и послеоперационных осложнений, что нивелирует потенциальные преимущества хирургического лечения.

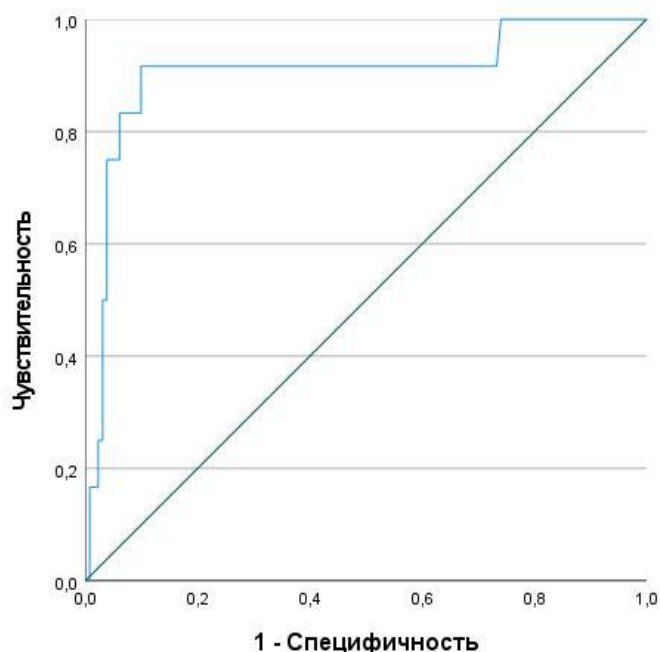


Рисунок 7.3. ROC-кривая диагностической способности логистической регрессионной модели прогноза развития больших коронарных осложнений у пациентов с метаболическим фенотипом ($AUC=0,905\pm0,58$ (95% ДИ: 0,79–0,98; $p<0,001$)).

Принятое решение также учитывает патофизиологические особенности метаболического фенотипа, включая повышенную распространенность эндотелиальной дисфункции, системного воспаления и резистентности к инсулину, которые ассоциированы с худшими исходами реваскуляризации. Таким образом, предложенный алгоритм не только опирается на статистические метрики модели, но и интегрирует клинико-биологические закономерности, обеспечивая персонализированный подход к выбору стратегии лечения.

7.1.2. Оценка индивидуального риска кардиальных осложнений у пациентов сенильного полиморбидного фенотипа

Проведенный ROC-анализ продемонстрировал, что пороговое значение вероятности основных кардиальных осложнений (Р) у пациентов с сенильным полиморбидным фенотипом 60% обеспечивает оптимальное соотношение между чувствительностью (85,1%) и специфичностью (72,5%) прогностической модели. Такой выбор порога обусловлен необходимостью максимального выявления пациентов группы риска (высокая чувствительность) при допустимом уровне ложноположительных результатов, что особенно актуально в данной клинической группе, характеризующейся повышенной уязвимостью к хирургической агрессии. Полученные значения диагностических характеристик отражают компромисс между необходимостью избежать недооценки риска у крайне уязвимой категории больных и минимизацией необоснованных ограничений в проведении потенциально эффективных вмешательств.

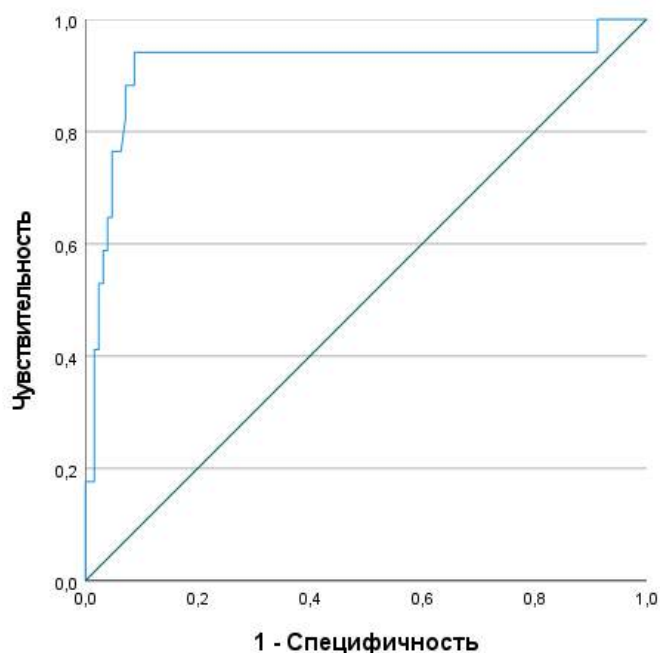


Рисунок 7.4. ROC-кривая диагностической способности логистической регрессионной модели прогноза развития больших кардиальных осложнений у пациентов с сенильным полиморбидным фенотипом ($AUC=0,917\pm0,52$ (95% ДИ: 0,815–1,0; $p<0,001$).

Комплексная хирургическая реваскуляризация миокарда рекомендована при $P < 60\%$, консервативная терапия при $P \geq 60\%$). У пациентов старшего возраста с множественной сопутствующей патологией даже умеренно повышенный расчетный риск ($\geq 6\%$) ассоциирован с существенным ухудшением показателей безопасности любых инвазивных процедур. Важно отметить, что специфичность 72,5% в данном контексте является клинически приемлемой, поскольку потенциальный вред от ложного отнесения пациента к группе высокого риска (и, как следствие, отказа от реваскуляризации) в этой категории больных менее критичен, чем риск развития осложнений при необоснованно агрессивной тактике.

Патофизиологические особенности старшего полиморбидного фенотипа, включая множественные органые нарушения, дополнительно подтверждают обоснованность выбранного порога. При этом предложенный алгоритм должен применяться в комплексе с клинической оценкой индивидуальных особенностей пациента.

7.1.3. Оценка индивидуального риска кардиальных осложнений у пациентов с фенотипом сниженных миокардиальных резервов

Проведенный ROC-анализ у пациентов со сниженными миокардиальными резервами выявил, что пороговое значение вероятности (P) 55% демонстрирует оптимальный баланс между чувствительностью (87.3%) и специфичностью (78.5%) в прогнозировании послеоперационных осложнений.

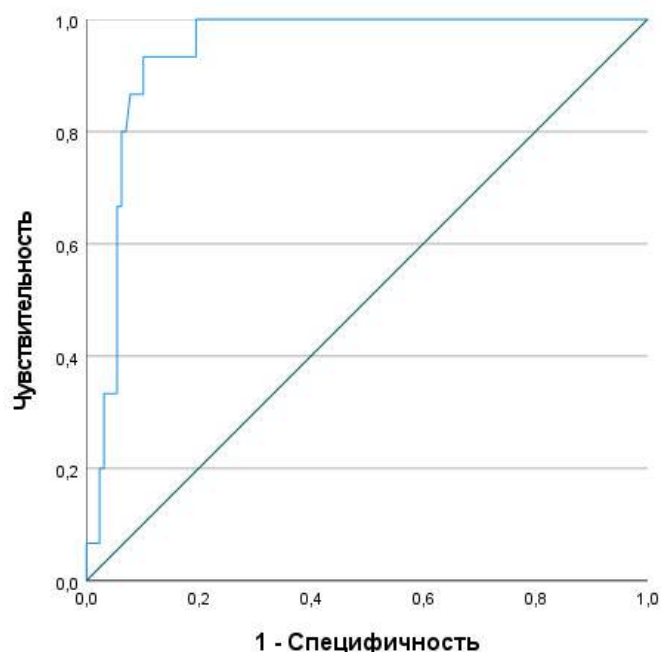


Рисунок 7.5. ROC-кривая диагностической способности логистической регрессионной модели прогноза развития больших кардиальных осложнений у пациентов с ИИФС-ассоциированным фенотипом ($AUC=0,94\pm0,20$ (95% ДИ: 0,902–0,981; $p<0,001$).

Ключевой особенностью ведения таких пациентов является необходимость комплексной оценки не только вероятности осложнений, но и степени гибернации миокарда.

Патофизиологическое обоснование выбранного подхода основывается на особенностях ремоделирования ЛЖ при хронической ишемии. У пациентов со сниженной ФВ и сохраненными зонами гибернации реваскуляризация может способствовать обратному ремоделированию и улучшению прогноза, тогда как при преобладании фиброзных изменений риск процедуры существенно превышает потенциальную пользу.

7.1.4. Оценка индивидуального риска кардиальных осложнений у пациентов с ИИФС-ассоциированным фенотипом

Проведенный анализ прогностической модели у пациентов с ИИФС-ассоциированным фенотипом демонстрирует, что пороговое значение вероятности послеоперационных осложнений (Р) 40% обеспечивает оптимальный баланс между высокой чувствительностью (94,0%) и удовлетворительной специфичностью (80,9%). Такой выбор критической точки вероятности обусловлен необходимостью максимального выявления пациентов группы риска при сохранении приемлемого уровня ложноположительных результатов. Исключительно высокая чувствительность модели (94%) приобретает особую значимость в контексте данной категории больных, поскольку позволяет минимизировать вероятность ложноотрицательных прогнозов, что критически важно для предотвращения неадекватной тактики ведения у пациентов с потенциально высоким риском осложнений. Одновременно достигнутая специфичность на уровне 80,9% свидетельствует о способности модели достаточно надежно идентифицировать пациентов с низким риском, для которых реваскуляризация может быть выполнена с приемлемым профилем безопасности.

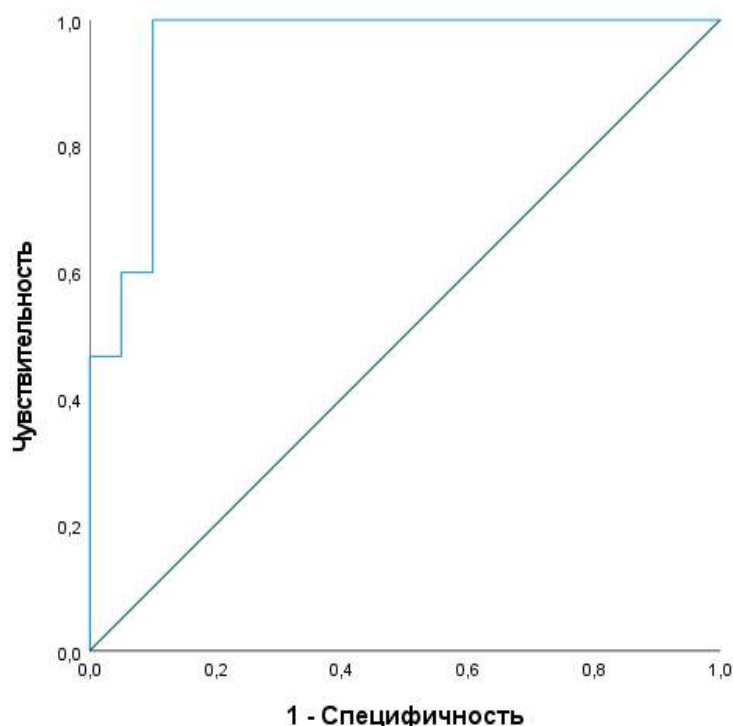


Рисунок 7.6. ROC-кривая диагностической способности логистической регрессионной модели прогноза развития больших кардиальных осложнений у пациентов с ИИФС-ассоциированным фенотипом ($AUC=0,953\pm0,35$ (95% ДИ: 0,885–0,99; $p<0,001$).

Выбор именно этого порогового значения ($P=40\%$) для дифференциации лечебной стратегии (комплексная реваскуляризация при $P<40\%$ и консервативная терапия при $P\geq40\%$) имеет патофизиологическое обоснование. У пациентов с ИИФС-ассоциированным фенотипом, характеризующимся выраженным интерстициальным фиброзом даже умеренное превышение 40% порога вероятности осложнений ассоциируется с существенным ухудшением показателей безопасности инвазивных вмешательств.

7.1.5. Оценка индивидуального риска кардиальных осложнений у пациентов эссенциального фенотипа

Проведенное исследование операционных характеристик прогностической модели у пациентов с эссенциальным фенотипом ИБС и диффузным поражением коронарного русла выявило, что пороговое значение

вероятности осложнений 90% демонстрирует оптимальный баланс между чувствительностью (84,2%) и специфичностью (78,1%). Столь экстремально высокий порог риска отражает уникальные особенности данной клинической группы, характеризующейся относительно сохраненными компенсаторными механизмами и благоприятным профилем безопасности хирургической реваскуляризации. Выбор именно этого критического значения обусловлен необходимостью максимального сохранения потенциальной пользы реваскуляризации (при $P < 90\%$) при обеспечении надежной защиты от катастрофических осложнений (при $P > 90\%$). Особого внимания заслуживает тот факт, что даже при столь высоком пороге модель сохраняет чувствительность на уровне 84,2%, что свидетельствует о ее высокой прогностической ценности для выявления действительно угрожающих состояний.

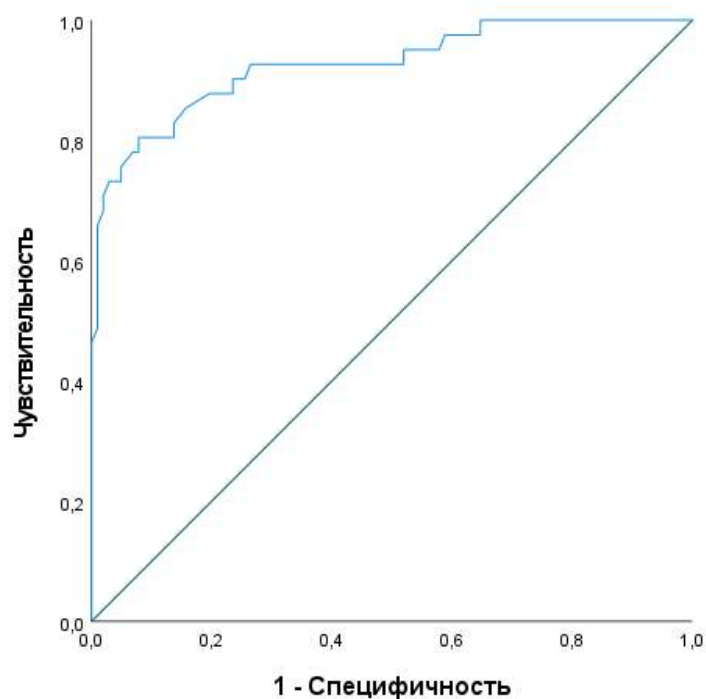


Рисунок 7.7. ROC-кривая диагностической способности логистической регрессионной модели прогноза развития больших коронарных осложнений у пациентов с эссенциальным фенотипом ($AUC = 0,926$ (95% ДИ: 0,875–0,978; $p = 0,001$)).

7.2. Сравнительные результаты комплексной реваскуляризации миокарда с учетом персонализированной стратегии

С целью оценки эффективности пациентоориентированной стратегии лечения больных ИБС с диффузным поражением коронарных артерий на основе выделенных фенотипов заболевания проведено открытое проспективное рандомизированное исследование, в которое согласно критериями включения и невключения вошло 164 пациента. Пациенты разделены на две основные группы: 1) персонализированная стратегия комплексной реваскуляризации (n=84); 2) контрольная группа (комплексная реваскуляризация без учета фенотипов и расчета индивидуального риска) (n=80).

Группа пациентов персонализированной стратегии подразделялась на подгруппы в зависимости от выделенного фенотипа:

I подгруппа (метаболический фенотип)

II подгруппа (сенильный полиморбидный)

III подгруппа (сниженных миокардиальных резервов)

IV подгруппа (ИИФС-ассоциированный)

V подгруппа (эссенциальный фенотип)

Период наблюдения составил $14 \pm 3,7$ месяцев.

Индивидуализированные стратегии включали выбор метода реваскуляризации в зависимости от ангиографического типа диффузного поражения и особенностей выделенного фенотипа (учет индивидуального риска) – хирургическая стратегия; а также помимо стандартных рекомендаций включали модификацию приверженности лечению – терапевтическая стратегия.

Хирургическая стратегия включала выполнение комплексной реваскуляризации миокарда с учетом индивидуального риска послеоперационных осложнений.

Терапевтическая стратегия у пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарных артерий после реваскуляризации разрабатывалась

согласно Междисциплинарным рекомендациям по управлению лечением на основе приверженности [33, 34], с учетом необходимости персонализации подхода в зависимости от исходного ее уровня, что позволило дифференцированно воздействовать на ключевые аспекты ведения данной категории больных, включая приверженность лекарственной терапии, медицинскому сопровождению и модификации образа жизни.

В рамках изучения приверженности медикаментозному лечению терапевтическая стратегия предполагала ступенчатый подход, основанный на данных о том, что упрощение режима дозирования (в частности, использование фиксированных комбинаций) и снижение кратности приема препаратов способствуют повышению приверженности, особенно у пациентов с низким (менее 50%) и средним (50-75%) уровнем приверженности, тогда как у больных с высоким показателем (более 75%) акцент делался на сохранении эффективности терапии при максимальном удобстве. При этом даже у мотивированных пациентов полипрагмазия может негативно влиять на долгосрочное соблюдение рекомендаций.

В отношении приверженности медицинскому сопровождению терапевтическая стратегия была основана на том, что избыточная частота визитов и диагностических процедур у пациентов с низкой мотивацией может приводить к их отказу от наблюдения, в связи с чем для этой группы рекомендовался режим обращений «по требованию», в то время как для больных с высоким показателем предусматривалось активное профилактическое наблюдение, включающее школы пациентов, что соответствует современным представлениям о важности мультидисциплинарного подхода в кардиологической реабилитации.

Что касается приверженности модификации образа жизни, предложенная терапевтическая стратегия базировалась на принципах постепенного вовлечения пациента в процесс изменения привычек, начиная с постановки простых и достижимых целей у лиц с низкой мотивацией и заканчивая комплексной коррекцией диеты и физической активности у

наиболее вовлеченных больных, что согласуется с концепцией ступенчатой поведенческой терапии, доказавшей свою эффективность в долгосрочном поддержании здорового образа жизни. Такой дифференцированный подход позволяет не только минимизировать риски несоблюдения рекомендаций у пациентов с исходно низкой приверженностью, но и максимально использовать потенциал мотивированных больных, обеспечивая тем самым оптимальный баланс между реалистичностью выполнения назначений и достижением терапевтических целей, что особенно важно в контексте вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов после реваскуляризации, у которых строгое соблюдение врачебных рекомендаций напрямую коррелирует с прогнозом. При этом ключевым аспектом успешной реализации данной стратегии является динамическая оценка уровня приверженности, позволяющая своевременно корректировать терапевтическую тактику в зависимости от изменений в поведении и мотивации пациента, что подчеркивает необходимость интеграции современных цифровых технологий мониторинга приверженности (заполнение анкеты приверженности лечению КОП-25 «онлайн») в клиническую практику.

В качестве **первичной конечной точки исследования**, отражающей эффективность предложенных пациентоориентированных подходов, рассматривалась выживаемость пациентов.

Вторичными конечными точками исследования являлись: частота ИМ и/или ОКС; повторной реваскуляризации; госпитализации по причине декомпенсации СН, рецидива стенокардии, летальных исходов.

Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам (табл.7.2).

Таблица 7.2. Клинико-демографическая характеристика пациентов.

Параметры	I группа (n=84)	II группа (n=80)	Значения p
Возраст, Ме [Q ₁ ;Q ₃]	69 [62;76]	68 [60;76]	0,899
Мужской пол, n (%)	50 (59,5)	51 (63,75)	0,57
Ожирение, n (%)	18 (21,4)	20 (25,0)	0,769
Курение, n (%)	20 (23,8)	28 (35,0)	0,121
Метаболический фенотип, n (%)	15 (17,9)	16 (20,0)	0,768
Сенильный полиморбидный, n (%)	15 (17,9)	14 (17,5)	0,747
Сниженных миокардиальных резервов, n (%)	13 (15,5)	15 (18,75)	0,757
ИИФС-ассоциированный, n (%)	14 (16,7)	13 (16,25)	0,814
Эссенциальный, n (%)	23 (27,4)	22 (27,5)	0,950

При этом в I группе консервативная терапия была назначена 9 пациентам (10,7%) (по причине высокого индивидуального риска основных кардиальных осложнений). Во II группе всем больным выполнялась комплексная хирургическая реваскуляризация.

В I группе выявлено 2 летальных случая: через 6 и 11 месяцев после операции (острая СН). Во II группе – 2 летальных случая в раннем послеоперационном периоде, 2 в отдаленном: через 4 (острая СН), 12 месяцев после реваскуляризации (ишемический инсульт). Несмотря на то, что проведенный анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера не выявил статистически значимых различий между группами (log-rank, $p=0,36$), отмечается тенденция к уменьшению числа летальных исходов в I группе (отношение рисков (HR):0,46; 95% ДИ:0,09-2,29) (рис. 7.8).

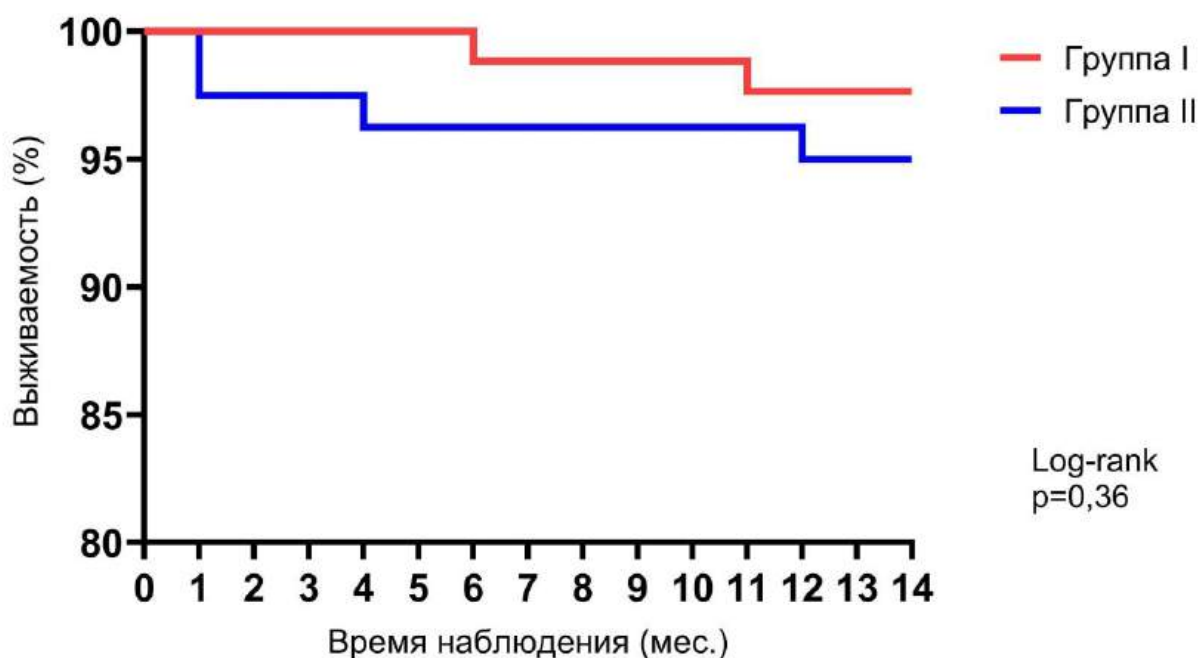


Рисунок 7.8. *Выживаемость пациентов исследуемых групп (кривые Каплана-Майера).*

Особого внимания заслуживает динамика неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде наблюдения: в контрольной группе отмечалась тенденция к увеличению частоты повторных реваскуляризаций (2 (2,38%) против 7 (8,75%) $p=0,09$). В группе персонализированной стратегии зафиксировано статистически значимое снижение частоты ИМ и ОКС в отдаленном послеоперационном периоде (1 (1,25%) против 8 (6,25%), $p=0,016$), и кумулятивного показателя частоты всех случаев больших неблагоприятных кардиальных событий (МАСЕ) – 7 (8,3%) против 26 (32,5%), $p=0,0001$, что подтверждает значимость индивидуализированного подхода в лечении больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла (табл. 7.3., рис. 7.9).

Таблица 7.3. Сравнительные результаты лечения больных с диффузным поражением коронарного русла

Критерий	I группа (n=84)	II группа (n=80)	Значения p
<i>Ранний послеоперационный период</i>			
Летальный исход, n (%)	0 (0)	2 (2,5)	0,24
ОИМ или ОКС, n (%)	0 (0)	3 (3,75)	0,11
<i>Отдаленный послеоперационный период</i>			
Повторная реваскуляризация, n (%)	2 (2,38)	7 (8,75)	0,09
ОИМ или ОКС, n (%)	1 (1,25)	8 (6,25)	0,016*
Госпитализация по причине декомпенсации СН, n (%)	2 (2,38)	4 (5,0)	0,43
Смерть от сердечно-сосудистых причин, n (%)	2 (2,38)	2 (2,38)	1,0
MACE, n (%)	7 (8,3)	26 (32,5)	0,0001*

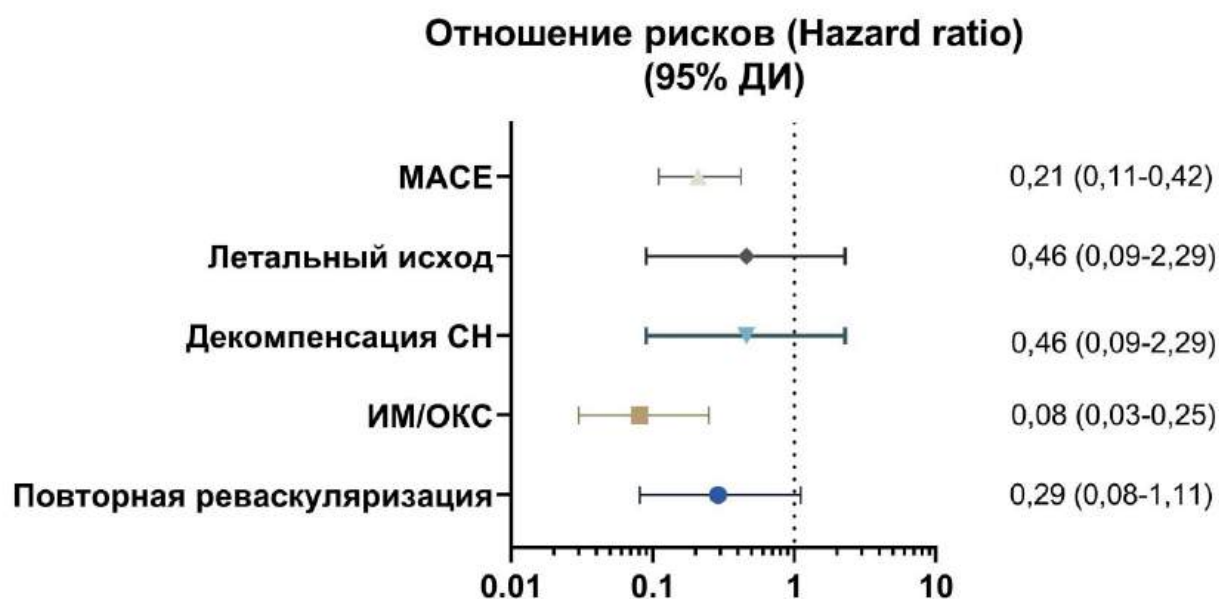


Рисунок 7.9. График Forest plot: отношение рисков (HR) и 95% доверительный интервал (ДИ) в исследуемых группах (I группа/II группа).

Учет индивидуальных особенностей пациентов, степени диффузного поражения, функционального состояния миокарда, а также сопутствующих клинических данных и факторов риска позволяет оптимизировать выбор метода реваскуляризации и последующей медикаментозной терапии, тем самым улучшая прогноз у пациентов с наиболее тяжелыми формами ИБС.

Клиническое наблюдение 5

Пациент Ш., 69 лет поступил в июне 2023 года в отделение кардиологии с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке. Длительное время гипертоническая болезнь с максимальными значениями АД до 180 и 90 мм рт.ст., на фоне постоянной антигипертензивной терапии стабилизация АД на уровне 115-120 и 80 мм рт.ст. В анамнезе ИБС, постинфарктный кардиосклероз неизвестно давности. По данным ЭХО-КГ, ФВ 49% (Simpson), гипокинез нижней стенки. В анамнезе сахарный диабет II типа. Ожирение II типа (ИМТ 35,29). Дислипидемия.

По результатам сцинтиграфии миокарда – признаки диффузного снижения перфузии миокарда ЛЖ в покое в области задней, задне-боковой стенок, МЖП, передней стенки ЛЖ без четкой дифференциации локальных зон гипоперфузии. Общая зона гипоперфузии 15%. Объем гибернированного миокарда – 5-10% (рис. 7.10).

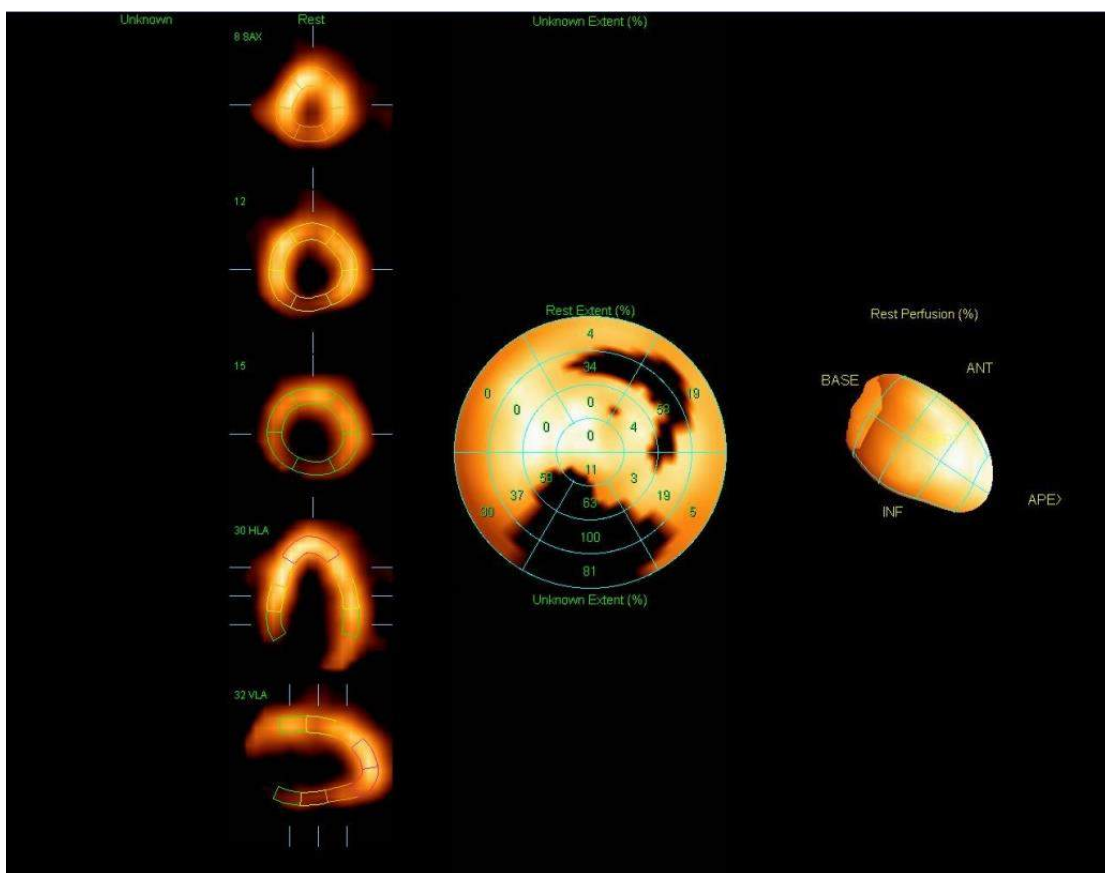


Рисунок 7.10. Сцинтиграфия миокарда пациента Ш., 69 лет до операции

По данным коронарографии, у пациента диффузное поражение коронарного русла тяжелой степени (ИТДП - 19, ИМН - 2) (рис.7.11)

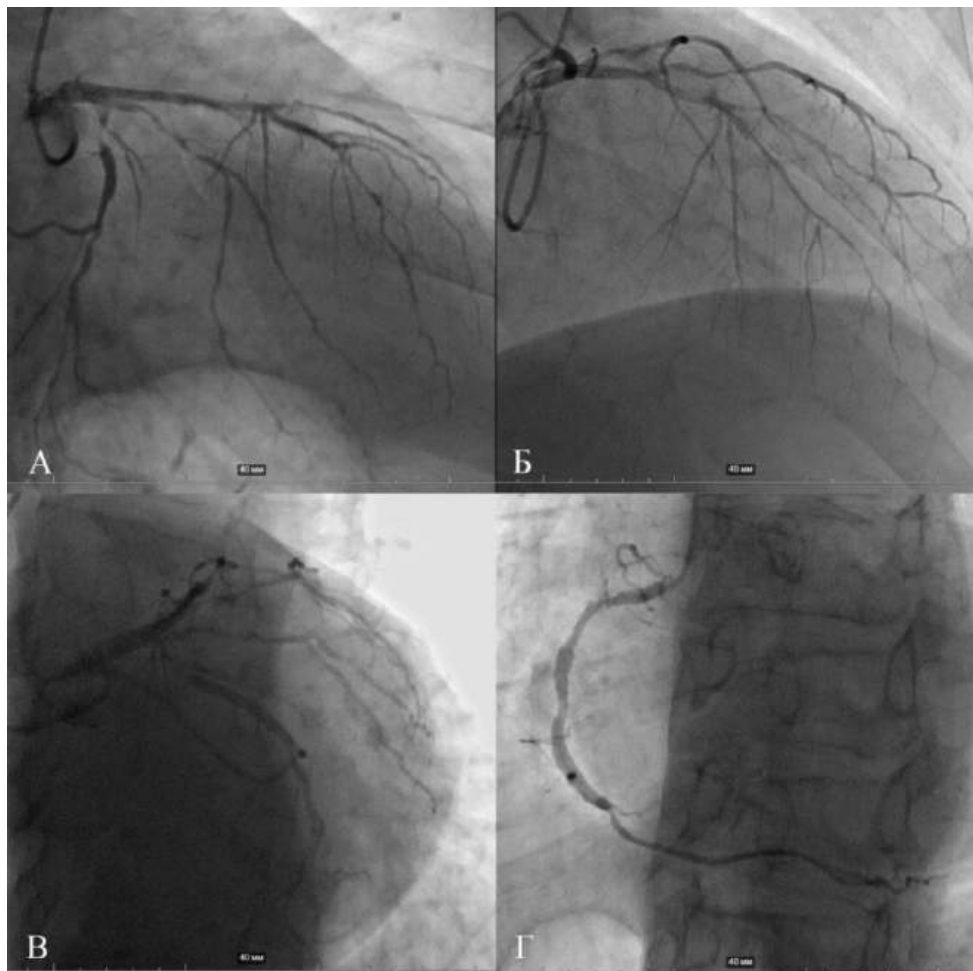


Рисунок 7.11. Коронарография пациента Ш., 69 лет. Отмечается многососудистое диффузное поражение коронарного русла

Учитывая диффузное поражение коронарного русла, **метаболический фенотип**, рассчитан индивидуальный риск послеоперационных осложнений.

Расчет риска послеоперационных осложнений:

$$P = 1/(1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = 3,927 + 0,264 \cdot \text{ИТДП} + 0,127 \cdot \text{ИМН} - 0,161 \cdot \text{ФВ} - 0,111 \cdot \text{ГМ},$$

где P – вероятность развития у пациента больших кардиальных осложнений; e – основание натурального логарифма (2,71828); z – регрессионная формула; ИТДП - индекс тяжести диффузного поражения

(баллы); ИМН - индекс микроциркуляторных нарушений (баллы); ФВ – фракция выброса ЛЖ (%); ГМ – объем гибернированного миокарда (%).

Вероятность осложнений: **54% (менее 70% для метаболического фенотипа).**

Принято решение о выполнении этапной комплексной реваскуляризации, включающая стентирование ПКА с последующим маммаро-коронарным шунтированием ПНА и выполнением методики «ЮрЛеон» (рис.7,12; 7,13).

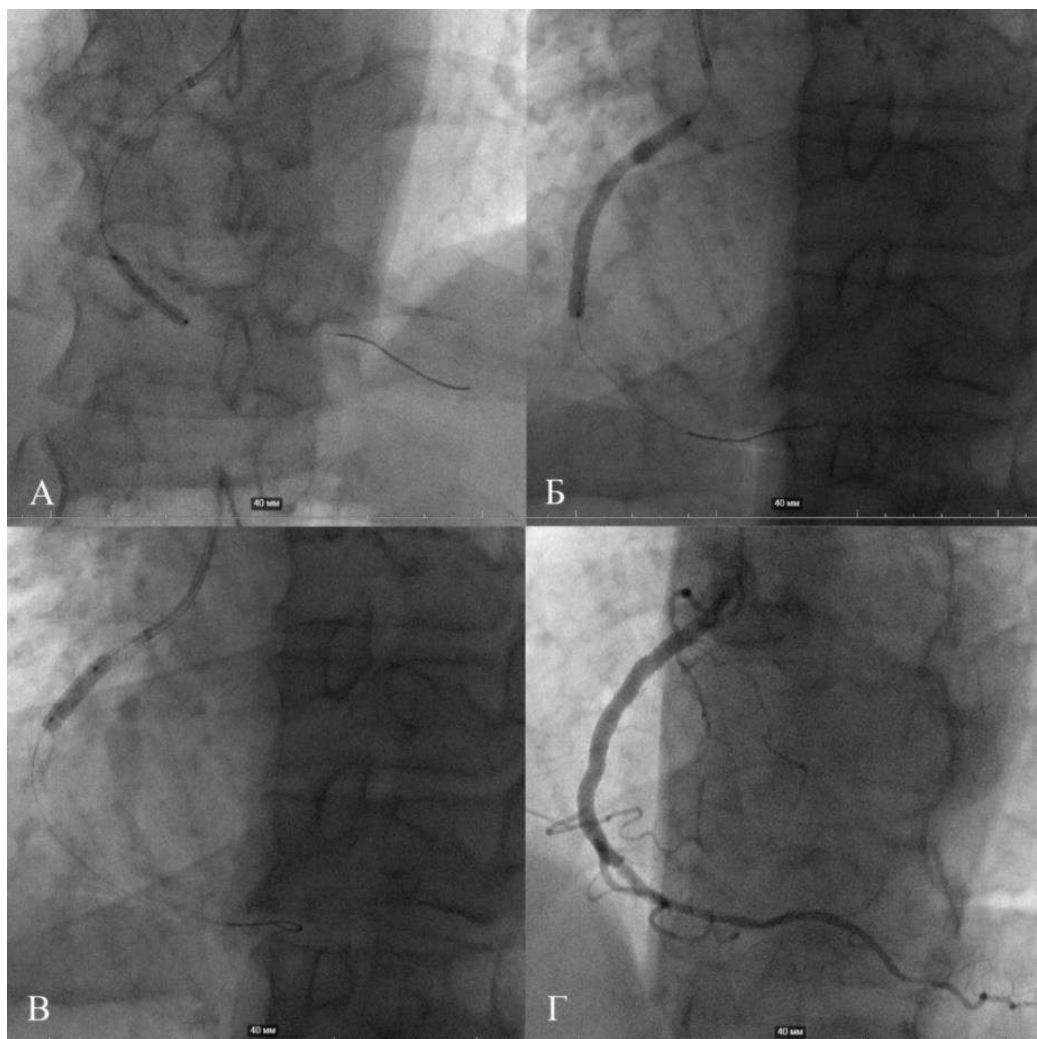


Рисунок 7.12. Транслюминальная ангиопластика и стентирование ПКА. А – имплантация стента в дистальный сегмент ПКА; Б – имплантация стента в проксимальный и средний сегменты ПКА; В – постдилатация стентированного участка; Г – контрольная ангиография ПКА.

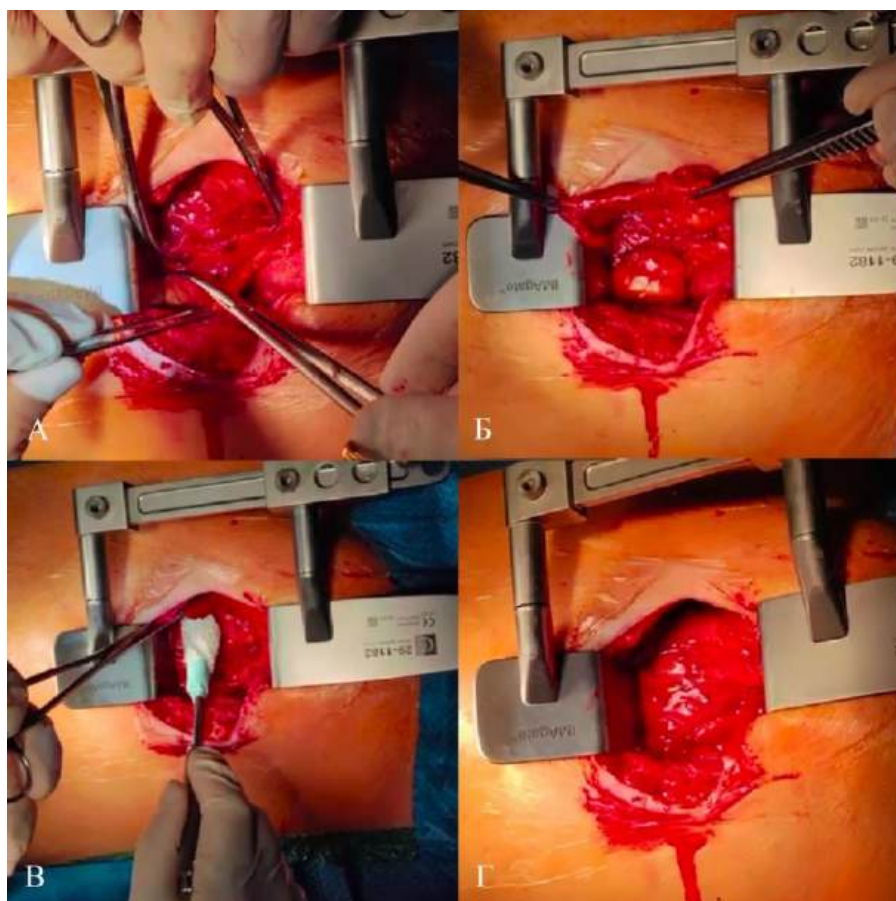


Рисунок 7.13. Методика ЮрЛеон из левосторонней миниторакотомии. А, Б – формирование медиастинального жирового лоскута с частичной перикардэктомией; В – механическая обработка эпикарда с помощью абразивного материала (специальный инструмент); Г – фиксация медиастинального жирового лоскута.

У пациента зафиксированы средние показатели приверженности лекарственной терапии (Cd) – 69 баллов и медицинскому сопровождению (Cm) – 63,5 баллов, при низком уровне приверженности модификации образа жизни (Cc) – 47,2 балла, что составило интегральный показатель (C) – 60,83 балла. На основании этих данных была разработана персонализированная терапевтическая стратегия, включающая: 1) для медикаментозного лечения - назначение препаратов не более двух раз в сутки в виде фиксированных комбинаций, что соответствует оптимальному режиму дозирования при среднем уровне приверженности; 2) в плане медицинского наблюдения – минимально необходимую частоту плановых визитов с ограниченным объемом диагностических исследований; 3) для коррекции образа жизни –

конкретные краткие рекомендации по диете и физической активности с постановкой достижимых индивидуальных целей, что особенно важно при низкой мотивации пациента к изменению поведенческих факторов. Такой дифференцированный подход позволил максимально адаптировать лечебно-профилактические мероприятия к индивидуальным возможностям и потребностям пациента, повысив вероятность выполнения рекомендаций и эффективность терапии в целом. При повторном обследовании (через 11 месяцев) отмечена положительная динамика в виде улучшения клинического состояния (отсутствие одышки при нагрузке), увеличение ФВ до 54% уменьшение зоны гипоперфузии до 5%, восстановление гибернированного миокарда (рис. 7.14).

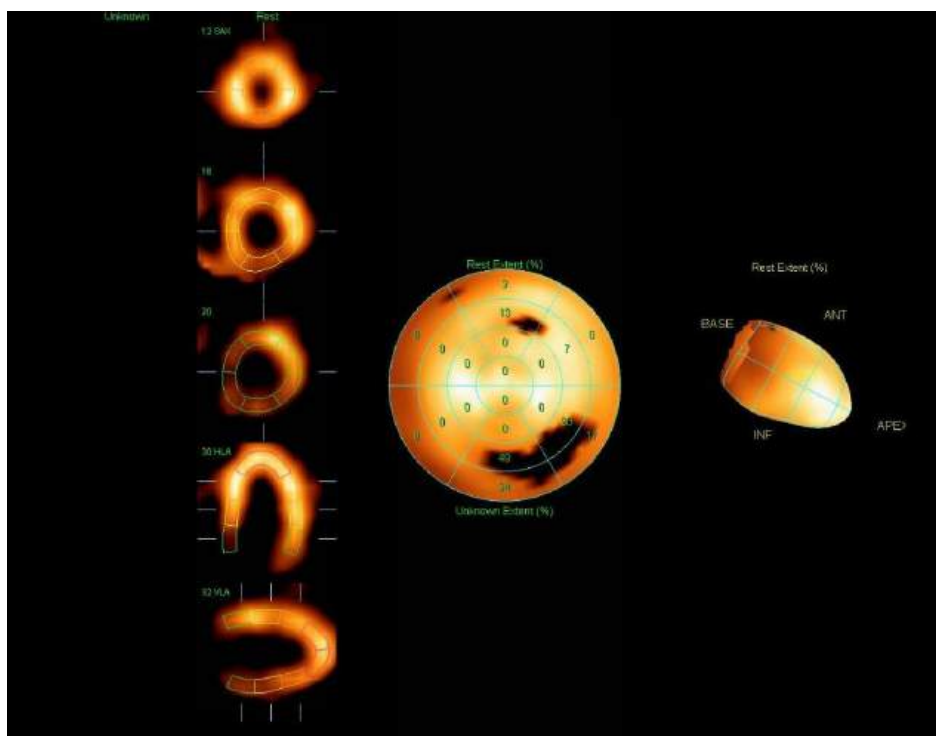


Рисунок 7.14. Сцинтиграфия миокарда пациента III. через 11 месяцев после операции

При оценке приверженности лечению, отмечено увеличение приверженности лекарственной терапии (Cd) (с 69 до 74,7 баллов) и медицинскому сопровождению (Cm) (с 63,5 до 77,3 балла) приверженности модификации образа жизни (Cc) (с 47,2 до 59,1 балла), интегрального показателя (C) (с 60,83 до 69,92 баллов).

Клиническое наблюдение 6

Пациент Д., 58 лет, поступил в Клинику грудной и сердечно-сосудистой хирургии имени Святого Георгия в марте 2021 г. с жалобами на одышку, приступы болей в области сердца давящего характера, возникающие при незначительной физической нагрузке (подъем на 2 этаж, ходьба на 150 м), купирующиеся в покое.

Из анамнеза известно, что пациент длительное время страдает артериальной гипертензией с максимальным подъемом АД до 160/90 мм рт.ст., в настоящее время адаптирован к уровню 120/80 мм рт.ст., а также имеет 12-летний анамнез СД 2 типа, что существенно повышает кардиоваскулярный риск. С 2019 года отмечаются эпизоды стенокардии напряжения, однако пациент не получал системного лечения и не находился под медицинским наблюдением. В июле 2020 года произошла прогрессия симптомов с появлением более выраженных ангинозных болей и одышки при физической нагрузке, что, вероятно, соответствовало переходу стабильной ИБС в нестабильную форму, однако пациент продолжил игнорировать симптомы. В январе 2021 года на фоне дальнейшего ухудшения состояния (учащение ангинозных приступов, нарастание одышки, снижение толерантности к нагрузкам) был госпитализирован, при обследовании диагностирована ИБС: прогрессирующая стенокардия III ФК с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ 32% по ЭхоКГ (Simpson)), дилатацией полости ЛЖ и нарушениями локальной сократимости, ретроспективно верифицирован перенесенный ИМ, что объясняет выраженное снижение сократительной способности миокарда. Коронарография выявила критическое многососудистое диффузное поражение коронарного русла: Ствол ЛКА – без гемодинамически значимого стенозирования. ПНА – стенозы проксимального и среднего сегментов 80%, диффузно изменена. ДА – стеноз в устье до 90%. ОА – выраженно диффузно изменена, устьевой стеноз до 95%, стенозы проксимального сегмента 70-80%, среднего до 70%, дистального сегмента 80-90%. АТК2 – стенозы

проксимального и среднего сегментов до 90% (ветвь d менее 2 мм). ПКА – окклюзирована от устья.

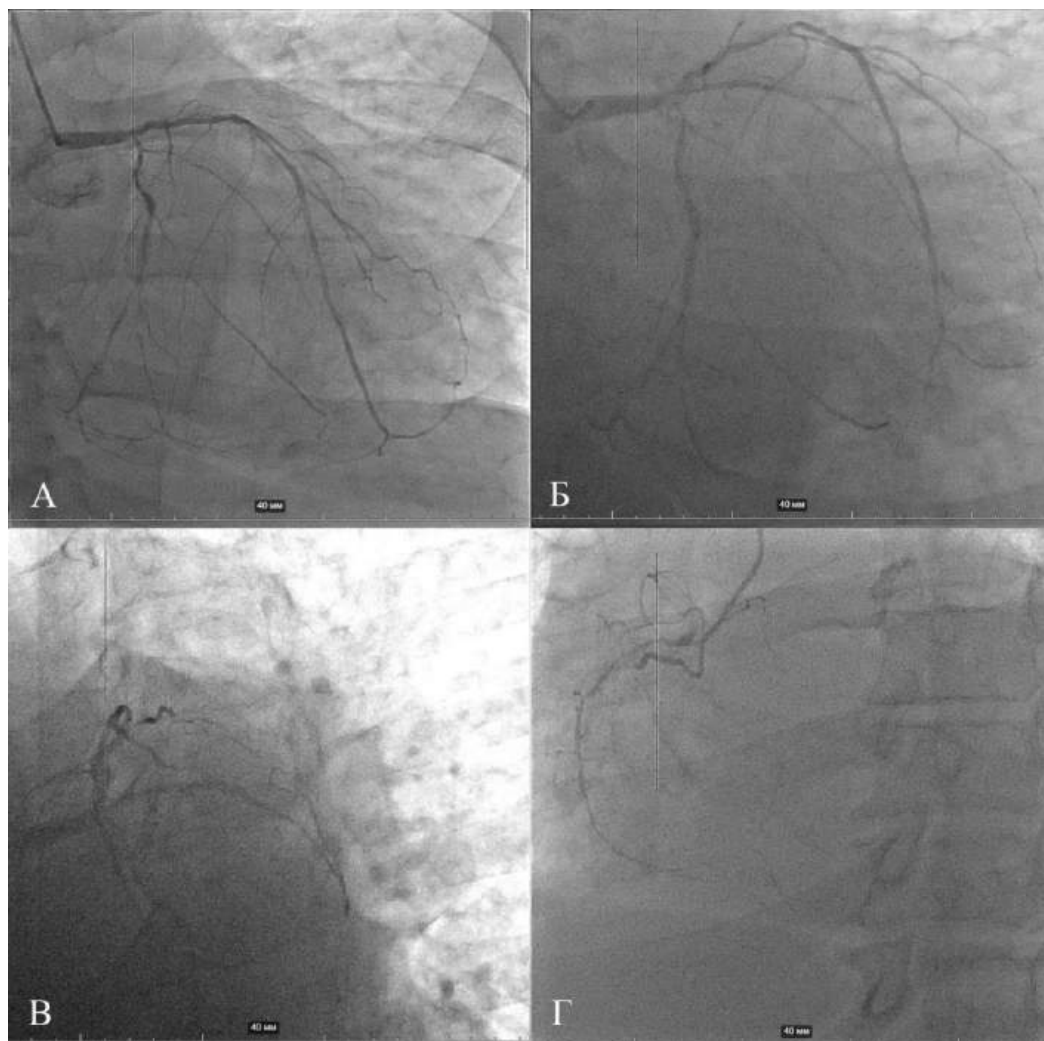


Рисунок 7.15. Коронарография пациента Д. Отмечается многососудистое диффузное поражение коронарного русла (ИТДП - 12; ИМН - 5).

По данным синхро-ОФЭКТ, зона локальной гипоперфузии порядка 45%, гибернированный миокард определен в объеме 35%, зона рубца – 5-10%.

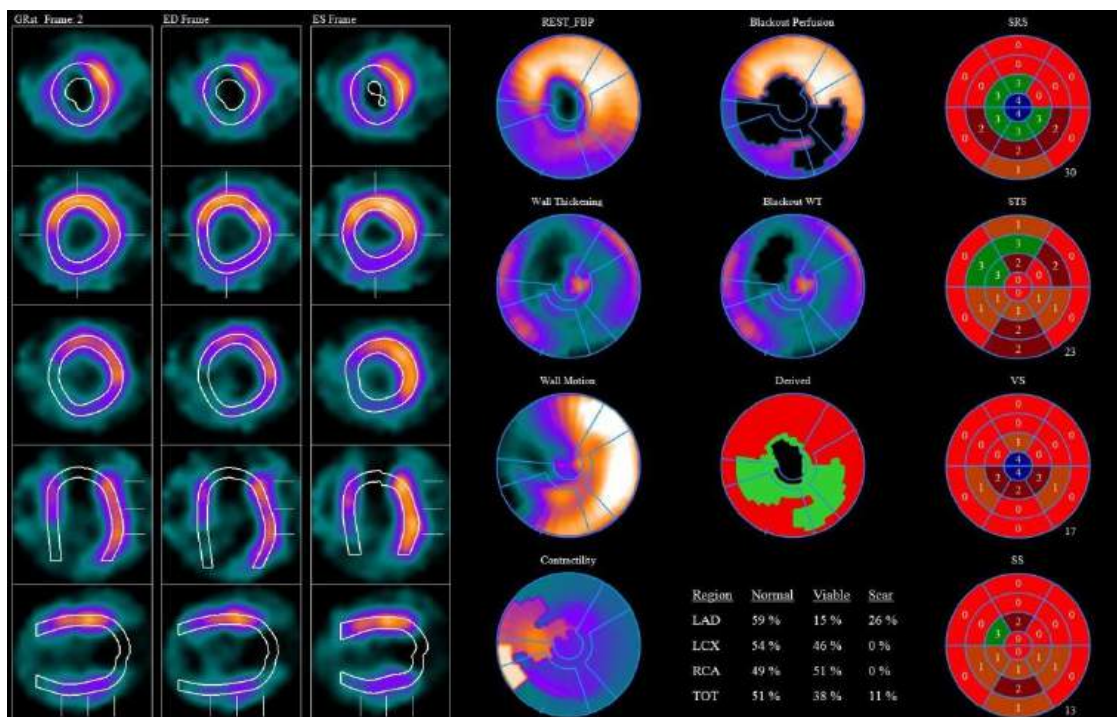


Рисунок 7.16. Результаты сцинтиграфии миокарда ЛЖ пациента Д. с оценкой объема гибернированного миокарда.

Учитывая диффузный характер атеросклеротического поражения коронарных артерий с невозможностью полной реваскуляризации традиционными методами, выраженное снижение сократительной способности ЛЖ (ФВ 32%), пациент относится к **фенотипу сниженных миокардиальных резервов**.

Расчет риска послеоперационных осложнений:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = 3,927 + 0,264 \cdot \text{ИТДП} + 0,127 \cdot \text{ИМН} - 0,161 \cdot \text{ФВ} - 0,111 \cdot \text{ГМ},$$

где P – вероятность развития у пациента больших кардиальных осложнений; e – основание натурального логарифма (2,71828); z – регрессионная формула; ИТДП - индекс тяжести диффузного поражения (баллы); ИМН - индекс микроциркуляторных нарушений (баллы); ФВ – фракция выброса ЛЖ (%); ГМ – объем гибернированного миокарда (%).

Вероятность осложнений у пациента Д., 58 лет: **30% (менее 55% для фенотипа сниженных миокардиальных резервов)**.

Принято решение о выполнении комплексного хирургического вмешательства, включающего маммаро-коронарное шунтирование передней нисходящей артерии на работающем сердце в сочетании с методом стимуляции экстракардиального неоангиогенеза ("ЮрЛеон") с целью улучшения коллатерального кровообращения в зонах, недоступных для прямого шунтирования.

Интра- и послеоперационный период протекали без осложнений: отсутствовали признаки ишемии миокарда, жизнеугрожающие аритмии и геморрагические осложнения, уровень кардиоспецифичных ферментов оставался стабильным. Гемодинамические параметры сохранялись в пределах нормы, что позволило осуществить перевод пациента из реанимационного отделения на вторые сутки после вмешательства. Стандартная послеоперационная терапия обеспечила благоприятное течение восстановительного периода без клинически значимых отклонений. Катамнестическое наблюдение через 12 месяцев продемонстрировало выраженную положительную динамику: регресс основных клинических симптомов (одышки и ангинозных болей), увеличение толерантности к физической нагрузке, что коррелировало с объективным улучшением систолической функции ЛЖ (прирост ФВ с 32% до 47%) за счет восстановления гибернированного миокарда, подтверждая эффективность выполненной комплексной реваскуляризации и правильность выбранной хирургической тактики у данного пациента с исходно тяжелым поражением коронарного русла и выраженной дисфункцией миокарда.

Клиническое наблюдение 7

Пациент С., 71 года, поступил в Клинику грудной и сердечно-сосудистой хирургии имени Святого Георгия с жалобами на давящие боли в области сердца и одышку при незначительной физической нагрузке, купирующиеся в покое и при приеме нитратов.

Из анамнеза известно, что полгода назад появились давящие боли за грудиной при незначительной физической нагрузке. Длительно отмечает повышение артериального давления до 150 и 100 мм рт.ст. Госпитализирован в кардиологическое отделение, где была проведена коронарография, на которой выявлено многососудистое диффузное поражение коронарных артерий. По данным эхокардиографии, ФВ ЛЖ 50% (Simpson). Гемодинамически значимой патологии на митральном, трикуспидальном и легочном клапанах не выявлено. По данным коронарографии, многососудистое диффузное поражение коронарного русла (рис. 7.17).

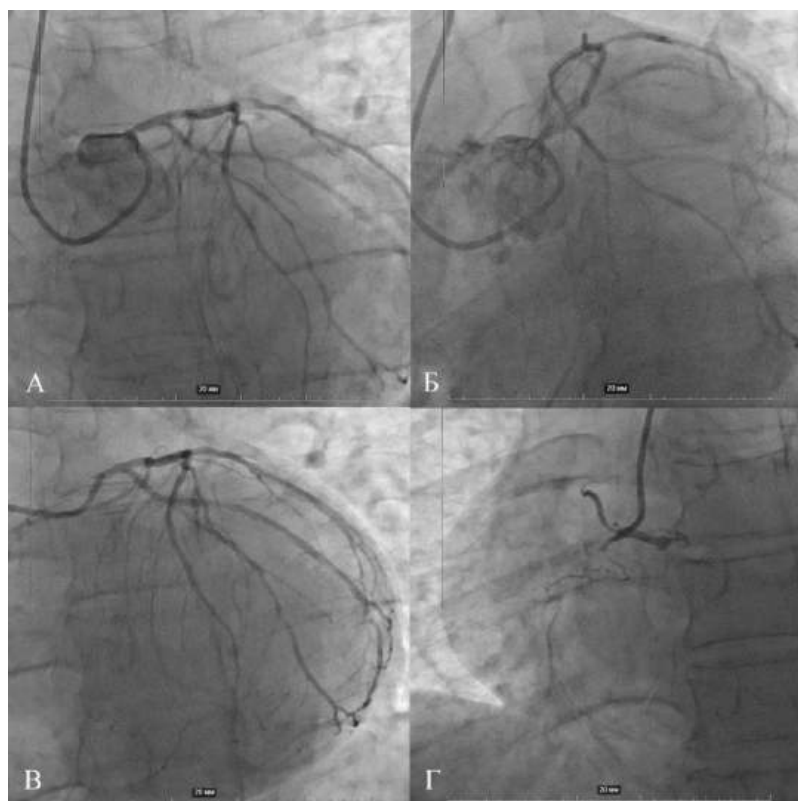


Рисунок 7.17. Коронарография пациента С, 71 год. Отмечается многососудистое диффузное поражение коронарного русла (ИТДП - 20; ИМН - 4).

По данным синхро-ОФЭКТ, выявлены дефекты перфузии в области задней, заднебоковой стенок и верхушки (общий дефект 15%), а также стресс-индуцированная ишемия (20% миокарда) в области задней стенки с распространением на заднебоковую стенку и верхушку ЛЖ (рис.7.18).

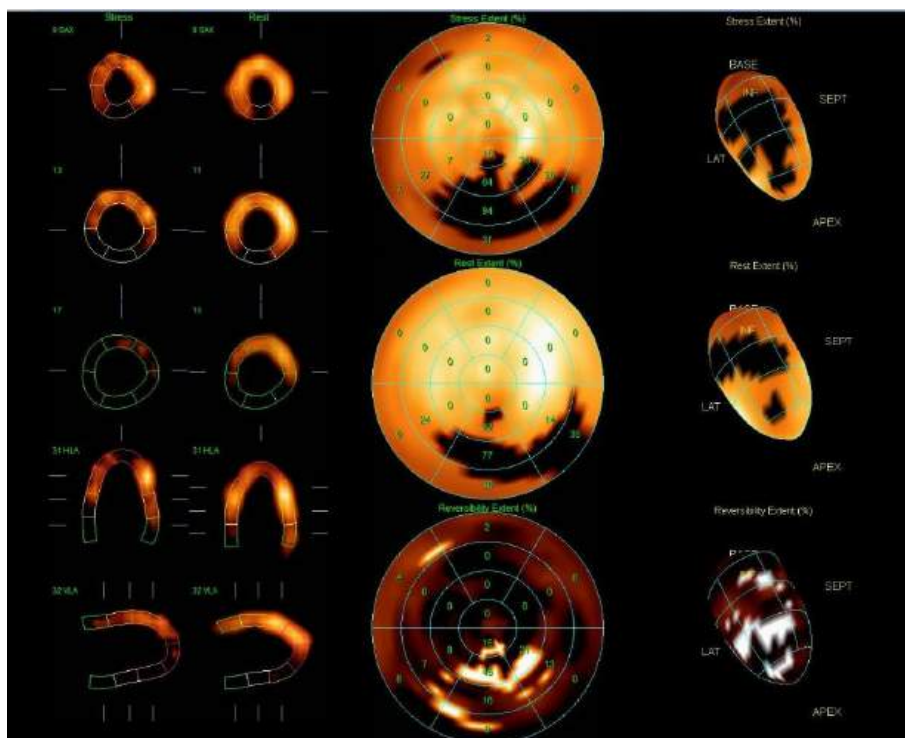


Рисунок 7.18. Результаты синхро-ОФЭКТ миокарда ЛЖ пациента до операции.

Пациент 71 года с ИБС и диффузным поражением коронарного русла, эссенциального фенотипа. При оценке качества жизни, выявлено значимое ухудшение физического состояния здоровья. По данным анализа приверженности лечению, средний уровень показателей приверженности лекарственной терапии (Cd) – 53,3 балла и модификации образа жизни (Cc) – 51,3 баллов, низкий уровень приверженности медицинскому сопровождению (Cm) - 49 баллов, интегральный показатель (C) – 51,94.

Расчет риска послеоперационных осложнений:

$$P = 1/(1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = 3,927 + 0,264 \cdot \text{ИТДП} + 0,127 \cdot \text{ИМН} - 0,161 \cdot \text{ФВ} - 0,111 \cdot \text{ГМ},$$

где P – вероятность развития у пациента больших кардиальных осложнений; e – основание натурального логарифма (2,71828); z –

регрессионная формула; ИТДП – индекс тяжести диффузного поражения (баллы); ИМН – индекс микроциркуляторных нарушений (баллы); ФВ – фракция выброса ЛЖ (%); ГМ – объем гибернированного миокарда (%).

Вероятность осложнений у пациента Д., 58 лет: **84% (менее 90% для эссенциального фенотипа).**

Выполнена комплексная реваскуляризация (маммаро-коронарное шунтирование передней нисходящей артерии, аорто-коронарное аутовенозное шунтирование огибающей артерии, методика стимуляции экстракардиального неоангиогенеза «ЮрЛеон»).

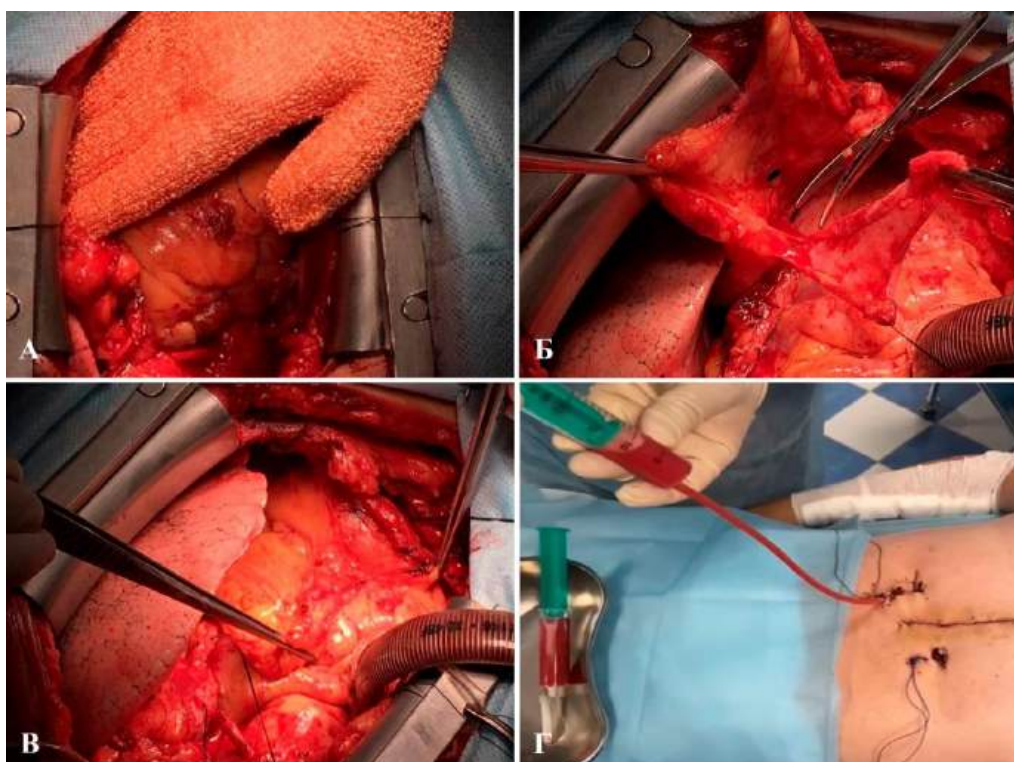


Рисунок 7.19. *Выполнение методики ЮрЛеон. А – механическая обработка эпикарда и перикарда с помощью абразивной перчатки; Б – субтотальная перикардэктомия; В – фиксация медиастинального жирового лоскута; Г – введение стерильного дренажного аспирата (субстанции с факторами, стимулирующими неоангиогенез) в остаточную полость перикарда (2 суток после операции).*

Во время операции и в послеоперационном периоде у пациента не зарегистрировано ишемических изменений, жизнеугрожающих нарушений ритма, кровотечения. Послеоперационный период прошел без особенностей.

По данным синхро-ОФЭКТ миокарда ЛЖ на 10 сутки после операции положительная динамика в виде уменьшения общей зоны гипоперфузии с 15% до 7%; ФВ ЛЖ 51% (рис. 7.20).

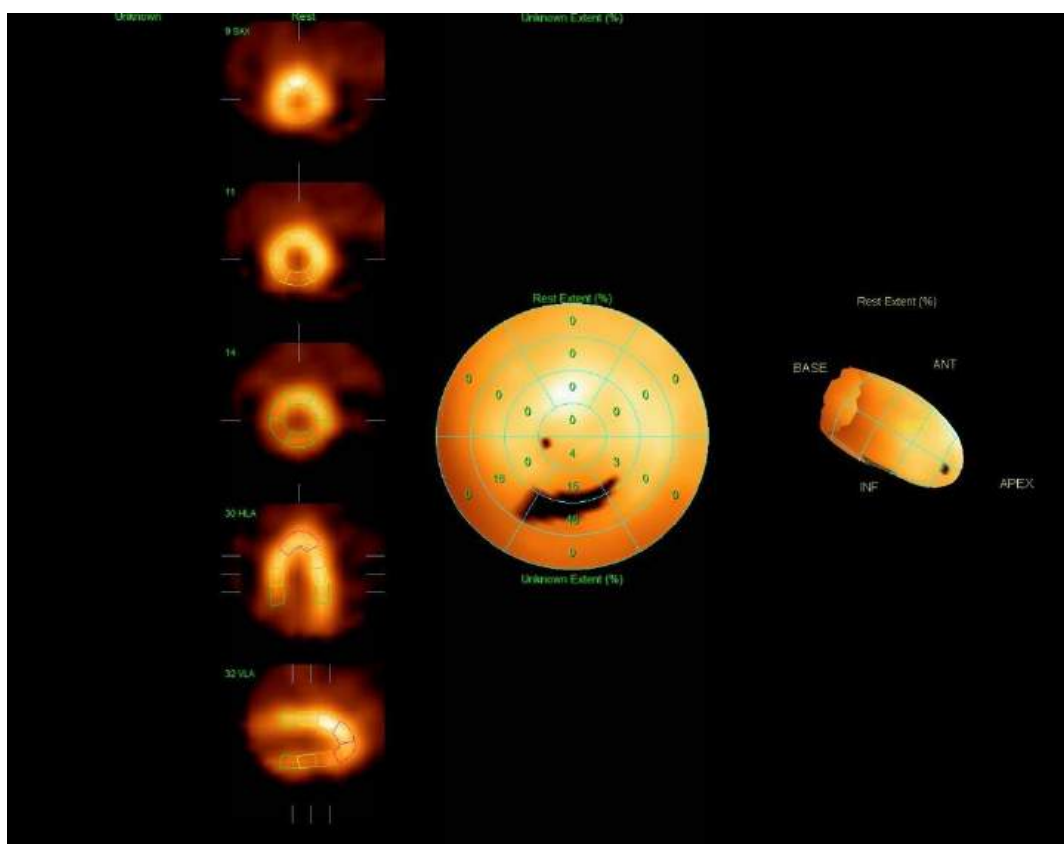


Рисунок 7.20. Результаты синхро-ОФЭКТ миокарда ЛЖ у пациента после операции.

Учитывая исходно средний уровень приверженности пациента к медикаментозной терапии и модификации образа жизни, а также низкую приверженность плановому медицинскому сопровождению, была разработана персонализированная стратегия ведения в послеоперационном периоде, направленная на оптимизацию лечения. Ключевым аспектом стало упрощение терапевтической схемы: лекарственные препараты назначались в форме фиксированных комбинаций с частотой приема не более двух раз в сутки, что снижало вероятность ошибок и пропусков доз.

Важным компонентом стало структурированное информирование пациента о коррекции диеты и физических нагрузок. Упрощение рекомендаций (например, конкретные указания по допустимым видам

активности, четкие ограничения по калорийности и составу пищи) минимизировали когнитивную нагрузку и снижали вероятность отклонений от предписанного режима. При этом акцент на «обращения по требованию» (вместо жесткого графика плановых посещений кардиолога) с минимизацией диагностических обследований позволял адаптировать медицинское сопровождение под индивидуальные потребности пациента, повышая вовлеченность в процесс лечения. Через 12 месяцев выявлено улучшение показателей приверженности лекарственной терапии (Cd) с 53,3 до 74,7 баллов, медицинскому сопровождению (Cm) с 49 до 69 баллов, модификации образа жизни (Cs) с 51,3 до 69 баллов, интегральный показатель (C) увеличился с 51,94 до 71,83 баллов.

Отдаленные послеоперационные результаты (12 месяцев) подтверждают эффективность проведенного лечения: отсутствие стенокардии, уменьшение зоны гипоперфузии до 5%, отсутствие стресс-индуцированной ишемии и увеличение ФВ ЛЖ до 60% (рис.7.21).

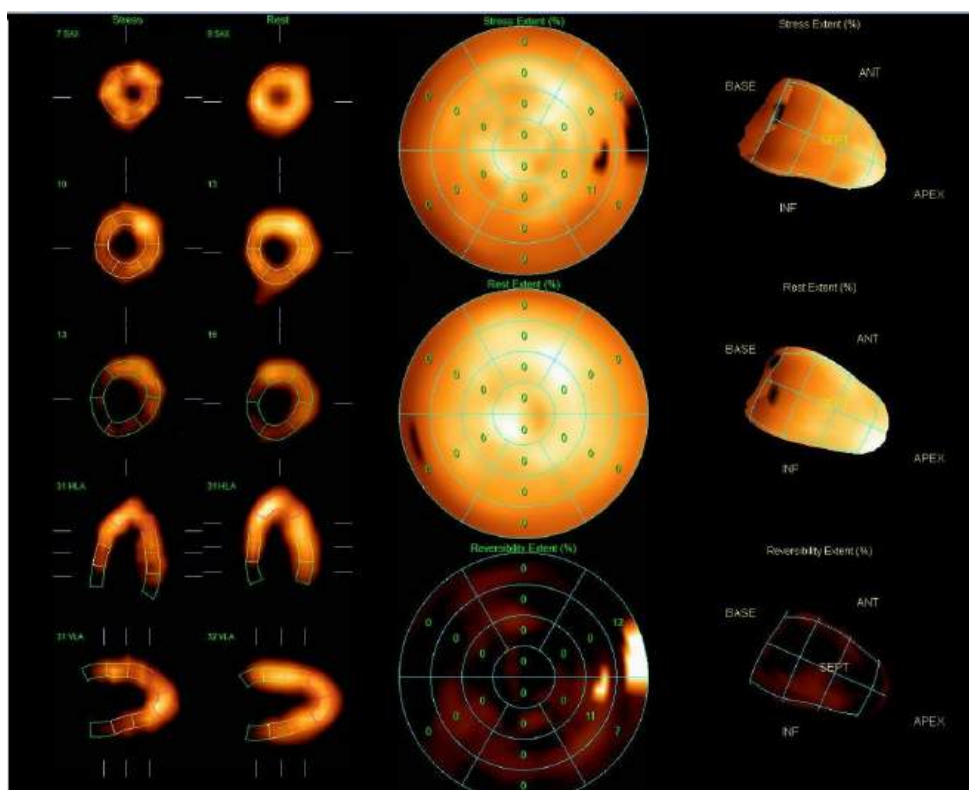


Рисунок 7.21. Результаты синхро-ОФЭКТ миокарда ЛЖ у пациента С. через 12 месяцев после комплексной реваскуляризации.

Положительная динамика показателей качества жизни и удовлетворенности лечением, зафиксированная с помощью валидизированного опросника Seattle Angina Questionnaire (SAQ), объективно подтверждает успешность персонализированной стратегии лечения: увеличение показателей физической активности (PL) – с 24,4% до 64,4; стабильности приступов (AS) – с 75 до 100%; показатель частоты приступов (AF) – без изменений (90%); увеличение удовлетворенности лечением (TS) – с 72,5 до 100%; восприятия болезни (DP) – с 33,3 до 88,3%.

Таким образом, представленные результаты подчеркивают необходимость внедрения персонализированных стратегий реваскуляризации в клиническую практику, особенно у пациентов с диффузным поражением коронарных артерий, поскольку такой подход не только улучшает непосредственные результаты вмешательства, но и оказывает значимое влияние на отдаленный прогноз, снижая риск серьезных сердечно-сосудистых осложнений и повышая общую выживаемость.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на значительные достижения современной медицины, проблема ИБС сохраняет свою актуальность, что подтверждается устойчиво высокими показателями заболеваемости, инвалидизации и смертности населения как в Российской Федерации, так и во всем мире. Особую обеспокоенность вызывает прогрессирующий рост числа пациентов с диффузным поражением коронарного русла, представляющий собой серьезную клиническую проблему ввиду сложности выбора оптимальной стратегии лечения.

Отсутствие единого общепринятого определения данного патологического состояния усугубляет ситуацию, создавая значительные трудности как в практической медицине, так и в научно-исследовательской деятельности. Эта терминологическая неоднозначность выражается в применении различных, зачастую взаимозаменяемых терминов для описания группы больных, у которых стандартные методы реваскуляризации миокарда оказываются недостаточно эффективными или вовсе неприменимыми. Подобная ситуация свидетельствует не только о семантических разночтениях, но и о глубоких пробелах в понимании патогенетических механизмов, лежащих в основе диффузного коронарного атеросклероза.

Кроме того, неоднородность клинических проявлений и вариабельность ангиографической картины затрудняют создание универсальных прогностических критериев. Все это указывает на необходимость клинических исследований, направленных на уточнение патогенеза, разработку классификации и стандартизацию персонализированных подходов к лечению данной категории пациентов.

При оценке распространенности ИБС с диффузным поражением коронарного русла за трехлетний период с 2015 по 2017 годы проанализированы все коронароангиографии, выполненные в Клинике грудной и сердечно-сосудистой хирургии имени Святого Георгия ФГБУ «НМХЦ им Н.И.Пирогова» Минздрава России. Из 3473 просмотренных

коронарографий (с 2015 по 2017 годы) выявлено 514 (14,8%) больных с диффузным поражением венечных артерий: в 2015 году – 105 из 984 (10,7%); в 2016 – 207 из 1362 (15,2%); в 2017 – 202 из 1127 (17,9%); при этом за 2024 год из 1010 пациентов, которым выполнена коронарография, у 203 (20,1%) выявлен диффузный атеросклероз коронарного русла. Отмечается неуклонная тенденция к увеличению числа таких пациентов.

Основными факторами риска у больных с диффузным поражением коронарного русла были: курение (ОШ 3,45; 95% ДИ 2,05-5,8, $p<0,001$), артериальная гипертензия (ОШ 3,36; 95% ДИ 2.13-5.30, $p<0,001$), семейный анамнез ИБС (ОШ 2,37; 95% ДИ 1,5-3,8, $p<0,001$), сахарный диабет 2 типа (ОШ 2,2; 95% ДИ 1,29-3,75, $p<0,001$), дислипидемия (ОШ 1,63; 95% ДИ 1,06-2,52, $p=0,026$), ожирение (ОШ 1,596; 95% ДИ 1,02-2,49, $p=0,039$).

Для объективизации распределения пациентов по типам диффузного поражения был разработан **способ оценки изменений дистального коронарного русла по данным коронароангиографии**, включающий определение индексов тяжести диффузного поражения (ИТДП) и микроциркуляторных нарушений (ИМН).

Расчет ИТДП возможен для одной целевой артерии ($ИТДП_{артерия}$) или для всех магистральных коронарных артерий ($ИТДП$) – сумма произведений показателя $ИТДП_{артерия}$ на соответствующий коэффициент (K) значимости ее в кровоснабжении миокарда.

$$ИТДП = ИТДП_{артерия-1} * K_1 + ИТДП_{артерия-n} * K_n + \dots$$

ИМН – характеризует функциональные нарушения кровотока на уровне микроциркуляции, что важно учитывать для прогноза послеоперационных осложнений и выбора тактики лечения. Расчет этого показателя проводится комплексно для всего коронарного русла при анализе коронарографии из двух различных ангиографических проекций.

По результатам исследований установлено, что пороговое значение ИТДП в точке отсечения, соответствующее наивысшему значению индекса Юдена, составило 16,5 баллов. Это указывает на то, что при превышении

данного порога значительно возрастает риск основных кардиальных осложнений (чувствительность – 73,2%, специфичность — 94,1%). Пороговое значение ИТДП для одной артерии, превышение которого увеличивает риск окклюзии шунта, составило 5,5 баллов (чувствительность 71,1% и специфичность 92,1%). Для параметра ИМН пороговое значение в точке отсечения составило 3,0 балла (чувствительность 61,0% и специфичность 77,5%).

Разработана стандартизированная классификация **типов диффузного поражения коронарных артерий**:

Тип 1 – умеренная степень диффузного поражения коронарного русла: ИТДП менее 16,5 баллов, нарушения микроциркуляции отсутствуют или минимальны – ИМН менее 3 баллов (умеренный риск послеоперационных осложнений).

Тип 2 – тяжелая степень диффузного поражения коронарного русла: ИТДП 16,5-25 баллов, ИМН 3-6 баллов (высокий риск послеоперационных осложнений).

Тип 3 – крайне тяжелая степень диффузного поражения коронарного русла: ИТДП более 25 баллов, ИМН более 6 баллов (отсутствие технической возможности проведения прямой реваскуляризации, высокий риск послеоперационных осложнений).

Накопленный в нашем Центре клинический опыт лечения пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла позволил выявить гетерогенность данной категории больных, что послужило основанием для формулировки концепции о существовании различных фенотипов заболевания.

Первый фенотип – **метаболический** (n=34), характеризующийся наличием ожирения (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²), сахарного диабета 2 типа и дислипидемии, отражает ведущую роль метаболических нарушений в патогенезе коронарного атеросклероза, при этом инсулинорезистентность и сопутствующая эндотелиальная дисфункция могут потенцировать

прогрессирование диффузного поражения сосудов, что требует особого внимания к коррекции кардиометаболических факторов риска в данной подгруппе. Чаще определяется в более молодой возрастной группе (пациенты младше 50 лет), при этом демонстрирует гендерную избирательность с преобладанием лиц женского пола. Хотя попарные сравнения с поправкой Бонферрони не достигли строгой статистической значимости, прослеживается клинически важная тенденция к увеличению числа пациентов с артериальной гипертензией и отягощенным семейным анамнезом ИБС в этой группе. Особого внимания заслуживает выявленная диссоциация в приверженности лечению: пациенты с метаболическим фенотипом демонстрировали меньшую мотивацию к модификации образа жизни при высокой приверженности лекарственной терапии.

Снижение качества жизни, особенно по шкалам Физического функционирования (PF), Интенсивности боли (BP) и Общего физического благополучия (опросник SF-36), связано с негативным влиянием ожирения на двигательную активность и прогрессированием заболевания. Формируются патогенетические порочные круги: гиподинамия и инсулинорезистентность усугубляют прогрессирование ожирения, а минимальная физическая активность усиливает боль, способствуя дальнейшему снижению приверженности немедикаментозной терапии. Генетический анализ выявил ассоциацию с аллельными вариантами C/T гена APOE (rs429358 и rs7412), что согласуется с его ролью в регуляции липидного обмена и воспаления. Хирургическая реваскуляризация миокарда сопряжена с повышенным риском осложнений (раневая инфекция, медиастинит), обусловленных гипергликемией, хроническим воспалением при висцеральном ожирении и метаболическими нарушениями. Пациенты с ИБС и диффузным поражением коронарного русла требуют мультидисциплинарного подхода к диагностике, лечению и профилактике послеоперационных осложнений.

Второй фенотип – **сенильный полиморбидный** (n=29), определяемый у пациентов старше 75 лет, характеризуется высокими

показателями коморбидности, что отражает кумулятивный эффект возраст-ассоциированных патологических процессов и прогрессирующего нарушения функции других органов и систем. Выраженная полипрагмазия, неизбежно сопровождающая данный фенотип, является не только следствием множественности хронических заболеваний, но и важным фактором ятрогенных рисков, создавая порочный круг лекарственных взаимодействий. В анамнезе таких пациентов значимо чаще регистрируются онкологические заболевания, что может свидетельствовать как о накоплении соматических мутаций, так и о возрастном снижении эффективности иммунных механизмов. Особую озабоченность вызывает выявленная низкая приверженность медицинскому сопровождению, а также сниженный интегральный показатель комплаентности, что может быть обусловлено когнитивными нарушениями, социальной изоляцией или феноменом терапевтической усталости, характерным для пожилых полиморбидных пациентов. Данный аспект имеет ключевое значение для клинической практики, поскольку ограничивает эффективность стандартных схем лечения и требует разработки персонализированных стратегий медицинского наблюдения. Отмечается высокая частота послеоперационных осложнений, среди которых доминируют сердечно-сосудистые события. Развитие острой дыхательной недостаточности и пневмоний свидетельствует о критическом снижении резервов респираторной системы. Кроме того, повышен риск неврологических осложнений. Лечение пациентов с сенильным полиморбидным фенотипом требует междисциплинарного подхода, учитывающего не только биологические, но и психосоциальные аспекты ведения пациентов. Оптимизация терапии должна включать тщательный аудит назначаемых препаратов, активное выявление и коррекцию потенциально предотвратимых осложнений, а также разработку индивидуальных программ медицинского сопровождения, направленных на улучшение приверженности и качества жизни этой уязвимой категории больных.

Третий фенотип – **сниженных миокардиальных резервов** (n=24) – пациенты с выраженным нарушением сократительной функции сердца, что подтверждается значительным снижением фракции выброса левого желудочка (менее 40%), наличием перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе и преобладанием тяжелой хронической сердечной недостаточности (III–IV ФК по NYHA). Эти пациенты отличаются выраженным снижением показателя общего душевного благополучия, что отражает глубокое влияние кардиальной патологии на психоэмоциональный статус, формируя порочный круг взаимного отягощения соматического и психического компонентов заболевания. Генетический профиль данного фенотипа демонстрирует значимую ассоциацию с аллельным вариантом G/A гена AMPD1 (Q12X, rs17602729), кодирующего аденозинмонофосфатдезаминазу 1 — ключевой фермент пуринового обмена, обеспечивающий энергетический гомеостаз кардиомиоцитов. Нарушение функции этого фермента приводит к дефициту АТФ, что может служить молекулярной основой снижения сократительной способности миокарда и его устойчивости к ишемическим повреждениям. Кроме того, у таких пациентов значимо чаще встречается аллельный вариант C/C гена CDKN2A/2B (rs1333049), что подчеркивает роль нарушений регуляции клеточного цикла и апоптоза в патогенезе данного фенотипа. В послеоперационном периоде пациенты с фенотипом сниженных миокардиальных резервов требуют особого внимания, у них отмечен высокий риск декомпенсации сердечной недостаточности. Исходно сниженная сократительная способность миокарда ограничивает возможности адаптации к ишемически-реперфузионному повреждению, неизбежно возникающему во время хирургического вмешательства. Кроме того, интраоперационная кардиоплегия и искусственное кровообращение могут усугублять диастолическую дисфункцию, особенно выраженную у пациентов с длительным анамнезом ИБС, что требует тщательного подбора кардиотонической и диуретической терапии. Отмечена высокая частота послеоперационных осложнений, включая синдром малого сердечного

выброса, рефрактерные нарушения ритма и вторичную полиорганную дисфункцию, что диктует необходимость пролонгированного мониторинга гемодинамических показателей и индивидуального подхода послеоперационном наблюдении и лечении. Эти пациенты остаются группой экстремально высокого риска как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде. Особое значение в лечении пациентов приобретает оценка гибернированного миокарда, так как именно эти параметры определяют потенциальную возможность восстановления сократительной функции после хирургической реваскуляризации.

Четвертый фенотип – **ассоциированный с иммобилизирующим интерстициальным фиброзом сердца (ИИФС)** (n=35), характеризуется выраженными структурными изменениями миокарда, подтверждаемыми методами визуализации (МРТ сердца с контрастированием) или морфологическим исследованием биоптатов. Наличие диффузного интерстициального фиброза у данной категории пациентов сочетается с нарушениями микроциркуляции, снижением сократительной способности миокарда и клиническими проявлениями сердечной недостаточности, определяя неблагоприятный прогноз и ограниченные хирургические и терапевтические возможности. Генетической детерминантой данного фенотипа является преобладание гомозиготного варианта 5A/5A гена MMP3 (rs3025058), кодирующего матриксную металлопротеиназу-3, что приобретает особую значимость в контексте патогенеза ремоделирования сердца, где система матриксных металлопротеиназ играет ключевую роль в балансе синтеза и деградации компонентов межуточной соединительной ткани. Клинические проявления данного фенотипа включают прогрессирующее снижение диастолической и систолической функции сердца, резистентность к стандартной терапии сердечной недостаточности и высокую частоту жизнеугрожающих аритмий, связанных с фиброзными изменениями в проводящей системе.

Пятый фенотип – **эссенциальный** (n=108), дополняет предложенную классификацию, к нему относятся пациенты с ИБС и диффузным поражением коронарного русла при отсутствии признаков других фенотипических вариантов, чаще мужского пола среднего и пожилого возраста с сохраненной функцией левого желудочка. В клинической практике эти пациенты требуют особого внимания вследствие ограниченной прогностической ценности традиционных шкал риска, недооценивающих реальную тяжесть их состояния.

Выделение ИИФС-ассоциированного фенотипа не случайно, это особая группа пациентов. **Иммобилизирующий интерстициальный фиброз сердца (ИИФС)** – патологическое состояние, характеризующееся нарушением структуры эндомизия и перимизия с тенденцией к накоплению соединительной ткани, увеличению межуточного пространства и постепенному механическому сдавлению кардиомиоцитов – их иммобилизации, причем этот процесс может достигать такой степени, что образовавшийся плотный фиброзный каркас становится причиной нарушения процессов деполяризации и реполяризации кардиомиоцитов; ухудшения диастолической, а затем и систолической функции; ремоделирования ЛЖ; повышения риска развития жизнеугрожающих аритмий, а также внезапной сердечно-сосудистой смерти.

При гистологическом исследовании с использованием классических методов выявляются статистически значимые различия в организации соединительнотканного матрикса: у пациентов с ИИФС отмечалось увеличение относительной площади интерстициального фиброза ($14,1 \pm 6,8\%$ против $6,7 \pm 4,3\%$ $p=0,0001$ при окрашивании по Массону; $16,4 \pm 8,1\%$ против $8,3 \pm 5,2\%$, $p=0,0001$ при окрашивании по Ван-Гизону). Особое значение имеет выявленная топографическая особенность фиброзных изменений – преимущественное избыточное отложение коллагена в эндомизии, непосредственно окружающем отдельные кардиомиоциты, что приводит к их механической иммобилизации. Отмечается нарушение баланса между

синтезом и деградацией коллагеновых волокон с преобладанием процессов фиброгенеза: увеличение количества волокон коллагена I типа в 1 мм² миокарда (5671 ± 985 против 1595 ± 789 , $p < 0,001$), а также волокон коллагена III типа (4121 ± 1021 против 1386 ± 871 , $p < 0,001$).

Стойкое нарушение кровообращения на микроциркуляторном уровне отражает наличие экстраваскулярной иммобилизации интерстициальным фиброзом. По данным исследования, при анализе коронарографий, у пациентов с ИИФС отмечено проявление специфического ангиографического симптомокомплекса Шевченко-Брэдо (65,7% ($n=23$) против 22,5% ($n=9$) наблюдений ОШ 6,6 (95% ДИ 2,38-18,28) ($p=0,0002$).

ИИФС является независимым предиктором основных кардиальных осложнений после коронарного шунтирования (Отношение рисков: 3,13; 95% ДИ: 1,58-6,22, $p < 0,001$). Наличие фиброзного ремоделирования сердца у таких пациентов ассоциировано с более тяжелыми клиническими проявлениями, включая прогрессирующую диастолическую дисфункцию, нарушения сердечного ритма и резистентность к стандартной антиишемической терапии. Патогенетически это объясняется тем, что избыточное накопление коллагеновых волокон в интерстиции не только усугубляет последствия ишемического повреждения за счет механического сдавления кардиомиоцитов и микрососудов, но и создает субстрат для электрической нестабильности миокарда. При этом особую сложность представляет дифференциальная диагностика между необратимыми фиброзными изменениями и потенциально обратимыми состояниями, такими как гибернация миокарда, где ИИФС может выступать как ограничивающий фактор восстановления сократительной функции.

Проблема оценки гибернации миокарда сохраняет свою актуальность в современной кардиологии, оставаясь одной из наименее изученных областей в лечении пациентов с ИБС. Несмотря на существенный прогресс в исследовании патофизиологических механизмов этого состояния, многие аспекты требуют дальнейшего анализа, в частности, оценка степени

гибернации и прогнозирование сроков восстановления сократительной функции миокарда после проведения реваскуляризации.

Результаты исследования продемонстрировали, что в группе больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла при учете в выборе стратегии хирургического лечения не только общеклинического состояния, данных коронарографии, но и результатов синхро-ОФЭКТ с оценкой жизнеспособного миокарда, в раннем послеоперационном периоде наблюдалось статистически значимое снижение частоты осложнений по сравнению с группой, где такая оценка не проводилась. Это может быть связано с более точным отбором пациентов, у которых операция была наиболее целесообразной, а также с оптимизацией хирургической тактики с увеличением объема шунтирования.

Оценка миокардиальных резервов у пациентов со сниженной фракцией выброса ЛЖ основанная на анализе перфузионно-функционального соответствия (методом синхро-ОФЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -Технетрилом) позволила установить **степени гибернации миокарда:**

Легкая степень – полное восстановление функции «спящего» миокарда в раннем послеоперационном периоде (в течение 7-10 дней).

Средняя степень – практически полное восстановление функции в течение 6–12 месяцев после операции.

Тяжелая степень – частичное улучшение сократительной способности в течение 12 месяцев.

При наличии средней и тяжелой степени гибернации миокарда оптимальная стратегия восстановления сократительной функции требует комплексной реваскуляризации (дополнения коронарного шунтирования методикой стимуляции экстракардиального неоангиогенеза). При этом объем гибернированного миокарда более 10% – значимый предиктор улучшения сократительной функции сердца. Тяжелая степень гибернации может служить маркером ИИФС, при котором полное восстановление функциональной активности левого желудочка оказывается принципиально

невозможным из-за необратимых структурных изменений. Данное обстоятельство диктует необходимость тщательной предоперационной оценки больных.

Анализ **отдаленных результатов хирургического лечения больных ИБС** с диффузным поражением коронарного русла выявил значимое улучшение клинических исходов в группах комплексной реваскуляризации.

У пациентов с умеренной степенью диффузного поражения коронарного русла (I тип) отмечен значимый клинический эффект, проявляющийся статистически значимым ($p < 0,001$) снижением риска основных сердечно-сосудистых событий в 3,4 раза (20 (40%) против 42 (87,5%)). В группе с тяжелым поражением коронарного русла (II тип) дополнение КШ методикой «ЮрЛеон» ассоциировалось с трехкратным улучшением выживаемости (отношение рисков: 0,334; 95% ДИ: 0,12–0,92, $p = 0,034$) и четырехкратным снижением риска ОКС и ИМ (3 (6,12%) против 10 (22,2%), $p = 0,035$). У пациентов с крайне тяжелым диффузным поражением (III тип), выполнение методики «ЮрЛеон» из миниторакотомии сопровождалось значимым ($p = 0,045$) снижением частоты основных сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с медикаментозной терапией (4 (33,3%) против 11 (78,6%)), что подтверждает целесообразность активного хирургического подхода даже при максимально выраженном поражении венечных артерий.

Учитывая сложность хирургического вмешательства у пациентов с диффузным поражением коронарного русла, особое значение приобретает объективная **периоперационная оценка результатов операции**, которая позволит своевременно выявить и скорректировать возможные дефекты шунтирования у пациентов с диффузным поражением коронарного русла.

Интраоперационная флоуметрия обладает высокой прогностической способностью в отношении ранней послеоперационной проходимости шунтов. Особого внимания заслуживает факт, что оптимальные пороговые значения существенно различаются для венозных и артериальных шунтов,

что подчеркивает необходимость дифференцированного подхода к оценке их функциональной состоятельности. Однако полученные данные поднимают вопрос о целесообразности разработки дополнительных интраоперационных критериев оценки качества шунтирования у пациентов с диффузным поражением коронарных артерий. Таким образом, становится актуальна оценка микроциркуляторной перфузии с помощью анализатора «ЛАЗМА ПФ» как часть комплексного интраоперационного мониторинга при коронарном шунтировании, так как она предоставляет уникальную информацию о качестве выполненной реваскуляризации в различных сегментах миокарда ЛЖ и может служить основанием для принятия решения о необходимости дополнительных хирургических вмешательств.

Несмотря на определенные технические сложности, связанные с проведением коронарошунтографии в раннем послеоперационном периоде (в среднем в течение 1,5-4 часов после операции), диагностическая ценность этого метода существенно превышает потенциальные риски, особенно у пациентов с диффузным поражением коронарного русла.

Выполнение коронарошунтографии при наличии строгих показаний (ишемические изменения по ЭКГ, увеличение уровня тропонина I в динамике, снижение ФВ ЛЖ более 10% от исходной, появление новых зон гипокинезии или акинезии, нарастающие дозы кардиотонической поддержки) позволяет не только проверить проходимость шунтов, но и скорректировать тактику дальнейшего лечения больных.

Таким образом, внедрение в клиническую практику комплексной оценки результатов коронарного шунтирования – интраоперационной флоуметрии, оценки показателей микроциркуляторной перфузии, протоколов ранней послеоперационной коронарошунтографии способствует совершенствованию хирургической техники коронарного шунтирования, оптимизации послеоперационного ведения пациентов и в конечном итоге – улучшению результатов лечения больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла.

По данным проведенного исследования была предложена **стратегия лечения пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла, основанная на принципах персонализированной медицины**, где ключевым элементом становится прогнозирование индивидуального риска послеоперационных осложнений. Такой подход предполагает многоуровневую оценку пациента, интегрирующую клинические, инструментальные и лабораторные данные с акцентом на три ключевых аспекта: выделение клинических фенотипов, количественную оценку тяжести диффузного дистального поражения и микроциркуляторной дисфункции, а также анализ функционального состояния миокарда левого желудочка. Разработанные математические модели прогнозирования, учитывающие фенотипические особенности пациентов, позволяют не только стратифицировать риск, но и оптимизировать выбор хирургической тактики.

Результаты проспективного рандомизированного исследования, посвященного оценке эффективности и безопасности персонализированных стратегий лечения пациентов, убедительно демонстрируют значительные преимущества индивидуализированного подхода к реваскуляризации. Полученные данные свидетельствуют о том, что применение фенотип-ориентированных тактик ведения данной категории больных не только оптимизирует непосредственные результаты хирургических вмешательств, но и существенно улучшает долгосрочные клинические исходы. Это проявляется в значимом снижении частоты серьезных сердечно-сосудистых событий, включая инфаркт миокарда, повторные реваскуляризации и смерть от кардиальных причин.

Проведенное исследование подчеркивает, что дифференцированный выбор стратегии комплексной хирургической реваскуляризации миокарда у больных с учетом индивидуальных ангиографических особенностей и клинических фенотипов позволяет преодолеть существующие ограничения в лечении данной группы пациентов.

Полученные выводы имеют важное практическое значение, указывая на необходимость пересмотра существующих протоколов ведения больных ИБС с диффузным поражением в сторону более широкого внедрения индивидуализированных подходов.

Переход к персонализированной медицине становится необходимым, поскольку позволяет подобрать оптимальную тактику ведения больных, определить необходимость и объем комплексной реваскуляризации, а также разработать долгосрочную стратегию вторичной профилактики с учетом всех факторов риска и приверженности лечению.

Реализация такой стратегии в клинической практике существенно изменяет прогноз у этой сложной категории больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла, открывая новые перспективы в лечении.

ВЫВОДЫ

1. Разработанный способ количественной оценки изменений дистального коронарного русла позволяет использовать индексы тяжести диффузного поражения (ИТДП) и микроциркуляторных нарушений (ИМН) в качестве достоверных прогностических критериев: превышение пороговых значений ИТДП $>16,5$ баллов (AUC: 0,903, чувствительность – 73,2%, специфичность – 94,1%, $p=0,029$) и ИМН >3 баллов (AUC: 0,778, чувствительность – 61,0%, специфичность – 77,5%, $p=0,046$) указывает на увеличение риска послеоперационных осложнений, включая острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, смерть от сердечно-сосудистых причин в 3,5 раза.

2. Выделены клинические фенотипы больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла: метаболический, характеризующийся наличием индекса массы тела ≥ 30 кг/м², сахарного диабета 2 типа и дислипидемии (частота в исследуемой группе пациентов – 15%); сенильный полиморбидный, определяемый возрастом старше 75 лет и индексом Чарлсона >5 баллов (частота в исследуемой группе пациентов – 13%); сниженных миокардиальных резервов с фракцией выброса левого желудочка $<40\%$, перенесенным инфарктом миокарда (частота в исследуемой группе пациентов – 10%); ИИФС-ассоциированный, характеризующийся наличием диффузного интерстициального фиброза сердца с прогрессирующей сердечной недостаточностью (частота в исследуемой группе пациентов – 15%); эссенциальный (частота в исследуемой группе пациентов – 47%).

3. Иммобилизирующий интерстициальный фиброз сердца (ИИФС) – прогрессирующее заболевание с увеличением объема межуточной соединительной ткани ($14,1 \pm 6,8\%$ против $6,7 \pm 4,3\%$ $p=0,0001$ по данным гистологического исследования), избыточной продукцией коллагена I (5671 ± 985 против 1595 ± 789 в 1 мм², $p<0,001$) и III типов (4121 ± 1021 против 1386 ± 871 в 1 мм², $p<0,001$), что приводит к повышению жесткости миокарда со снижением глобальной продольной деформации левого желудочка ($-10[-$

13;-7]% против -7[-9;-4]%, $p=0,03$) и уменьшением его скручивания ($0,7[0,5;0,9]$ против $1,1[0,7;1,6]$ град/см, $p=0,005$), а также к частым нарушениям ритма (ОШ: 3,65, 95% ДИ: 1,14-11,75, $p=0,029$) и проводимости (ОШ: 2,79, 95% ДИ: 1,1-7,3, $p=0,034$). Клинически ИИФС является независимым предиктором основных кардиальных осложнений после коронарного шунтирования (Отношение рисков: 3,13; 95% ДИ: 1,58-6,22, $p<0,001$).

4. Оценка миокардиальных резервов у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка основана на анализе перфузионно-функционального соответствия (методом синхро-ОФЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -Технетрилом) с выделением степеней тяжести гибернации: при накоплении радиофармпрепарата 31-74% и умеренном нарушении систолического утолщения (2 балла) восстановление сократимости наблюдалось в 74,6% ($n=209$) сегментов ($p<0,0001$) в раннем и в 82,9% ($n=232$) сегментов ($p=0,044$) в отдалённом послеоперационном периоде; при перфузии 31-74% с выраженным нарушением систолического утолщения (3 балла) восстановление отмечено в 22,5% ($n=32$) сегментов ($p<0,0001$) в раннем и в 41,5% ($n=59$) сегментов ($p<0,0001$) в отдалённом послеоперационном периоде; в сегментах с перфузией менее 30% и крайним нарушением систолического утолщения (4 балла) восстановления функции не происходило.

5. У пациентов с умеренной степенью диффузного поражения коронарного русла (I тип) дополнение прямой хирургической реваскуляризации методикой стимуляции экстракардиального неоангиогенеза привело к снижению риска основных сердечно-сосудистых событий в 3,4 раза (20 (40%) против 42 (87,5%), $p<0,001$). У больных с тяжелой степенью поражения (II тип) применение методики «ЮрЛеон» в сочетании с коронарным шунтированием обеспечило увеличение выживаемости в 3 раза (Отношение рисков: 0,334; 95% ДИ: 0,12-0,92, $p=0,034$) и снижение риска острого коронарного синдрома, инфаркта

миокарда в 4 раза (3 (6,12%) против 10 (22,2%), $p=0,035$). В группе с крайне тяжелой степенью (III тип) выполнение методики «ЮрЛеон» из миниторакотомии продемонстрировало преимущество перед медикаментозной терапией – снижение риска основных сердечно-сосудистых осложнений в 4 раза (4 (33,3%) против 11 (78,6%), $p=0,045$).

6. У больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла при ультразвуковой флоуметрии шунтов для аутовенозных кондуитов ключевыми прогностическими параметрами являются индекс пульсации (PI) $<5,0$ (AUC $0,99\pm0,02$; 95% ДИ: $0,95-1,0$ $p<0,001$), средняя объемная скорость кровотока (MGF) $>65,0$ мл/мин (AUC $0,72\pm0,08$; 95% ДИ: $0,57-0,87$ $p=0,018$) и диастолическое наполнение (DF) $>68\%$ (AUC $0,85\pm0,07$; 95% ДИ: $0,72-0,98$ $p=0,002$); для аутоартериальных шунтов – PI $<5,0$ (AUC $0,98\pm0,04$; 95% ДИ: $0,91-1,0$ $p=0,001$), MGF $>28,0$ мл/мин (AUC $0,93\pm0,06$; 95% ДИ: $0,81-1,0$ $p=0,005$) и DF $>60\%$ (AUC $0,93\pm0,07$; 95% ДИ: $0,79-1,0$ $p=0,005$). При интраоперационной оценке микроциркуляции эффективная реваскуляризация сопровождалась приростом показателя перфузии миокарда (ΔM) более $9,0$ (AUC $0,87\pm0,08$; 95% ДИ: $0,71-1,0$; $p=0,007$). Коронаршунтография в раннем послеоперационном периоде в 57,1% ($n=24$) наблюдениях позволила изменить тактику лечения, включая выполнение эндоваскулярной коррекции и повторного шунтирования.

7. Разработанная персонализированная стратегия хирургического лечения больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла позволила в сроки до $14\pm3,7$ месяцев снизить частоту развития инфаркта миокарда и острого коронарного синдрома (1 (1,25%) против 8 (6,25%), $p=0,016$), и уменьшить кумулятивный показатель частоты кардиальных осложнений в 4 раза (7 (8,3%) против 26 (32,5), $p=0,0001$) что свидетельствует о значительной эффективности и безопасности предложенной тактики лечения этой наиболее сложной категории больных ИБС.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с ИБС целесообразно использовать методику количественной оценки изменений дистального венечного русла, по данным ангиографии, с учетом степени стенозирования, протяженности поражения, наличия окклюзии и коллатерального кровообращения, кальциноза, диаметра дистального сегмента артерии, замедления скорости пассажа контраста и интенсивности визуализации венечного синуса, с целью выделения типов диффузного поражения и прогнозирования риска послеоперационных осложнений.

2. При выборе стратегии хирургического лечения больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла необходим учет основных клинических фенотипов: метаболического (пациентов с ожирением, сахарным диабетом и дислипидемией), сенильного полиморбидного (больных старше 75 лет, индексом коморбидности Чарлсона более 5 баллов), со сниженными миокардиальными резервами (фракцией выброса левого желудочка менее 40%, сердечной недостаточностью и перенесенным инфарктом миокарда), ИИФС-ассоциированного (пациентов с верифицированным иммобилизирующим интерстициальным фиброзом сердца) и эссенциального.

3. При проведении коронарной ангиографии особое внимание следует уделять выявлению симптомокомплекса «Шевченко-Брэдо», являющегося одним из важных критериев диагностики иммобилизирующего интерстициального фиброза сердца и характеризующегося: (1) истончением дистальных ветвей коронарных артерий по типу «мышинных хвостов», (2) замедлением коронарного кровотока (более 5,9 [4,6; 6,5] секунд (89 [69; 98] кадров), при скорости 15 кадров в секунду), (3) задержкой или отсутствием контрастирования венечного синуса.

4. У больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла и сниженной фракцией выброса левого желудочка целесообразно определение жизнеспособного миокарда с помощью синхро-ОФЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -

Технетрилом. При гибернированном миокарде объемом более 10% легкой и средней степени тяжести необходимо выполнение комплексной хирургической реваскуляризации, что позволит восстановить сократительную функцию в сроки до 6 месяцев; тяжелая степень гибернации может быть косвенным признаком иммобилизирующего интерстициального фиброза сердца, что является ограничением полноценного восстановления сократимости миокарда.

5. У больных ИБС с I и II типом диффузного поражения коронарного русла рекомендовано дополнение коронарного шунтирования методикой стимуляции экстракардиальной васкуляризации, включающей абразивную обработку перикарда и эпикарда, формирование медиастинального жирового лоскута с субтотальной резекцией перикарда, липокардиопексию и введение в оставшуюся перикардальную полость центрифугированного стерильного дренажного аспирата на вторые сутки после операции; при III типе диффузного поражения коронарного русла целесообразно выполнение изолированной миниинвазивной методики ЮрЛеон.

6. У больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла рекомендован комплексный контроль непосредственных результатов реваскуляризации (выполнение интраоперационной ультразвуковой флоуметрии шунтов, оценки перфузии миокарда и коронарошунтографии в раннем послеоперационном периоде).

7. Всем пациентам с диффузным поражением коронарного русла рекомендована персонализированная стратегия хирургического лечения, основанная на расчете вероятности осложнений для пациентов выделенных фенотипов по формуле: $P = 1/(1 + e^{-z}) \times 100\%$, $z = 3,927 + 0,264 \cdot \text{ИТДП} + 0,127 \cdot \text{ИМН} - 0,161 \cdot \text{ФВ} - 0,111 \cdot \text{ГМ}$, где P – вероятность развития у пациента кардиальных осложнений; e – основание натурального логарифма (2,71828); z – регрессионная формула; ИТДП – индекс тяжести диффузного поражения (баллы); ИМН – индекс микроциркуляторных нарушений (баллы); ФВ – фракция выброса ЛЖ (%); ГМ – объем гибернированного миокарда (%).

Так для **метаболического фенотипа** комплексная реваскуляризация целесообразна при Р менее 70%. Для **сенильного полиморбидного фенотипа** – при Р менее 60%. Для пациентов с **фенотипом сниженных миокардиальных резервов** – при Р менее 55%. Для **ИИФС-ассоциированного фенотипа** – при Р менее 40%. Для пациентов **эссенциального фенотипа** комплексная реваскуляризация – при Р менее 90%, при высоком риске осложнений рекомендована консервативная терапия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Андреев А.В., Васильев В.П., Галяутдинов Д.М., Зайковский В.Ю., Мукимов Ш.Д. Коронарное шунтирование при диффузном поражении коронарных артерий: использование аутоартериальных трансплантатов // Кардиологический вестник. – 2021. – Т. 16. – № 4. – С. 5-10.
2. Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Васильев В.П., Галяутдинов Д.М., Власова Э.Е., Курбанов С.К. Диффузное поражение коронарных артерий в коронарной хирургии (аналитический обзор) // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2018. – Т. 6. – № 4. – С. 75-81.
3. Андреев А.В., Ахмадов И.И., Ширяев А.А., Васильев В.П., Галяутдинов Д.М., Курбанов С.К., Пашаев Р.А., Акчурин Р.С. Госпитальные результаты аутоартериального коронарного шунтирования при диффузном поражении коронарных артерий // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2023. – Т. 16. - № 2. – С. 135-141.
4. Андреев А.В., Ширяев А.А., Васильев В.П., Галяутдинов Д.М., Курбанов С.К., Латыпов Р.С., Акчурин Р.С. Годичные результаты аутоартериального коронарного шунтирования с использованием трансплантата лучевой артерии при диффузном поражении коронарных артерий // Кардиологический вестник. – 2023. – Т. 18. – № 2. – С. 50-56.
5. Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Акчурин Р.С., Алекян Б.Г., Бойцов С.А., Болдуева С.А., Голухова Е.З., Шляхто Е.В., и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024 // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29. – № 9. – С. 1-64.
6. Безденежных Н.А., Сумин А.Н., Барбараш О.Л. Пациент с сахарным диабетом и реваскуляризация миокарда с позиций доказательной медицины: взгляд кардиолога. Часть 1 // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 4. – С. 105-113.
7. Белаш С.А., Барбухатти К.О., Шевченко С.С., Ясакова Е.П., Некрасов А.С., Порханов В.А. Выбор оптимальной техники эндартерэктомии

из передней межжелудочковой артерии при её диффузном атеросклеротическом поражении // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – № 8. – С. 51-58.

8. Берг Л.Н. Персонализированная медицина: правовые и организационные основы медицины будущего // Lex Genetica. – 2023. – Т. 2. – № 1. – С. 7-23.

9. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А., Бадтиева В.А., Балахонова Т.В., Барбараш О.Л., и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28. – № 5. – С. 119-249.

10. Бокерия Л.А., Донаканян С.А., Биниашвили М.Б., Шварц В.А., Петросян А.Д., Глушко Л.А., Испирян А.Ю., Санакоев М.К., Сокольская М.А., Ле Т.Г. Результаты рандомизированного клинического исследования альтернативных стратегий хирургического лечения больных ишемической болезнью сердца при невозможности полной реваскуляризации миокарда // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2024. – Т. 66. – № 6. – С. 801-809.

11. Бокерия Л.А., Донаканян С.А., Биниашвили М.Б., Шварц В.А., Петросян А.Д., Ле Т.Г. Рефрактерная стенокардия – определение термина, патофизиологические особенности заболевания // Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2023. – Т. 24. – № 4. – С. 295-302.

12. Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Прянишников В.В., Юрлов И.А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2023. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. – М.: Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, 2024.

13. Бокерия Л.А., Петросян К.В., Соболев А.В., Вартанов П.В., Бокерия О.Л., Донаканян С.А., Голубев Е.П., Караев А.В., Лосев В.В. Интраоперационная шунтография – четырехлетний опыт наблюдения // Анналы хирургии. – 2019. – Т. 24. – № 1. – С. 100-108.

14. Бокерия Л.А., Пурсанов М.Г., Петросян К.В., Соболев А.В., Вартанов П.В., Бокерия О.Л., Донаканян С.А., Голубев Е.П., Караев А.В., Лосев В.В. Интраоперационная шунтография: оптимальный метод оценки проходимости коронарных шунтов и дальнейшего улучшения результатов хирургической реваскуляризации миокарда // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2018. – Т. 60. – № 3 – С. 233-241.

15. Борзов Е.А., Латыпов Р.С., Васильев В.П., Бурмистрова И.В., Курбанов С.К., Ширяев А.А. Годичные результаты коронарного шунтирования на работающем сердце при диффузном поражении коронарных артерий // Кардиологический вестник. – 2024. – Т.19. – №1. – С.56-63.

16. Борщев Г.Г., Миминошвили Л.Г., Вахрамеева А.Ю., Зайниддинов Ф.А., Катков А.А. Коронарное шунтирование в сочетании с методикой стимуляции экстракардиальной васкуляризации миокарда у пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла // Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова. – 2024. – Т. 19. – № 4. – С. 145-148.

17. Вайсман Д.Ш., Енина Е.Н. Показатели смертности от ишемической болезни сердца в Российской Федерации и ряде регионов: особенности динамики и структуры // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23. – № 7. – С. 23-30.

18. Газиянц А.Е., Бокерия Л.А., Биниашвили М.Б., Донаканян С.А., Петросян А.Д., Шенгелия Л.Д., Мерзляков В.Ю., Фатулаев З.Ф. Непосредственные результаты хирургической реваскуляризации миокарда у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка // Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2024. – Т. 25. – № 5. – С. 451-461.

19. Голухова Е.З., Александрова С.А., Бердибеков Б.Ш. Прогностическая роль количественной оценки миокардиального фиброза по данным магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием при неишемических дилатационных кардиомиопатиях:

систематический обзор и метаанализ // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – № 12. – С. 189-197.

20. Голухова Е.З. Выживаемость после реваскуляризации миокарда у больных стабильной ишемической болезнью сердца – результаты 7-летних промежуточных исследований ISCHEMIA // Креативная кардиология. – 2023. – Т. 17. – № 1. – С. 7–10.

21. Голухова Е.З., Керен М.А., Завалихина Т.В., Булаева Н.И., Акатов Д.С., Сигаев И.Ю., Яхяева К.Б., Колесников Д.А. Возможности методов машинного обучения в стратификации операционного риска у больных ишемической болезнью сердца, направляемых на коронарное шунтирование // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28. – № 2. – С. 102-109.

22. Гордеев М.Л., Гребенник В.К., Исмаил-заде И.К., Ишмухаметов Г.И., Иванов И.Ю., Абуталимова Н.Р., Заварзина Д.Г. Анализ непосредственных результатов повторного коронарного шунтирования // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2021. – Т. 25. – № 1. – С. 85-96.

23. Дедов И.И., Шестакова М.В. Феномен «метаболической памяти» в прогнозировании риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87. – № 10. – С. 4-10.

24. Деев И.А., Кобякова О.С., Стародубов В.И. и др. Заболеваемость всего населения России в 2023 году. Часть I: статистические материалы. – М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, 2024.

25. Демин В.В., Бабунашвили А.М., Кислухин Т.В., Костырин Е.Ю. и др. Применение методов внутрисосудистой физиологии в клинической практике: двухлетние данные российского регистра // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29. – № 2. – С. 57-64.

26. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., Авдеев С.Н., Агальцов М.В., и др. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. Евразийское

руководство // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23. – № 3. – С.113-418.

27. Драпкина О.М., Шутов А.М., Ефремова Е.В. Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз — синонимы или разные понятия? // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18. - № 2. – С. 65-69.

28. Зайцев В.В., Гурщенков А.В., Митрофанова Л.Б., Рыжков А.В., Казакова Е.Е., Бадаев К.Д., Гордеев М.Л., Моисеева О.М. Клиническое значение различных методов оценки миокардиального фиброза при гипертрофической кардиомиопатии // Кардиология. – 2020. – Т. 60. – № 3. – С. 44-50.

29. Зауралов О.Е., Ардеев В.Н., Демин В.В., и др. Роль внутрисосудистой визуализации и физиологической оценки коронарного кровотока в определении стратегии лечения у пациентов с острым коронарным синдромом. Анализ итогов работы Российского регистра по использованию внутрисосудистых методов визуализации и физиологии за 2021—2022 гг. // Кардиологический вестник. – 2024. – Т. 19. – № 3. – С. 43-52.

30. Крюков Н.А., Рыжков А.В., Сухова И.В., Ананьевская П.В., Фокин В.А., Гордеев М.Л. Прогнозирование динамики сократительной функции миокарда у пациентов после коронарного шунтирования по данным предоперационных магнитно-резонансной томографии сердца с контрастным усилением и эхокардиографии // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2024 – № 4. – С. 75-81.

31. Максимкин Д.А., Боливоги Ж.М., Шугушев З.Х., Файбушевич А.Г., Чепурной А.Г., Гительзон Е.А. Отдаленные результаты чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с диффузным и многососудистым поражением коронарных артерий // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2022. – Т. 11. – № 2. – С. 60-71.

32. Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А. Персонализированная медицина — этапы формирования концепции и пути практической ее реализации // Российский журнал персонализированной медицины. — 2021. — Т. 1. — № 1. — С. 43-58.

33. Николаев Н.А., Мартынов А.И., Скирденко Ю.П., Авдеев С.Н., Анисимов В.Н., Арутюнов Г.П. и др. Приверженность в клинической практике. Международное методическое руководство. — Москва: ИД «Академия Естествознания», 2023.

34. Николаев Н.А., Мартынов А.И., Скирденко Ю.П., Анисимов В.Н., Васильева И.А., Виноградов О.И., Лазебник Л.Б., Поддубная И.В., Ройтман Е.В. и др. Управление лечением на основе приверженности: алгоритмы рекомендаций для пациентов. Междисциплинарные рекомендации // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2020. — Т. 15. — № 4. — С. 461-468.

35. Обрезан А.Г., Данилова А.В. Гетерогенность атеросклероза // Кардиология: новости, мнения, обучение. — 2020. — Т. 8. — № 1-2. — С. 54-59.

36. Пальцев М.А. Медицина будущего. Персонализированная медицина: опыт прошлого, реалии завтрашнего дня. — М.: Российская академия наук, 2020.

37. Пашаев Р.А., Ширяев А.А., Миронов В.М., Курбанов С.К., Власова Э.Е., Ганаев К.Г., Курбанов Г.М., Андреев А.В., Васильев В.П., Галяутдинов Д.М., Акчурин Р.С. Реваскуляризация миокарда у пациентов с кальцинозом коронарных артерий: систематический обзор и метаанализ // Российский кардиологический журнал. — 2024. — Т. 29. — № 11S. — С. 79-87.

38. Попов М.А., Шумаков Д.В., Гуревич Л.Е., Федоров Д.Н., Зыбин Д.И., Ашевская В.Е., Коростелева П.А., Тюрина В.М. Оценка функциональных свойств гибернирующего миокарда // Клиническая и экспериментальная морфология. — 2023. — Т. 12. — № 1. — С. 59-67.

39. Тарловская Е.И. Коморбидность и полиморбидность – современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом // Кардиология. – 2018. – Т. 58. – № S9. – С. 29-38.

40. Хубулава Г.Г., Сухарев А.Е., Кравчук В.Н., Волков А.М., Любимов А.И., Князев Е.А., Кусай А.С., Романовский Д.Ю., Бирюков А.В., Звозников В.И. Предоперационные факторы риска экстренной конверсии на искусственное кровообращение при выполнении коронарного шунтирования на работающем сердце у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2020. – Т. 179. – № 1. – С. 12-19.

41. Хубулава Г.Г., Шишкевич А.Н., Михайлов С.С., Бессонов Е.Ю. Синдром реперфузии миокарда: патогенез, клиника, диагностика // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2020. – Т. 22. – № 1. – С. 196-200.

42. Шевченко Ю.Л., Байков В.Ю., Борщев Г.Г., Аблицов А.Ю. Миниинвазивная торакоскопическая техника стимуляции экстракардиальной васкуляризации миокарда методом ЮрЛеон при диффузном поражении коронарного русла при ИБС // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2022. – Т. 17 – № 2. – С. 103-106.

43. Шевченко Ю.Л., Бойцов С.А., Ульбашев Д.С., Плотницкий А.В., Кузин В.С., Ермаков Д.Ю. Экстравазальная компрессия дистальных отделов коронарных артерий при иммобилизирующем интерстициальном фиброзе сердца – ангиографический симптомокомплекс Шевченко-Брэдо // Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова. – 2024. – Т. 19. – № 3. – С. 10-18.

44. Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г., Багаудин Т.З., Масленников М.А., Зайниддинов Ф.А. О роли экстракардиальной васкуляризации и интрамиокардиальных коллатералей у больных ИБС // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2024. – Т. 19. – № 2. – С. 94-100.

45. Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г., Байков В.Ю. Повторное коронарное шунтирование в сочетании с непрямой реваскуляризацией миокарда: методика ЮрЛеон на работающем сердце из левосторонней миниторакотомии // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2022. – Т. 17. – № 1. – С. 116-120.

46. Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г., Катков А.А., Байков В.Ю. Методика ЮрЛеон в сочетании с изолированным шунтированием передней межжелудочковой артерии из миниинвазивного доступа у пациента с диффузным атеросклерозом и коморбидной патологией // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2024. – Т. 19. – № 1. – С. 151-156.

47. Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г., Катков А.А., Зайниддинов Ф.А., Сидоров Р.В., Омаров А.И. Гибридный миниинвазивный хирургический принцип стимуляции экстракардиальной васкуляризации миокарда у больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла. // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2024. – Т. 19. – № 1. – С. 4-8.

48. Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г., Миминошвили Л.Г. Хирургическое лечение пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с методиками экстракардиальной васкуляризации миокарда // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2024. – Т. 19. - № 2. – С. 101-107.

49. Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г. Стимуляция ангиогенеза эндогенными факторами роста // Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова. – 2018. – Т. 13. – № 3. – С. 96-102.

50. Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г., Фомина В.С., Ким К.Ф. Исследование фактора роста эндотелия сосудов у пациентов с ИБС, которым выполняется операция коронарного шунтирования // Гены и клетки. – 2019. – Т. 13. – № 4: – С. 68-71.

51. Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г. Экстракардиальная реваскуляризация миокарда у пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла. –М.: Издательство «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И.Пирогова», 2022.

52. Шевченко Ю.Л., Виллер А.Г., Борщев Г.Г., Литвинов А.А. Роль экстра- и интракардиального коллатерального кровообращения у пациентов с хронической формой ИБС // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2018. – Т. 13. – № 4. – С. 10-17.

53. Шевченко Ю.Л., Виллер А.Г., Гороховатский Ю.И., Ермаков Д.Ю. Препаративное лечение миокарда в хирургии ишемической болезни сердца // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2018. – Т. 13. – № 4. – С. 110-118.

54. Шевченко Ю.Л., Гудымович В. Г., Тромбачев А.Э. Современный взгляд на лимфатическую систему сердца и влияние ее патологии на функцию миокарда // Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова. – 2024. – Т. 19. – № 3. – С. 105-111.

55. Шевченко Ю.Л. Закономерная связь между развитием иммобилизирующего интерстициального фиброза и изменением молекулярных и структурных основ перестройки сердца млекопитающих. Диплом на открытие № 536 от 23.08.2023. Научная экспертиза заявки на открытие № А-694 от 11.08.2023.

56. Шевченко Ю.Л. Иммобилизирующий интерстициальный фиброз сердца. Часть 1 // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2022. – Т. 17. – № 2. – С. 4-10.

57. Шевченко Ю.Л., Мусаев И.А., Борщев Г.Г., Сидоров Р.В. Стратегия минимально достаточной хирургической реваскуляризации при лечении пожилых пациентов с ИБС и сниженной фракцией выброса сердца // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2022. – Т. 17 – № 2. – С. 17-22.

58. Шевченко Ю.Л. Сердечно-сосудистая хирургия – показатель развития медицинской науки и здравоохранения в стране: основные тенденции развития // Корпоративное здоровье и промышленная медицина. – 2024. – Т. 1. – № 1. – С.8-19.

59. Шевченко Ю.Л., Симоненко В.Б., Борщев Г.Г. Экстракардиальная реваскуляризация миокарда при диффузном поражении коронарного русла как компонент комплексного лечения больных ИБС // Клиническая медицина. – 2018. – Т. 96. – № 11. – С. 10-18.

60. Шевченко Ю.Л., Степанова А.С., Гороховатский Ю.И., Вахромеева М.Н. О роли левосимендана в восстановлении функции гибернированного миокарда у больных ИБС со сниженной контрактильностью сердца при операциях АКШ // Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова. – 2024. – Т. 19. – № 3. – С. 19-26.

61. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Гудымович В.Г. Дисфункция эндотелия и эндокарда при сердечно-сосудистых заболеваниях. – М.: Издательство «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И.Пирогова», 2022.

62. Шевченко Ю.Л. Явление поочередного сокращения кардиомиоцитов и их ассоциаций. Новый взгляд на физиологию работы сердца. Имобилизирующий фиброз сердца. – М.: Издательство «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И.Пирогова», 2022.

63. Шепель Р.Н., Самородская И.В., Какорина Е.П., Драпкина О.М. Региональная динамика и вариабельность коэффициентов смертности от хронической ишемической болезни сердца в Российской Федерации и ее субъектов в 2014-2023гг. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. – Т. 24. – № 4. – С. 80-90.

64. Ширяев А.А., Акчурин Р.С., Васильев В.П., и др. Годовые результаты коронарного шунтирования у пациентов с диффузным поражением коронарных артерий // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2021. – Т. 14. – № 5. – С. 413-419.

65. Шляхто Е.В. Искусственный интеллект в реализации концепции персонализированной медицины // Вестник Российской академии наук. – 2025. – № 4. – С. 25-30.

66. Шляхто Е.В., Конради А.О., Курапеев Д.И. Информация как важнейший инструмент развития персонализированной медицины. Как научиться ей управлять на благо пациента. Наука о «больших данных» // Российский журнал персонализированной медицины. – 2022. – Т. 2. – № 6. – С. 6-15.

67. Шляхто Е.В., Конради А.О. Персонализированная медицина. История, современное состояние проблемы и перспективы внедрения // Российский журнал персонализированной медицины. – 2021. – Т. 1. – № 1. – С. 6-20.

68. Шляхто Е.В. Мультифокальный атеросклероз в реальной практике кардиолога: что знаем и где должны сконцентрировать усилия // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29. – № 4. – С. 7-9.

69. Шляхто Е.В. Научные основы персонализированной медицины: реалии и возможности // Вестник Российской академии наук. – 2022. – Т. 92. – № 12. – С. 1105-1118.

70. Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллевальде С.В., Яковлев А.Н., Соловьева А.Е., Алиева А.С., Авдоница Н.Г., Медведева Е.А., Федоренко А.А., Кулаков В.В., Карлина В.А., Ендубаева Г.В., Зайцев В.В., Соловьев А.Е. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 11. – С. 69-82.

71. Шнейдер Ю.А. Избранные страницы истории разработки прямой реваскуляризации миокарда методом маммарокоронарного анастомоза // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2018. – Т. 60. – № 6. – С. 460-467.

72. Шнейдер Ю.А., Исаев М.В., Антипов Г.Н., Аюбян Т.Л., Богук Р.Н., Созинова Е.С., Михеев А.А., Калашникова Ю.С. Анализ результатов

шунтографии после операций аортокоронарного шунтирования // Кардиология. – 2018. – Т. 58. – № 6. – С. 44-50.

73. Шнейдер Ю.А., Цой В.Г., Павлов А.А., Антипов Г.Н., Патлай И.И., Акобян Т.Л., Шиленко П.А. Гибридная реваскуляризация миокарда // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2019. – Т. 61. – № 1. – С. 38-44.

74. Шнейдер Ю.А., Цой В.Г., Фоменко М.С., Павлов А.А., Шиленко П.А., Димитрова И.И. Бимаммарное коронарное шунтирование у женщин: ретроспективный анализ // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2023. – Т. 29. – № 2. – С. 86-94.

75. Шумаков Д.В., Юсупов А.И., Зыбин Д.И., Попов М.А. Результаты бимаммарной реваскуляризации миокарда на работающем сердце у пациентов старше 65 лет // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2022. – Т. 15. – № 6. – С. 570-577.

76. Юркулиева Г.А., Курчатова О.И., Данилов Д.В., Донаканян С.А., Бокерия Л.А. Коронарное шунтирование у больной ишемической болезнью сердца с семейной гиперхолестеринемией // Клиническая физиология кровообращения. – 2024. – Т. 21. – № 2. – С. 148-155.

77. Яхонтов Д.А., Останина Ю.О., Дуничева О.В., Сурначева О.А. Оценка клинических фенотипов больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий // Атеросклероз. – 2022 – Т. 18. – № 3. – С. 222-229.

78. Abdel-Aty H., Zagrosek A., Schulz-Menger J., Taylor A.J., Messroghli D., Kumar A., Gross M., Dietz R., Friedrich M.G. Delayed enhancement and T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging differentiate acute from chronic myocardial infarction // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – No. 20. – P. 2411-2416.

79. Abifadel M., Boileau C. Genetic and molecular architecture of familial hypercholesterolemia // J Intern Med. – 2023. – Vol. 293. – No. 2. – P. 144-165.

80. Agarwal S.K., Kasula S., Almomani A., Hacıoglu Y., Ahmed Z., Uretsky B.F., Hakeem A. Clinical and angiographic predictors of persistently

ischemic fractional flow reserve after percutaneous revascularization // *Am Heart J.* – 2017. – Vol. 184. – P. 10-16.

81. Ak E., Ak K., Midi A., Kervancıoğlu-Demirci E., Arsan S., Çetinel Ş., Pişiriciler R. Histopathologic evaluation of saphenous vein grafts in patients with type II diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting // *Cardiovasc Pathol.* – 2021. – Vol. 52. – P. 107328.

82. Alfonso F., Pérez-Vizcayno M.J., Cuesta J., García Del Blanco B., García-Touchard A., López-Mínguez J.R., et al. 3-Year Clinical Follow-Up of the RIBS IV Clinical Trial: A Prospective Randomized Study of Drug-Eluting Balloons Versus Everolimus-Eluting Stents in Patients With In-Stent Restenosis in Coronary Arteries Previously Treated With Drug-Eluting Stents // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2018. – Vol. 11. – No. 10. – P. 981-991.

83. Antonopoulos A.S., Odutayo A., Oikonomou E.K., Trivella M., Petrou M., Collins G.S., Antoniadou C.; SAFINOUS-CABG (Saphenous Vein Graft Failure—An Outcomes Study in Coronary Artery Bypass Grafting) group. Development of a risk score for early saphenous vein graft failure: An individual patient data meta-analysis // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2020. – Vol. 160. – No. 1. – P. 116-127.

84. Aoki T., Fukumoto Y., Sugimura K., Oikawa M., Satoh K., Nakano M., Nakayama M., Shimokawa H. Prognostic impact of myocardial interstitial fibrosis in non-ischemic heart failure. Comparison between preserved and reduced ejection fraction heart failure // *Circ J.* – 2011. – Vol. 75. – No. 11. – P. 2605-2613.

85. Ariza M.J., Sánchez-Chaparro M.A., Barón F.J., Hornos A.M., Calvo-Bonacho E., Rioja J., Valdivielso P., Gelpi J.A., González-Santos P. Additive effects of LPL, APOA5 and APOE variant combinations on triglyceride levels and hypertriglyceridemia: results of the ICARIA genetic sub-study // *BMC Med Genet.* – 2010. – Vol. 11. – P. 66.

86. Arjomandi Rad A., Tserioti E., Magouliotis D.E., Vardanyan R., Samiotis I.V., Skoularigis J., Ariff B., Xanthopoulos A., Triposkiadis F., Casula R., Athanasiou T. Assessment of Myocardial Viability in Ischemic

Cardiomyopathy With Reduced Left Ventricular Function Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting // Clin Cardiol. – 2024. – Vol. 47. – No. 7. – P. e24307.

87. Balakrishnan S., B S.K. Correlation of serum vascular endothelial growth factor and cardiovascular risk factors on collateral formation in patients with acute coronary artery syndrome // Clin Anat. – 2022. – Vol. 35. – No. 5. – P. 673-678.

88. Bar A., Targosz-Korecka M., Suraj J., Proniewski B., Jaształ A., Marczyk B., Sternak M., Przybyło M., Kurpińska A., Walczak M., Kostogrys R.B., Szymonski M., Chlopicki S. Degradation of Glycocalyx and Multiple Manifestations of Endothelial Dysfunction Coincide in the Early Phase of Endothelial Dysfunction Before Atherosclerotic Plaque Development in Apolipoprotein E/Low-Density Lipoprotein Receptor-Deficient Mice // J Am Heart Assoc. – 2019. – Vol. 8. – No. 6. – P. e011171.

89. Baranauskas A., Peace A., Kibarskis A., Shannon J., Abraitis V., Bajoras V., Bilkis V., Aidietis A., Laucevicius A., Davidavicius G. FFR result post PCI is suboptimal in long diffuse coronary artery disease // EuroIntervention. – 2016. – Vol. 12. – No. 12. – P.1473-1480.

90. Bayeva M., Sawicki K.T., Butler J., Gheorghiade M., Ardehali H. Molecular and cellular basis of viable dysfunctional myocardium // Circ Heart Fail. – 2014. – Vol. 7. – No. 4. – P. 680-691.

91. Bello D., Fieno D.S., Kim R.J., Pereles F.S., Passman R., Song G., Kadish A.H., Goldberger J.J. Infarct morphology identifies patients with substrate for sustained ventricular tachycardia // J Am Coll Cardiol. – 2005. – Vol. 45. – No. 7. – P. 1104-1108.

92. Berry C., van 't Veer M., Witt N., Kala P., Bocek O., Pyxaras S.A., et al. VERIFY (VERification of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve for the Assessment of Coronary Artery Stenosis Severity in EverydaY Practice): a multicenter study in consecutive patients // J Am Coll Cardiol. – 2013. – Vol. 61. – No. 13. – P. 1421-1427.

93. Beton O., Arslan S., Acar B., Ozbilum Nю, Berkan Oю. Association between MMP-3 and MMP-9 polymorphisms and coronary artery disease // Biomed Rep. – 2016. – Vol. 5. – No. 6. – P. 709-714.

94. Bian W., Jing X., Yang Z., Shi Z., Chen R., Xu A., Wang N., Jiang J., Yang C., Zhang D., Li L., Wang H., Wang J., Sun Y., Zhang C. Downregulation of LncRNA NORAD promotes Ox-LDL-induced vascular endothelial cell injury and atherosclerosis // Aging (Albany NY). – 2020. – Vol. 12. – No. 7. – P. 6385-6400.

95. Binkley P.F., Auseon A., Cooke G. A polymorphism of the gene encoding AMPD1: clinical impact and proposed mechanisms in congestive heart failure // Congest Heart Fail. – 2004. – Vol. 10. – No. 6. – P. 274-278.

96. Biscaglia S., Tebaldi M., Brugaletta S., Cerrato E., Erriquez A., Passarini G., Ielasi A., Spitaleri G., Di Girolamo D., Mezzapelle G., Geraci S., Manfrini M., Pavasini R., Barbato E., Campo G. Prognostic Value of QFR Measured Immediately After Successful Stent Implantation: The International Multicenter Prospective HAWKEYE Study // JACC Cardiovasc Interv. – 2019. – Vol. 12. – No. 20. – P. 2079-2088.

97. Biscaglia S., Uretsky B., Barbato E., Collet C., Onuma Y., Jeremias A., Tebaldi M., Hakeem A., Kogame N., Sonck J., Escaned J., Serruys P.W., Stone G.W., Campo G. Invasive Coronary Physiology After Stent Implantation: Another Step Toward Precision Medicine // JACC Cardiovasc Interv. – 2021. – Vol. 14. – No. 3. – P. 237-246.

98. Bolognese L., Reccia M.R. Vitalità miocardica: quando cercarla, in che modo e quale valore prognostico ai fini della rivascolarizzazione [Myocardial viability: when and how to look for it, its prognostic impact and interaction with benefits of revascularization] // G Ital Cardiol (Rome). – 2024. – Vol. 25. – No. 7. – P. 475-482.

99. Bonanad C., Fernández-Olmo R., García-Blas S., Alarcon J.A., Díez-Villanueva P., Mansilla C.R., García-Pardo H., Toledo P., Ayesta A., Pereira E., Carol A., Castro-Conde A., de Pablo-Zarzoso C., Martínez-Sellés M., Arrarte V.,

Campuzano R., Ariza-Solé A. Cardiovascular prevention in elderly patients // *J Geriatr Cardiol.* – 2022. – Vol. 19. – No. 5. – P. 377-392.

100. Bräuninger H., Krüger S., Bacmeister L., Nyström A., Eyerich K., Westermann D., Lindner D. Matrix metalloproteinases in coronary artery disease and myocardial infarction // *Basic Res Cardiol.* – 2023. – Vol. 118. – No. 1. – P. 18.

101. Braunwald E., Kloner R.A. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction // *Circulation.* – 1982. – Vol. 66. – No. 6. – P. 1146-1149.

102. Braunwald E., Rutherford J.D. Reversible ischemic left ventricular dysfunction: evidence for the «hibernating myocardium» // *J Am Coll Cardiol.* – 1986. – Vol. 8. – No. 6. – P. 1467-70.

103. Breathett K., Allen L.A., Udelson J., Davis G., Bristow M. Changes in Left Ventricular Ejection Fraction Predict Survival and Hospitalization in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction // *Circ Heart Fail.* – 2016. – Vol. 9. – No. 10. – P. e002962.

104. Briones E., Lacalle J.R., Marin-Leon I., et al. Transmyocardial laser revascularization versus medical therapy for refractory angina // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – Vol. 2. P. CD003712.

105. Brown J.C., Gerhardt T.E., Kwon E. Risk Factors for Coronary Artery Disease. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.

106. Brown R.A., Shantsila E., Varma C., Lip G.Y. Epidemiology and pathogenesis of diffuse obstructive coronary artery disease: the role of arterial stiffness, shear stress, monocyte subsets and circulating microparticles // *Ann Med.* – 2016. – Vol. 48. – No. 6. – P. 444-455.

107. Brynjarsdottir H.B., Johnsen A., Heimisdottir A.A., Heidarsdottir S.R., Jeppsson A., Sigurdsson M.I., Gudbjartsson T. Long-term outcome of surgical revascularization in patients with reduced left ventricular ejection fraction-

a population-based cohort study // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2022. – Vol. 35. – No. 3. – P. ivac095.

108. Caggiano L.R, Holmes J.W., Witzenburg C.M. Individual variability in animal-specific hemodynamic compensation following myocardial infarction // *J Mol Cell Cardiol.* – 2022. – Vol. 163. – P. 156-166.

109. Canty J.M. Jr., Suzuki G., Banas M.D., Verheyen F., Borgers M., Fallavollita J.A. Hibernating myocardium: chronically adapted to ischemia but vulnerable to sudden death // *Circ Res.* – 2004. – Vol. 94. – No. 8. – P. 1142-1149.

110. CARDIoGRAMplusC4D Consortium; Deloukas P., Kanoni S., Willenborg C., Farrall M., et al. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease // *Nat Genet.* – 2013. – Vol. 45. – No. 1. – P. 25-33.

111. Chapman M.J., Orsoni A., Robillard P., Therond P., Giral P. Duality of statin action on lipoprotein subpopulations in the mixed dyslipidemia of metabolic syndrome: Quantity vs quality over time and implication of CETP // *J Clin Lipidol.* – 2018. – Vol. 12. – No. 3. – P. 784-800.

112. Chapman M.J., Orsoni A., Tan R., Mellett N.A., Nguyen A., Robillard P., Giral P., Thérond P., Meikle P.J. LDL subclass lipidomics in atherogenic dyslipidemia: effect of statin therapy on bioactive lipids and dense LDL // *J Lipid Res.* – 2020. – Vol. 61. – No. 6. – P. 911-932.

113. Chen Y., Ge Y., Chao T., Huan N., Liu W., Chu G., Wang C. Refractory angina pectoris: a 20-year (2003-2022) bibliometric analysis // *Front Cardiovasc Med.* – 2023. – Vol. 10. – P.1228201.

114. Cheuk N., Worth L.J., Tatoulis J., Skillington P., Kyi M., Furlanos S. The relationship between diabetes and surgical site infection following coronary artery bypass graft surgery in current-era models of care // *J Hosp Infect.* – 2021. – Vol. 116. – P. 47-52.

115. Collet C., Sonck J., Vandeloo B., Mizukami T., Roosens B., Lochy S., Argacha J.F., Schoors D., Colaiori I., Di Gioia G., Kodeboina M., Suzuki H., Van 't Veer M., Bartunek J., Barbato E., Cosyns B., De Bruyne B. Measurement of

Hyperemic Pullback Pressure Gradients to Characterize Patterns of Coronary Atherosclerosis // J Am Coll Cardiol. – 2019. – Vol. 74. – No. 14. – P. 1772-1784.

116. Cook C.M., Jeremias A., Petraco R., Sen S., Nijjer S., Shun-Shin M.J., Ahmad Y., de Waard G., van de Hoef T., Echavarria-Pinto M., van Lavieren M., Al Lamee R., Kikuta Y., Shiono Y., Buch A., Meuwissen M., Danad I., Knaapen P., Maehara A., Koo B.K., Mintz G.S., Escaned J., Stone G.W., Francis D.P., Mayet J., Piek J.J., van Royen N., Davies J.E.. Fractional Flow Reserve/Instantaneous Wave-Free Ratio Discordance in Angiographically Intermediate Coronary Stenoses: An Analysis Using Doppler-Derived Coronary Flow Measurements // JACC Cardiovasc Interv. – 2017. – Vol. 10. – No. 24. – P. 2514-2524.

117. Crystal G.J., Klein L.W. Fractional flow reserve: physiological basis, advantages and limitations, and potential gender differences // Curr Cardiol Rev. – 2015. – Vol. 11. – No. 3. – P. 209-219.

118. D'Alessio A., Akoumianakis I., Kelion A., Terentes-Printzios D., Lucking A., Thomas S., Verdichizzo D., Keiralla A., Antoniadis C., Krasopoulos G. Graft flow assessment and early coronary artery bypass graft failure: a computed tomography analysis // Interact Cardiovasc Thorac Surg. – 2022. – Vol. 34. – No. 6. – P. 974-981.

119. Dangas G.D., Claessen B.E., Caixeta A., Sanidas E.A., Mintz G.S., Mehran R. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era // J Am Coll Cardiol. – 2010. – Vol. 56. – No. 23. – P. 1897-1907.

120. De Bruyne B., Hersbach F., Pijls N.H., Bartunek J., Bech J.W., Heyndrickx G.R., Gould K.L., Wijns W. Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but «Normal» coronary angiography. Circulation. – 2001. – Vol. 104. – No. 20. – P. 2401-2406.

121. Devesa L., Choi J., Yang F. Therapeutic angiogenesis for treating cardiovascular diseases // Theranostics. – 2012. – Vol. 2. – No. 8. – P. 801-814.

122. DeVore A.D., Velazquez E.J. Rethinking Revascularization in Left Ventricular Systolic Dysfunction // *Circ Heart Fail.* – 2017. – Vol. 10. – No. 1. – P. e003770.

123. Di Bella G., Aquaro G.D., Bogaert J., Piaggi P., Micari A., Pizzino F., Camastra G., Carerj S., Campisi M., Bracco A., Carerj M.L., Emdin M., Khandheria B.K., Pingitore A. Non-transmural myocardial infarction associated with regional contractile function is an independent predictor of positive outcome: an integrated approach to myocardial viability // *J Cardiovasc Magn Reson.* – 2021. – Vol. 23. – No. 1. – P. 121.

124. Di Gioia G., Scarsini R., Strisciuglio T., De Biase C., Zivelonghi C., Franco D., De Bruyne B., Ribichini F., Barbato E. Correlation between Angiographic and Physiologic Evaluation of Coronary Artery Narrowings in Patients With Aortic Valve Stenosis // *Am J Cardiol.* – 2017. – Vol. 120. – No. 1. – P.106-110.

125. Díez-Villanueva P., Arizá-Solé A., Vidán M.T., Bonanad C., Formiga F., Sanchis J., Martín-Sánchez F.J., Ruiz Ros V., Sanmartín Fernández M., Bueno H., Martínez-Sellés M. Recommendations of the Geriatric Cardiology Section of the Spanish Society of Cardiology for the Assessment of Frailty in Elderly Patients With Heart Disease // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* – 2019. – Vol. 72. – No. 1. – P. 63-71.

126. Ding Q., Spatz E.S., Lipska K.J., Lin H., Spertus J.A., Dreyer R.P., Whittemore R., Funk M., Bueno H., Krumholz H.M. Newly diagnosed diabetes and outcomes after acute myocardial infarction in young adults // *Heart.* – 2021. – Vol. 107. – No. 8. – P. 657-666.

127. Doenst T., Wijeyesundera D., Karkouti K., Zechner C., Maganti M., Rao V., Borger M.A. Hyperglycemia during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for mortality in patients undergoing cardiac surgery // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2005. – Vol. 130. – No. 4. – P. 1144.

128. Dong T., Tashtish N., Walker J., Neeland I., Nasir K., Rajagopalan S., Al-Kindi S. Coronary Artery Calcium Scoring for Risk Assessment in Patients With Severe Hypercholesterolemia // *Am J Cardiol.* – 2023. – Vol. 190. – P. 48-53.
129. Dourado L.O.C., Bittencourt M.S., Pereira A.C., Poppi N.T., Dallan L.A.O., Krieger J.E., Cesar L.A.M., Gowdak L.H.W. Coronary Artery Bypass Surgery in Diffuse Advanced Coronary Artery Disease: 1-Year Clinical and Angiographic Results // *Thorac Cardiovasc Surg.* – 2018. – Vol. 66. – No.6. – P. 477-482.
130. Dourado L.O.C., Pereira A.C., Poppi N.T., Cavalcante R., Gaiotto F., Dallan L.A.O., Bittencourt M.S., Cesar L.A.M., Gowdak L.H.W. The Role of the Heart Team in Patients with Diffuse Coronary Artery Disease Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting // *Thorac Cardiovasc Surg.* – 2021. – Vol. 69. – No. 7. – P. 584-591.
131. Downey M.C., Hooks M., Gravely A., Naksuk N., Buelt-Gebhardt M., Carlson S., Tholakanahalli V., Adabag S. Perioperative changes in left ventricular systolic function following surgical revascularization // *PLoS One.* – 2022. – Vol. 17. – No. 11. – P. e0277454.
132. Drenos F., Talmud P.J., Casas J.P., Smeeth L., Palmen J., Humphries S.E., Hingorani A.D. Integrated associations of genotypes with multiple blood biomarkers linked to coronary heart disease risk // *Hum Mol Genet.* – 2009. – Vol. 18. – No. 12. – P. 2305-2316.
133. Duggan J.P., Peters A.S., Trachiotis G.D., Antevil J.L. Epidemiology of Coronary Artery Disease // *Surg Clin North Am.* – 2022. – Vol. 102. – No. 3. – P. 499-516.
134. Duncan M.S., Freiberg M.S., Greevy R.A.Jr., Kundu S., Vasan R.S., Tindle H.A. Association of Smoking Cessation With Subsequent Risk of Cardiovascular Disease // *JAMA.* – 2019. – Vol. 322. – No. 7. – P. 642-650.
135. Echavarria-Pinto M., Escaned J., Macías E., Medina M., Gonzalo N., Petraco R., Sen S., Jimenez-Quevedo P., Hernandez R., Mila R., Ibañez B., Nuñez-Gil I.J., Fernández C., Alfonso F., Bañuelos C., García E., Davies J., Fernández-

Ortiz A., Macaya C. Disturbed coronary hemodynamics in vessels with intermediate stenoses evaluated with fractional flow reserve: a combined analysis of epicardial and microcirculatory involvement in ischemic heart disease // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128. – No. 24. – P. 2557-2566.

136. Elgendy I.Y., Mahmoud A.N., Elgendy A.Y., Bavry A.A. Outcomes With Intravascular Ultrasound-Guided Stent Implantation: A Meta-Analysis of Randomized Trials in the Era of Drug-Eluting Stents // *Circ Cardiovasc Interv.* – 2016. – Vol. 9. – No. 4. – P. e003700.

137. Faccini A., Agricola E., Oppizzi M., Margonato A., Galderisi M., Sabbadini M.G., Franchini S., Camici P.G. Coronary microvascular dysfunction in asymptomatic patients affected by systemic sclerosis - limited vs. diffuse form // *Circ J.* – 2015. – Vol. 79. – No. 4. – P. 825-829.

138. Farooq O., Jan A., Awan N.I., Ghani U. Diffuse Coronary Artery Disease - A Challenge To Revascularize And The Role Of Coronary Endarterectomy // *J Ayub Med Coll Abbottabad*. – 2022. – Vol. 34. – No. 3. – P. S720-S722.

139. Feinstein A.R. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease // *J Chronic Dis.* – 1970. – Vol. 23. – No. 7. – P. 455-468.

140. Feng A.F., Liu Z.H., Zhou S.L., Zhao S.Y., Zhu Y.X., Wang H.X. Effects of AMPD1 gene C34T polymorphism on cardiac index, blood pressure and prognosis in patients with cardiovascular diseases: a meta-analysis // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2017. – Vol. 17. – No. 1. – P. 174.

141. Fischer M., Broeckel U., Holmer S., Baessler A., Hengstenberg C., Mayer B., Erdmann J., Klein G., Riegger G., Jacob H.J., Schunkert H. Distinct heritable patterns of angiographic coronary artery disease in families with myocardial infarction // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – No. 7. – P.855-862.

142. Frangogiannis N.G. Cardiac fibrosis // *Cardiovasc Res.* – 2021. – Vol. 117. – No. 6. – P. 1450-1488.

143. Fujii K., Mintz G.S., Kobayashi Y., Carlier S.G., Takebayashi H., Jacoboff D., Yasuda T., Moussa I., Dangas G., Mehran R., Lansky A.J., Reyes A.,

Kreps E., Collins M., Stone G.W., Leon M.B., Moses J.W. Vascular remodeling and plaque composition between focal and diffuse coronary lesions assessed by intravascular ultrasound // *Am J Cardiol.* – 2004. – Vol. 94. – No. 8. – P. 1067-1070.

144. Garcia M.J., Kwong R.Y., Scherrer-Crosbie M., Taub C.C., Blankstein R., Lima J., Bonow R.O., Eshtehardi P., Bois J.P.; American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology and Intervention and Council on Clinical Cardiology. State of the Art: Imaging for Myocardial Viability: A Scientific Statement From the American Heart Association // *Circ Cardiovasc Imaging.* – 2020. – Vol. 13. – No. 7. – P. e000053.

145. Gaur A., Carr F., Warriner D. Cardiogeriatrics: the current state of the art // *Heart.* – 2024. – Vol. 110. – No. 14. – P. 933-939.

146. Glovaci D., Fan W., Wong N.D. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease // *Curr Cardiol Rep.* – 2019. – Vol. 21. – No. 4. – P. 21.

147. Godoy L.C., Ko D.T., Rao V., Farkouh M.E. The role of coronary artery bypass surgery versus percutaneous intervention in patients with diabetes and coronary artery disease // *Prog Cardiovasc Dis.* – 2019. – Vol. 62. – No. 4. – P. 358-363.

148. Goncharova I.A., Nazarenko M.S., Babushkina N.P., Markov A.V., Pecherina T.B., Kashtalap V.V., Tarasenko N.V., Ponasenko A.V., Barbarash O.L., Puzyrev V.P. Genetic Predisposition to Early Myocardial Infarction // *Mol Biol (Mosk).* – 2020. – Vol. 54. – No. 2. – P. 224-232.

149. Graham M.M., Ghali W.A., Faris P.D., Galbraith P.D., Norris C.M., Knudtson M.L.; Alberta Provincial Project for Outcomes Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. Survival after coronary revascularization in the elderly // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – No. 20. – P. 2378-2384.

150. Guo L., Wang J., Ding H., Meng S., Zhang X., Lv H., Zhong L., Wu J., Xu J., Zhou X., Huang R. Long-term outcomes of medical therapy versus

successful recanalisation for coronary chronic total occlusions in patients with and without type 2 diabetes mellitus // *Cardiovasc Diabetol.* – 2020. – Vol. 19. – No. 1. – P. 100.

151. Hadi H.A., Carr C.S., Al Suwaidi J. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome // *Vasc Health Risk Manag.* – 2005. – Vol. 1. – No.3. – P. 183-198.

152. Hahad O., Kuntic M., Kuntic I., Daiber A., Münzel T. Tobacco smoking and vascular biology and function: evidence from human studies // *Pflugers Arch.* – 2023. – Vol. 475. – No. 7. – P. 797-805.

153. Hanada K., Sasaki S., Seno M., Kimura Y., Ichikawa H., Nishizaki F., Yokoyama H., Yokota T., Okumura K., Tomita H. Reduced Left Ventricular Ejection Fraction Is a Risk for Sudden Cardiac Death in the Early Period After Hospital Discharge in Patients With Acute Myocardial Infarction // *Circ J.* – 2022. – Vol. 86. – No. 10. – P. 1490-1498.

154. Hang L., Peng Y., Xiang R, Li X., Li Z. Ox-LDL Causes Endothelial Cell Injury Through ASK1/NLRP3-Mediated Inflammasome Activation via Endoplasmic Reticulum Stress // *Drug Des Devel Ther.* – 2020. – Vol. 14. – P. 731-744.

155. Hardiman S.C., Villan Villan Y.F., Conway J.M., Sheehan K.J., Sobolev B. Factors affecting mortality after coronary bypass surgery: a scoping review // *J Cardiothorac Surg.* – 2022. – Vol. 17. – No. 1. – P. 45.

156. Hartiala J.A., Hilser J.R., Biswas S., Lusi A.J., Allayee H. Gene-Environment Interactions for Cardiovascular Disease // *Curr Atheroscler Rep.* – 2021. – Vol. 23. – No. 12. – P. 75.

157. Heo W., Min H.K., Kang D.K., et al. Long Segmental Reconstruction of Diffusely Diseased Left Anterior Descending Coronary Artery Using Left Internal Thoracic Artery with Extensive Endarterectomy // *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2015. – Vol. 48. – No. 4. – P. 285-288.

158. Herrera-Luis E., Benke K., Volk H., Ladd-Acosta C., Wojcik G.L. Gene-environment interactions in human health // *Nat Rev Genet.* – 2024. – Vol. 25. – No. 11. – P. 768-784.
159. Heusch G. Myocardial stunning and hibernation revisited // *Nat Rev Cardiol.* – 2021. – Vol. 18. – No. 7. – P. 522-536.
160. Heyndrickx G.R., Baig H., Nellens P., Leusen I., Fishbein M.C., Vatner S.F. Depression of regional blood flow and wall thickening after brief coronary occlusions // *Am J Physiol.* – 1978. – Vol. 234. – No. 6. – P. H653-9.
161. Heyndrickx G.R., Millard R.W., McRitchie R.J., Maroko P.R., Vatner S.F. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs // *J Clin Invest.* – 1975. – Vol. 56. – No. 4. – P. 978-985.
162. Hong S.J., Mintz G.S., Ahn C.M., Kim J.S., Kim B.K., Ko Y.G., Kang T.S., Kang W.C., Kim Y.H., Hur S.H., Hong B.K., Choi D., Kwon H., Jang Y., Hong M.K., IVUS-XPL Investigators. Effect of Intravascular Ultrasound-Guided Drug-Eluting Stent Implantation: 5-Year Follow-Up of the IVUS-XPL Randomized Trial // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2020. – Vol. 13. – No. 1. – P. 62-71.
163. Huang Y., Hui Q., Gwinn M., Hu Y.J., Quyyumi A.A., Vaccarino V., Sun Y.V. Interaction between genetics and smoking in determining risk of coronary artery diseases // *Genet Epidemiol.* – 2022. – Vol. 46. – No. 3-4. – P. 199-212.
164. Huang Y., Hui Q., Gwinn M., Hu Y.J., Quyyumi A.A., Vaccarino V., Sun Y.V. Sexual Differences in Genetic Predisposition of Coronary Artery Disease // *Circ Genom Precis Med.* – 2021. – Vol. 14. – No. 1. – P. e003147.
165. Hweidi I.M., Zytoon A.M., Hayajneh A.A., Al Obeisat S.M., Hweidi A.I. The effect of intraoperative glycemic control on surgical site infections among diabetic patients undergoing coronary artery bypass graft (CABG) surgery // *Heliyon.* – 2021. – Vol. 7. – No. 12. – P. e08529.

166. Ilina L.N., Afanasieva O.I., Shiryayev A.A., Vlasova E.E., Kurbanov S.K., Afanasieva M.I., Ezhov M.V., Vasiliev V.P., Galyautdinov D.M., Pokrovsky S.N., Akchurin R.S. Hyperlipoproteinemia(a) and Severe Coronary Artery Lesion Types // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10. – No. 11. – P. 2848.

167. Isselbacher E.M., Preventza O., Hamilton Black J. 3rd, Augoustides J.G., Beck A.W., Bolen M.A., et al. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines // *Circulation*. – 2022. – Vol. 146. – No.24. – P. e334-e482.

168. Ito B.R. Gradual onset of myocardial ischemia results in reduced myocardial infarction. Association with reduced contractile function and metabolic downregulation // *Circulation*. – 1995. – Vol. 91. – No 7. – P. 2058-2070.

169. Iwanski J., Knapp S.M., Avery R., et al. Clinical outcomes meta-analysis: measuring subendocardial perfusion and efficacy of transmyocardial laser revascularization with nuclear imaging // *J Cardiothorac Surg*. – 2017. – Vol. 12. – No. 1. – P. 37.

170. Iwasaki K., Matsumoto T. Coronary pressure measurement identifies patients with diffuse coronary artery disease who benefit from coronary revascularization // *Coron Artery Dis*. – 2011. – Vol. 22. – No. 1. – P. 81-86.

171. Janiec M., Dimberg A., Lindblom R.P.F. Symptomatic late saphenous vein graft failure in coronary artery bypass surgery // *Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg*. – 2023. – Vol. 36. – No. 4. – P. ivad052.

172. Jeremias A., Davies J.E., Maehara A., Matsumura M., Schneider J., Tang K., Talwar S., Marques K., Shammass N.W., Gruberg L., Seto A., Samady H., Sharp A., Ali Z.A., Mintz G., Patel M., Stone G.W. Blinded Physiological Assessment of Residual Ischemia After Successful Angiographic Percutaneous Coronary Intervention: The DEFINE PCI Study // *JACC Cardiovasc Interv*. – 2019. – Vol. 12. – No. 20. – P. 1991-2001.

173. Kadric N., Osmanovic E., Avdic S., Jahic M., Rajkovic S., Salihovic E. Myocardial Surgical Revascularization in Patients with Reduced Left

Ventricular Ejection Fraction // Med Arch. – 2022. – Vol. 76. – No. 6. – P. 426-429.

174. Kan J., Ge Z., Zhang J.J., Liu Z.Z., Tian N.L., Ye F., et al. Incidence and Clinical Outcomes of Stent Fractures on the Basis of 6,555 Patients and 16,482 Drug-Eluting Stents From 4 Centers. // JACC Cardiovasc Interv. – 2016. – Vol. 9. – No. 11. – P. 1115-1123.

175. Kang S.J., Ahn J.M., Song H., Kim W.J., Lee J.Y., Park D.W., et al. Comprehensive intravascular ultrasound assessment of stent area and its impact on restenosis and adverse cardiac events in 403 patients with unprotected left main disease // Circ Cardiovasc Interv. – 2011. – Vol. 4. – No. 6. – P. 562-569.

176. Kang S.J., Cho Y.R., Park G.M., Ahn J.M., Kim W.J., Lee J.Y., et al. Intravascular ultrasound predictors for edge restenosis after newer generation drug-eluting stent implantation // Am J Cardiol. – 2013. – Vol. 111. – No. 10. – P. 1408-1414.

177. Kasner M., Westermann D., Lopez B., Gaub R., Escher F., Kühl U., Schultheiss H.P., Tschöpe C. Diastolic tissue Doppler indexes correlate with the degree of collagen expression and cross-linking in heart failure and normal ejection fraction // J Am Coll Cardiol. – 2011. – Vol. 57. – No. 8. – P. 977-985.

178. Katikireddy C.K., Samim A. Myocardial viability assessment and utility in contemporary management of ischemic cardiomyopathy // Clin Cardiol. – 2022. – Vol. 45. – No. 2. – P. 152-161.

179. Katta N., Loethen T., Lavie C.J., Alpert M.A. Obesity and Coronary Heart Disease: Epidemiology, Pathology, and Coronary Artery Imaging // Curr Probl Cardiol. – 2021. – Vol. 46. – No. 3. – P. 100655.

180. Khalil Y.A., Rabès J.P., Boileau C., Varret M. APOE gene variants in primary dyslipidemia // Atherosclerosis. – 2021. – Vol. 328. – P. 11-22.

181. Kim H.H., Kim J.H., Lee S.H., Yoo K.J., Youn Y.N. Transit-Time Flow Measurement and Outcomes in Coronary Artery Bypass Graft Patients // Semin Thorac Cardiovasc Surg. – 2023. – Vol. 35. – No. 2. – P. 217-227.

182. Kim J.Y., Park Y.J., Park K.M., On Y.K., Kim J.S., Park S.J., Lee Y.T. Non-Invasive Risk Assessment and Prediction of Mortality in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery // *J Cardiovasc Dev Dis.* – 2023. – Vol. 10. – No. 9. – P. 365.
183. Kim S.J., Peppas A., Hong S.K., Yang G., Huang Y., Diaz G., Sadoshima J., Vatner D.E., Vatner S.F. Persistent stunning induces myocardial hibernation and protection: flow/function and metabolic mechanisms // *Circ Res.* – 2003. – Vol. 92. – No. 11. – P. 1233-1239.
184. Kinoshita T., Asai T., Suzuki T. Preoperative SYNTAX score and graft patency after off-pump coronary bypass surgery // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2013. – Vol. 44. – No. 1. – P. e25-31.
185. Kipshidze N., Serruys P.W. *Handbook of Cardiovascular Cell Transplantation* – London: Taylor & Francis, 2003.
186. Kirali K., Özen Y. *Surgical Treatment in Diffuse Coronary Artery Disease* [Internet]. *Coronary Artery Disease – Assessment, Surgery, Prevention.* InTech; 2015.
187. Klein L.W., Anderson H.V., Cigarroa J. Integrating shared decision-making in coronary revascularization with quality assurance programs // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2022. – Vol. 100. – No. 1. – P. 1-4.
188. Knight C., Fox K. The vicious circle of ischemic left ventricular dysfunction // *Am J Cardiol.* – 1995. – Vol. 75. – No. 13. – P. 10E-15E.
189. Koch W., de Waha A., Hoppmann P., Schömig A., Kastrati A. Haplotypes and 5A/6A polymorphism of the matrix metalloproteinase-3 gene in coronary disease: case-control study and a meta-analysis // *Atherosclerosis.* – 2010. – Vol. 208. – No. 1. – P.171-176.
190. Koene R.J., Kealhofer J.V., Adabag S., Vakil K., Florea V.G. Effect of coronary artery bypass graft surgery on left ventricular systolic function // *J Thorac Dis.* – 2017. – Vol. 9. – No. 2. – P. 262-270.
191. Kogame N., Takahashi K., Tomaniak M., Chichareon P., Modolo R., Chang C.C., Komiyama H., Katagiri Y., Asano T., Stables R., Fath-Ordoubadi F.,

Walsh S., Sabaté M., Davies J.E., Piek J.J., van Geuns R.J., Reiber J.H.C., Banning A.P., Escaned J., Farooq V., Serruys P.W., Onuma Y. Clinical Implication of Quantitative Flow Ratio After Percutaneous Coronary Intervention for 3-Vessel Disease // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2019. – Vol. 12. – No. 20. – P. 2064-2075.

192. Kogan A., Ram E., Levin S., Fisman E.Z., Tenenbaum A., Raanani E., Sternik L. Impact of type 2 diabetes mellitus on short- and long-term mortality after coronary artery bypass surgery // *Cardiovasc Diabetol.* – 2018. – Vol. 17. – No. 1. – P. 151.

193. Krohn J.B., Nguyen Y.N., Akhavanpoor M., Erbel C., Domschke G., Linden F., Kleber M.E., Delgado G., März W., Katus H.A., Gleissner C.A. Identification of Specific Coronary Artery Disease Phenotypes Implicating Differential Pathophysiologies // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2022. – Vol. 9. – P. 778206.

194. Kumar S., McDaniel M., Samady H., Forouzandeh F. Contemporary Revascularization Dilemmas in Older Adults // *J Am Heart Assoc.* – 2020. – Vol. 9. – No. 3. – P. e014477.

195. La Sala L., Prattichizzo F., Ceriello A. The link between diabetes and atherosclerosis // *Eur J Prev Cardiol.* – 2019. – Vol. 26. – No. 2. – P. 15-24.

196. Laky D., Parascan L. Hibernating myocardium, morphological studies on intraoperative myocardial biopsies and on chronic ischemia experimental model // *Rom J Morphol Embryol.* – 2007. – Vol. 48. – No. 4. – P. 407-413.

197. Lee J.H., Jung H.W., Kim J.S., Hong S.J., Ahn C.M., Kim B.K., et al. Different Neointimal Pattern in Early vs. Late In-Stent Restenosis and Clinical Outcomes After Drug-Coated Balloon Angioplasty - An Optical Coherence Tomography Study // *Circ J.* – 2018. – Vol. 82. – No. 11. – P. 2745-2752.

198. Legrand V.M., Serruys P.W., Unger F., van Hout B.A., Vrolix M.C., Fransen G.M., Nielsen T.T., Paulsen P.K., Gomes R.S., de Queiroz e Melo J.M., Neves J.P., Lindeboom W., Backx B.; Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) Investigators. Three-year outcome after coronary stenting versus bypass

surgery for the treatment of multivessel disease // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – No. 9. – P. 1114-1120.

199. Lenzen M., Scholte op Reimer W., Norekvål T.M., De Geest S., Fridlund B., Heikkilä J., Jaarsma T., Mårtensson J., Moons P., Smith K., Stewart S., Strömberg A., Thompson D.R., Wijns W. Pharmacological treatment and perceived health status during 1-year follow up in patients diagnosed with coronary artery disease, but ineligible for revascularization. Results from the Euro Heart Survey on Coronary Revascularization // *Eur J Cardiovasc Nurs*. – 2006. – Vol. 5. – No. 2. – P. 115-121.

200. Levin M.G., Klarin D., Assimes T.L., Freiberg M.S., Ingelsson E., Lynch J., Natarajan P., O'Donnell C., Rader D.J., Tsao P.S., Chang K.M., Voight B.F., Damrauer S.M.; VA Million Veteran Program. Genetics of Smoking and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: A Mendelian Randomization Study // *JAMA Netw Open*. – 2021. – Vol. 4. – No. 1. – P. e2034461.

201. Li D., Guo P., Chen L., Wu Y., Wang G., Xiao C. Outcomes of Surgical Patch Angioplasty of The Coronary Artery for Diffuse Coronary Artery Disease // *Braz J Cardiovasc Surg*. – 2020. – Vol. 35. – No. 5. – P. 706-712.

202. Liang B., He X., Gu N. Reassessing Revascularization Strategies in Coronary Artery Disease and Type 2 Diabetes Mellitus // *Front Cardiovasc Med*. – 2021. – Vol. 8. – P. 738620.

203. López B., Querejeta R., González A., Larman M., Díez J. Collagen cross-linking but not collagen amount associates with elevated filling pressures in hypertensive patients with stage C heart failure: potential role of lysyl oxidase // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 60. – No. 3. – P. 677-83.

204. Lotfi-Tokaldany M., Karimi A., Shahmansouri N., Sadeghian S., Abbasi S.H., Jalali A., Ayatollahzade Isfahani F., Saadat S. Illness Perceptions in Patients with Premature Coronary Artery Disease: A Sex-Based Analysis 8 Years After the Diagnosis // *J Clin Psychol Med Settings*. – 2019. – Vol. 26. – No. 2. – P. 158-165.

205. Lozano I., Capin E., de la Hera J.M., Llosa J.C., Carro A., López-Palop R. Diffuse Coronary Artery Disease Not Amenable to Revascularization: Long-term Prognosis // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. – 2015. – Vol. 68. – No. 7. – P. 631-633.
206. Mamas M.A., Horner S., Welch E., Ashworth A., Millington S., Fraser D., et al. Resting Pd/Pa measured with intracoronary pressure wire strongly predicts fractional flow reserve // *J Invasive Cardiol*. – 2010. – Vol. 22. – No. 6. – P. 260-265.
207. Martin S.S., Aday A.W., Almarzooq Z.I., Anderson C.A.M., Arora P., et al; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. 2024 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association // *Circulation*. – 2024. – Vol. 149. – No. 8. – P. e347-e913.
208. Maruyama K., Imanaka-Yoshida K. The Pathogenesis of Cardiac Fibrosis: A Review of Recent Progress // *Int J Mol Sci*. – 2022. – Vol. 23. – No. 5. – P. 2617.
209. Matsumi J., Takeshita S., Shishido K., Sugitatsu K., Mizuno S., Suenaga H., Tanaka Y., Takahashi S., Saito S. Risk of long-term dual antiplatelet therapy following drug-eluting stent implantation in octogenarians // *J Interv Cardiol*. – 2013. – Vol. 26. – No. 2. – P. 114-122.
210. Matsushita K., Ballew S.H., Wang A.Y., Kalyesubula R., Schaeffner E., Agarwal R. Epidemiology and risk of cardiovascular disease in populations with chronic kidney disease // *Nat Rev Nephrol*. – 2022. – Vol. 18. – No. 11. – P. 696-707.
211. McNeil M., Buth K., Brydie A., MacLaren A., Baskett R. The impact of diffuseness of coronary artery disease on the outcomes of patients undergoing primary and reoperative coronary artery bypass grafting // *Eur J Cardiothorac Surg*. – 2007. – Vol. 31. – No. 5. – P. 827-33.

212. Meier P., Hemingway H., Lansky A.J., et al. The impact of the coronary collateral circulation on mortality: a meta-analysis // *Eur Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – No. 5. – P. 614-621.

213. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2014. – Vol. 34. – No. 3. – P. 509-515.

214. Mirhoseini M., Cayton M. Revascularization of the heart by laser. *J. Microsurg.* – 1981. – Vol. 2. – P. 253-260.

215. Mizukami T., Sonck J., Sakai K., Ko B., Maeng M., Otake H., Koo B.K., Nagumo S., Nørgaard B.L., Leipsic J., Shinke T., Munhoz D., Mileva N., Belmonte M., Ohashi H., Barbato E., Johnson N.P., De Bruyne B., Collet C. Procedural Outcomes After Percutaneous Coronary Interventions in Focal and Diffuse Coronary Artery Disease // *J Am Heart Assoc.* – 2022. – Vol. 11. – No. 23. – P. e026960.

216. Mohamed M.O., Polad J., Hildick-Smith D., Bizeau O., Baisebenov R.K., Roffi M., et al. Impact of coronary lesion complexity in percutaneous coronary intervention: one-year outcomes from the large, multicentre e-Ultimaster registry // *EuroIntervention.* – 2020. – Vol. 16. – No. 7. – P. 603-612.

217. Mohammadi S., Dagenais F., Mathieu P., Kingma J.G., Doyle D., Lopez S., Baillot R., Perron J., Charbonneau E., Dumont E., Metras J., Desaulniers D., Voisine P. Long-term impact of diabetes and its comorbidities in patients undergoing isolated primary coronary artery bypass graft surgery // *Circulation.* – 2007. – Vol. 116. – No. 11. – P. I220-5.

218. Mok Y., Ballew S.H., Matsushita K. Chronic kidney disease measures for cardiovascular risk prediction // *Atherosclerosis.* – 2021. – Vol. 335. – P. 110-118.

219. Morgan K., Villiers-Tuthill A., Barker M., McGee H. The contribution of illness perception to psychological distress in heart failure patients // *BMC Psychol.* – 2014. – Vol. 2. – No. 1. – P. 50.

220. Moussa I.D., Mohananey D., Saucedo J., Stone G.W., Yeh R.W., Kennedy K.F., et al. Trends and Outcomes of Restenosis After Coronary Stent Implantation in the United States // *J Am Coll Cardiol.* – 2020. – Vol. 76. – No. 13. – P. 1521-1531.

221. Moutakiallah Y., Boulahya A., Seghrouchni A. Mounir R., Atmani N., Drissi M., Hatim E.G.A., Lakhal Z., Asfalou I., Bekkali Y., Abouqal R., Aithoussa M. Coronary artery bypass surgery in type 2 diabetic patients: predictors of mortality and morbidity // *Cardiothorac Surg.* – 2019. – Vol. 27. – P. 6.

222. Mukherjee D., Comella K., Bhatt D.L., Roe M.T., Patel V., Ellis S.G. Clinical outcome of a cohort of patients eligible for therapeutic angiogenesis or transmyocardial revascularization // *Am Heart J.* – 2001. – Vol. 142. – No. 1. – P. 72-74.

223. Muroya T., Kawano H., Hata S., Shinboku H., Sonoda K., Kusumoto S., et al. Relationship between resting fullcycle ratio and fractional flow reserve in assessments of coronary stenosis severity // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2020. – Vol. 96. – No. 4. – P. E432–E438.

224. Murray C.S.G., Siddiqui T., Keller N., Chowdhury S., Nahar T. Physiology-Guided Management of Serial/Diffuse Coronary Artery Disease // *Curr Cardiol Rep.* – 2019. – Vol. 21. – No. 4. – P. 25.

225. Nakamura M., Yamagishi M., Ueno T., Hara K., Ishiwata S., Itoh T., Hamanaka I., Wakatsuki T., Sugano T., Kawai K., Akasaka T., Tanaka N., Kimura T. Prevalence of visual-functional mismatch regarding coronary artery stenosis in the CVIT-DEFER registry // *Cardiovasc Interv Ther.* – 2014. – Vol. 29. – No. 4. – P. 300-308.

226. Natsumeda M., Nakazawa G., Murakami T., Torii S., Ijichi T., Ohno Y., Masuda N., Shinozaki N., Ogata N., Yoshimachi F., Ikari Y. Coronary angiographic characteristics that influence fractional flow reserve // *Circ J.* – 2015. – Vol. 79. – No. 4. – P. 802-807.

227. Nehls V., Denzer K., Drenckhahn D. Pericyte involvement in capillary sprouting during angiogenesis in situ // *Cell and Tissue Research*. – 1992. – Vol. 270. – No. 3. – P. 469–474.
228. Nepal S., Shams P. Myocardial Viability. – In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
229. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.P., Falk V., Head S.J., Jüni P., Kastrati A., Koller A., Kristensen S.D., Niebauer J., Richter D.J., Seferovic P.M., Sibbing D., Stefanini G.G., Windecker S., Yadav R., Zembala M.O.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization // *Eur Heart J*. – 2019. – Vol. 40. – No. 2. – P. 87-165.
230. Nguyen M.N., Kiriazis H., Gao X.M., Du X.J. Cardiac Fibrosis and Arrhythmogenesis // *Compr Physiol*. – 2017. – Vol. 7. – No. 3. – P. 1009-1049.
231. Nikpay M., Goel A., Won H.H., Hall L.M., Willenborg C., et al. A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease // *Nat Genet*. – 2015. – Vol. 47. – No. 10. – P. 1121-1130.
232. Nikulina S., Artyukhov I., Shesternya P., Gavriluk O., Maksimov V., Voyevoda M., Brusentsov D. Clinical application of chromosome 9p21.3 genotyping in patients with coronary artery disease // *Exp Ther Med*. – 2019. – Vol. 18. – No. 4. – P. 3100-3108.
233. Nishigawa K., Fukui T., Yamazaki M., et al. Ten-Year Experience of Coronary Endarterectomy for the Diffusely Diseased Left Anterior Descending Artery // *Ann Thorac Surg*. – 2017. – Vol. 103. – No. 3. – P. 710-716.
234. Ortiz A., Wanner C., Gansevoort R.; ERA Council. Chronic kidney disease as cardiovascular risk factor in routine clinical practice: a position statement by the Council of the European Renal Association // *Eur J Prev Cardiol*. – 2022. – Vol. 29. – No. 17. – P. 2211-2215.
235. Panza J.A., Chrzanowski L., Bonow R.O. Myocardial Viability Assessment Before Surgical Revascularization in Ischemic Cardiomyopathy:

JACC Review Topic of the Week // J Am Coll Cardiol. – 2021. – Vol. 78. – No. 10. – P. 1068-1077.

236. Panza J.A., Ellis A.M., Al-Khalidi H.R., Holly T.A., Berman D.S., Oh J.K., Pohost G.M., Sopko G., Chrzanowski L., Mark D.B., Kukulski T., Favaloro L.E., Maurer G., Farsky P.S., Tan R.S., Asch F.M., Velazquez E.J., Rouleau J.L., Lee K.L., Bonow R.O. Myocardial Viability and Long-Term Outcomes in Ischemic Cardiomyopathy // N Engl J Med. – 2019. – Vol. 381. – No. 8. – P. 739-748.

237. Papestiev V., Jovev S., Sokarovski M., Risteski P., Andova V., Zdraveski V., Dzeljilji K., Grazhdani S., Georgievska-Ismail L. Changes of Left Ventricular Systolic Function in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting // Open Access Maced J Med Sci. – 2019. – Vol. 7. – No. 21. – P. 3574-3578.

238. Pasqua T., Rocca C., Giglio A., Angelone T. Cardiometabolism as an Interlocking Puzzle between the Healthy and Diseased Heart: New Frontiers in Therapeutic Applications // J Clin Med. – 2021. – Vol. 10. – No. 4. – P. 721.

239. Patel M.R., Jeremias A., Maehara A., Matsumura M., Zhang Z., Schneider J., Tang K., Talwar S., Marques K., Shammass N.W., Gruberg L., Seto A., Samady H., Sharp A.S.P., Ali Z.A., Mintz G., Davies J., Stone G.W.. 1-Year Outcomes of Blinded Physiological Assessment of Residual Ischemia After Successful PCI: DEFINE PCI Trial // JACC Cardiovasc Interv. – 2022. – Vol. 15. – No. 1. – P. 52-61.

240. Patsouras A., Farmaki P., Garmpi A., Damaskos C., Garmpis N., Mantas D., Diamantis E. Screening and Risk Assessment of Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes: An Updated Review // In Vivo. – 2019. – Vol. 33. – No. 4. – P. 1039-1049.

241. Petelinšek A., Lauri Korajlija A. Predictors of pharmacophobia. Health Psychol Res. – 2020. – Vol. 8. – No. 1. – P. 8853.

242. Peterson E.D., Kaul P., Kaczmarek R.G., et al. From controlled trials to clinical practice: monitoring transmyocardial revascularization use and outcomes // J Am Coll Cardiol. – 2003. – Vol. 42. – No. 9. – P. 1611-1616.

243. Pham M.H.X., Christensen D.M., Kristensen A.T., Middelfart C., Sindet-Pedersen C., Gislason G., Olsen N.T. Association of overweight and obesity with coronary risk factors and the presence of multivessel disease in patients with obstructive coronary artery disease - A nationwide registry study // Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev. – 2024. – Vol. 22. – P. 200299.

244. Pijls N.H., Sels J.W. Functional measurement of coronary stenosis // J Am Coll Cardiol. – 2012. – Vol. 59. – No. 12. – P.1045-1057.

245. Piroth Z., Toth G.G., Tonino P.A.L., Barbato E., Aghlmandi S., Curzen N., Rioufol G., Pijls N.H.J., Fearon W.F., Jüni P., De Bruyne B. Prognostic Value of Fractional Flow Reserve Measured Immediately After Drug-Eluting Stent Implantation // Circ Cardiovasc Interv. – 2017. – Vol. 10. – No. 8. – P. e005233.

246. Potz B.A., Parulkar A.B., Abid R.M., Sodha N.R., Sellke F.W. Novel molecular targets for coronary angiogenesis and ischemic heart disease // Coron Artery Dis. – 2017. – Vol. 28. – No. 7. – P. 605-613.

247. Poznyak A.V., Grechko A.V., Poggio P., Myasoedova V.A., Alfieri V., Orekhov A.N. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation // Int J Mol Sci. – 2020. – Vol. 21. – No. 5. – P.1835.

248. Poznyak A.V., Kashirskikh D.A., Sukhorukov V.N., Kalmykov V., Omelchenko A.V., Orekhov A.N. Cholesterol Transport Dysfunction and Its Involvement in Atherogenesis // Int J Mol Sci. – 2022. – Vol. 23. – No. 3. – P. 1332.

249. Raharjo D.E., Kunadian V. Is There a Difference in Efficacy of Percutaneous Coronary Intervention for Focal and Diffuse Stable Coronary Artery Disease? // Circ Cardiovasc Interv. – 2021. – Vol. 14. – No. 8. – P. e011013.

250. Rahimtoola S.H. The hibernating myocardium in ischaemia and congestive heart failure // Eur Heart J. – 1993. – Vol. 14. – P. 22-26.

251. Ram E., Sternik L., Klempfner R., Iakobishvili Z., Fisman E.Z., Tenenbaum A., Zuroff E., Peled Y., Raanani E.. Type 2 diabetes mellitus increases the mortality risk after acute coronary syndrome treated with coronary artery bypass surgery // *Cardiovasc Diabetol.* – 2020. – Vol. 19. – No. 1. – P. 86.

252. Ramamurthy M.T., Balakrishnan V.K., Vallivedu M.V., Senguttuvan N.B., Manokar P., Sankaran R., et al. Improved Diagnosis through Diastolic Hyperemia-Free Ratio (DFR) over Fractional Flow Reserve (FFR) in Intermediate Coronary Lesions // *Cardiol Cardiovasc Med.* – 2023. – Vol. 7. – No. 2. – P. 108-116.

253. Ramasubrahmanyam G., Panchanatheeswaran K., Varma Kalangi T.K., et al. Surgical management of diffusely diseased coronary arteries // *Indian J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2019. – Vol. 35. – No. 3. – P. 453-460.

254. Rhee T.M., Ji Y., Yang S., Lee H., Park J.B., Kim H.K., Kim Y.J., Kim J.B., Won S., Lee S.P. Combined Effect of Air Pollution and Genetic Risk on Incident Cardiovascular Diseases // *J Am Heart Assoc.* – 2024. – Vol. 13. – No. 22. – P. e033497.

255. Rittger H., Waliszewski M., Brachmann J., Hohenforst-Schmidt W., Ohlow M., Brugger A., et al. Long-Term Outcomes After Treatment With a Paclitaxel-Coated Balloon Versus Balloon Angioplasty: Insights From the PEPCAD-DES Study (Treatment of Drug-eluting Stent [DES] In-Stent Restenosis With SeQuent Please Paclitaxel-Coated Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty [PTCA] Catheter) // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2015. – Vol. 8. – No. 13. – P.1695-1700.

256. Roa-Díaz Z.M., Teuscher J., Gamba M., Bundo M., Grisotto G., Wehrli F., Gamboa E., Rojas L.Z., Gómez-Ochoa S.A., Verhoog S., Vargas M.F., Minder B., Franco O.H., Dehghan A., Pazoki R., Marques-Vidal P., Muka T. Gene-diet interactions and cardiovascular diseases: a systematic review of observational and clinical trials // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2022. – Vol. 22. – No. 1. – P. 377.

257. Rocha A.S., Dassa N.P., Pittella F.J., Barbosa O.N., Brito J.O., Tura B., Silva P.R. High mortality associated with precluded coronary artery bypass surgery caused by severe distal coronary artery disease // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – No. 9. – P. I328-31.

258. Ross J.Jr. Myocardial perfusion-contraction matching. Implications for coronary heart disease and hibernation // *Circulation*. – 1991. – Vol. 83. – No. 3. – P.1076-1083.

259. Ryan M.J., Perera D. Identifying and Managing Hibernating Myocardium: What's New and What Remains Unknown // *Current heart failure reports*. – 2018. – Vol. 15. – No. 4. – P. 214-223.

260. Ryan T.J., Faxon D.P., Gunnar R.M., Kennedy J.W., King S.B. 3rd, Loop F.D., Peterson K.L., Reeves T.J., Williams D.O., Winters W.L. Jr., et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty) // *Circulation*. – 1988. – Vol. 78. – No. 2. – P. 486-502.

261. Sakai K., Mizukami T., Leipsic J., Belmonte M., Sonck J., Nørgaard B.L., Otake H., Ko B., Koo B.K., Maeng M., Jensen J.M., Buytaert D., Munhoz D., Andreini D., Ohashi H., Shinke T., Taylor C.A., Barbato E., Johnson N.P., De Bruyne B., Collet C. Coronary Atherosclerosis Phenotypes in Focal and Diffuse Disease // *JACC Cardiovasc Imaging*. – 2023. – Vol. 16. – No. 11. – P. 1452-1464.

262. Sakamoto Y., Yamawaki M., Araki M., Kobayashi N., Mori S., Tsutsumi M., et al. Comparison of 12-month angiographic outcomes between repeat drug-eluting stent implantation and drug-coated balloon treatment for restenotic lesion caused by stent fracture // *Heart Vessels*. – 2019. – Vol. 34. – No. 10. – P. 1589-1594.

263. Saklayen M.G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome // *Curr Hypertens Rep*. – 2018. – Vol. 20. – No. 2. – P. 12.

264. Salihi S., Erkengel H.İ., Saçlı H., Kara İ. The Effectiveness of Coronary Artery Bypass Grafting in Patients with Left Ventricular Dysfunction // *Braz J Cardiovasc Surg.* – 2023. – Vol. 38. – No. 1. – P. 132-138.

265. Saranjam F., Afrasiabifar A., Alamdari A., Hosseini N. Effect of Leventhal's self-regulatory intervention on the hypertensive patients' illness perception and lifestyle: a randomized controlled trial // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2023. – Vol. 23. – No. 1. – P. 50.

266. Scarsini R., Fezzi S., Leone A.M., De Maria G.L., Pighi M., Marcoli M., Tavella D., Pesarini G., Banning A.P., Barbato E., Wijns W., Ribichini F.L. Functional Patterns of Coronary Disease: Diffuse, Focal, and Serial Lesions // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2022. – Vol. 15. – No. 21. – P. 2174-2191.

267. Schofield P.M., McNab D. National Institute for Health and Clinical. NICE evaluation of transmyocardial laser revascularisation and percutaneous laser revascularisation for refractory angina // *Heart.* – 2010. – Vol. 96. – No. 4. – P. 312-313.

268. Schwarz E.R., Schoendube F.A., Kostin S., Schmiedtke N., Schulz G., Buell U., Messmer B.J., Morrison J., Hanrath P., vom Dahl J. Prolonged myocardial hibernation exacerbates cardiomyocyte degeneration and impairs recovery of function after revascularization // *J Am Coll Cardiol.* – 1998. – Vol. 31. – No. 5. – P. 1018-26.

269. Sen P., Hamers J., Sittig T., Shashikadze B., d'Ambrosio L., Stöckl J.B., Bierschenk S., Zhang H., d'Alessio C., Zandbergen L.M., Pauly V., Clauss S., Wolf E., Dendorfer A., Fröhlich T., Merkus D. Oxidative stress initiates hemodynamic change in CKD-induced heart disease // *Basic Res Cardiol.* – 2024. – Vol. 119. – No. 6. – P. 957-971.

270. Shah B.N., Senior R. Role of viability imaging in the post-STICH era // *Curr Opin Cardiol.* – 2014. – Vol. 29. – No. 2. – P. 145-151.

271. Shchekochikhin D., Kopylov P. Personalized Medicine in Coronary Artery Disease: Where Are We in 2022? // *J Pers Med.* – 2022. – Vol. 12. – No. 9. – P. 1446.

272. Sherman A.J., Klocke F.J., Decker R.S., Decker M.L., Kozlowski K.A., Harris K.R., Hedjbeli S., Yaroshenko Y., Nakamura S., Parker M.A., Checchia P.A., Evans D.B. Myofibrillar disruption in hypocontractile myocardium showing perfusion-contraction matches and mismatches // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2000. – Vol. 278. – No. 4. – P. H1320-34.

273. Shimizu T., Sato A., Sakamoto K., Seino Y., Kijima M., Matsumoto T., Takeishi Y. Intravascular ultrasound imaging of isolated and non aorto-ostial coronary Takayasu arteritis: a case report // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2020. – Vol. 20. – No. 1. – P. 260.

274. Shiono Y., Kubo T., Honda K., Katayama Y., Aoki H., Satogami K., Kashiyama K., Taruya A., Nishiguchi T., Kuroi A., Orii M., Kameyama T., Yamano T., Yamaguchi T., Matsuo Y., Ino Y., Tanaka A., Hozumi T., Nishimura Y., Okamura Y., Akasaka T. Impact of functional focal versus diffuse coronary artery disease on bypass graft patency // *Int J Cardiol*. – 2016. – Vol. 222. – P. 16-21.

275. Shoulders M.D., Raines R.T. Collagen structure and stability // *Annual Rev Biochem*. – 2009. – Vol. 78. – P. 929-958.

276. Sianos G., Morel M.A., Kappetein A.P., Morice M.C., Colombo A., Dawkins K., van den Brand M., Van Dyck N., Russell M.E., Mohr F.W., Serruys P.W. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease // *EuroIntervention*. – 2005. – Vol. 1. – No. 2. – P. 219-27.

277. Silva M., Rong L.Q., Naik A., Rahouma M., Hameed I., Robinson B., Ruan Y., Jiang Y., Abed A.W., Girardi L.N., Gaudino M. Intraoperative graft flow profiles in coronary artery bypass surgery: A meta-analysis // *J Card Surg*. – 2020. – Vol. 35. – No. 2. – P. 279-285.

278. Skou S.T., Mair F.S., Fortin M., Guthrie B., Nunes B.P., Miranda J.J., Boyd C.M., Pati S., Mtenga S., Smith S.M. Multimorbidity // *Nat Rev Dis Primers*. – 2022. – Vol. 8. – No.1. – P. 48.

279. Slager C.J., Wentzel J.J., Gijzen F.J., Schuurbijs J.C., van der Wal A.C., van der Steen A.F., Serruys P.W. The role of shear stress in the generation of

rupture-prone vulnerable plaques // Nat Clin Pract Cardiovasc Med. – 2005. – Vol. 2. – No. 8. – P. 401-407.

280. Soos M.P., Gonzalez-Morales D., McComb D. Instantaneous Wave-Free Ratio. – In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.

281. Tada T., Kadota K., Hosogi S., Miyake K., Amano H., Nakamura M., et al. Association between tissue characteristics evaluated with optical coherence tomography and mid-term results after paclitaxel-coated balloon dilatation for in-stent restenosis lesions: a comparison with plain old balloon angioplasty // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2014. – Vol. 15. – No. 3. – P. 307-315.

282. Takami Y., Maekawa A., Yamana K., Akita K., Amano K., Matsuhashi K., Niwa W., Takagi Y. Fast Fourier transform analysis of intraoperative transit-time flow measurement during coronary artery bypass grafting // J Cardiothorac Surg. – 2024. – Vol. 19. – No. 1. – P. 635.

283. Takashima H., Waseda K., Gosho M., Kurita A., Ando H., Sakurai S., Maeda K., Kumagai S., Suzuki A., Amano T. Severity of morphological lesion complexity affects fractional flow reserve in intermediate coronary stenosis // J Cardiol. – 2015. – Vol. 66. – No. 3. – P. 239-245.

284. Tasse J., Arora R. Transmyocardial revascularization: peril and potential // J Cardiovasc Pharmacol Ther. – 2007. – Vol. 12. – No. 1. – P. 44-53.

285. Thiele R.H., Hucklenbruch C., Ma J.Z., Colquhoun D., Zuo Z., Nemergut E.C., Raphael J. Admission hyperglycemia is associated with poor outcome after emergent coronary bypass grafting surgery // J Crit Care. – 2015. – Vol. 30. – No. 6. – P. 1210-1216.

286. Thijssen V.L., Borgers M., Lenders M.H., Ramaekers F.C., Suzuki G., Palka B., Fallavollita J.A., Thomas S.A., Canty J.M. Jr. Temporal and spatial variations in structural protein expression during the progression from stunned to hibernating myocardium // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – No. 21. – P. 3313-3321.

287. Tonino P.A., De Bruyne B., Pijls N.H., Siebert U., Ikeno F., van' t Veer M., et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding

percutaneous coronary intervention // N Engl J Med. – 2009. – Vol. 360. – No. 3. – P. 213-224.

288. Trimarchi G., Teresi L., Licordari R., Pingitore A., Pizzino F., Grimaldi P., Calabrò D., Liotta P., Micari A., de Gregorio C., Di Bella G. Transient Left Ventricular Dysfunction from Cardiomyopathies to Myocardial Viability: When and Why Cardiac Function Recovers // Biomedicines. – 2024. – Vol. 12. – No. 5. – P. 1051.

289. Ueda K., Sakai C., Ishida T., Morita K., Kobayashi Y., Horikoshi Y., Baba A., Okazaki Y., Yoshizumi M., Tashiro S., Ishida M. Cigarette smoke induces mitochondrial DNA damage and activates cGAS-STING pathway: application to a biomarker for atherosclerosis // Clin Sci (Lond). – 2023. – Vol. 137. – No. 2. – P. 163-180.

290. Ujueta F., Weiss E.N., Sedlis S.P., Shah B. Glycemic Control in Coronary Revascularization // Curr Treat Options Cardiovasc Med. – 2016. – Vol. 18. – No. 2. – P. 12.

291. Vaidya Y., Cavanaugh S.M., Dhamoon A.S. Myocardial Stunning and Hibernation. – In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025 .

292. van der Harst P., Verweij N. Identification of 64 Novel Genetic Loci Provides an Expanded View on the Genetic Architecture of Coronary Artery Disease // Circ Res. – 2018. – Vol. 122. – No. 3. – P. 433-443.

293. van der Sloot J.A., Huikeshoven M., Tukkie R., et al. Transmyocardial revascularization using an XeCl excimer laser: results of a randomized trial // Ann Thorac Surg. – 2004. – Vol. 78. – No. 3. – P. 875-882.

294. van Zandvoort L.J.C., Masdjedi K., Witberg K., Ligthart J., Tovar Forero M.N., Diletti R., Lemmert M.E., Wilschut J., de Jaegere P.P.T., Boersma E., Zijlstra F., Van Mieghem N.M., Daemen J. Explanation of Postprocedural Fractional Flow Reserve Below 0.85 // Circ Cardiovasc Interv. – 2019. – Vol. 12. – No. 2. – P. e007030.

295. van Zandvoort L.J.C., Tomaniak M., Tovar Forero M.N., Masdjedi K., Visseren L., Witberg K., et al. Predictors for Clinical Outcome of Untreated Stent Edge Dissections as Detected by Optical Coherence Tomography // *Circ Cardiovasc Interv.* – 2020. – Vol. 13. – No. 3. – P. e008685.

296. Virani S.S., Newby L.K., Arnold S.V., Bittner V., Brewer L.C., et al.; Peer Review Committee Members. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines // *Circulation.* – 2023. – Vol. 148. – No. 9. – P. e9-e119.

297. Vu T.V.A., Lorzio D., Vuerich R., Lippi M., Nascimento D.S., Zacchigna S. Extracellular Matrix-Based Approaches in Cardiac Regeneration: Challenges and Opportunities // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23. – No. 24. – P. 15783.

298. Wang J., Wang W.N., Xu S.B., Wu H., Dai B., Jian D.D., Yang M., Wu Y.T., Feng Q., Zhu J.H., Zhang L., Zhang L. MicroRNA-214-3p: A link between autophagy and endothelial cell dysfunction in atherosclerosis // *Acta Physiol (Oxf).* – 2018. – Vol. 222. – No. 3. – P. e12973.

299. Wang R., Wang M., Ye J., Sun G., Sun X. Mechanism overview and target mining of atherosclerosis: Endothelial cell injury in atherosclerosis is regulated by glycolysis (Review) // *Int J Mol Med.* – 2021. – Vol. 47. – No. 1. – P. 65-76.

300. Watanabe H., Onishi K., Kakehi K., Takase T., Yamaji K., Ueno M., Kobuke K., Miyazaki S., Iwanaga Y. Clinical and angiographic factors predicting fractional flow reserve and explaining the visual-functional mismatch in patients with intermediate coronary artery stenosis // *Coron Artery Dis.* – 2020. – Vol. 31. – No. 1. – P. 73-80.

301. Weber B.N., Paik J.J., Aghayev A., Klein A.L., Mavrogeni S.I., Yu P.B., Mukherjee M. Novel Imaging Approaches to Cardiac Manifestations of

Systemic Inflammatory Diseases: JACC Scientific Statement // J Am Coll Cardiol. – 2023. – Vol. 82. – No. 22. – P. 2128-2151.

302. Williams B., Menon M., Satran D., Hayward D., Hodges J.S., Burke M.N., Johnson R.K., Poulouse A.K., Traverse J.H., Henry T.D. Patients with coronary artery disease not amenable to traditional revascularization: prevalence and 3-year mortality // Catheter Cardiovasc Interv. – 2010. – Vol. 75. – No. 6. – P. 886-891.

303. Wolff G., Dimitroulis D., Andreotti F., Kołodziejczak M., Jung C., Scicchitano P., Devito F., Zito A., Occhipinti M., Castiglioni B, Calveri G., Maisano F., Ciccone M.M., De Servi S., Navarese E.P. 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. – Vol. 10. – No. 1. – P. e003255.

304. Wolfrum M., De Maria G.L., Benenati S., Langrish J., Lucking A.J., Channon K.M., Kharbanda R.K., Banning A.P. What are the causes of a suboptimal FFR after coronary stent deployment? Insights from a consecutive series using OCT imaging // EuroIntervention. – 2018. – Vol. 14. – No. 12. – P. e1324-e1331.

305. Wu H., Chen X., Ding Y., Deng Y., Ma R., Chen X., Li X. Study on the effect of CYP2C19 genetic polymorphism and plasma concentration on clopidogrel resistance // Pak J Pharm Sci. – 2021. – Vol. 34. – No. 5. – P. 1685-1691.

306. Wu X.Y., Ying T., Yin C.Q., Wang S., Gao Y.L., Cheng Y.T., Li Z., Li Z.Z. Clinical efficacy of different treatments and their impacts on the quality of life of octogenarians with coronary artery disease // Chin Med J (Engl). – 2019. – Vol. 132. – No. 22. – P. 2657-2663.

307. Xu X., Ma C., Duan Z., Du Y., Liu C. lncRNA ZEB1-AS1 Mediates Oxidative Low-Density Lipoprotein-Mediated Endothelial Cells Injury by Post-transcriptional Stabilization of NOD2 // Front Pharmacol. –2019. – Vol. 10. – P. 397.

308. Yang T., Qi F., Guo F., Shao M., Song Y., Ren G., Linlin Z., Qin G., Zhao Y. An update on chronic complications of diabetes mellitus: from molecular mechanisms to therapeutic strategies with a focus on metabolic memory // *Mol Med.* – 2024. – Vol. 30. – No. 1. – P. 71.

309. Yu Q., Xue Q., Liu H., Hu J., Wang R., Song Y., Zhou Y., Zhang W., Zhu Y., Zhao Q. Impact of low-density lipoprotein cholesterol and lipoprotein(a) on mid-term clinical outcomes following coronary artery bypass grafting: A secondary analysis of the DACAB trial // *Front Cardiovasc Med.* – 2023. – Vol. 10. – P. 1103681.

310. Yuguang L., Chang Y., Li H., Li F., Zou Q., Liu X., Chen X., Cui J. Inflammation mediates the relationship between diet quality assessed by healthy eating index-2015 and metabolic syndrome – *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2024. – Vol. 15. – P. 1293850.

311. Zeng C., Li X., Dai Y., Zhou Y., Li C., Liu N., Wang J. Transit time flow measurement predicts graft patency in off-pump coronary artery bypass grafting upon 5-year angiographic follow-up // *J Cardiothorac Surg.* – 2021. – Vol. 16. – No. 1. – P. 334.

312. Zhang H., Mu L., Hu S., Nallamothu B.K., Lansky A.J., Xu B., et al. Comparison of Physician Visual Assessment With Quantitative Coronary Angiography in Assessment of Stenosis Severity in China // *JAMA Intern Med.* – 2018. – Vol. 178. – No. 2. – P. 239-247.

313. Zhang R., Xu B., Dou K., Guan C., Zhao Y., Wang X., Zou T., Qiao Z., Xie L., Wang H., Yuan S., Song L., Tu S., Wang Y., Wijns W. Post-PCI outcomes predicted by pre-intervention simulation of residual quantitative flow ratio using augmented reality // *Int J Cardiol.* – 2022. – Vol. 352. – P. 33-39.

314. Zile M.R., Baicu C.F., Ikonomidis J.S., Stroud R.E., Nietert P.J., Bradshaw A.D., Slater R., Palmer B.M., Van Buren P., Meyer M., Redfield M.M., Bull D.A., Granzier H.L., LeWinter M.M. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin // *Circulation.* – 2015. – Vol. 131. – No. 14. – P. 1247-1259.

315. Zubielienė K., Valterytė G., Jonaitienė N., Žaliaduonytė D., Zabiela V. Familial Hypercholesterolemia and Its Current Diagnostics and Treatment Possibilities: A Literature Analysis // Medicina (Kaunas). – 2022. – Vol. 58. – No. 11. – P. 1665.

316. Zukowska A., Zukowski M. Surgical Site Infection in Cardiac Surgery // J Clin Med. – 2022. – Vol. 11. – No. 23. – P. 6991.