



Учредитель и издатель  
ФГБУ «НЦССХ им. А.Н. Бакулева»  
Минздрава России

Лицензия на издательскую деятельность  
ЛР № 03847 от 25.01.2001 г.

Свидетельство о регистрации  
средства массовой информации  
ПИ № ФС 77-19178 от 27.12.2004 г.

Все права защищены. Ни одна часть этого  
издания не может быть занесена в память  
компьютера либо воспроизведена любым  
способом без предварительного  
письменного разрешения издателя

Ответственность за достоверность  
информации, содержащейся  
в рекламных материалах, несут  
рекламодатели

Адрес редакции

119049, Москва, Ленинский пр., 8,  
НЦССХ им. А.Н. Бакулева,  
отдел интеллектуальной собственности

Зав. редакцией Радионова В.Ю.

Телефон 8 (499) 236-92-87

Факс 8 (499) 236-99-76

E-mail: izdinsob@yandex.ru

<http://www.bakulev.ru>

<https://cardiology-journal.com>

Лит. редактор, корректор

Кирилленко А.М.

Компьютерная верстка и обработка  
графического материала

Тарасов А.В.

Номер подписан в печать 20.12.2016

Формат 60×84/8

Печ. л. 9

Усл. печ. л. 8,64

Уч.-изд. л. 5,68

Печать офсетная

Тираж 500 экз.

Отпечатано

в ФГБУ «НЦССХ им. А.Н. Бакулева»

Минздрава России,

119049, Москва,

Ленинский пр., 8

Креативная кардиология

2016. 10 (4). 271–341

Подписной индекс

ОАО «Агентство «Роспечать» 36797

ISSN 1997-3187

Журнал индексируется в следующих базах данных:

Ulrich's International Periodical's Directory  
Российский индекс научного цитирования  
Центр электронных ресурсов «Руконт»  
Агентство «Книга-сервис»  
Агентство «Пресс-Мед»



# Креативная кардиология

Рецензируемый научно-практический журнал  
Выходит с 2007 г.

Периодичность один раз в три месяца

## Том 10 • № 4 • 2016

Журнал входит в перечень периодических рецензируемых  
научно-технических изданий, выпускаемых в Российской  
Федерации, рекомендуемых для опубликования основных  
результатов диссертаций на соискание ученой степени  
кандидата и доктора медицинских наук

Главный редактор академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия

Редакционная коллегия

М.М. Алшибая, д.м.н., профессор (Москва)  
Б.Г. Алякин, д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)  
Д.А. Андреев, д.м.н., профессор (Москва)  
И.П. Асланиди, д.м.н., профессор (Москва)  
О.Л. Барбараш, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН (Кемерово)  
Н.И. Булаева, канд. биол. наук (Москва)  
Е.Ю. Васильева, д.м.н., профессор (Москва)  
Е.З. Голухова (заместитель главного редактора), д.м.н.,  
профессор, академик РАН (Москва)  
О.И. Громова (ответственный секретарь),  
канд. мед. наук (Москва)  
О.М. Драпкина, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН (Москва)  
В.Н. Макаренко, д.м.н., профессор (Москва)  
Л. Марголис, д.м.н., профессор (США)  
М. Орлов, д.м.н., профессор (США)  
А.Ш. Ревивили, д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)  
Р.А. Серов, д.м.н., профессор (Москва)  
В.Е. Сеницын, д.м.н., профессор (Москва)  
Д.А. Сычев, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН (Москва)  
В.А. Тутельян, д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)  
А.В. Фоякин, д.м.н., профессор (Москва)  
Й. Хасин, д.м.н., профессор (Израиль)  
А.В. Шпектор (заместитель главного редактора), д.м.н.,  
профессор (Москва)



Founder and publisher  
A.N. Bakoulev Scientific Center  
for Cardiovascular Surgery



# Kreativnaya Kardiologiya

## Creative Cardiology

Peer Reviewed Scientific Practical Journal  
Issued from 2007

Published once in three months

**Vol. 10 • No 4 • 2016**

### Editor in Chief

Academician, member of Russian Academy  
of Sciences and Russian Academy of Medical Sciences

**Leo A. Bockeria**

### Editorial Board

M.M. Alshibaya, MD, PhD, DSc, Professor (Moscow)  
B.G. Alekyan, MD, PhD, DSc, Professor,  
Academician of RAS (Moscow)  
D.A. Andreev, MD, PhD, DSc, Professor (Moscow)  
I.P. Aslanidi, MD, PhD, DSc, Professor (Moscow)  
O.L. Barbarash, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding  
Member of RAS (Kemerovo)  
N.I. Bulaeva, PhD in Biology (Moscow)  
E.Yu. Vasilieva, MD, PhD, DSc, Professor (Moscow)  
E.Z. Golukhova (Assistant Editor), MD, PhD, DSc, Professor,  
Academician of RAS (Moscow)  
O.I. Gromova (Executive Secretary), MD, PhD (Moscow)  
O.M. Drapkina, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding  
Member of RAS (Moscow)  
V.N. Makarenko, MD, PhD, DSc, Professor (Moscow)  
L. Margolis, MD, PhD, DSc, Professor (USA)  
M. Orlov, MD, PhD, DSc, Professor (USA)  
A.Sh. Revishvili, MD, PhD, DSc, Professor,  
Academician of RAS (Moscow)  
R.A. Serov, MD, PhD, DSc, Professor (Moscow)  
V.E. Sinitsyn, MD, PhD, DSc, Professor (Moscow)  
D.A. Sychev, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding  
Member of RAS (Moscow)  
V.A. Tutel'yan, MD, PhD, DSc, Professor,  
Academician of RAS (Moscow)  
A.V. Fonyakin, MD, PhD, DSc, Professor (Moscow)  
Y. Khasin, MD, PhD, DSc, Professor (Israel)  
A.V. Shpektor (Assistant Editor), MD, PhD, DSc,  
Professor (Moscow)

The journal is indexed in the following databases:  
Ulrich's International Periodicals Directory  
Rossiyskiy indeks Nauchnogo tsitirovaniya  
Tsentr elektronnykh resursov «Rukont»  
Agentstvo «Kniga-Servis»  
Agentstvo «Press-Med»

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

### Редакционная статья

#### Обзорная статья

*Голухова Е.З.* Реваскуляризация миокарда: новые рандомизированные исследования с противоречивыми результатами 276

### Острый инфаркт миокарда

#### Оригинальная статья

*Иноземцева А.А., Кашталап В.В., Гордеева Л.А., Каган Е.С., Барбараш О.Л.* Прогнозирование осложнений инфаркта миокарда в течение одного года наблюдения с применением генетических полиморфизмов 281

#### Оригинальная статья

*Коновалова Е.В., Лукьянова Ю.В., Горев М.В., Резцов Р.Ю., Макарычева О.В., Васильева Е.Ю., Шпектор А.В.* Гендерные различия в выживаемости пациентов, госпитализированных в поздние сроки инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST 290

### Хроническая ишемическая болезнь сердца

#### Оригинальная статья

*Никитина Т.Г., Домбровский М.М., Алякян Б.Г., Давыдов М.И., Бокерия Л.А.* Стентирование коронарных артерий у больных с ишемической болезнью сердца и онкопатологией 296

### Editorial article

#### Review

*Golukhova E.Z.* Myocardial revascularization: new randomized trials with controversial results

### Acute myocardial infarction

#### Original article

*Inozemtseva A.A., Kashtalap V.V., Gordееva L.A., Kagan E.S., Barbarash O.L.* Forecasting the myocardial infarction complications during one year applying genetic polymorphisms

#### Original article

*Konvalova E.V., Luk'yanova Yu.V., Gorev M.V., Reztsov R. Yu., Makarycheva O.V., Vasilieva E. Yu., Shpektor A.V.* Sex differences and survival in latecomers with ST-elevation myocardial infarction

### Stable ischemic heart disease

#### Original article

*Nikitina T.G., Dombrovskiy M.M., Aleyan B.G., Davydov M.I., Bockeria L.A.* Coronary artery stenting in patients with coronary heart disease and cancer

#### Оригинальная статья

*Бокерия Л.А., Петросян К.В., Голухова Е.З., Бокерия О.Л., Абросимов А.В., Мкртычян Б.Т.* Непосредственные результаты чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с возвратом стенокардии после операции аортокоронарного шунтирования

306

#### Обзорная статья

*Кашталап В.В., Хрячкова О.Н., Барбараш О.Л.* Статины и остеопороз

317

#### Послеоперационный период

*Трубникова О.А., Понасенко А.В., Каган Е.С., Салахов Р.Р., Хуторная М.В., Малева О.В., Барбараш О.Л.* Вклад полиморфных вариантов локуса генов TOMM40/APOE в развитие ранней послеоперационной когнитивной дисфункции при коронарном шунтировании

324

#### Клинический случай

*Скопин И.И., Отаров А.М., Паронян Х.В., Александян Г.Г.* Случай успешного ретропротезирования аортального клапана с одновременным стентированием коронарной артерии у больного 82 лет после ранее выполненной операции протезирования аортального клапана

336

#### Original article

*Bockeria L.A., Petrosyan K.V., Golukhova E.Z., Bockeria O.L., Abrosimov A.V., Mkrtychyan B.T.* Direct results of percutaneous coronary intervention in patients with recurrent angina after coronary artery bypass grafting

#### Review

*Kashtalap V.V., Khryachkova O.N., Barbarash O.L.* Statins and osteoporosis

#### Perioperative period

*Trubnikova O.A., Ponasenko A.V., Kagan E.S., Salakhov R.R., Khutornaya M.V., Maleva O.V., Barbarash O.L.* Contribution of polymorphic variants of TOMM40/APOE gene locuses to the development of early postoperative cognitive dysfunction in coronary artery bypass grafting

#### Clinical case

*Skopin I.I., Otarov A.M., Paronyan Kh.V., Aleksanyan G.G.* Successful redo aortic valve replacement with coronary artery stenting in 82 year old patient

## Колонка редактора

### *Дорогие коллеги!*

Вот уже десять лет выходит наш журнал «Креативная кардиология». За это время он прочно вошел в мир печатных изданий соответствующего профиля и многократно умножил свои наукометрические показатели (индекс Хирша в настоящее время превышает 0,6). Журнал сумел занять свою нишу на стыке разных научных специальностей – кардиологии, кардиохирургии, фундаментальной медицины, клинической фармакологии, радиологии.

Мы сердечно благодарим всех наших авторов за представленные работы – в подавляющем большинстве они посвящаются актуальным проблемам и содержат собственные оригинальные данные. Мы благодарны нашим рецензентам и членам редколлегии, проявляющим принципиальную позицию, мудрость и научную дальновидность при анализе ваших работ. И, наконец, самые сердечные слова благодарности адресуем нашей редакции – команде профессионалов, делающих свою работу на самом высоком уровне с отличной полиграфией и любовью к своим авторам и читателям.

Мы четко видим вектор нашего движения и развития и прикладываем все усилия для осуществления наших общих планов.

Редакционная коллегия выражает вам свое почтение и обязуется:

- обеспечивать быструю объективную рецензию ваших работ самыми профессиональными учеными и экспертами в соответствующих разделах. Мы полагаем, что это не только обеспечит вашу профессиональную удовлетворенность, но и поможет оценить актуальность и дизайн выполняемого исследования;

- ежегодно проводить устное представление лучших публикаций в разделах «Аналитический обзор», «Оригинальное исследование», «Клинический случай» и отмечать авторов;

- привносить в журнал новые интересные и актуальные рубрики, к написанию которых привлекать членов редколлегии. Так, настоящий выпуск мы начинаем с заметки заместителя главного редактора журнала Е.З. Голуховой.

Для того чтобы наше общение было интерактивным и взаимопользным, оставляйте свои пожелания на наших сайтах [www.heart-master.com](http://www.heart-master.com), [www.cardiology-journal.com](http://www.cardiology-journal.com).

Сердечно поздравляем с наступающим Новым годом и ждем ваших новых работ!

От лица членов редакционной коллегии,  
Е.З. Голухова.



## Редакционная статья

© Е.З. ГОЛУХОВА, 2016

УДК 616.127-089.168

DOI: 10.15275/kreatkard.2016.04.01

### **Реваскуляризация миокарда: новые рандомизированные исследования с противоречивыми результатами**

*Е.З. Голухова*

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

Голухова Елена Зеликовна, доктор мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий отделением, заместитель главного редактора журнала

### **Myocardial revascularization: new randomized trials with controversial results**

*E.Z. Golukhova*

A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of Ministry of Health of the Russian Federation; Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Golukhova Elena Zelikovna, MD, DM, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Chief of Department, Deputy Chief Editor of the Journal

---

В течение последних месяцев появились и были доложены на крупнейшем международном форуме ТСТ 2016 результаты 2 новых исследований по сопоставлению разных методов реваскуляризации миокарда с противоречивыми результатами.

В рандомизированном исследовании NOBLE (Nordic-Baltic-British Left Main Revascularization Study) сравниваются отдаленные (5-летние) результаты аортокоронарного шунтирования (АКШ) и чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) с использованием стентов с биодegradируемым полимерным (биолимуc) покрытием при незащищенном поражении ствола левой коронарной артерии (ЛКА) [1]. В группу АКШ вошли 592 больных и столько же пациентов были включены в группу ЧКВ; средний возраст данных больных составил 66,2 года; 22% из них – женщины. Согласно

критериям включения в исследование вошли больные со значимым поражением ствола ЛКА (визуально стеноз более 50% или фракционный резерв кровотока (fractional flow reserve – FFR) 0,08 и менее), локализованным в зоне устья, средней части или бифуркации. Допустимым являлось наличие дополнительно не более 3 неосложненных поражений коронарного русла, а также мнение кардиолога и кардиохирурга о сопоставимости результатов реваскуляризации, достигаемых при АКШ или ЧКВ. В качестве критериев исключения рассматривали наличие дополнительных осложненных поражений коронарного русла, хронических окклюзий, бифуркационных поражений, требующих имплантации 2 стентов, выраженную кальцификацию коронарного сосуда, острый инфаркт миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST в течение

предшествующих 24 ч, а также ожидаемую продолжительность жизни менее 1 года или исключительно высокие периоперационные риски АКШ или ЧКВ.

Пятнадцать процентов больных, включенных в исследование, страдали сахарным диабетом, 80% – наблюдались с диагнозом хронической ишемической болезни сердца (ИБС), а 18% – перенесли острый коронарный синдром (ОКС). Средняя фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) составила 60%. В 51,8% случаев SYNTAX Score составил низкие значения (менее 22); 8,6% больных имели высокие показатели SYNTAX Score. Дистальное бифуркационное поражение ствола ЛКА имели 81% больных. В группе больных, которым выполняли ЧКВ, в 74% случаев использовали внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ), при этом общая длина стентированного участка ствола ЛКА составила 24 мм. В группе АКШ в 16% случаев операцию выполняли на работающем сердце, артериальные кондуиты использовали в 94% случаев.

Первичные конечные точки: летальные исходы, ИМ, инсульт, повторная реваскуляризация при ЧКВ и АКШ составили соответственно 28,9% против 19,1,  $p=0,0066$ . По конкретным точкам полученные данные представлены в таблице 1.

Отметим, что результаты для первичных конечных точек были сопоставимы при разных значениях SYNTAX Score.

В качестве вторичных конечных точек в исследовании NOBLE анализировали частоту тромбоза стента/окклюзии графта; показатели 30-дневной летальности и число инсультов в ранний период наблюдения (30 дней); соответствующие данные представлены в таблице 2.

Как следует из представленных данных, риски АКШ были выше в ранние сроки (до 30 дней) после операции, однако в более поздние сроки наблюдения эти соотношения драматически изменялись в пользу АКШ.

Таким образом, согласно результатам данного исследования показатели ЧКВ с биодеградируемым покрытием (биолимус) были хуже показателей АКШ при пятилетнем наблюдении при незащищенном поражении ствола ЛКА. Частота ИМ, не связанных с хирургическим вмешательством или интервенционной процедурой, а также инсультов и повторных реваскуляризаций была выше при ЧКВ. Частота тромбоза стентов/окклюзии графтов была сопоставимой в обеих группах больных.

Еще одно крупное исследование EXCEL (Evaluation of XIEMCE versus Coronary

Таблица 1

**Результаты исследований NOBLE и EXCEL  
(первичные конечные точки)**

Параметр	NOBLE (стент с биодеградируемым полимером биолимус); $n=1184$ . Сроки наблюдения – 5 лет (принцип «non-inferiority» для ЧКВ)			EXCEL (эверолимус – покрытый стент II поколения); $n=1905$ . Сроки наблюдения – 3 года (принцип «non-inferiority» для ЧКВ)		
	ЧКВ, %	АКШ, %	$p$	ЧКВ, %	АКШ, %	$p$
Летальность	11,6	9,5	0,77	8,2	5,9	0,11
ИМ (не связанный с процедурой)	6,9	1,9	0,004	8,0	8,3	0,37
Инсульт	4,9	1,7	0,07	2,3	2,9	0,37
Повторная реваскуляризация («таргетный» сосуд)	16,2	10,4	0,03	12,6*	7,5*	<0,0001
Повторная реваскуляризация (поражение <i>de novo</i> )	6,0	3,0	0,018	–	–	–

\* Реваскуляризация, обусловленная наличием ишемии миокарда.

Вторичные конечные точки в исследовании NOBLE

Исследование NOBLE	ЧКВ, %	АКШ, %	<i>p</i>
Тромбоз стента или окклюзия графта	3,0	4,0	0,22
30-дневная летальность	0,34	1,2	0,09
Число инсультов за 30 дней наблюдения	0,0	0,7	0,04

Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization) было направлено на подтверждение гипотезы о том, что эверолимус – покрытый стент XIENCE не уступает результатам АКШ у больных с ИБС с незащищенным поражением ствола ЛКА при длительном наблюдении (3 года) [2]. В исследование были включено 1905 больных (средний возраст 66 лет), доля женщин составила 23%. Основными критериями включения были:

1. Незащищенное поражение ствола ЛКА со степенью стеноза 70% и более или его поражением в пределах 50–70% при наблюдении одного из следующих условий:

- 1) неинвазивные признаки наличия ишемии в бассейне ЛКА;
- 2) минимальный просвет сосуда 6,0 мм<sup>2</sup> и менее по данным ВСУЗИ;
- 3) FFR 0,80 и менее.

2. SYNTAX Score 32 и менее.

3. Клиническая и анатомическая возможность выполнения и АКШ, и ЧКВ (в соответствии с рекомендациями Heart Team).

Критериями исключения являлись предшествующие АКШ или ЧКВ ствола (независимо от сроков и давности их проведения), перенесенные в течение предшествующего года ЧКВ в других сосудистых коронарных бассейнах, наличие других показаний к кардиохирургическим вмешательствам, невозможность получения двойной антиагрегантной терапии в течение 1 года, повышение уровня МВ-КФК.

Сахарным диабетом страдали 29% наблюдаемых пациентов, 17% – ранее перенесли ЧКВ, у 53% больных диагностирована стабильная ИБС. Нестабильная стенокардия и недавний инфаркт миокарда диагнос-

тированы в 15 и 24% случаев соответственно. Средняя ФВ в наблюдаемой группе больных составила 57%. Низкие значения SYNTAX Score имели 32,2% больных в группе ЧКВ и 39,3% – в группе АКШ; высокие показатели (33 и более) – 25,1 и 23,4% больных соответственно. У 81% больных выявлено дистальное поражение ствола ЛКА; дополнительно одно-, двух- и трехсосудистое поражение имели 31, 33 и 18% больных соответственно. В 77,2% случаев при проведении ЧКВ использовали ВСУЗИ. В группе АКШ 29,4% хирургических вмешательств выполнено на работающем сердце, при этом у 99% больных использовали внутреннюю грудную артерию. Основные данные представлены в таблице 1 – первичные исходы, летальность, инсульты и нефатальные ИМ в течение 3 лет наблюдения развились у 15,4% больных в группе ЧКВ и 14,7% – в группе АКШ. Таким образом, результаты ЧКВ оказались достоверно ( $p=0,018$ ) «не хуже» АКШ. По отдельным конечным точкам результаты распределялись следующим образом: летальные исходы – 8,2% при ЧКВ и 5,9% после АКШ ( $p=0,11$ ); инсульты – 2,3% против 2,9 при ЧКВ и АКШ соответственно; инфаркты миокарда – 8,0 и 8,3% (см. табл. 1).

В качестве вторичных конечных точек оценивали «ранние», 30-дневные, результаты. Оказалось, что композитная вторичная конечная точка – частота летальных исходов, инсультов или ИМ в эти сроки была достоверно ниже при ЧКВ (4,9% против 7,9,  $p=0,008$ ). За временной период «30 дней – 3 года» после операции эта же композитная точка достоверно чаще встречалась в группе ЧКВ – 11,5% против 7,9 при АКШ. Ранние тромбозы стента/ок-



клюдии графта (первые 30 дней наблюдения) достоверно чаще отмечены в группе АКШ (0,3% против 1,2,  $p < 0,03$ ); эта же тенденция оказалась еще более значимой в ходе 3-летнего наблюдения (0,7% против 5,4 при АКШ,  $p < 0,001$ ).

Отметим важную особенность, неоднократно подтвержденную во многих ранее выполненных исследованиях: частота повторных реваскуляризаций, связанных с наличием ишемии миокарда. Этот показатель уже традиционно оказался в пользу АКШ — и составил к финалу исследования 12,6% в группе ЧКВ и 5,4% в группе АКШ ( $p < 0,001$ ). Однако напомним, что повторная реваскуляризация была выбрана в настоящем исследовании как вторичная точка. Как и в исследовании NOBLE, риски разных процедур меняются со временем — в ранние сроки, как это следует из представленных данных, они выше для АКШ, однако эти соотношения меняются при последующем наблюдении. В настоящее время мы с нетерпением ожидаем отдаленных результатов, а также особенностей при разной комплексности поражения.

Таким образом, основная интрига современного этапа выбора метода реваскуляризации миокарда заключается в противоречащих результатах новых рандомизированных исследований с использованием главных «козырей» — новых поколений стентов. Результаты исследования NOBLE, продемонстрировавшего преимущества АКШ и худшие результаты ЧКВ, противоречат данным другого крупного исследования EXCEL, показавшим «не худшие» результаты при использовании эндоваскулярных стратегий. И это несмотря на включение в исследование NOBLE большинства больных со стабильной ИБС и средним показателем SYNTAX Score 22,5. Остается не до конца ясной причина подобных отличий — вероятно, она заключается именно в разных стентах, используемых в приведенных исследованиях: стента с биолимусом с биодеградируемым полимером в NOBLE и стентом

Xiense с полимерным эверолимусным покрытием (EES) в EXCEL.

Отметим также результаты первого в клинической практике исследования стента без полимерного покрытия с лекарственным наполнением по сравнению с лекарственно покрытым стентом (resolute zotaralimus-eluting) RevElution, также представленного на ТСТ 2016 (S. Worthley). В исследование вошли 100 больных с *de novo* поражениями коронарных артерий, диаметр которых колебался в пределах 2,25–3,5 мм, а длина составляла менее 27 мм. Эти больные были разделены на 2 когорты для последующих 2-летних ангиографических, внутрисосудистых (ВСУЗИ) и клинических наблюдений. В 30 случаях была также выполнена оптическая когерентная томография (ОКТ). Как следует из данных 9-месячного наблюдения, стент без полимерного покрытия с лекарственным наполнением продемонстрировал ангиографические результаты «не хуже» стента Resolute — но с более высокой скоростью раннего покрытия страта, что было подтверждено при ОКТ и, как минимум, не худшей динамикой потери просвета. Авторы пришли к предварительному заключению о том, что отсутствие полимерного слоя может быть связано со снижением полимер-обусловленных сосудистых реакций, что в результате позволит сократить сроки двойной антиагрегантной терапии. Однако позволят ли эти особенности улучшить клинические исходы и выживаемость в отдаленные сроки, остается предметом дальнейших исследований.

Каковы, на наш взгляд, главные уроки представленных исследований? Большинство из них направлены не на «суррогатные», а на истинные клинические точки — показатели выживаемости, частоту инфарктов и инсультов, хотя для эндоваскулярных хирургов исключительно важны ангиографические характеристики. В этом плане внедрение новых поколений стентов является обнадеживающим. В силу относительно низкой частоты больших сосудистых

событий — изучается композитная конечная точка. Это вообще характерно для данной тематики, действительно, часто ли нам приходилось видеть исследование, в котором в качестве конечной точки фигурирует частота тромбоза стента или окклюзии графта? Подобные исследования, чтобы получить статистическую достоверность, требуют обширного клинического материала и достойных сроков наблюдения. В этом плане исключительно важно исследование EXCEL, продемонстрировавшее преимущества снижения тромбоза стента как в ранние, так и в отдаленные сроки наблюдения (вторичная конечная точка). Не все композитные точки имеют сопоставимое значение. Так, летальные исходы или нефатальные инфаркты трудно сопоставить по своей клинической значимости с повторными реваскуляризациями. С другой стороны, важно помнить о том, как результаты ЧКВ и АКШ меняются в разные сроки после операции — преимущества ЧКВ в ранние

сроки и снижение числа осложнений после АКШ — в отдаленные. В любом случае результаты этих вмешательств зависят от приверженности больного к оптимальной медикаментозной терапии и соблюдения режимов приема антитромбоцитарных средств.

#### **Конфликт интересов**

Конфликт интересов не заявляется.

#### **Литература/References**

1. Mäkikallio T., Holm N.R., Lindsay M., Spence M.S., Erglis A., Menown I.B., Christiansen E.H. et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016; 388 (10061): 2743–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32052-9.
2. Stone G.W., Sabik J.F., Serruys P.W., Simonson C.A., Généreux P., Puskas J. et al. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 (23): 2223–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1610227.

Поступила 06.12.2016

## ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.127-005.8-036.8:616.151.5

DOI: 10.15275/kreatkard.2016.04.02

### Прогнозирование осложнений инфаркта миокарда в течение одного года наблюдения с применением генетических полиморфизмов

*А.А. Иноземцева<sup>1</sup>, В.В. Кашталап<sup>1</sup>, Л.А. Гордеева<sup>2</sup>, Е.С. Каган<sup>3</sup>, О.Л. Барбараш<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; Сосновый бульвар, 6, г. Кемерово, 650002, Российская Федерация;

<sup>2</sup> ФГБУН «Институт экологии человека Сибирского отделения Российской академии наук»; Ленинградский просп., 10, г. Кемерово, 650000, Российская Федерация;

<sup>3</sup> ФГБОУ ВПО «Кемеровский государственный университет»; ул. Красная, 6, г. Кемерово, 650043, Российская Федерация

Иноземцева Анастасия Анатольевна, аспирант, науч. сотр., e-mail: nastya060988@yandex.ru;

Кашталап Василий Васильевич, доктор мед. наук, заведующий лабораторией;

Гордеева Людмила Александровна, канд. биол. наук, заведующий лабораторией;

Каган Елена Сергеевна, канд. технич. наук, доцент;

Барбараш Ольга Леонидовна, доктор мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, директор

**Цель.** Создание шкалы оценки риска развития неблагоприятного годового прогноза у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST* (ИМпST) с использованием клинических, лабораторных и генетических параметров.

**Материал и методы.** Обследованы 358 пациентов, поступивших с ИМпST давностью не более 24 ч. Помимо рутинных общеклинических методов обследования пациентам проведены расчет баллов по шкалам риска TIMI, CADILLAC, GRACE, а также генотипирование полиморфизмов *APOA1* (rs670), *APOA5* (rs662799), *APOE* (rs429358, rs7412), *LPL* (rs328), *CETP* (rs5882), *ACE* (rs4341, rs4343). Через год оценен прогноз, который считался неблагоприятным в случае развития смерти, повторного инфаркта миокарда, наличия повторных госпитализаций в связи с клиникой прогрессирующей стенокардии и декомпенсации хронической сердечной недостаточности.

**Результаты.** Проведен анализ клинических, анамнестических, лабораторных, генетических факторов, влияющих на прогноз и с помощью бинарной логистической регрессии создана новая шкала. Установлено, что для прогнозирования неблагоприятного годового прогноза у пациентов с ИМ существующие шкалы малоэффективны, тогда как новая шкала, включающая клинические (наличие сахарного диабета), лабораторные (концентрация липопротеинов низкой плотности) и генетические показатели (полиморфизмы генов *APOA1*, *APOA5*, *APOE*, *ACE*, *CETP* и *LPL*), обладает высокой прогностической способностью (AUC=0,77).

**Заключение.** Использование новой шкалы возможно для оценки отдаленного прогноза и повышения эффективности вторичной профилактики у пациентов с ИМпST.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда; генетические полиморфизмы; прогнозирование осложнений; атеросклероз.

### Forecasting the myocardial infarction complications during one year applying genetic polymorphisms

*A.A. Inozemtseva<sup>1</sup>, V.V. Kashtalap<sup>1</sup>, L.A. Gordeeva<sup>2</sup>, E.S. Kagan<sup>3</sup>, O.L. Barbarash<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Sosnovyy bul'var, 6, Kemerovo, 650002, Russian Federation;

<sup>2</sup> Institute of Human Ecology of the Siberian Branch of the Russian Academy Sciences; Leningradskiy prospekt, 10, Kemerovo, 650000, Russian Federation;

<sup>3</sup> Kemerovo State University; ulitsa Krasnaya, 6, Kemerovo, 650043, Russian Federation

Inozemtseva Anastasiya Anatol'evna, Postgraduate, Research Associate, e-mail: nastya060988@yandex.ru;

Kashtalap Vasilij Vasil'evich, MD, DM, Chief of Laboratory;

Gordeeva Lyudmila Aleksandrovna, PhD of Biol. Sci., Chief of Laboratory;

Kagan Elena Sergeevna, PhD of Tech. Sci., Associate Professor;

Barbarash Ol'ga Leonidovna, MD, DM, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director

**Objective.** To form a new risk scale of adverse annual prognosis in *ST*-elevation myocardial infarction (STEMI) patients using clinical, laboratory and genetic parameters.

**Material and methods.** 358 patients with STEMI of less than 24 hours were examined. Besides routine clinical methods of examination the risk scores were calculated by TIMI, CADILLAC, GRACE risk scales, and genotyping of following polymorphisms was performed: *APOA1* (rs670), *APOA5* (rs662799), *APOE* (rs429358, rs7412), *LPL* (rs328), *CETP* (rs5882), *ACE* (rs4341, rs4343). A year later the adverse cases were analyzed which were: death, recurrent myocardial infarction, repeated hospitalization due to progressing of ischemic heart disease and chronic heart failure decompensation.

**Results.** The analysis of clinical, medical history, laboratory, genetic factors influencing the prognosis and using binary logistic regression new scale is created. It was revealed that existing scales are not effective enough for prognosis of adverse annual events in patients after STEMI, whereas the new scale including clinical, laboratory and genetic indicators possesses a high prognostic ability (AUC=0.77).

**Conclusion.** Using the new scale is possible to estimate the annual prognosis and increase the secondary preventive efficiency.

**Keywords:** myocardial infarction; genetic polymorphisms; prediction complications; atherosclerosis.

---

Вопросы оценки прогноза при ишемической болезни сердца (ИБС) и при ее отдельных формах, в частности при инфаркте миокарда с подъемом сегмента *ST* (ИМп*ST*) остаются крайне актуальными. В последние десятилетия достигнуты колоссальные успехи в диагностике и лечении ИМ. Однако среди множества шкал и критериев оценки риска четко не определены те, которые максимально влияют на прогноз.

В многочисленных исследованиях показано, что дискретное определение риска, основанное на оценке только одного показателя, не актуально ввиду своей низкой прогностической значимости [1]. Этот факт предопределяет разработку многофакторных моделей оценки риска. В ранее проведенных исследованиях было установлено, что сочетание не только клинических, но и лабораторных, инструментальных критериев оценки риска обладает большей предсказательной силой [2].

Одной из наиболее распространенных и простых систем, рекомендованных к использованию в клинической практике Всероссийским научным обществом кардиологов, является шкала TIMI RiskScore, со-

зданная на основании результатов исследования TIMI 11B. Данная шкала получила широкую распространенность благодаря простоте использования и хорошей прогностической способности [3]. В исследовании S. Littnerova et al., посвященном сравнению предсказательной способности шести основных шкал, используемых для оценки риска неблагоприятного исхода ИМ, показана хорошая прогностическая способность шкалы TIMI в течение 1 года [4]. Однако данная шкала была разработана только для оценки риска развития смерти в течение 30 дней после ИМ и первоначально была рекомендована для пациентов, подвергающихся тромболитической терапии (ТЛТ). Также не исключена возможность варибельности прогностической способности шкалы в зависимости от демографических, социальных, экономических условий жизни пациентов с развившимся ИМ.

Шкала CADILLAC, разработанная в 2005 г., позволяет оценить риск смерти в течение 30 дней от развития ИМ или через 1 год с высокой эффективностью прогнозирования – площадь под ROC-кривой 0,83 и 0,79 соответственно [5]. Однако дан-

ная шкала имеет несколько существенных ограничений: возможность ее использования только у пациентов, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ), а также стратификация риска только летального исхода, тогда как оценка риска развития осложнений остается неосвоенной.

В 2006 г. в результате многоцентрового исследования GRACE, включавшего 43 810 пациентов, была разработана одноименная шкала. Данная прогностическая модель превзошла по предсказательной способности все существующие до нее шкалы. Площадь под ROC-кривой для оценки госпитальной летальности составила 0,82 [6].

Среди принципиальных преимуществ данной модели перед всеми существующими шкалами следует отметить возможность оценки риска не только летальности, но и рецидива ИМ и универсальность модели. Ее можно применять у всех пациентов с острым коронарным синдромом независимо от метода реперфузии миокарда. Однако с универсальностью шкалы GRACE связана ее гиперчувствительность. Практически все пациенты с ИМпST автоматически попадают в группу высокого риска, так как априори имеют элевацию сегмента ST по электрокардиограмме (ЭКГ). В связи с этим разграничения пациентов по степени риска осложнений в такой большой и разнородной группе не происходит. Еще одним недостатком данной шкалы является невозможность прогнозирования риска неблагоприятных исходов в отдаленном периоде, данная модель создана для оценки госпитального прогноза и риска развития неблагоприятного исхода в течение 6 мес после ИМ.

Ввиду вышеуказанных ограничений вопрос эффективной стратификации риска остается открытым.

В последние десятилетия активно разрабатывается возможность использования генетических полиморфизмов в диагностике различных мультифакториальных за-

болеваний. Это стало возможным после полной расшифровки генома в 2003 г., а также благодаря изобретению методики частичного секвенирования генома. В настоящее время для диагностики ИБС изучено более тысячи полиморфизмов. Однако ни в одной из существующих шкал не используются генетические полиморфизмы, как один из критериев оценки риска неблагоприятного прогноза ИМ.

Целью настоящего исследования стало создание принципиально новой шкалы оценки риска развития неблагоприятного годового прогноза у пациентов с ИМпST с использованием клинических, лабораторных и генетических параметров.

### Материал и методы

В течение 2010 г. на базе Кемеровского кардиологического диспансера действовал электронный регистр острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСпST). Критериями включения в регистр были следующие:

– наличие ИМпST, подтвержденного стандартными критериями: ангинозный болевой синдром продолжительностью 20 мин и более или его эквиваленты, подъем сегмента ST на 1 мм и более как минимум в двух смежных отведениях с реципрокной депрессией сегмента ST электрокардиограммы (ЭКГ) или впервые возникшая полная блокада левой ножки пучка Гиса, диагностически значимое повышение кардиоспецифических ферментов: миоглобиновой фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ) и тропонина T;

– длительность симптомов не более чем 24 ч до поступления в стационар;

– подписанное пациентом информированное согласие.

Критериями исключения являлись: наличие тяжелой соматической патологии (острой или хронической почечной, печеночной недостаточности, хронических заболеваний легких, заболеваний щитовидной железы, аутоиммунных заболеваний); ОКС, возникший в результате проведения

ЧКВ или операции аортокоронарного шунтирования; нежелание участвовать в генетическом исследовании.

В данное исследование из общего регистра были включены 358 пациентов с ИМпСТ, средний возраст –  $61,8 \pm 11$  лет, из них 128 (35,8%) женщин и 230 (64,2%) мужчин.

Схема обследования включала: сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр врачом-кардиологом, запись ЭКГ, определение уровня кардиоспецифических ферментов крови, контроль показателей системной гемодинамики, проведение эхокардиографии с определением сократительной способности сердца, а также локализации зон а- и гипокинезии, проведение цветового дуплексного сканирования экстракраниальных артерий для определения наличия некоронарного атеросклероза, а также проведение генетического тестирования. Дополнительно всем пациентам определяли уровни гемоглобина, креатинина, общего холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов и глюкозы крови. Всем пациентам в кратчайшие сроки проводили определение дальнейшей тактики реваскуляризации. Большинству пациентов – 246 (68%) проведено ЧКВ на симптомзависимой арте-

рии; ТЛТ проведена у 37 (10%) пациентов. Реваскуляризация миокарда не проводилась в случае наличия технических ограничений вследствие коронарной анатомии, наличия противопоказаний к ЧКВ и ТЛТ. Клинико-анамнестическая характеристика группы представлена в таблице 1.

Для комплексной оценки влияния полиморфизмов на прогноз после ИМ были отобраны и прогенотипированы 6 полиморфизмов: *APOA1* (rs670), *APOA5* (rs662799), *APOE* (rs429358, rs7412), *LPL* (rs328), *CETP* (rs5882), *ACE* (rs4341, rs4343); 5 из них отвечают за липидный обмен и 1 – за регуляцию артериального давления. В ранее проведенных исследованиях найдены связи этих полиморфизмов не только с развитием ИМ, но и с его тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом [7]. В 2000-х годах неоднократно проводились попытки систематизации имеющихся знаний о генах-кандидатах сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с использованием базы HuGENet, в результате были выявлены 16 генов синтропии ССЗ, в том числе указанные выше полиморфизмы. Следует отметить, что только для этих генов были найдены связи со всеми семью формами, составляющими синтропию сердечно-сосудистого континуума [8]. Именно поэтому

Таблица 1

**Клинико-анамнестические данные**

Показатель	Число больных, n (%)
Постинфарктный кардиосклероз	74 (21)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	28 (8)
Стенокардия в анамнезе	208 (58)
Хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК до развития ИМ	32 (9)
Ранее выявленный периферический атеросклероз	36 (10)
ЧКВ в анамнезе	22 (6)
АКШ в анамнезе	2 (1)
Артериальная гипертензия	266 (74)
Гиперхолестеринемия	202 (56)
Семейный анамнез ИБС	138 (38)
Избыточная масса тела (ИМТ $25,0 \text{ кг/м}^2$ и более)	144 (40)
Курение в настоящее время	126 (35)
Сахарный диабет	44 (12)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 2

**Прогностические коэффициенты, характеризующие риск развития осложнений через 1 год после ИМ**

Гены	Генотипы	Прогностические коэффициенты
APOA5 rs662799	TT	0,223301
	TC	0,236842
	CC	0,230769
APOA1 rs670	GG	0,252874
	GA	0,188679
	AA	0,214286
APOE rs429358+ rs7412	E3/E3	0,195876
	E3/E4	0,482759
	E4/E4	0,25
	E2/E3	0,052632
	E2/E4 E2/E2	0 0
CETP rs5882	GA	0,269841
	AA	0,181818
	GG	0,285714
LPL rs328	CC	0,244094
	CG	0,153846
	GG	0
ACE rs4341+4343	DD	0,289474
	ID	0,211765
	II	0,193548

исследование этих генов является приоритетным. Выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из лейкоцитов крови проводили с помощью фенол-хлороформной экстракции с последующим осаждением этанолом. Хранение биообразцов осуществляли при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ . Амплификацию проводили с помощью системы детекции полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Через год у 308 (86%) пациентов был оценен прогноз. В течение данного периода наблюдения умерли 12 (3,4%) пациентов, в том числе по причине сердечно-сосудистых заболеваний – 8 (2,2%) больных. Повторный ИМ развился у 22 (6,1%), острое нарушение мозгового кровообращения – у 2 (0,6%), прогрессирующая стенокардия отмечалась у 46 (12,8%) больных, декомпенсации хронической сердечной недостаточности за год наблюдения зарегистрировано не было. Отсроченная реваскуляризация – АКШ или ЧКВ была проведена у 31 (10,1%) пациента.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программ SPSS 17.0 и Statistica 8.0 для Windows (StatSoft, США). Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). При построении прогностической модели использовали регрессионный анализ в виде бинарной логистической регрессии. Учитывали площадь под ROC-кривой. Нулевую гипотезу отвергли при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение**

С целью комплексной оценки влияния генотипа на годовой прогноз пациента для каждого из исследуемых полиморфизмов были рассчитаны относительные частоты неблагоприятного исхода (прогностические коэффициенты), характеризующие риск наступления осложнений в течение года (табл. 2).

В качестве показателя, характеризующего комплексную оценку риска на основании генотипа пациента, был выбран по-

казатель, характеризующий средний риск по генотипу, рассчитываемый по формуле:

$$R = \frac{1}{n \sum P_i},$$

где  $P_i$  – неблагоприятный исход,  $n$  – количество случаев.

Данный показатель был включен в группу факторов, предположительно влияющих на развитие осложнений через год. Помимо него в группу факторов были введены: возраст, семейный анамнез ИБС, наличие артериальной гипертензии и сахарного диабета, гиперхолестеринемия в анамнезе, курение, повышение маркеров некроза миокарда в крови, класс сердечной недостаточности по Killip, фракция выброса

левого желудочка при поступлении, скорость клубочковой фильтрации, уровень общего холестерина, липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов крови при поступлении, наличие реваскуляризации миокарда в остром периоде ИМ, тяжесть поражения коронарных артерий по шкале SYNTAX и применен регрессионный анализ. Метод пошагового включения оставил в качестве факторов, влияющих на возможность осложнений через год, наличие сахарного диабета, комплексную оценку риска на основе генотипа и концентрацию липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Основные результаты анализа представлены в таблице 3.

Используя регрессионные коэффициенты, представленные в столбце 2, на основании значений трех отобранных факторов вероятность развития осложнений через 1 год можно рассчитать по формуле:

$$P(Y = \frac{1}{X_1, X_2, X_3}) = \frac{1}{1 + e^{-(-10,082 + 34,955 \times X_1 + 0,196 \times X_2 + 1,597 \times X_3)}}$$

Оценка адекватности модели с помощью ROC-анализа показала, что модель обладает хорошей прогностической способностью (площадь под ROC-кривой составила 0,77, см. рисунок)

Для повышения первоначального качества классификации на основании данных ROC-анализа, исследуя значения чувствительности и специфичности для различных

порогов отсечения, был выбран новый порог, равный 0,212. Изменяя порог чувствительности с 0,5 до 0,212, чувствительность модели была увеличена до 71,4%. При этом специфичность модели снизилась до 69,5%. Таким образом, классификация пациентов осуществлялась по правилу: если вероятность возможного наступления осложнений через год ниже 0,212, то прогноз для пациента будет благоприятным; в противном случае – неблагоприятным.

Для качественной оценки риска были введены следующие интервалы (табл. 4).

При сопоставлении прогностических способностей разработанной шкалы с существующими шкалами TIMI, GRACE, CADILLAC у исследуемой группы пациентов видно, что новая шкала с использованием генетических маркеров превосходила существующие шкалы по прогностической способности. Так, наибольшей предсказательной способностью в оценке годового прогноза на исследуемой выборке обладала шкала TIMI, однако и ее прогностическая значимость значительно уступает новой шкале. Площадь под ROC-кривой составила всего лишь 0,24. Данные представлены в таблице 5.

Схожие данные получены в исследовании E.A. Scruth et al.: шкала GRACE обладает большей предиктивной способностью для прогнозирования риска госпитальных осложнений, а TIMI – для оценки прогноза через 1 год после ИМ [9].

Таблица 3

**Основные результаты бинарной логистической регрессии для прогноза развития осложнений через 1 год после ИМ**

Показатель	B (коэффициент регрессии)	SE (стандартная ошибка)	Wald (статистика Вальда)	Sig (уровень значимости)	Exp(B)
Комплексная оценка на основе генотипа пациента (X <sub>1</sub> )	34,955	9,257	14,258	0,0001	1,517E15
Концентрация ЛПНП (X <sub>2</sub> )	0,196	0,099	3,92	0,048	1,217
Наличие сахарного диабета (X <sub>3</sub> ) (0 – отсутствие; 1 – наличие)	1,597	0,638	6,258	0,012	4,938
Константа	-10,082	2,282	19,514	0,0001	0,0001



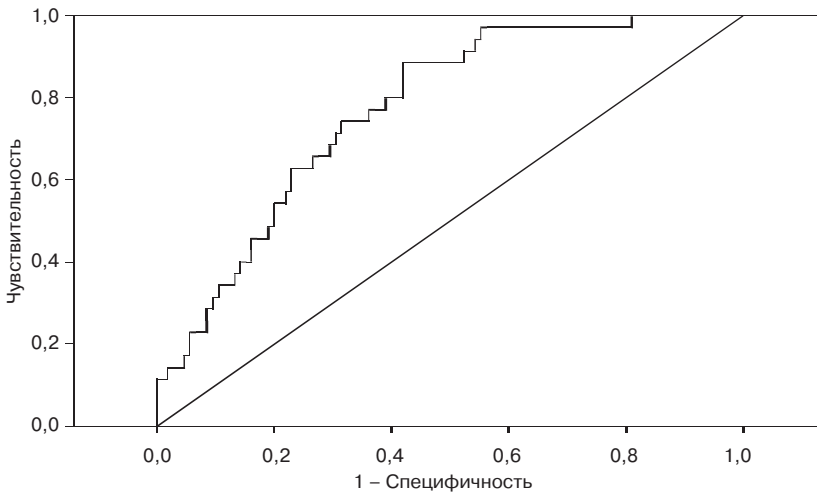


График ROC-кривой для модели бинарной логистической регрессии, прогнозирующей вероятность развития осложнений через 1 год после ИМ

Таблица 4

**Интервалы прогнозируемой вероятности для качественной оценки риска развития осложнений через 1 год после ИМ**

Интервалы вероятности развития осложнений через 1 год	Качественные оценки риска наступления осложнений через 1 год	Доля пациентов, вероятность развития осложнений которых попала в данный диапазон, %	
		без осложнений через 1 год	с осложнениями через 1 год
[0–0,16]	Низкий	47,6	11,4
[0,16–0,46]	Средний	42,4	57,2
[0,46–1]	Высокий	10,0	31,4

Таблица 5

**Прогностические возможности известных шкал риска в оценке риска развития осложнений через 1 год после ИМ в исследуемой группе больных**

Шкалы	Площадь под ROC-кривой	Значения $\chi^2$
TIMI	0,24 [0,17; 0,33]	26,3
GRACE	0,24 [0,17; 0,31]	3,6
CADILLAC	0,18 [0,12; 0,25]	3,7

Однако если в оценке госпитального прогноза данные шкалы показывают высокую прогностическую способность, то для оценки отдаленного прогноза они чаще всего неэффективны. Схожие данные получены в исследовании О.В. Мальцевой и соавт.: шкалы GRACE и TIMI оказались неэффективными в прогнозировании смерти и рецидива ИМ [10].

При разработке собственной модели прогнозирования в настоящей работе учи-

тывались не только факторы, вошедшие в шкалы TIMI, GRACE, CADILLAC, но и ряд дополнительных показателей. Следует отметить, что самая высокая прогностическая значимость наблюдалась именно при сочетании клинических, лабораторных и генетических маркеров неблагоприятного риска. По данным мировой литературы, аддитивный вклад каждого из факторов риска выше, чем оценка каждого критерия отдельно [11, 12].

На настоящий момент, согласно общемировой базе HuGENet, связь с ИМ показана для 874 генетических полиморфизмов, а с ИБС — для 1149. Любой отдельный однонуклеотидный полиморфизм (ОМП) объясняет только 1–8% от общего риска заболевания в популяции, что, на первый взгляд, кажется незначительным, но аддитивный эффект нескольких таких факторов может составлять 20–70% общего риска, обусловленного генетическими факторами [12]. Однако использование только генетических маркеров неблагоприятного исхода нелогично и малоэффективно. В исследовании S. Humphries et al. найдено, что для улучшения предсказательной способности существующих шкал оценки риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий необходимы всего 12 ОМП с частотой «рискового» генотипа 10% или 3 ОМП с частотой в популяции 30% для аналогичного увеличения предсказательной силы [11]. Исследователями был сделан вывод о том, что использование небольшого количества полиморфных генетических вариантов в совокупности с традиционными критериями оценки риска будет достаточным для идентификации индивидов с высоким риском заболевания.

### Заключение

В настоящем исследовании была построена именно такая модель прогнозирования. С помощью внедрения такого мультифакториального подхода можно добиться разработки эффективной стратегии прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после перенесенного ИМ [12]. Внедрение генетических полиморфизмов в стандартные модели оценки риска позволит более точно идентифицировать группу высокого сердечно-сосудистого риска для рационализации и повышения эффективности вторичной профилактики.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

### Литература

1. D'Ascenzo F., Biondi-Zoccai G., Moretti C., Bollati M. et al. TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: a meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. *Contemp. Clin. Trials*. 2012; 33: 507–14.
2. Зыков М.В., Кашталап В.В., Зыкова Д.С., Каретникова В.Н., Тавлуева Е.В., Коломыцева И.С. и др. Прогнозирование осложнений инфаркта миокарда в течение одного года наблюдения. *Сибирский медицинский журнал*. 2011; 4: 41–6.
3. Morrow D.A., Antman E.M., Charlesworth A. et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction. A convenient, bedside substudy. *Circulation*. 2000; 102: 2031–7.
4. Littnerova S., Kala P., Jarkovsky J. et al. GRACE Score among six risk scoring systems (CADILLAC, PAMI, TIMI, Dynamic TIMI, Zwolle) demonstrated the best predictive value for prediction of long-term mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction. *PLoS One*. 2015; 10: 2137–48.
5. Halkin A., Singh M., Nikolsky E. et al. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. The CADILLAC Risk Score. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2005; 45: 1397–405.
6. Fox K.A., Dabbous O.H., Goldberg R.J. et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006; 333: 1091–8.
7. Иноземцева А.А., Кашталап В.В., Гордеева Л.А., Усольцева Е.Н., Груздева О.В., Барбараш О.Л. Роль генетических полиморфизмов нарушений липидного обмена и артериальной гипертензии в оценке тяжести и госпитального прогноза инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. *Атеросклероз*. 2015; 4: 25–32.
8. Пузырев В.П., Степанов В.А., Макеева О.А. Синтропные гены болезней сердечно-сосудистого континуума. *Медицинская генетика*. 2009; 3: 31–8.
9. Scruth E.A., Cheng E., Worrall-Carter L. Risk score comparison of outcomes in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs*. 2013; 12: 330–6.
10. Мальцева О.В., Сафиуллина З.М., Шалаев С.В. Использование дифференцированного подхода в стратификации риска у больных ОКСбпСТ с применением различных прогностических моделей. *Уральский медицинский журнал*. 2011; 10: 17–21.
11. Humphries S.E., Cooper J.A., Talmud P.J., Miller G.J. Candidate gene genotypes, along with conventional risk factors assessment, improve estimation of coronary heart disease risk in healthy UK men. *Clin. Chem*. 2007; 53: 8–16.

12. Broadbent H.M., Peden J.F., Lorkowski S. et al. Susceptibility to coronary artery disease and diabetes is encoded by distinct, tightly linked SNPs in the ANRIL locus on chromosome 9p. *Hum. Mol. Genet.* 2008; 17: 806–14.
6. Fox K.A., Dabbous O.H., Goldberg R.J. et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ.* 2006; 333: 1091–8.
7. Inozemtseva A.A., Kashtalap V.V., Gordeeva L.A., Usol'tseva E.N., Gruzdeva O.V., Barbarash O.L. The role of genetic polymorphisms of the lipid metabolism and hypertension in the assessment of severity and hospital prognosis of myocardial infarction with ST-segment elevation. *Ateroskleroz.* 2015; 4: 25–32 (in Russ.).
8. Puzyrev V.P., Stepanov V.A., Makeeva O.A. Sintropic genes of heart diseases. *Meditsinskaya genetika.* 2009; 3: 31–8 (in Russ.).
9. Scruth E.A., Cheng E., Worrall-Carter L. Risk score comparison of outcomes in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.* 2013; 12: 330–6.
10. Mal'tseva O.V., Safiullina Z.M., Shalaev S.V. Using differentiated approach to risk stratification in patients with non-STEMI using different predictive models. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal.* 2011; 10: 17–21 (in Russ.).
11. Humphries S.E., Cooper J.A., Talmud P.J., Miller G.J. Candidate gene genotypes, along with conventional risk factors assessment, improve estimation of coronary heart disease risk in healthy UK men. *Clin. Chem.* 2007; 53: 8–16.
12. Broadbent H.M., Peden J.F., Lorkowski S. et al. Susceptibility to coronary artery disease and diabetes is encoded by distinct, tightly linked SNPs in the ANRIL locus on chromosome 9p. *Hum. Mol. Genet.* 2008; 17: 806–14.

### References

1. D'Ascenzo F., Biondi-Zoccai G., Moretti C., Bollati M. et al. TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: a meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. *Contemp. Clin. Trials.* 2012; 33: 507–14.
2. Zykov M.V., Kashtalap V.V., Zykova D.S., Karetnikova V.N., Tavlyeva E.V., Kolomyceva I.S. Predicting of myocardial infarction complications within one-year follow-up. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal.* 2011; 4: 41–6 (in Russ.).
3. Morrow D.A., Antman E.M., Charlesworth A. et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction. A convenient, bedside substudy. *Circulation.* 2000; 102: 2031–7.
4. Littnerova S., Kala P., Jarkovsky J. et al. GRACE Score among six risk scoring systems (CADILLAC, PAMI, TIMI, Dynamic TIMI, Zwolle) demonstrated the best predictive value for prediction of long-term mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction. *PLoS One.* 2015; 10: 2137–48.
5. Halkin A., Singh M., Nikolsky E. et al. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. The CADILLAC Risk Score. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 1397–405.

Поступила 06.12.2016

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.127-005.8-088.318

DOI: 10.15275/kreatkard.2016.04.03

## **Гендерные различия в выживаемости пациентов, госпитализированных в поздние сроки инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST**

*Е.В. Коновалова, Ю.В. Лукьянова, М.В. Горев, Р.Ю. Резцов, О.В. Макарычева, Е.Ю. Васильева, А.В. Шпектор*

Кафедра кардиологии ФПДО ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России; ул. Делегатская, 20/1, Москва, 127473, Российская Федерация

Коновалова Елена Васильевна, канд. мед. наук, ассистент;

Лукьянова Юлия Витальевна, канд. мед. наук, врач-кардиолог;

Горев Максим Васильевич, ассистент;

Резцов Роман Юрьевич, канд. мед. наук, доцент;

Макарычева Оксана Вадимовна, канд. мед. наук, доцент, e-mail: ovmakaryacheva@yandex.ru;

Васильева Елена Юрьевна, доктор мед. наук, профессор;

Шпектор Александр Вадимович, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой

**Цель.** Среди пациентов с острым инфарктом миокарда неблагоприятные сердечно-сосудистые события в ранние сроки у женщин встречаются чаще, чем у мужчин. Целью настоящего исследования стала оценка зависимости долгосрочного прогноза от пола у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), госпитализированных позднее чем через 12 ч от начала заболевания.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных 178 пациентов, из них 117 (66%) мужчин, госпитализированных в кардиореанимационный блок ГКБ № 23 г. Москвы в период с 2008 по 2011 г., с ИМпST. Среднее время от начала симптомов составило 96,6 ч. У 83 (47%) пациентов, из них 59 (71,1%) мужчин, было проведено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием коронарных артерий. Остальные 95 (53%) пациентов, из них 58 (61,1%) мужчин, получали только консервативную терапию. Трехлетняя летальность проанализирована с использованием метода Каплана–Мейера.

**Результаты.** По сравнению с мужчинами 3-летняя летальность у женщин, госпитализированных позднее 12 ч от начала ИМпST, была выше (36% против 19,6, отношение риска (ОР) 0,54, 95% доверительный интервал (ДИ), 0,33–0,89,  $p=0,009$ ). Трехлетняя летальность у женщин в группе ЧКВ составила 16% (4 пациентки), в группе консервативного лечения – 48% (18 больных) (ОР 0,29, 95% ДИ 0,11–0,77,  $p=0,001$ ). В группе ЧКВ отдаленная летальность мужчин составила 11,7% (7 пациентов), в группе консервативного лечения – 28% (16 больных) (ОР 0,43, 95% ДИ 0,19–0,96,  $p=0,024$ ). Достоверной разницы в долгосрочной выживаемости между мужчинами и женщинами в группе ЧКВ не получено (ОР 0,71, 95% ДИ 0,22–2,21,  $p=0,5$ ).

**Заключение.** Несмотря на то что отдаленный прогноз у женщин, госпитализированных в поздние сроки ИМпST хуже, чем у мужчин, проведение ЧКВ нивелирует эти различия и в одинаковой степени улучшает отдаленный прогноз как у мужчин, так и у женщин.

**Ключевые слова:** реваскуляризация; острый коронарный синдром; выживаемость; прогноз; пол.

## **Sex differences and survival in latecomers with ST-elevation myocardial infarction**

*E. V. Konovalova, Yu. V. Luk'yanova, M. V. Gorev, R. Yu. Reztsov, O. V. Makarycheva, E. Yu. Vasilieva, A. V. Shpektor*

Cardiology Chair for Post-Diploma Education Faculty of Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov of Ministry of Health of the Russian Federation; Delegatskaya ulitsa, 20/1, Moscow, 127473, Russian Federation

Konovalova Elena Vasil'evna, MD, PhD, Research Staff of Chair;  
 Luk'yanova Yuliya Vital'evna, MD, PhD, Cardiologist;  
 Gorev Maksim Vasil'evich, Research Staff of Chair;  
 Reztsov Roman Yur'evich, MD, PhD, Associate Professor;  
 Makarycheva Oksana Vadimovna, MD, PhD, Associate Professor, e-mail: ovmakarycheva@yandex.ru;  
 Vasilieva Elena Yur'evna, MD, DM, Professor;  
 Shpektor Aleksandr Vadimovich, MD, DM, Professor, Chief of Chair

**Objective.** The early outcomes after acute myocardial infarction (AMI) are better in men than in women. The aim of this study was to evaluate the gender differences in the long-term prognosis in patients with *ST*-elevation myocardial infarction (*STEMI*) hospitalized after 12 hours from symptoms onset.

**Material and methods.** The data of 178 patients (117 (66%) men), with *STEMI* hospitalized later than 12 hours after the onset of symptoms was retrospectively analyzed. The mean time from the symptoms onset to the admission was 96.6 hours. Percutaneous coronary intervention (PCI) was performed in 83 (47%) patients 59 (71.1%) men. Other 95 (53%) patients (58 (61.1%) men), were treated conservatively. The 3-year mortality was evaluated using Kaplan–Meier estimation.

**Results.** The 3-year mortality was higher in women than in men hospitalized later than 12 hours from symptoms onset (36% vs. 19.6, HR 0.54, 95% confidence interval (CI) 0.33–0.89,  $p=0.009$ ). The long term mortality in women who underwent revascularization was 16% (4 pts), while in the conservative treatment group it was 48% (18 pts) (HR 0.29, 95% CI 0.11–0.77,  $p=0.001$ ). Long term mortality in men who underwent PCI was (7 pts), in the conservative treatment group – 28% (16 pts) (HR 0.43, 95% CI 0.19–0.96,  $p=0.024$ ). In the PCI group the long term survival did not differ in women and in men (HR 0.71; 95% CI 0.22–2.21,  $p=0.5$ ).

**Conclusion.** Although the long-term prognosis is worse in women with *STEMI* hospitalized late after symptoms onset in comparison to men, PCI in women with *STEMI* admitted more than 12 hours after the onset of symptoms leads to improved long term prognosis.

**Keywords:** revascularization; acute coronary syndrome; survival rates; prognosis; gender.

## Введение

Одним из известных факторов риска возникновения острого инфаркта миокарда (ИМ) является мужской пол [1–3]. Однако также показано, что среди пациентов с уже развившимся острым ИМ летальность у женщин выше, чем у мужчин [2–17]. За последние десятилетия произошло значимое снижение смертности от ИМ у женщин, тем не менее в течение года после первого ИМ смертность среди женщин превышает смертность среди мужчин независимо от возраста [4, 8]. Различные осложнения ИМ также чаще встречаются у женщин, чем у мужчин. В доступной литературе имеется дефицит данных о гендерных различиях в выживаемости пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST* (ИМп*ST*), поступивших в стационар позднее 12 ч от начала симптомов. Это послужило поводом для проведения настоящего исследования.

## Материал и методы

Изучена отдаленная выживаемость 178 больных, из них 117 (66%) мужчин, с острым

ИМп*ST*, госпитализированных позднее чем через 12 ч от начала симптомов в кардиореанимационный блок ГКБ № 23 г. Москвы с 2008 по 2011 г. Период наблюдения составил 36 мес. Исключались больные, госпитализированные в первые 12 ч от начала симптомов, а также пациенты, поступившие в состоянии кардиогенного шока. Инфаркт миокарда диагностировали на основании критериев третьего универсального определения Европейского общества кардиологов, Американского колледжа кардиологов, Американской ассоциации сердца и Всемирной федерации сердца [18].

Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, основным клиническим показателям (табл. 1). У 83 (47%) пациентов было проведено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с использованием ангиографической установки INTEGRIS H 5000 C Philips. При проведении ЧКВ стентирование осуществлялось в 100% случаев. Таким образом, ЧКВ было выполнено у 59 (50,5%) мужчин и у 24 (39,4%) женщин. Остальные 95 (53%) пациентов получали только консервативную терапию.

Характеристика групп пациентов

Показатель	Мужчины, n=117	Женщины, n=61	p
Возраст, M±SD, лет	59±20	66,5±17,5	0,11
ИМ в анамнезе, n (%)	10 (8,5)	5 (8,1)	0,46
Сахарный диабет, n (%)	25 (21,9)	12 (20,0)	0,37
Артериальная гипертензия, n (%)	91 (77,7)	46 (75,6)	0,12
Курение, n (%)	47 (40,0)	21 (35,1)	0,32
Фракция выброса при поступлении, M±SD, %	49±21	48,6±21,3	0,11
Локализация инфаркта, n (%)			
передний	43 (36,7)	18 (30,8)	
другой локализации	74 (63,3)	43 (69,2)	0,24

Все пациенты получали аспирин в дозе 250–325 мг/сут с переходом на поддерживающую дозу 100–125 мг/сут. В группе с консервативной терапией пациенты получали нагрузочную дозу клопидогрела 300 мг, пациенты перед проведением ангиопластики – 600 мг. В последующем поддерживающая доза клопидогрела у всех пациентов составляла 75 мг/сут. Гепарин вводили во время ЧКВ всем пациентам. При отсутствии противопоказаний пациенты получали стандартную терапию бета-адреноблокаторами, иАПФ, статинами.

Статистический анализ данных проводили с использованием программ Statistica 8.0 и Microsoft Excel. Использовали непараметрический критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса, T-test. Отдаленную выживаемость оценивали с помощью кривых Каплана–Мейера. Статистические различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

В исследуемой популяции среднее время от начала симптомов до поступления в стационар составило 96,6 ч. Средний возраст у женщин (66,5±17,5 года) был несколько выше чем у мужчин (59±20 лет), но разница была статистически не значимой ( $p=0,11$ ). За 3 года наблюдения летальность среди женщин составила 36% (22 пациентки), среди мужчин – 19,6% (23 пациента). При оценке полученных данных оказалось, что долгосрочная (в течение

3 лет) выживаемость мужчин, поступивших позднее 12 ч от начала острого ИМпST, достоверно выше по сравнению с выживаемостью женщин (отношение риска (ОР) 0,54, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,33–0,89,  $p=0,009$ ) (рис. 1).

Далее мы оценили влияние ЧКВ на 3-летнюю выживаемость мужчин и женщин. 24 (39,4%) женщинам проводили ангиопластику со стентированием коронарных артерий. За 3-летний период наблюдения в группе инвазивного лечения умерли 4 женщины, что составило 16%. Среди женщин, которым проводили только консервативное лечение, за вышеуказанный период наблюдения умерли 18 (48%) человек, что составило почти половину женщин, которым не проводили реваскуляризацию. Таким образом, в течение 36 мес наблюдения выживаемость женщин, которым проводили ЧКВ, была достоверно выше по сравнению с женщинами, которые получили только оптимальную медикаментозную терапию (ОР 0,29, 95% ДИ 0,11–0,77;  $p=0,001$ ) (рис. 2, а).

Среди мужчин ангиопластика со стентированием коронарных артерий была проведена 59 (50,5%) пациентам, 58 (49,5%) получили только консервативное лечение. В течение 3 лет наблюдения в группе инвазивного лечения умерли 7 мужчин, что составило 11,7%, в то время как в группе консервативной терапии за 3-летний период наблюдения умерли 16 (28%) человек.

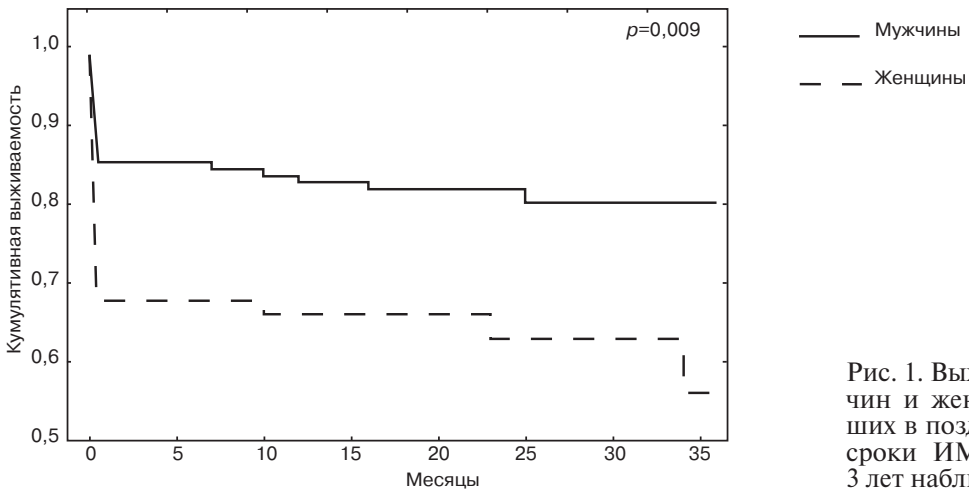


Рис. 1. Выживаемость мужчин и женщин, поступивших в поздние (более 12 ч) сроки ИМпСТ, в течение 3 лет наблюдения

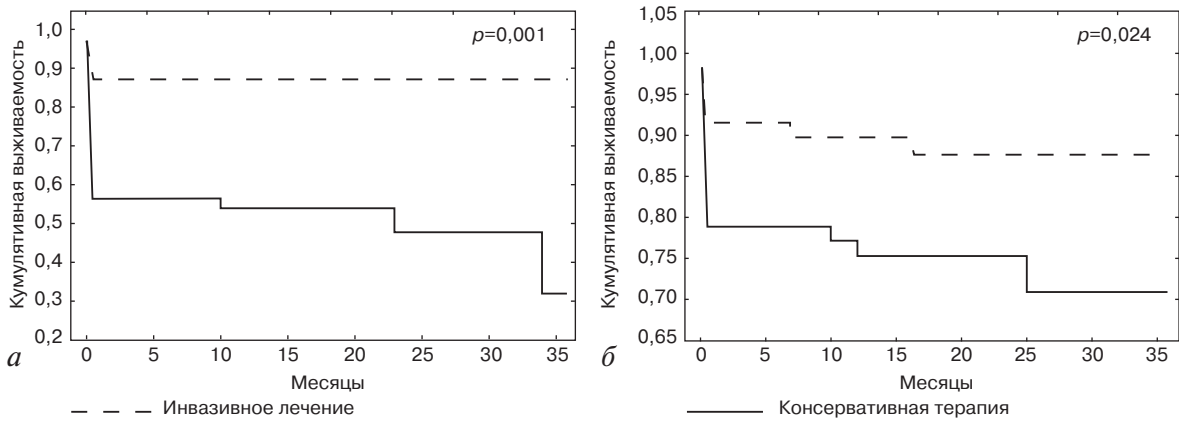


Рис. 2. Влияние ЧКВ на выживаемость пациентов, поступивших в поздние сроки ИМпСТ, в течение 3 лет наблюдения:  
а – женщины; б – мужчины

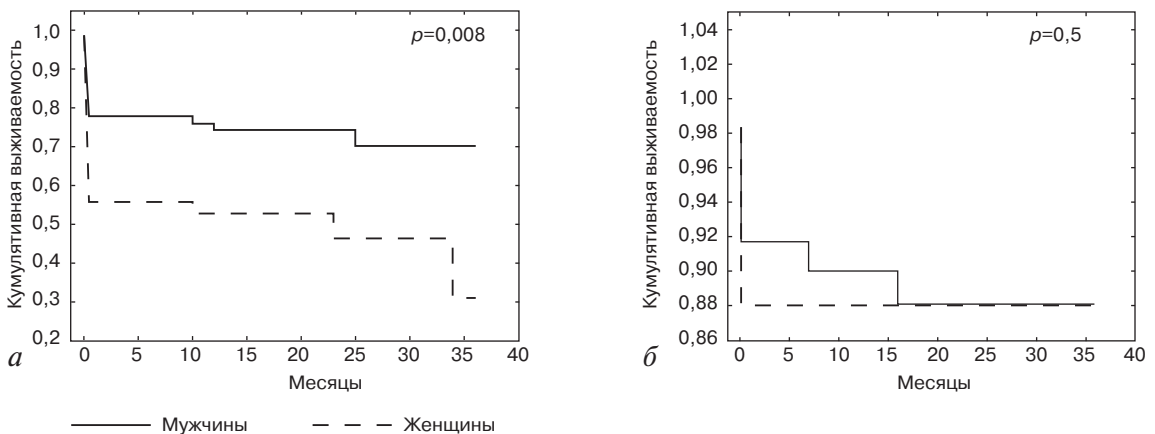


Рис. 3. Выживаемость мужчин и женщин в течение 3 лет наблюдения:  
а – группа консервативной терапии; б – группа ЧКВ

Таким образом, выживаемость мужчин, которым выполняли ЧКВ, достоверно выше по сравнению с мужчинами, которые получали только медикаментозную терапию (ОР 0,43, 95% ДИ 0,19–0,96;  $p=0,024$ ) (рис. 2, б).

Летальность за 3 года наблюдения среди нереваскуляризированных пациентов составила 28% (16) у мужчин и 48% (18) — у женщин. Анализ отдаленной выживаемости показал, что в группе консервативной терапии выживаемость мужчин достоверно выше, чем у женщин (ОР 0,56, 95% ДИ 0,33–0,96;  $p=0,008$ ) (рис. 3, а).

Среди реваскуляризированных пациентов смертность за 3-летний период наблюдения составила 11,7% (7) у мужчин и 16% (4) у женщин. Достоверной разницы между выживаемостью реваскуляризированных пациентов в зависимости от половой принадлежности получено не было (ОР 0,71, 95% ДИ 0,22–2,21;  $p=0,5$ ) (рис. 3, б).

### Обсуждение

В ряде исследований были получены данные о половых различиях в летальности пациентов, перенесших ИМ [19–21]. В большинстве этих работ такая разница в количестве неблагоприятных событий объясняется более старшим возрастом женщин и большим количеством сопутствующих заболеваний по сравнению с мужчинами. Однако, по данным D. Mozaffarian, как годовичная, так и 5-летняя смертность после первого ИМ выше у женщин, чем у мужчин, вне зависимости от возраста [22, 23]. В нашей работе отдаленная выживаемость женщин, госпитализированных позднее 12 ч от начала симптомов острого ИМ, также была хуже по сравнению с мужчинами, при этом средний возраст женщин и мужчин значимо не различался ( $p=0,11$ ). Мы показали, что проведение реваскуляризации в поздние сроки ИМ улучшает отдаленную выживаемость как у мужчин, так и у женщин. По нашим данным, отдаленная выживаемость женщин и мужчин, госпитализированных позднее 12 ч от начала

симптомов острого ИМ, после проведения чрескожного коронарного вмешательства достоверно не различается.

### Заключение

Хотя отдаленный прогноз женщин, госпитализированных в поздние сроки ИМпСТ, хуже, чем у мужчин, проведение ЧКВ нивелирует эти различия и улучшает отдаленный прогноз у женщин, госпитализированных позднее 12 ч от начала ИМпСТ.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

### Литература/References

1. Moss A.J., Bigger J.T., Case R.B., Gillespie J.A., Goldstein R.E., Groenberg H.M. et al. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309 (6): 331–6.
2. Ho C.-H., Chen Y.-C., Chu C.C., Wang J.J., Liao K.M. Postoperative complications after coronary artery bypass grafting in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (8): e2926.
3. Eagle K.A., Nallamothu B.K., Mehta R.H., Granger C.B., Steg P.G., Van de Werf F. et al. Trends in acute reperfusion therapy for ST-segment elevation myocardial infarction from 1999 to 2006: we are getting better but we have got a long way to go. *Eur. Heart J.* 2008; 29 (5): 609–17.
4. Yin W.-H., Lu T.H., Chen K.C., Cheng C.F., Lee J.C., Liang F.W. et al. The temporal trends of incidence, treatment, and in-hospital mortality of acute myocardial infarction over 15 years in a Taiwanese population. *Int. J. Cardiol.* 2016; 209: 103–13.
5. Critchley J.A., Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA.* 2003; 290 (1): 86–97.
6. Tverdal A., Bjartveit K. Health consequences of reduced daily cigarette consumption. *Tob. Control.* 2006; 15 (6): 472–80.
7. Yeh R.W., Sidney S., Chandra M., Sorel M., Selby J.V., Go A.S. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362 (23): 2155–65.
8. Mehta L.S., Beckie T.M., DeVon H.A., Grines C.L., Krumholz H.M., Johnson M.N. et al. Acute myocardial infarction in women: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2016; 133 (9): 916–47.
9. Elosua R., Vega G., Rohlfis I., Aldasoro E., Navarro C., Cabades A. et al. Smoking and myocardial infarction case-fatality: hospital and population



- approach. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2007; 14 (4): 561–7.
10. Nedkoff L., Knuiman M., Hung J., Briffa T.G. Long-term all-cause and cardiovascular mortality following incident myocardial infarction in men and women with and without diabetes: Temporal trends from 1998 to 2009. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2016; 23 (12): 1273–81.
  11. Berkowitz S.D., Granger C.B., Pieper K.S., Lee K.L., Gore J.M., Simoons M. et al. Incidence and predictors of bleeding after contemporary thrombolytic therapy for myocardial infarction. The Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen activator for Occluded coronary arteries (GUSTO) I Investigators. *Circulation.* 1997; 95 (11): 2508–16.
  12. Weiss E.S., Chang D.D., Joyce D.L., Nwakanma L.U., Yuh D.D. et al. Optimal timing of coronary artery bypass after acute myocardial infarction: a review of California discharge data. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008; 135 (3): 503–11.
  13. Weaver W.D., White H.D., Wilcox R.G., Aylward P.E., Morris D., Guerci A. et al. Comparisons of characteristics and outcomes among women and men with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. GUSTO-I investigators. *JAMA.* 1996; 275 (10): 777–82.
  14. Stefanini G.G., Baber U., Windecker S., Morrice M.C., Sartori S., Leon M.B. et al. Safety and efficacy of drug-eluting stents in women: a patient-level pooled analysis of randomized trials. *Lancet.* 2013; 382 (9908): 1879–88.
  15. Johnson H.M., Gossett L.K., Piper M.E., Aeschlimann S.E., Korcarz C.E., Baker T.B. et al. Effects of smoking and smoking cessation on endothelial function: 1-year outcomes from a randomized clinical trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (18): 1988–95.
  16. McManus D.D., Gore J., Yarzebski J., Spencer F., Lessard D., Goldberg R.J. et al. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am. J. Med.* 2011; 124 (1): 40–7.
  17. Dzavík V., Buller C.E., Lamas G.A., Rankin J.M., Mancini G.B., Cantor W.J. et al. Randomized trial of percutaneous coronary intervention for subacute infarct-related coronary artery occlusion to achieve long-term patency and improve ventricular function: the Total Occlusion Study of Canada (TOSCA)-2 trial. *Circulation.* 2006; 114 (23): 2449–57.
  18. Thigesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Simoons M.L., Chaitman B.R., White H.D. et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2012; 33 (20): 2551–67.
  19. Hammar N., Alfredsson L., Rosén M., Spetz C.L., Kahan T., Ysberg A.S. A national record linkage to study acute myocardial infarction incidence and case fatality in Sweden. *Int. J. Epidemiol.* 2001; 30 (Suppl. 1): S30–4.
  20. Eitel I., Desch S., de Waha S., Fuernau G., Gutberlet M., Schuler G., Thiele H. Sex differences in myocardial salvage and clinical outcome in patients with acute reperfused ST-elevation myocardial infarction: advances in cardiovascular imaging. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2012; 5 (1): 119–26.
  21. Novack V., Cutlip D.E., Jotkowitz A., Lieberman N., Porath A. Reduction in sex-based mortality difference with implementation of new cardiology guidelines. *Am. J. Med.* 2008; 121 (7): 597–603.
  22. Koek H.L., de Bruin A., Gast F., Gevers E., Kardaun J.W., Reitsma J.B. et al. Short- and long-term prognosis after acute myocardial infarction in men versus women. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98 (8): 993–9.
  23. Aldasoro E., Calvo M., Esnaola S., Hurtado de Saracho I., Alonso E., Audicana C. et al. Gender differences in early reperfusion treatment after myocardial infarction. *Med. Clin.* 2007; 128 (3): 81–5.

Поступила 06.12.2016

## ХРОНИЧЕСКАЯ ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.132.2:616.12-005.4-006-089.168

DOI: 10.15275/kreatkard.2016.04.04

### Стентирование коронарных артерий у больных с ишемической болезнью сердца и онкопатологией

*Т.Г. Никитина<sup>1</sup>, М.М. Домбровский<sup>1</sup>, Б.Г. Алекян<sup>2</sup>, М.И. Давыдов<sup>3</sup>, Л.А. Бокерия<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) Минздрава России; Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Российская Федерация;

<sup>2</sup> ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России; Большая Серпуховская ул., 27, Москва, 117997, Российская Федерация;

<sup>3</sup> ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Каширское шоссе, 23, Москва, 115478, Российская Федерация

Никитина Татьяна Георгиевна, доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением;

Домбровский Михаил Михайлович, мл. науч. сотр., e-mail: mishayuu@mail.ru;

Алекян Баграт Гегамович, доктор мед. наук, академик РАН, заместитель директора по науке и инновационным технологиям;

Давыдов Михаил Иванович, доктор мед. наук, академик РАН, директор;

Бокерия Лео Антонович, академик РАН и РАМН, директор

**Цель.** Анализ непосредственных и отдаленных результатов чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и онкопатологией.

**Материал и методы.** В данной работе представлены результаты двухэтапного лечения 41 пациента (35 мужчин, 6 женщин) с ИБС и онкопатологией. Средний возраст составил  $67,6 \pm 6,4$  года. Первым этапом было выполнено ЧКВ, вторым – лечение онкопатологии (20 пациентам выполнено хирургическое лечение, 18 – химиотерапия или лучевая терапия, 3 – комбинированное лечение).

**Результаты.** Не было зарегистрировано ни одного случая интраоперационной и госпитальной летальности при проведении двухэтапного лечения ИБС и онкопатологии. За весь период наблюдения не было зарегистрировано ни одного летального исхода по причине острого нарушения коронарного кровоснабжения. Отмечен один случай Q-образующего инфаркта миокарда у пациентки через 3 года после реваскуляризации миокарда (умерла через 4 мес после перенесенного инфаркта от прогрессирования онкопатологии). Летальность в течение 5 лет наблюдения составила 22% – 5 (12,2%) пациентов умерли от онкопатологии в 1-й год после ЧКВ, еще 4 (9,8%) – через 1,5, 2, 3,5 и 4,5 года после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда. У большинства (96,9%) пациентов были получены хорошие показатели качества жизни в отдаленном периоде наблюдения.

**Выводы.** Чрескожное коронарное вмешательство – эффективный и безопасный метод реваскуляризации миокарда у больных с ИБС и онкопатологией. Применение эндоваскулярной реваскуляризации миокарда первым этапом у больных с онкопатологией снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений во время проведения лечения злокачественного новообразования (хирургическое лечение, химиотерапия, лучевая терапия).

**Ключевые слова:** чрескожное коронарное вмешательство; онкопатология; ишемическая болезнь сердца; этапное лечение.

### Coronary artery stenting in patients with coronary heart disease and cancer

*T.G. Nikitina<sup>1</sup>, M.M. Dombrovskiy<sup>1</sup>, B.G. Alekyan<sup>2</sup>, M.I. Davydov<sup>3</sup>, L.A. Bockeria<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of Ministry of Health of the Russian Federation; Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation;

<sup>2</sup> A.V. Vishnevsky Institute of Surgery of Ministry of Health of the Russian Federation; Bol'shaya Serpukhovskaya ulitsa, 27, Moscow, 115478, Russian Federation;

<sup>3</sup> N.N. Blokhin Russian Oncological Scientific Center of Ministry of Health of the Russian Federation; Kashirskoe shosse, 23, Moscow, 115478, Russian Federation

Nikitina Tat'yana Georgievna, MD, DM, Professor, Chief of Chair;

Dombrovskiy Mikhail Mikhaylovich, Junior Research Associate, e-mail: mishayyy@mail.ru;

Alekyan Bagrat Gegamovich, MD, DM, Academician of Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Science and Technology Innovation;

Davydov Mikhail Ivanovich, MD, DM, Academician of Russian Academy of Sciences, Director;

Bockeria Leo Antonovich, Academician of Russian Academy of Sciences and Russian Academy of Medical Sciences, Director

**Objective.** Analysis of the immediate and long-term results of percutaneous coronary intervention in patients with coronary heart disease (CHD) and oncopathology.

**Material and methods.** This paper presents the results of a two-stage treatment of 41 patients (35 men and 6 women) with CHD and oncopathology. The mean age was  $67.6 \pm 6.4$  years. The first step was performed percutaneous coronary intervention (PCI), and the second – the treatment of cancer pathology (20 patients underwent surgical treatment, 18 – chemotherapy or radiation therapy, and 3 – combined treatment).

**Results.** There were no cases of intraoperative and hospital mortality during the two-stage treatment of coronary heart disease and cancer pathology. Over the entire period of observation a death due to acute coronary syndrome was not registered. One case of Q-wave myocardial infarction was registered in a patient in 3 years after myocardial revascularization (she died in 4 months after myocardial infarction due to progression of cancer). The mortality rate for five years of follow-up was 22%: 5 (12.2%) patients died from cancer pathology at the first year after PCI, 4 (9.8%) patients died of cancer pathology in 1.5, 2, 3.5 and 4.5 years after percutaneous revascularization. The majority (96.9%) of patients had received good indicators of quality of life in the long term period of observation.

**Conclusion.** Percutaneous coronary intervention – an effective and safe method for myocardial revascularization in patients with coronary artery disease and oncopathology. The use of endovascular myocardial revascularization in the first stage of cancer patients reduces the risk of cardiovascular complications during the treatment of cancer (surgery, chemotherapy, radiation therapy).

**Keywords:** percutaneous coronary intervention; oncopathology; coronary heart disease; staged treatment.

## Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и онкологические заболевания являются основными причинами смерти во всем мире. Наличие сопутствующей ИБС у пациентов со злокачественными новообразованиями в большинстве случаев является отягощающим фактором, осложняющим и/или ограничивающим лечение онкопатологии [1].

Реваскуляризация миокарда, выполненная первым этапом у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий, является основным методом лечения, предотвращающим развитие сердечно-сосудистых осложнений во время лечения злокачественных новообразований. В связи с широким распространением методов эндоваскулярной реваскуля-

ризации миокарда, несомненно, большой интерес представляет оценка этапного хирургического лечения пациентов, которым было выполнено стентирование коронарных артерий перед хирургическим лечением онкопатологии.

## Материал и методы

Данное исследование, проведенное в НЦССХ им. А.Н. Бакулева, основано на изучении результатов эндоваскулярного лечения ИБС у 41 пациента, которым первым этапом была выполнена реваскуляризация миокарда – стентирование коронарных артерий, вторым – лечение онкопатологии.

У всех больных онкопатология была диагностирована до поступления в кардиологический стационар. Как правило, пациенты были направлены в НЦССХ

им. А.Н. Бакулева из онкологических клиник при подозрении на наличие сопутствующей ИБС. Подавляющее большинство больных – 34 (82,9%) пациента имели злокачественные заболевания легких, желудочно-кишечного тракта и органов мочеиспускания.

У 7 (17,1%) больных были выявлены онкологические заболевания других локализаций, в том числе: рак молочной железы (у 2 больных), рак матки, лимфолейкоз (у 2 пациентов), множественная миелома, меланома хориоидеи. Почти все больные имели начальные стадии онкологического процесса, пациентов с диссеминацией опухолевого процесса не было.

Стенокардия II функционального класса (ФК) отмечена у 11 (26,8%) пациентов, III ФК – у 14 (34,1%), IV ФК – у 4 (9,8%) больных. Нестабильная стенокардия была выявлена у 2 (4,9%) пациентов, безболевого ишемия миокарда – у 10 (24,4%).

У большинства пациентов диагностирована различная сопутствующая пато-

логия (табл. 1). Почти все (97,6%) имели артериальную гипертензию. У 16 (39%) больных был диагностирован мультифокальный атеросклероз с поражением: каротидного бассейна – 5 (12,2%) пациентов, бедренно-подколенных артериальных сегментов – 8 (19,5%), почечных артерий – 3 (7,3%). У 17 (41,5%) больных в анамнезе был инфаркт миокарда. Длительный анамнез курения отмечен у 25 (61%) больных.

При поступлении в клинику всем пациентам было проведено обследование: общий осмотр, инструментальные методы исследования (электрокардиография, эхокардиография в покое), лабораторная диагностика.

При анализе данных электрокардиографии/суточного мониторирования ЭКГ у 38 (92,7%) пациентов был выявлен синусовый ритм, при этом у 3 (7,9%) из них диагностирована пароксизмальная форма мерцательной аритмии. У 3 (7,3%) пациентов диагностирована постоянная форма мерцательной аритмии (табл. 2).

Таблица 1

**Клиническая характеристика пациентов, n=41**

Параметр	Число больных, n (%)
Распределение по полу	
мужчины	35 (85,4)
женщины	6 (14,6)
Распределение по возрасту	
средний возраст (45–59 лет)	5 (12,2)
пожилой возраст (60–74 лет)	31 (75,6)
старческий возраст (75–89 лет)	5 (12,2)
Артериальная гипертензия	40 (97,6)
Хроническая обструктивная болезнь легких	16 (39)
Язвенная болезнь	8 (19,5)
Мочекаменная болезнь	6 (14,6)
Желчнокаменная болезнь	1 (2,4)
Мультифокальный атеросклероз	16 (39)
Хроническая почечная недостаточность	3 (7,3)
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	10 (24,4)
Сахарный диабет 2-го типа	
инсулинозависимый	3 (7,3)
инсулинонезависимый	5 (12,2)
впервые выявленный	1 (2,4)
Ожирение	
I степени	9 (22)
II степени	14 (34,1)
III степени	2 (4,9)
IV степени	1 (2,4)
Патология щитовидной железы (узловой зоб – 2, аутоиммунный тиреоидит – 1)	3 (7,3)

Данные инструментальных методов исследования, n=41

Параметр	Число больных, n (%)
Электрокардиография	
синусовый ритм	38 (92,7)
пароксизмальная форма фибрилляции предсердий	3 (7,3)
постоянная форма фибрилляции предсердий	3 (7,3)
атриовентрикулярная блокада (I степень)	2 (4,9)
Желудочковая экстрасистолия (градация по М. Ryan)	
I	12 (29,3)
II	2 (4,9)
IIIa	2 (4,9)
IIIb	3 (7,3)
IV	–
V	–
Эхокардиография (фракция выброса левого желудочка)	
незначительное снижение (45–54%)	13 (31,7)
умеренное снижение (30–44%)	3 (7,3)
выраженное снижение (<30%)	–
Результаты коронарографии	
однососудистое поражение	11 (26,8)
двухсосудистое поражение	11 (26,8)
трехсосудистое поражение	19 (46,4)

По данным эхокардиографии у 16 (39%) пациентов отмечено снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 55%, среднее значение ФВ составило  $48,7 \pm 4,4\%$ , минимальное – 39%.

По данным коронарографии (КГ) поражение одной коронарной артерии диагностировано у 11 (26,8%) больных, двухсосудистое поражение – также у 11 (26,8%), трехсосудистое – у 19 (46,4%). Поражение ствола левой коронарной артерии (стеноз 75%) было выявлено у 1 (2,4%) пациента.

Всем больным с целью снижения риска кардиальных осложнений во время проведения лечения онкопатологии было выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), при этом 20 (48,8%) пациентам проведена полная реваскуляризация миокарда, а 21 (51,2%) – неполная реваскуляризация. Неполная реваскуляризация миокарда была обусловлена хроническим окклюзирующим поражением коронарных артерий у 7 (33,3%) пациентов, малым диаметром коронарных артерий – у 6 (28,6%), поражением дистального русла коронарных артерий – у 6 (28,6%), а в 2 (9,5%) случаях – доказанным отсутствием значимой ишемии в зоне кровоснабжения коронарной артерии.

Стенты без лекарственного покрытия были имплантированы 25 (61%) больным (от 1 до 5 стентов, в среднем 2,2 стента), с лекарственным покрытием – 16 (39%) пациентам (от 1 до 6 стентов, в среднем 2 стента на пациента). Тип используемого стента мы определяли в каждом случае индивидуально исходя из сроков предполагаемого вмешательства по поводу онкопатологии, отдавая предпочтение стентам без лекарственного покрытия в случае запланированного в ближайшее время (в течение 1 мес) хирургического вмешательства. Мы также учитывали анатомию коронарного русла (в связи с малым диаметром коронарной артерии одному пациенту была выполнена имплантация стента с лекарственным покрытием) и характер атеросклеротического поражения коронарных артерий (стеноз ствола левой коронарной артерии у одной пациентки потребовал имплантации стента с лекарственным покрытием).

Все пациенты были выписаны в удовлетворительном состоянии (отсутствие клиники стенокардии, расширение двигательной активности) через 2–3 дня после ЧКВ на фоне тщательно подобранной медикаментозной терапии: ингибиторы АПФ,

бета-адреноблокаторы, антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), статины. При выписке больным был рекомендован непрерывный прием двойной антитромбоцитарной терапии в течение как минимум 1 мес перед проведением второго этапа — хирургического лечения онкопатологии в случае, если была проведена имплантации стентов без лекарственного покрытия. У пациентов, которым были имплантированы стенты с лекарственным покрытием, минимально рекомендованный срок проведения двойной антиагрегантной терапии составлял 3 мес. Учитывая риск возникновения тромботических и геморрагических осложнений во время проведения второго этапа (лечение онкопатологии), было рекомендовано за 5–7 дней до предполагаемого оперативного лечения прекратить прием антиагрегантов с назначением низкомолекулярного или нефракционированного гепарина.

### Результаты

Вторым этапом больным было проведено лечение онкопатологии (в среднем через  $2,5 \pm 2,5$  мес после ЧКВ). Хирургическое лечение онкопатологии было выполнено 20 (48,8%) пациентам, 18 (43,9%) — химиотерапия или лучевая терапия, 3 (7,3%) — комбинированное/комплексное лечение (хирургическое лечение в комбинации с химиотерапией или лучевой терапией).

У всех пациентов, оперированных по поводу злокачественных новообразований, было отмечено гладкое течение раннего послеоперационного периода. Не было зарегистрировано ни одного случая острого нарушения коронарного кровообращения в интраоперационном периоде. Ни у одного из пациентов не было отмечено значимой интраоперационной кровопотери. Не было также отмечено интраоперационной и госпитальной летальности.

У 3 (7,3%) пациентов в связи с возвратом клиники стенокардии в течение 1 года после реваскуляризации миокарда была выполнена контрольная коронарография

с последующей реваскуляризацией миокарда (при коронарографии выявлены значимые рестенозы в ранее имплантированных стентах). Первому пациенту повторная реваскуляризация миокарда была выполнена через 3 мес после первичной в связи с возникновением рецидива стенокардии — были выявлены рестенозы в ранее имплантированных стентах (без лекарственного покрытия). Через 6 мес после повторной реваскуляризации миокарда больному было выполнено хирургическое лечение онкопатологии — нефрэктомия. У второго пациента клиника стенокардии возникла через 6 мес после ЧКВ в период прохождения курсов химиотерапии (ранее была проведена имплантация стента с лекарственным покрытием). В третьем случае рецидив стенокардии возник через 12 мес после реваскуляризации миокарда (второй этап — хирургическое лечение рака желудка — был выполнен через 1,5 мес после ЧКВ с использованием стента без лекарственного покрытия). Этим пациентам при повторной реваскуляризации были имплантированы стенты с лекарственным покрытием.

Летальность в течение 1 года после выполнения двухэтапного лечения ИБС и онкопатологии составила 12,2% — у 5 больных причиной смерти в течение первых месяцев после ЧКВ стала онкопатология (этим пациентам после реваскуляризации миокарда была выполнена только химиотерапия).

Отдаленные результаты были оценены у 36 (87,8%) больных, 5 (12,2% от общего числа) пациентов умерли от прогрессирования онкопатологии через несколько месяцев после реваскуляризации миокарда.

Контрольное обследование было проведено у 32 (78%) пациентов в сроки от 1 года до 5 лет (в среднем — через  $22,6 \pm 15,3$  мес) после проведения реваскуляризации миокарда и включало в себя проведение электрокардиографического и эхокардиографического исследований, сцинтиграфии миокарда с целью выявления стресс-индуцированной ишемии, по показаниям выполняли коронарографию.

Только у 2 (4,9%) пациентов в сроки более 1 года после ЧКВ (через 15 мес и 4 года соответственно) в связи с возвратом клиники стенокардии была выполнена контрольная коронарография, где были выявлены рестенозы внутри стента коронарных артерий, что потребовало проведения повторной реваскуляризации: в обоих случаях выполнено ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием.

Следует отметить, что контрольная коронарография была выполнена 7 (19,4%) пациентам в отдаленные сроки после первичного ЧКВ.

За весь период наблюдения не было зарегистрировано ни одного летального исхода по причине острого нарушения коронарного кровоснабжения. Отмечен 1 случай Q-образующего инфаркта миокарда у пациентки через 3 года после реваскуляризации миокарда (умерла через 4 мес после перенесенного инфаркта от прогрессирования онкопатологии).

Летальность в сроки более 1 года после выполнения первого этапа лечения составила 11,1% – 4 больных умерли от онкопатологии через 1,5, 2, 3,5 и 4,5 года соответственно после реваскуляризации миокарда. В первом случае пациенту была проведена реваскуляризация миокарда – стентирование правой коронарной артерии двумя стентами без лекарственного покрытия и огибающей ветви левой коронарной артерии одним стентом без покрытия с последующим проведением курсов лучевой терапии по поводу рака языка. Второму больному были выполнены реканализация и стентирование передней межжелудочковой ветви и огибающей ветви с последующим проведением курсов химиотерапии по поводу рецидива онкопатологии – метастазы в печень (за два года до стентирования больному была выполнена энуклеация правого глаза по поводу меланомы хориоидеи, проведены курсы химиотерапии). Третьей пациентке первым этапом было выполнено ЧКВ с имплантацией двух стентов без лекарственного покрытия в правую коронар-

ную артерию (ПКА) и переднюю межжелудочковую ветвь (ПМЖВ). Через 1 мес после реваскуляризации миокарда она была оперирована по поводу злокачественного новообразования легкого с последующим проведением курсов химиотерапии. Смерть четвертого пациента также была обусловлена рецидивом онкопатологии. Этому больному 4,5 годами ранее было выполнено стентирование ПКА (стент без лекарственного покрытия) с последующей резекцией верхней доли правого легкого по поводу железисто-плоскоклеточного рака.

Общая летальность в течение 5 лет наблюдения составила 22%: 5 (12,2%) пациентов умерли от онкопатологии в 1-й год после ЧКВ, еще 4 (9,8%) – через 1,5, 2, 3,5 и 4,5 года после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда.

У 32 (78%) пациентов при контрольном обследовании также была проведена оценка качества жизни с использованием нескольких анкет-опросников: Сиэтловский опросник для больных со стабильной стенокардией (Seattle Angina Questionnaire – SAQ), опросник для пациентов с онкопатологией (EORTC QLQ-C30), краткий опросник для оценки общего состояния здоровья SF-12. По результатам анкетирования у большинства (96,9%) пациентов показатели опросников соответствуют хорошему качеству жизни.

### Обсуждение

В настоящее время широко внедрены в клиническую практику различные методики реваскуляризации миокарда (в том числе аортокоронарное шунтирование, ЧКВ), однако методом выбора у больных с ИБС и тяжелой сопутствующей патологией является ЧКВ как менее травматичный способ реваскуляризации миокарда.

До настоящего времени остается нерешенным ряд вопросов, в частности продолжительность двойной антиагрегантной терапии и выбор стентов для данной категории больных: с лекарственным покрытием или без лекарственного покрытия?

Применение химиотерапевтических препаратов (цитостатиков) может увеличивать время эндотелизации стента, что требует в ряде случаев продления сроков проведения двойной антиагрегантной терапии у пациентов с ранее имплантированными стентами [1, 2]. В свою очередь многие химиотерапевтические препараты, такие как талидомид, обладают повышенной тромбогенностью, что также может потребовать изменения режима приема антиагрегантов. Применение химиотерапевтических препаратов, способных вызвать тромбоцитопению, может также создавать трудности при использовании антитромбоцитарных препаратов [1].

По мнению ряда авторов, учитывая необходимость отмены антитромбоцитарной терапии через 1–2 мес после ЧКВ с целью проведения хирургического лечения злокачественных новообразований, следует избегать использования стентов с лекарственным покрытием, отдавая предпочтение стентам без лекарственного покрытия [1, 2].

В последних Европейских рекомендациях по реваскуляризации миокарда (2014 г.) у пациентов с сопутствующей некардиальной патологией и недавно имплантированными стентами рекомендуется отложить проведение оперативного вмешательства по поводу сопутствующего заболевания до завершения полного курса двойной антитромбоцитарной терапии. При имплантации стентов без лекарственного покрытия этот срок составляет минимум 4 нед, оптимально – 3 мес, а в случае применения нового поколения стентов с антипролиферативным покрытием – минимум 3 мес. Для пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений рекомендуется применение двойной антитромбоцитарной терапии в течение 1 года независимо от типа имплантированного стента [3]. Также, согласно этим рекомендациям, следует по возможности выполнять хирургическое лечение на фоне ацетилсалициловой кислоты, при этом у пациентов с низким или сред-

ним риском развития кровотечений в периоперационном периоде вообще не рекомендовано прерывать двойную антитромбоцитарную терапию.

Так, в нескольких наблюдениях отмечена безопасность монотерапии ацетилсалициловой кислотой во время проведения хирургического лечения злокачественных опухолей у пациентов с ранее имплантированными коронарными стентами [4, 5].

У пациентов после недавно выполненного ЧКВ, нуждающихся в неотложном хирургическом вмешательстве и имеющих крайне высокий риск тромбоза стента в интраоперационном периоде, рекомендуется рассмотреть вопрос о назначении блокаторов гликопротеиновых рецепторов П<sub>2</sub>/П<sub>3</sub>а как «моста» к выполнению второго этапа – хирургического лечения онкопатологии [6]. В недавно проведенном метаанализе по оценке результатов применения ингибиторов гликопротеиновых рецепторов П<sub>2</sub>/П<sub>3</sub>а в периоперационном периоде у больных, которым ранее было выполнено ЧКВ, был отмечен низкий процент тромбозов стентов в интраоперационном периоде – 1,3%. Однако отмечался повышенный риск развития кровотечений у этих пациентов [7].

Важно отметить, что у пациентов с онкопатологией имеется склонность к повышению свертываемости крови, что также может создавать дополнительные трудности при выборе режима антиагрегантной терапии перед проведением хирургического вмешательства по поводу некардиальной патологии. Так, в ряде публикаций повышенный уровень фибриногена коррелировал с распространенностью онкологического процесса [8, 9].

Тем не менее в рекомендациях, приведенных выше, нет данных об эффективности применения низкомолекулярного или нефракционированного гепарина после ЧКВ как «моста» к выполнению хирургического лечения у больных с гиперкоагуляционным синдромом. Однако в нескольких недавних публикациях показаны хорошие



результаты этапного лечения пациентов с ИБС и онкопатологией, где перед выполнением вторым этапом хирургического пособия была проведена полная отмена двойной антиагрегантной терапии с эффективным и безопасным применением гепарина в предоперационном периоде [10, 11].

Сложности в решении вопроса об антиагрегантной терапии у больных с ИБС и онкопатологией перед проведением второго этапа хирургического лечения онкопатологии требуют в каждом конкретном случае индивидуального подхода с учетом оценки риска тромбоза стента или развития кровотечения в раннем послеоперационном периоде.

В нашем исследовании при выполнении второго этапа — хирургического лечения онкопатологии — в интраоперационном и раннем послеоперационном периодах нами не было отмечено ни геморрагических, ни тромботических осложнений на фоне отмены дезагрегантной терапии перед проведением хирургического лечения онкопатологии. Также не отмечено и госпитальной летальности у этих больных.

Большой интерес представляют зарубежные данные о выполнении эндоваскулярной реваскуляризации миокарда первым этапом у больных с онкопатологией. В наблюдении Н. Zhang et al. были оценены результаты одно- и двухэтапного подходов в лечении пациентов с ИБС и онкопатологией. В первой группе 21 пациенту была выполнена ангиопластика и стентирование, а 2 больным — аортокоронарное шунтирование (АКШ) с последующим выполнением оперативного лечения онкопатологии. Во второй группе применено одномоментное хирургическое лечение (АКШ и оперативное лечение онкологического заболевания). В группе первичной реваскуляризации была меньше продолжительность пребывания пациентов в клинике после второго этапа хирургического лечения, а также было меньше осложнений, связанных с продолжительностью основного этапа хирургического лечения, однако не было отмечено достоверного сни-

жения числа летальных исходов на госпитальном этапе [12].

В исследовании P. Ciriaco et al. было проведено этапное хирургическое лечение 19 больных со злокачественным заболеванием легкого и ИБС. У 13 из них первым этапом выполнены ангиопластика и стентирование, а 6 пациентам — АКШ (группа высокого риска). Вторым этапом у этих больных была проведена резекция легкого. В группе сравнения (группа среднего риска, включившая 31 пациента), где не требовалась реваскуляризация миокарда (у пациентов этой группы был отрицательный стресс-тест или гемодинамически незначимые стенозы коронарных артерий), было выполнено изолированное вмешательство на легком. Авторы отметили, что в группе первичной реваскуляризации миокарда было меньше послеоперационных осложнений, а также был менее длительный срок пребывания пациента в клинике по сравнению с группой без первичной реваскуляризации, однако эти данные не были достоверными [13].

L. Voltolini et al., наблюдая за 16 пациентами, которым было выполнено этапное хирургическое лечение (эндоваскулярное лечение ИБС с последующим хирургическим вмешательством по поводу онкопатологии) отметили хорошие отдаленные результаты. Пятилетняя выживаемость после выполнения этапного хирургического лечения составила 53%. В ранние и среднеотдаленные сроки после этапного лечения не было зарегистрировано острых коронарных событий [14].

Также большой интерес представляет российский опыт ЧКВ у данной категории пациентов. По данным И.М. Шестопаловой, реваскуляризация миокарда, выполненная первым этапом у больных с ИБС (со стенокардией III–IV ФК) и онкопатологией, имеет значительные преимущества по сравнению с проведением только медикаментозной терапии ИБС перед хирургическим лечением онкозаболевания. Был проведен анализ результатов второго этапа —

хирургического лечения злокачественных опухолей торакоабдоминальной локализации у этих двух групп больных. Так, в первой группе (7 пациентам было выполнено стентирование коронарных артерий, а 17 – АКШ) была отмечена меньшая частота возникновения сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде по сравнению с группой больных, которые получали только медикаментозную терапию ИБС (20 пациентов). Также в группе первичной реваскуляризации была отмечена меньшая летальность после проведения хирургического лечения онкопатологии [15].

Анализ непосредственных и отдаленных результатов как одноэтапного, так и двухэтапного лечения больных с ИБС и онкопатологией приводит М.И. Давыдов и соавт. В этом наблюдении в группе этапного лечения десяти пациентам первым этапом была выполнена эндоваскулярная реваскуляризация миокарда, при этом в половине случаев были использованы стенты с лекарственным покрытием, а 10 больным – АКШ. В группе одномоментного лечения 13 пациентам было выполнено АКШ и вмешательство на легком. В группе этапного лечения отмечена значимо более низкая госпитальная летальность (4,3%) по сравнению с группой одномоментного лечения (15,4%). Более низкая летальность в группе этапного лечения отмечена и в отдаленные сроки наблюдения – 22,7% против 27,3 в группе одномоментного вмешательства [16].

### Заключение

В нашем исследовании получены хорошие отдаленные результаты после реваскуляризации миокарда, которые сопоставимы с данными зарубежных авторов. Не было зарегистрировано летальных случаев, обусловленных нарушением коронарного кровотока. Смертность как в ранние сроки после реваскуляризации миокарда, так и в отдаленном периоде была обусловлена прогрессированием злокачественного новообразования. У большинства (96,9%) па-

циентов были получены хорошие показатели качества жизни в отдаленном периоде после реваскуляризации миокарда.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

### Литература/References

1. Mistiaen W.P. Cancer in heart disease patients: what are the limitations in the treatment strategy? *Fut. Cardiol.* 2013; 9 (4): 535–47.
2. Krone R.J. Managing coronary artery disease in the cancer patient. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2010; 53 (2): 149–56.
3. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., Anker S., Botker H.E., De Hert S. et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur. Heart J.* 2014; 35 (35): 2383–431.
4. Fujikawa T., Tanaka A. Successful multidisciplinary treatment of hilar cholangiocarcinoma in a patient with complicated new-onset coronary artery disease. *BMJ Case Rep.* 2014. DOI: 10.1136/bcr-2014-203941.
5. Fukuyama K., Fujikawa T., Kuramitsu S., Tanaka A. Successful treatment of bleeding large duodenal gastrointestinal stromal tumour in a patient under dual antiplatelet therapy after recent drug-eluting coronary stent implantation. *BMJ Case Rep.* 2014. DOI: 10.1136/bcr-2014-204462.
6. Savonitto S., D'Urbano M., Caracciolo M., Barlocco F., Mariani G., Nichelatti M. et al. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of “bridging” antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Br. J. Anaesth.* 2010; 104 (3): 285–91.
7. Warshauer J., Patel V.G., Christopoulos G., Kotsia A.P., Banerjee S., Brilakis E.S. Outcomes of preoperative bridging therapy for patients undergoing surgery after coronary stent implantation: a weighted meta-analysis of 280 patients from eight studies. *Cathet. Cardiovasc. Interv.* 2015; 85 (1): 25–31.
8. Guo Q., Zhang B., Dong X., Xie Q., Guo E., Huang H. et al. Elevated levels of plasma fibrinogen in patients with pancreatic cancer: possible role of a distant metastasis predictor. *Pancreas.* 2009; 38 (3): e75–9.
9. Lee S.E., Lee J.H., Ryu K.W., Nam B.H., Cho S.J., Lee J.Y. et al. Preoperative plasma fibrinogen level is a useful predictor of adjacent organ involvement in patients with advanced gastric cancer. *J. Gastric. Cancer.* 2012; 12 (2): 81–7.

10. Ishikawa S., Kasai Y., Matsuura N., Tarumi S., Nakano J., Okuda M. et al. Perioperative management of lung cancer patients under antiplatelet or anticoagulant therapy. *Kyobu Geka*. 2015; 68 (4): 262–5.
11. Maki M., Tsubochi H., Endo T., Endo S. Management of patients with ischemic heart disease in lung cancer resection. *Kyobu Geka*. 2015; 68 (4): 271–7.
12. Zhang H., Wang D.X., Xiao F., Li J., He Z.S., Wan Y.L. The impact of previous or concomitant myocardium revascularization on the outcomes of patients undergoing major non-cardiac surgery. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2009; 9 (5): 788–92.
13. Ciriaco P., Carretta A., Calori G., Mazzone P., Zannini P. Lung resection for cancer in patients with coronary arterial disease: analysis of short-term results. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002; 22 (1): 35–40.
14. Voltolini L., Rapicetta C., Luzzi L., Paladini P., Ghiribelli C., Scolletta S. et al. Lung resection for non-small cell lung cancer after prophylactic coronary angioplasty and stenting: short- and long-term results. *Minerva Chir.* 2012; 67 (1): 77–85.
15. Шестопалова И.М. Стратегия диагностики и лечения ишемической болезни сердца в торакоабдоминальной онкохирургии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2010 / Shestopalova I.M. Diagnostic strategy and treatment of coronary heart disease in the thoraco-abdominal cancer surgery. Abstract of the thesis of MD. Moscow; 2010 (in Russ.).
16. Давыдов М.И., Акчурин Р.С., Герасимов С.С., Дземешкевич С.Л., Бранд Я.Б., Долгов И.М. и др. Сочетанное хирургическое лечение онкологических больных с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями при опухолевых поражениях легких и средостения. *Хирургия*. 2010; 8: 4–11 / Davydov M.I., Akchurin R.S., Gerasimov S.S., Dzemeshkevich S.L., Brand Ya.B., Dolgov I.M. et al. Combined surgical treatment of cancer patients with competing cardiovascular disease when the tumor lesions of the lungs and mediastinum. *Khirurgiya*. 2010; 8: 4–11 (in Russ.).

Поступила 06.12.2016

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.132.2-089:616.12-009.72:616.132.2-089.819.5

DOI: 10.15275/kreatkard.2016.04.05

## **Непосредственные результаты чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с возвратом стенокардии после операции аортокоронарного шунтирования**

*Л.А. Бокерия, К.В. Петросян, Е.З. Голухова, О.Л. Бокерия, А.В. Абросимов, Б.Т. Мкртычян*

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

Бокерия Лео Антонович, академик РАН и РАМН, директор;

Петросян Карен Валерьевич, канд. мед. наук;

Голухова Елена Зеликовна, доктор мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий отделением;

Бокерия Ольга Леонидовна, чл.-корр. РАН, профессор, гл. науч. сотр., зам. заведующего отделением;

Абросимов Андрей Викторович, канд. мед. наук;

Мкртычян Борис Тигранович, аспирант, e-mail: mbt\_07@mail.ru

**Введение.** В связи с широким применением операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) неуклонно растет число чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у пациентов после АКШ.

**Материал и методы.** Изучены непосредственные результаты ЧКВ у 66 пациентов в связи с дисфункцией ранее наложенных шунтов, которым выполнялась операция АКШ и интраоперационная шунтография (ИШ) в 2009–2015 гг. Шестидесяти шести пациентам было наложено 155 шунтов. ЧКВ выполнены в связи с дисфункциями шунтов, выявленными интраоперационно, на госпитальном этапе и/или отдаленном периоде после АКШ.

**Результаты.** При интраоперационной шунтографии дисфункция была выявлена в 48 (31%) из 155 наложенных шунтов (у 37 из 66 пациентов соответственно), а в сроки от 3 до 48 мес после КШ – в 75 (48,4%) шунтах у 45 пациентов. Успешное ЧКВ было проведено у 63 (95,5%) пациентов. В 2 (3,0%) случаях реканализация правой коронарной артерии не удалась из-за хронического окклюзионного поражения, еще у 1 (1,5%) пациента отмечался резидуальный стеноз после ЧКВ до 30%. Клинический успех составил 97,0%, ангиографический успех – 95,5%.

**Выводы.** У пациентов с сужениями шунтов и/или анастомозов более 50%, выявленных во время интраоперационной шунтографии и влияющих на гемодинамические параметры, необходимо выполнять интраоперационную коррекцию шунтов.

**Ключевые слова:** интраоперационная шунтография; чрескожные коронарные вмешательства; коронарное шунтирование.

## **Direct results of percutaneous coronary intervention in patients with recurrent angina after coronary artery bypass grafting**

*L.A. Bockeria, K.V. Petrosyan, E.Z. Golukhova, O.L. Bockeria, A.V. Abrosimov, B.T. Mkrtychyan*

A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of Ministry of Health of the Russian Federation; Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Bockeria Leo Antonovich, Academician of Russian Academy of Sciences and Russian Academy of Medical Sciences, Director;

Petrosyan Karen Valer'evich, MD, PhD;

Golukhova Elena Zelikovna, MD, DM, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Chief of Department;

Bockeria Ol'ga Leonidovna, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Professor, Chief Research Associate, Deputy Chief of Department;  
Abrosimov Andrey Viktorovich, MD, PhD;  
Mkrtychyan Boris Tigranovich, Postgraduate, e-mail: mbt\_07@mail.ru

**Objective.** The number of percutaneous coronary interventions (PCI) on the grafts and native arteries is growing extensively due to increasing number of coronary artery bypass grafting (CABG).

**Material and methods.** We analyzed the immediate results of PCI in 66 patients due to the dysfunction previously imposed grafts, who underwent CABG and intraoperative angiography (IA) from 2009 to 2015. Sixty-six patients were imposed 155 grafts. PCI is performed due to graft dysfunction which were revealed intraoperatively, during hospital stay and/or long-term period after CABG.

**Results.** During intraoperative angiography, dysfunction was found in 48 (31.0%) of 155 grafts (37 of 66 patients, respectively), and in the period from 3 to 48 months after CABG dysfunction was observed in 75 (48.4%) grafts in 45 patients. PCI was successful in 63 (95.5%) patients. One patient (1.5%) had residual stenosis equal to 30% due to extensive coronary bed calcification. In two patients (3.0%) recanalization of the right coronary artery failed due to remote occlusive lesion. The clinical success was about 97.0%, angiographic success was 95.5%.

**Conclusions.** Is necessary to perform intraoperative revascularization in patients with stenosis of grafts and/or anastomosis more than 50% which were revealed during intraoperative angiography and affected hemodynamics.

**Keywords:** intraoperative angiography; percutaneous coronary intervention; coronary artery bypass grafting.

## Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) на сегодняшний день остается одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы во всех экономически развитых странах. По данным Европейского регионального бюро Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2012 г. от сердечно-сосудистых заболеваний умерли 17,5 млн человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире [1]. В Российской Федерации в 2014 г. сердечно-сосудистые заболевания были причиной более чем половины всех случаев смерти — 653,9 (50,1%) случая из 1305,8 в расчете на 100 000 населения. Летальность, обусловленная ИБС, составила 52,3% (342,3 случая в расчете на 100 000 населения) от общего числа смертей, вызванных патологией сердечно-сосудистой системы [2].

Хирургическое лечение ИБС получило широкое применение в клинической практике, а эффективность операций аортокоронарного шунтирования (АКШ) при лечении ИБС в настоящее время не вызывает сомнений [2, 3]. По сведениям Минздрава России, в 2014 г. в нашей стране проведено 30 128 операций АКШ [2]. В настоящее время все более серьезную проблему стал представлять возврат стенокардии у данной категории больных в отдаленные сроки после операции, в связи

с чем неуклонно растет роль и место чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у пациентов после АКШ.

По данным E.S. Brilakis et al. и T.T. Michael et al., частота ЧКВ после операции АКШ составляет 17,5–37% всех случаев ЧКВ [4, 5]. В РФ, согласно данным Л.А. Бокерия, Б.Г. Алекяна, в 2015 г. 1493 (0,9%) пациента, которым выполняли ЧКВ, имели в анамнезе АКШ [6]. В 2014 г., по данным Л.А. Бокерия, Р.Г. Гудковой, повторные операции АКШ в РФ проводились в 163 случаях, с летальностью 9,6% [2].

По данным мировой литературы, доля успеха ЧКВ у данной категории больных составляет 93%, а частота больших коронарных осложнений — 5,6% [7]; при этом госпитальная летальность в случае повторного АКШ колеблется в пределах 3,5–15,6% [8, 9].

Целью нашего исследования является изучение непосредственных результатов ЧКВ у больных после операции АКШ с учетом данных интраоперационной шунтографии.

## Материал и методы

С 2009 по 2015 г. в Институте кардиохирургии им. В.И. Бураковского НЦССХ им. А.Н. Бакулева 405 пациентам выполнены ЧКВ после операции АКШ (1988–2015 гг.). У 66 (16,3%) из них операция

АКШ сопровождалась интраоперационной шунтографией. Этим пациентам были выполнены 85 ЧКВ в сроки 1–53 мес после АКШ.

Критериями включения являлись: пациенты после операции АКШ со стабильной стенокардией напряжения и/или стенокардией покоя, а также с острым коронарным синдромом (инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия), которым операцию АКШ, интраоперационную шунтографию и ЧКВ выполняли в НЦССХ им. А.Н. Бакулева.

Из 66 пациентов было 22 (33,3%) женщины, 44 (66,7%) мужчины. Возраст больных колебался от 48 до 74 лет (в среднем  $61,1 \pm 7,1$  года). У 21 (31,8%) пациента выявлен мультифокальный атеросклероз. Артериальная гипертензия наблюдалась у 39 (59,0%) больных. У 24 (36,4%) пациентов ИБС сочеталась с различными нарушениями ритма сердца. Сахарный диабет имел место у 12 (18,2%) больных, постинфарктный кардиосклероз в анамнезе — у 32 (48,5%) пациентов. Стенокардия напряжения II функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов имела место у 14 (21,2%) пациентов, III ФК — у 42 (63,6%), IV ФК — у 8 (12,1%), у 2 (3,0%) больных — нестабильная стенокардия (табл. 1).

Всем больным операцию аортокоронарного или маммарокоронарного шунтирования выполняли доступом через срединную стернотомию. У 49 (74,2%) пациентов операция АКШ проводилась в условиях искусственного кровообращения, а у 17 (25,8%) — реваскуляризация миокарда на работающем сердце. По данным коронарографии у 66 пациентов было выявлено 214 пораженных коронарных артерий, что в среднем составило  $2,4 \pm 0,6$  артерии на пациента. Шунтирование было выполнено на 155 пораженных сосудах, что составило 72,4% всех пораженных артерий, и в среднем на одного человека пришлось  $2,3 \pm 0,9$  шунта. Неполная реваскуляризация наблюдалась у 25 (37,9%) пациентов.

Всем пациентам интраоперационную шунтографию выполняли с помощью передвижной ангиографической установки ОЕС 9900 GE по методике Селдингера после завершения основного этапа операции до сведения грудины, для возможности выполнения коррекции шунтов при необходимости. Для ангиографии маммарокоронарных шунтов использовали диагностические катетеры 5–6 F Judkins Right (JR) 4,0 или 5 F Internal Mammary (IM). Для катетеризации венозных шунтов применяли катетеры 5 F типа JR 4 или Amplatz Right I–II, реже — 5 F Amplatz Left I–II. При отсутствии рентгеноконтрастных меток в области устьев венозных шунтов, поиск их местонахождения проводили в нескольких сантиметрах выше синусов Вальсальвы по передней поверхности восходящей аорты в проекции LAO 30–40°. Наличие рентгеноконтрастных меток на проксимальном анастомозе облегчает поиск шунтов, позволяет значительно снизить количество используемого контрастного вещества при исследовании, а также время выполнения процедуры и рентгеновскую нагрузку. Однако большинство российских коронарных хирургов, к сожалению, не используют такие метки. Катетеризацию маммарных шунтов осуществляли в переднезадней проекции. Для более чет-

Таблица 1

**Клиническая характеристика больных, n=66**

Параметр	n (%)
Распределение по полу	
мужчины	44 (66,7)
женщины	22 (33,3)
Функциональный класс стенокардии напряжения (по CCS)	
IV	8 (12,1)
III	42 (63,6)
II	14 (21,2)
Нестабильная стенокардия	2 (3,0)
Постинфарктный кардиосклероз	32 (48,5)
Нарушение ритма сердца	24 (36,4)
Артериальная гипертензия	39 (59,0)
Сахарный диабет	12 (18,2)
Мультифокальный атеросклероз	21 (31,8)

кой визуализации и оценки сужений ангиографию выполняли минимум в двух проекциях. Время проведения интраоперационной шунтографии составляло в среднем 10–30 мин, а объем использованного контрастного вещества за одно исследование – 50–100 мл (в среднем  $65 \pm 44,7$  мл). Во всех случаях использовали не ионные контрастные вещества омнипак или визипак фирмы «Nycomed GE Healthcare».

В том случае, когда по результатам интраоперационной шунтографии выполняли коррекции шунтов, интраоперационную шунтографию проводили повторно. Оценка результатов интраоперационной шунтографии осуществлялась «сердечной командой» в операционном блоке непосредственно после ее выполнения.

Под дисфункцией шунта подразумевалось поражение, суживающие просвет шунта или нативной артерии (дистальнее шунта) более 50% или окклюзия шунта, а также деформация шунта, изменяющая его направление и приводящая к дефекту контрастирования со стенозом, что расценивали как кинкинг шунта.

Спазм коронарных артерий и/или шунтов не учитывали, так как после селективного введения спазмолитических растворов нитроглицерина кровотоки нормализовались.

Двум (3,0%) пациентам после выполнения интраоперационной шунтографии в связи с развившейся острой левожелудочковой недостаточностью была выполнена установка баллона для внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК).

### Результаты

В результате оценки данных интраоперационных шунтографий из 66 пациентов у 37 (56,1%) были выявлены различные дисфункции в 48 (31%) из 155 наложенных шунтов. Из 48 проблемных шунтов окклюзии были выявлены в 4 (8,3%) шунтах, все они были маммарными. Во всех этих случаях после интраоперационной шунтографии было выполнено рещунтирование. Гемо-

динамически значимые стенозы были выявлены в 44 (91,7%) шунтах, из них в маммарных – 18 (40,9%), в венозных – 26 (59,1%).

При коронарошунтографии в отдаленном периоде и/или на госпитальном этапе после АКШ дисфункции наблюдались уже в 75 (48,4%) шунтах у 45 пациентов. Из них окклюзии были выявлены у 38 (84,4%) пациентов в 54 (72,0%) шунтах, из которых окклюзии маммарных шунтов были в 22 (40,7%) случаях, венозных – в 32 (59,3%). Гемодинамически значимые стенозы были обнаружены в 21 (28,0%) из 75 случаев; из них маммарных шунтов было 6 (28,6%), венозных – 15 (71,4%).

Из 75 случаев проблемных шунтов в отдаленном периоде после АКШ в 64 (85,3%) – выполнили ЧКВ, в 9 случаях из них – на шунтах, в 55 – на нативных артериях, а также 21 ЧКВ на нешунтированных коронарных артериях, то есть обусловленные прогрессированием атеросклероза (рис. 1).

Все 66 пациентов были распределены на 4 группы:

– 1-я группа: 5 (7,6%) пациентов с возвратом стенокардии на госпитальном этапе, которым выполнено ЧКВ шунтов и нативных артерий. Всего было наложено 11 шунтов (в среднем 2,2 шунта на пациента), из которых при интраоперационной шунтографии была выявлена дисфункция в 6 (54,5%) шунтах у всех пациентов. При шунтографии на госпитальном этапе дисфункция выявлена уже в 7 (63,6%) шунтах, из них в 3 (42,9%) случаях шунты были окклюзированы. Из 7 проблемных шунтов в 6 (85,7%) случаях были выполнены ЧКВ (в 1 случае – на шунте, в 5 – на нативных артериях);

– 2-я группа: 40 (60,6%) пациентов с возвратом стенокардии в сроки от 3 до 48 мес после АКШ, которым выполнено ЧКВ шунтов и/или нативных артерий. В данной группе был наложен 101 шунт (в среднем 2,5 шунта на пациента), из которых при интраоперационной шунтографии были выявлены 42 (41,5%) дисфункции у 31 (77,5%)

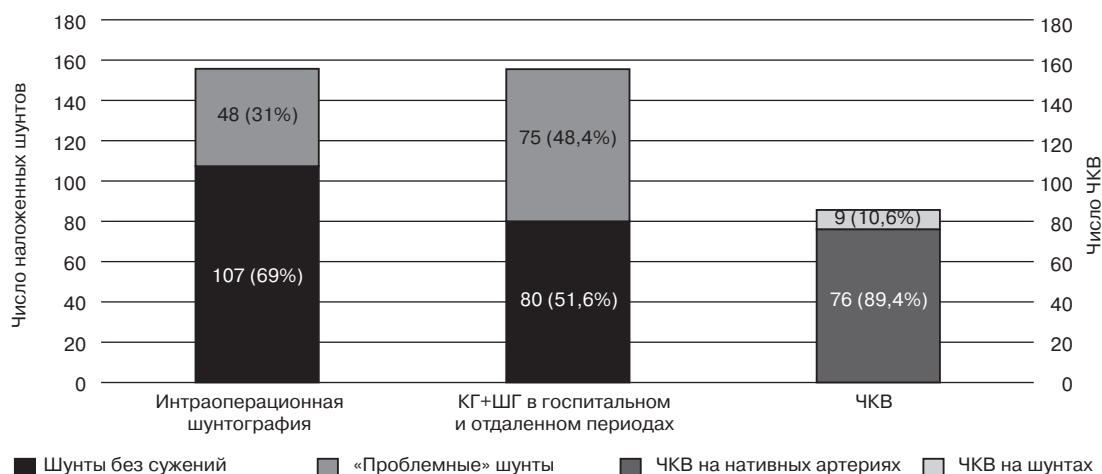


Рис. 1. Общее число чрескожных коронарных вмешательств на шунтах и нативных артериях. КГ – коронарография; ШГ – шунтография

пациента. При шунтографии в отдаленном периоде дисфункция наблюдалась уже в 68 (67,3%) шунтах у всех 40 пациентов, из них в 48 (70,6%) случаях – у 35 (87,5%) пациентов шунты были окклюзированы. Из 68 проблемных шунтов в 58 (85,3%) случаях были выполнены ЧКВ (в 8 случаях – на шунтах, в 50 – на нативных артериях);

– 3-я группа: 15 (22,7%) пациентов, которым выполнено ЧКВ несшунтированных коронарных артерий в связи с невозможностью выполнения полной реваскуляризации миокарда во время АКШ. Семи (46,7%) пациентам ЧКВ выполнено на госпитальном этапе в связи с нестабильной клиникой после АКШ, 8 (53,3%) – в отдаленном периоде в сроки до 44 мес после АКШ. Все 15 (100%) несшунтабельных сосудов подверглись ЧКВ;

– 4-я группа: 6 (9,1%) пациентов, которым выполнено ЧКВ коронарных артерий с прогрессированием атеросклероза в сроки до 53 мес. Все коронарные шунты были проходимы. На всех 6 (100%) артериях с прогрессированием атеросклероза были выполнены ЧКВ.

Всего 66 пациентам был имплантирован 101 стент (в среднем на одного больного  $1,7 \pm 0,9$  стента), 91 (90,1%) из которых составили стенты с лекарственным покрытием, а 10 (9,9%) – стенты без покрытия.

Успешное коронарное вмешательство было выполнено у 63 (95,5%) пациентов. У 1 (1,5%) пациента отмечался резидуальный стеноз, равный 40%, из-за обширной кальцификации коронарного русла. У двух пациентов реканализация правой коронарной артерии не удалась из-за тяжелого окклюзионного поражения. Ангиографический успех составил 95,5%.

После проведенных ЧКВ отмечалось значительное улучшение клинического состояния больных. Так, после процедуры отсутствие стенокардии отмечалось у 9 (13,6%) пациентов, I ФК – у 17 (25,8%), II ФК – у 35 (53,0%), III ФК – у 5 (7,6%). Сохранение III ФК было связано с неполной реваскуляризацией миокарда. Клиническая эффективность была достигнута у 64 (97,0%) пациентов (табл. 2).

Важно отметить, что летальность на госпитальном этапе после ЧКВ отсутствовала. У 1 (1,5%) пациента во время проведения ЧКВ развилась гипотония и выраженная брадикардия. Восстановление сердечной деятельности было достигнуто посредством интенсивной терапии. У 2 (3,0%) пациентов после ЧКВ отмечалась пульсирующая гематома в области пункции общей бедренной артерии, что потребовало выполнения мануальной компрессии в течение 45 мин с последующим наложением



**Динамика изменения функционального класса стенокардии  
до и после выполнения ЧКВ**

Выраженность стенокардии	До процедуры, n (%)	После процедуры, n (%)
ОКС без подъема ST	2 (3,1)	–
Стенокардия напряжения		
IV ФК	8 (12,1)	–
III ФК	42 (63,6)	5 (7,6)
II ФК	14 (21,2)	35 (53,0)
I ФК	–	17 (25,8)
Отсутствие стенокардии	–	9 (13,6)

давящей повязки. Через 2 дня при контрольной ультразвуковой диагностике отмечается тромбоз шейки ложной аневризмы с полной проходимостью сосуда.

На основании проведенного исследования было показано, что клиническая эффективность на госпитальном этапе составила 97,0%, а ангиографический и процедурный успехи были достигнуты у 63 (95,5%) пациентов. Доля нелетальных осложнений составила 4,5% ( $n=3$ ).

### Обсуждение

Известно, что возврат клиники стенокардии чаще всего связан с ограниченным ресурсом жизнеспособности как венозных, так и артериальных шунтов и приводит к необходимости повторной реваскуляризации миокарда. При этом доказано, что наилучшую проходимость в отдаленном периоде имеют аутоартериальные шунты, которые в меньшей степени подвержены дегенеративному и атеросклеротическому изменениям [10, 11].

Если хорошие непосредственные результаты АКШ не вызывают сомнения, то отдаленные результаты не всегда однозначны. В первую очередь это обусловлено тем, что в отдаленном периоде у пациентов возобновляются клинические проявления стенокардии миокарда, связанные чаще всего с поражением шунтов и/или прогрессией атеросклероза в нативных артериях [12–14].

Б.Д. Морчадзе отмечает, что ведущими факторами, обуславливающими тромбоз

аутовенозных трансплантатов, являются технические погрешности забора трансплантата и выполнения анастомозов, анастомозы с коронарными артериями малого диаметра (менее 1 мм) и неудовлетворительным дистальным руслом, а также с веночными артериями, имеющими стенозы менее 50%; медиастинит [15].

По данным L.F. Yabarra et al. и R.N. Mehta et al., в 1-й год после операции АКШ наблюдается окклюзия 15–20% венозных шунтов, а каждый последующий год дополнительно закрываются 1–4% шунтов [16, 17].

Результаты артериального шунтирования более утешительны, однако, по данным ряда авторов, 8% маммарных шунтов закрываются в течение 1-го года после маммарокоронарного шунтирования, а частота летальности и инфаркта миокарда при окклюзированных шунтах – 0,9%. При этом госпитальная летальность у пациентов с невыявленной дисфункцией шунтов достигает 9% [18, 19].

Выявить и исправить различные варианты несостоятельности шунтов непосредственно во время операции, а также состояния, которые могут привести к их дисфункции в раннем послеоперационном периоде, наилучшим образом позволяет метод интраоперационной шунтографии. Первые результаты по применению интраоперационной шунтографии у больных во время операций на работающем сердце были опубликованы в 1997 и 1999 гг. M. Izzat et al. из кардиохирургической клиники

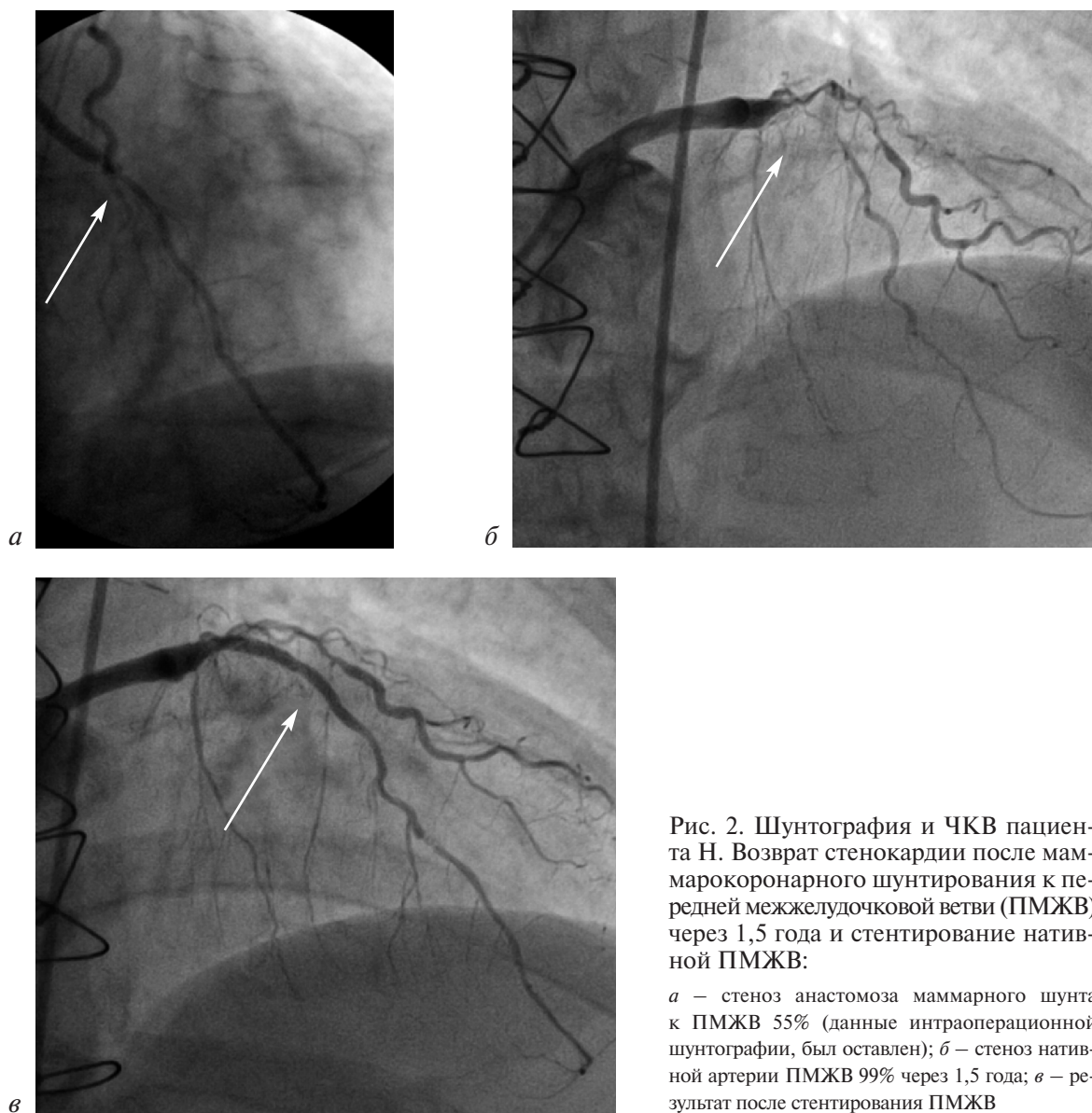


Рис. 2. Шунтография и ЧКВ пациента Н. Возврат стенокардии после маммарокоронарного шунтирования к передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) через 1,5 года и стентирование нативной ПМЖВ:

*а* – стеноз анастомоза маммарного шунта к ПМЖВ 55% (данные интраоперационной шунтографии, был оставлен); *б* – стеноз нативной артерии ПМЖВ 99% через 1,5 года; *в* – результат после стентирования ПМЖВ

Гонконга [20, 21]. Именно благодаря введению интраоперационной шунтографии в стандартный протокол операции АКШ в НЦССХ им. А.Н. Бакулева по инициативе Л.А. Бокерия в 2009 г., количество дисфункций в шунтах снизилось с 36 до 13,5%. Причем приблизительно половина проблемных шунтов корригируется оперирующими хирургами, и только 6,7% из них на момент окончания операции не корригируется [22].

Повторное коронарное шунтирование по сравнению с первичным вмешательством

является более сложной операцией и сопровождается высоким хирургическим риском. Госпитальная летальность при повторном АКШ колеблется в пределах 3,5–15,6% и зависит от квалификации хирурга, а также опыта выполнения операций такого типа [8, 9].

W.B. Ford et al. в 1978 г. впервые в мире начали выполнять успешные ЧКВ на венозных шунтах, чем способствовали развитию и широкому внедрению в клиническую практику эндоваскулярных методов лечения данной патологии [23].

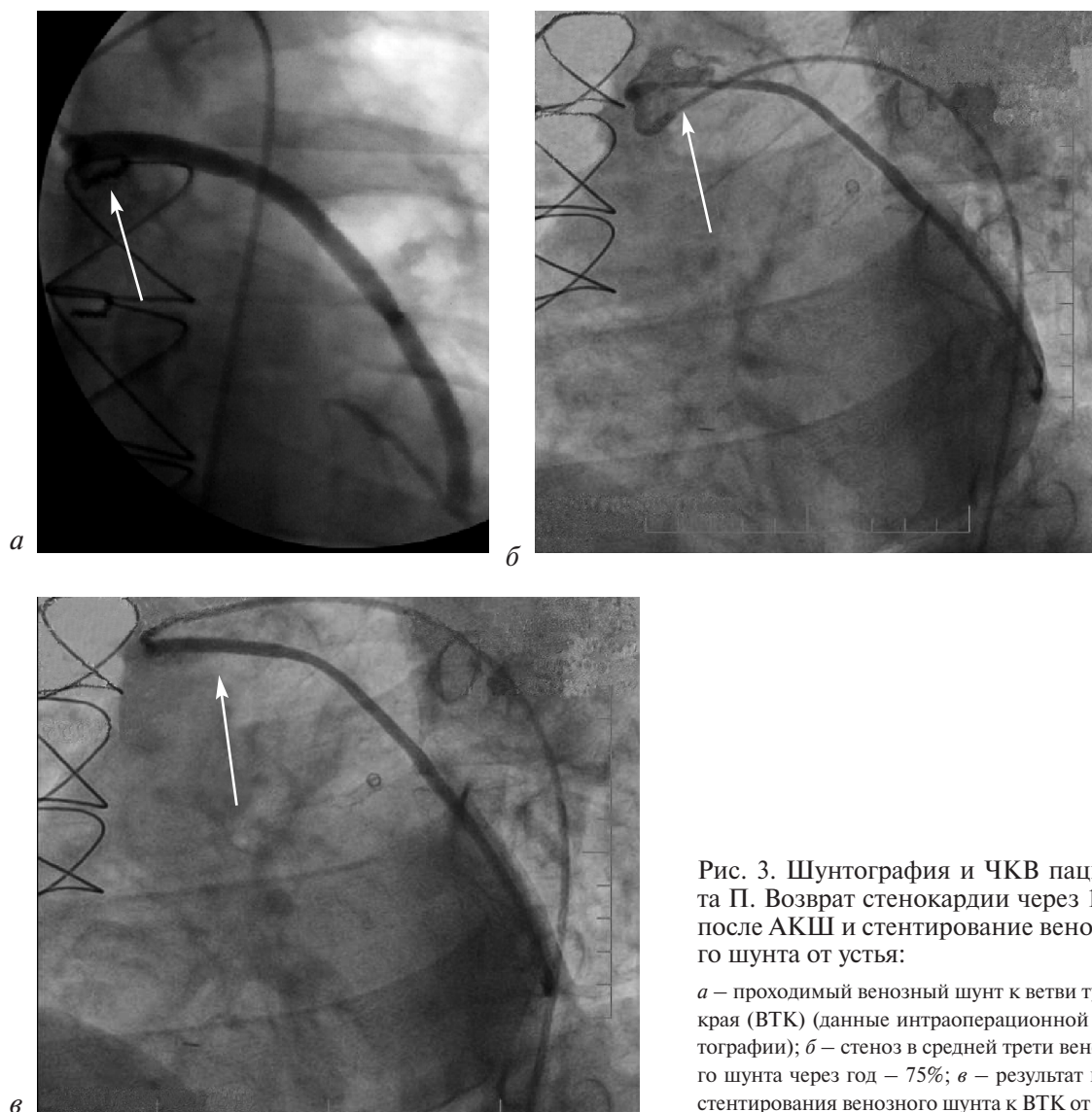


Рис. 3. Шунтография и ЧКВ пациента П. Возврат стенокардии через 1 год после АКШ и стентирование венозного шунта от устья:

а – проходимый венозный шунт к ветви тупого края (ВТК) (данные интраоперационной шунтографии); б – стеноз в средней трети венозного шунта через год – 75%; в – результат после стентирования венозного шунта к ВТК от устья

В НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с 1991 г. по декабрь 2001 г. были изучены результаты эндоваскулярных вмешательств у пациентов с возвратом стенокардии после операции коронарного шунтирования. Авторы заключили, что эндоваскулярные методы лечения у данной категории больных являются эффективными и безопасными. Непосредственно после коронарной ангиопластики клиническое улучшение достигается в 86,0% вмешательств. Также авторы показали, что прогрессирование атеросклероза проксимальнее анастомоза

происходит достоверно быстрее в артериях с функционирующими шунтами к ним, чем в артериях с окклюзированными шунтами или в ранее не шунтированных артериях [24, 25], что имеет значение при повторной реваскуляризации миокарда.

Также, кроме гемодинамически значимых сужений, конкурирующий кровоток в шунтируемой артерии и малый диаметр артерии, подвергшейся шунтированию, на наш взгляд, могут являться предикторами дисфункции шунтов в отдаленном периоде, но при этом не влияют на ход

операции и на послеоперационный период. Изучение данной категории больных представляет несомненный интерес, и мы будем продолжать работать в этом направлении.

На рисунках 2, 3 представлены несколько клинических случаев, которые мы наиболее часто встречали во время нашего исследования.

### Заключение

На основании полученных данных можно сделать вывод, что у пациентов с сужениями шунтов и/или анастомозов более 50%, выявленных во время интраоперационной шунтографии и влияющих на гемодинамические параметры, необходимо выполнять реваскуляризацию интраоперационно. При отсутствии признаков нестабильности на госпитальном этапе, на наш взгляд, следует выполнить скintiграфию миокарда, и при наличии данных, свидетельствующих об ишемии, повторить коронарошунтографию с целью выявления и оценки значимости сужения и выбора дальнейшей тактики лечения. ЧКВ у пациентов с возвратом стенокардии после операции АКШ является эффективным и безопасным методом реваскуляризации миокарда при хронической ИБС и в подавляющем большинстве случаев должно являться альтернативой повторному АКШ.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

### Литература

1. Всемирная организация здравоохранения. Сердечно-сосудистые заболевания. Информационный бюллетень № 317. 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/> (дата обращения 13.04.15).
2. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2014. *Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения*. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2015.
3. Bockeria L.A., Turina M. Cardiovascular pathology: surgery and interventions. М.: A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery; 2015.
4. Brilakis E.S., Pao S.V., Banerjee S. et al. Percutaneous coronary intervention in native arteries versus bypass grafts in prior coronary artery bypass grafting patients. *Cardiovasc. Interv.* 2011; 4: 844–50.
5. Michael T.T., Karpalioti D., Brilakis E.S. et al. Impact of prior coronary artery bypass graft surgery on chronic total occlusion revascularisation: insights from a multicenter US registry. *Heart.* 2013; 99: 1515–8.
6. Бокерия Л.А., Алекян Б.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2015 год. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева; 2016.
7. Behboudi F., Vakili H., Hashemi S.R. et al. Immediate results and six-month clinical outcome after percutaneous coronary intervention in patients with prior coronary artery bypass surgery. *J. Tehran Univ. Heart Center.* 2011; 6: 31–5.
8. Morrison D.A., Sethi G., Sacks J. et al. Percutaneous coronary intervention versus repeat bypass surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia: AWESOME randomized trial and registry experience with post-CABG patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 1951–4.
9. Loop F.D., Cosgrove D.M. Repeat coronary bypass surgery: selection of cases, surgical risks and long-term outlook. *Mod. Concepts Cardiovasc. Dis.* 1986; 55: 31–6.
10. Cameron A.A., Green G.E., Brongo D.A., Thornton J. Internal thoracic artery grafts: 20-year clinical follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25: 188–92.
11. Tatoulis J., Buxton B.F., Fuller J.A. The right internal thoracic artery: the forgotten conduit-5,766 patients and 991 angiograms. *Ann. Thorac. Surg.* 2011; 92: 9–15.
12. Abdel-Karim A.R., Da Silva M., Lichtenwalter C. Prevalence and outcomes of intermediate saphenous vein graft lesions: findings from the stenting of saphenous vein grafts randomized-controlled trial. *Int. J. Cardiol.* 2013; 168 (3): 2468–73.
13. Brennan J.M., Al-Hejily W., Dia D. et al. Three-year outcome associated with embolic protection in saphenous vein graft intervention: results in 49325 senior patients in the Medicare-linked National Cardiovascular Data Registry Cath PCI Registry. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2015; 8 (3): e001403.
14. Garg N., Hakeem A., Gopal F., Uretsky B.F. Outcomes of percutaneous coronary intervention of chronic total saphenous vein graft occlusions in the contemporary era. *Cathet. Cardiovasc. Interv.* 2014; 83 (7): 1025–32.
15. Морчадзе Б.Д. Повторные операции прямой реваскуляризации миокарда на работающем сердце у больных ИБС с рецидивом стенокардии после аортокоронарного шунтирования. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.* 2008; 9 (6): 75–83.
16. Yabarra L.F., Ribeiro H.B., Pozetti A.H. et al. Long-term follow-up of drug eluting versus bare metal stents in the treatment of saphenous vein graft lesions. *Cathet. Cardiovasc. Interv.* 2013; 82 (7): E856–63.

17. Mehta R.H., Ferguson T.B., Lopes R.D. et al. Saphenous vein grafts with multiple versus single distal targets in patients undergoing coronary artery bypass surgery: one-year graft failure and five-year outcomes from the Project of Ex-Vivo Vein Graft Engineering via Transfection (PREVENT) IV trial. *Circulation*. 2011; 124: 280.
18. Бокерия Л.А., Алемян Б.Г., Закарян Н.В. и др. Интраоперационная шунтография как метод контроля непосредственных результатов операций коронарного шунтирования. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2010; 2: 4–8.
19. Alexander J.H. Early patency of coronary grafts performed on the beating heart. Prevent IV trial. *JAMA*. 2005; 294 (19): 2446–54.
20. Izzat M.B., Khaw K.S., Atassi W., Yim A.P., Wan S., El Zufari M.H. Routine intraoperative angiography improves the early patency of coronary grafts performed on the beating heart. *Chest*. 1999; 115: 987–90.
21. Izzat M.B., Yim A.P. MIDCABG, Lessons learned from routine “on-table” angiography [Letter]. *Ann. Thorac. Surg*. 1997;64: 1872–4.
22. Бокерия Л.А., Пурсанов М.Г., Соболев А.В., Вартанов П.В., Караев А.В. Анализ результатов интраоперационной шунтографии у 600 больных ишемической болезнью сердца после операции коронарного шунтирования. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2016; 58 (3): 143–51.
23. Ford W.B., Wholey M.H., Zikria E.A. et al. Percutaneous transluminal dilatation of aortocoronary safenous vien bypass grafts. *Chest*. 1981; 79: 529–35.
24. Захаров И.В., Ключников И.В., Иошина В.И., Стаферов А.В. Баллонная ангиопластика и лечения больных с возвратом стенокардии после операции коронарного шунтирования. Вторая ежегодная сессия НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых. М.; 1998: 147.
25. Бокерия Л.А., Алемян Б.Г., Бузиашвили И.В., Захаров И.В., Иошина В.И. Интервенционные вмешательства у больных с рецидивом стенокардии после операции коронарного шунтирования. В кн.: Бокерия Л.А., Алемян Б.Г., Колombo А., Бузиашвили Ю.И. (ред.) Интервенционные методы лечения ишемической болезни сердца. М.: НЦССХ им А.Н. Бакулева РАМН; 2002: 262–82.
26. imeni A.N. Bakuleva Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk; 2015 (in Russ.).
3. Bockeria L.A., Turina M. Cardiovascular pathology: surgery and interventions. Moscow: A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery; 2015.
4. Brilakis E.S., Pao S.V., Banerjee S. et al. Percutaneous coronary intervention in native arteries versus bypass grafts in prior coronary artery bypass grafting patients. *Cardiovasc. Interv.* 2011; 4: 844–50.
5. Michael T.T., Karpaliots D., Brilakis E.S. et al. Impact of prior coronary artery bypass graft surgery on chronic total occlusion revascularisation: insights from a multicenter US registry. *Heart*. 2013; 99: 1515–8.
6. Bockeria L.A., Alekyan B.G. Endovascular diagnosis and treatment of diseases of the heart and blood vessels in Russian Federation – 2015. Moscow: Nauchnyy Tsentr Serdechno-Sosudistoy Khirurgii imeni A.N. Bakuleva Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk; 2016 (in Russ.).
7. Behboudi F., Vakili H., Hashemi S.R. et al. Immediate results and six-month clinical outcome after percutaneous coronary intervention in patients with prior coronary artery bypass surgery. *J. Tehran Univ. Heart Center*. 2011; 6: 31–5.
8. Morrison D.A., Sethi G., Sacks J. et al. Percutaneous coronary intervention versus repeat bypass surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia: AWESOME randomized trial and registry experience with post-CABG patients *J. Am. Coll. Cardiol*. 2002; 40: 1951–4.
9. Loop F.D., Cosgrove D.M. Repeat coronary bypass surgery: selection of cases, surgical risks and long-term outlook. *Mod. Concepts Cardiovasc. Dis*. 1986; 55: 31–6.
10. Cameron A.A., Green G.E., Brongo D.A., Thornton J. Internal thoracic artery grafts: 20-year clinical follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1995; 25: 188–92.
11. Tatoulis J., Buxton B.F., Fuller J.A. The right internal thoracic artery: the forgotten conduit-5,766 patients and 991 angiograms. *Ann. Thorac. Surg*. 2011; 92: 9–15.
12. Abdel-Karim A.R., Da Silva M., Lichtenwalter C. Prevalence and outcomes of intermediate saphenous vein graft lesions: findings from the stenting of saphenous vein grafts randomized-controlled trial. *Int. J. Cardiol*. 2013; 168 (3): 2468–73.
13. Brennan J.M., Al-Hejily W., Dia D. et al. Three-year outcome associated with embolic protection in saphenous vein graft intervention: results in 49325 senior patients in the Medicare-linked National Cardiovascular Data Registry Cath PCI Registry. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2015; 8 (3): e001403.
14. Garg N., Hakeem A., Gopal F., Uretsky B.F. Outcomes of percutaneous coronary intervention of chronic total saphenous vein graft occlusions in the contemporary era. *Cathet. Cardiovasc. Interv.* 2014; 83 (7): 1025–32.
15. Morchadze B.D. Open heart reoperations for direct myocardial revascularization in patients with IHD and recurrent angina pectoris after aortocoronary

## References

1. World health organization. Cardiovascular diseases. Fact sheet # 317. 2015. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/> (accessed 30 October 2016) (in Russ.).
2. Bockeria L.A., Gudkova R.G. Cardiovascular surgery – 2014. Diseases and congenital anomalies of system of blood circulation. Moscow: Nauchnyy Tsentr Serdechno-Sosudistoy Khirurgii

- bypass grafting. *Byulleten' Nauchnogo Tsentra Serdechno-Sosudistoy Khirurgii imeni A.N. Bakuleva Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk.* 2008; 9 (6): 75–83 (in Russ.).
16. Yabarra L.F., Ribeiro H.B., Pozetti A.H. et al. Long-term follow-up of drug eluting versus bare metal stents in the treatment of saphenous vein graft lesions. *Cathet. Cardiovasc. Interv.* 2013; 82 (7): E856–63.
  17. Mehta R.H., Ferguson T.B., Lopes R.D. et al. Saphenous vein grafts with multiple versus single distal targets in patients undergoing coronary artery bypass surgery: one-year graft failure and five-year outcomes from the Project of Ex-Vivo Vein Graft Engineering via Transfection (PREVENT) IV trial. *Circulation.* 2011; 124: 280.
  18. Bockeria L.A., Alekyan B.G., Zakaryan N.V. et al. Intraoperative shuntography as a method of control of immediate results after coronary artery bypass surgery. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya.* 2010; 2: 4–8. (in Russ.).
  19. Alexander J.H. Early patency of coronary grafts performed on the beating heart. Prevent IV trial. *JAMA.* 2005; 294 (19): 2446–54.
  20. Izzat M.B., Khaw K.S., Atassi W., Yim A.P., Wan S., El Zufari M.H. Routine intraoperative angiography improves the early patency of coronary grafts performed on the beating heart. *Chest.* 1999; 115: 987–90.
  21. Izzat M.B., Yim A.P. MIDCABG, Lessons learned from routine “on-table” angiography [Letter]. *Ann. Thorac. Surg.* 1997; 64: 1872–4.
  22. Bockeria L.A., Pursanov M.G., Sobolev A.V., Vartanov P.V., Karaev A.V. Analysis of the results of intraoperative angiography in 600 patients after coronary after bypass surgery. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya.* 2016; 58 (3): 143–51 (in Russ.).
  23. Ford W.B., Wholey M.H., Zikria E.A. et al. Percutaneous transluminal dilatation of aortocoronary safe-nous vien bypass grafts. *Chest.* 1981; 79: 529–35.
  24. Zakharov I.V., Klyuchnikov I.V., Ioshina V.I., Staferov A.V. Ballon angioplasty and treatment of patients with recurrent angina after coronary artery bypass grafting. The 2nd annual session of A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of Russian Academy of Medical Sciences and All Russian Symposium of young scientists. Moscow; 1998: 147 (in Russ.).
  25. Bockeria L.A., Alekyan B.G., Buziashvili Yu.I., Zakharov I.V., Ioshina V.I. Surgical intervention in patients with recurrent angina after coronary artery bypass grafting. In: Bockeria L.A., Alekyan B.G., Kolombo A., Buziashvili Yu.I. (Eds) *Interventional treatments for coronary heart disease.* Moscow: Nauchnyy Tsentr Serdechno-Sosudistoy Khirurgii imeni A.N. Bakuleva Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk; 2002: 262–82 (in Russ.).

Поступила 06.12.2016

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 615.357.03:616.71-007.234

DOI: 10.15275/kreatkard.2016.04.06

## Статины и остеопороз

*В.В. Кашталап<sup>1,2</sup>, О.Н. Хрячкова<sup>1</sup>, О.Л. Барбараш<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; Сосновый б-р, 6, г. Кемерово, 650002, Российская Федерация;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет»; ул. Красная, 6, г. Кемерово, 650043, Российская Федерация

Кашталап Василий Васильевич, доктор мед. наук, заведующий лабораторией, e-mail: v\_kash@mail.ru;

Хрячкова Оксана Николаевна, мл. науч. сотр.;

Барбараш Ольга Леонидовна, доктор мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, директор

В обзоре представлены данные о связи остеопенического синдрома с дислипидемией и коронарным атеросклерозом. Обсуждены возможные молекулярные механизмы реализации эффектов статинов в отношении влияния на минеральную плотность костной ткани. Для составления обзорной статьи использованы доступные материалы из зарубежных библиотечных баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database).

*Ключевые слова:* остеопороз; атеросклероз; статины; минеральная плотность костной ткани; переломы.

## Statins and osteoporosis

*V.V. Kashtalap<sup>1,2</sup>, O.N. Khryachkova<sup>1</sup>, O.L. Barbarash<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Sosnovyy bul'var, 6, Kemerovo, 650002, Russian Federation;

<sup>2</sup> Kemerovo State University; ulitsa Krasnaya, 6, Kemerovo, 650043, Russian Federation

Kashtalap Vasily Vasil'evich, MD, DM, Chief of Laboratory, e-mail: v\_kash@mail.ru;

Khryachkova Oksana Nikolaevna, Junior Research Associate;

Barbarash Olga Leonidovna, MD, DM, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director

The review presents the data on the relationships of osteopenic syndrome with dyslipidemia and coronary atherosclerosis. The possible molecular mechanisms of realization of the effects of statins in regard to the bone mineral density were discussed. For a compilation of the review article we used the available materials from foreign library databases (Library's MEDLINE/PubMed database).

*Keywords:* osteoporosis; atherosclerosis; statins; bone mineral density; fractures.

---

Настоящий обзор посвящен связи остеопенического синдрома с сердечно-сосудистыми заболеваниями (дислипидемией и атеросклерозом) и существующим представлениям о влиянии статинов на риск развития остеопороза и его осложнений, а также о возможных механизмах реализации таких эффектов.

В связи с общим старением населения в развитых странах увеличивается распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, онкопатологии и остеопороза [1, 2].

Остеопороз является серьезной проблемой для здравоохранения, поскольку приводит к развитию патологических переломов костей, ранней инвалидизации и смерти [3].

Считается, что остеопенический синдром — процесс деминерализации костной ткани с высоким риском развития патологических переломов — проблема женщин с постменопаузальным синдромом и мужчин сенильного возраста. Однако имеются данные о том, что признаки остеопенического синдрома могут встречаться у мужчин и в более молодом возрасте при наличии других соматических заболеваний или длительной терапии препаратами, влияющими на метаболизм костной ткани [4]. Остеопороз — тяжелое проявление остеопенического синдрома, возникающего вследствие прогрессирующей резорбции костной ткани. Сущность остеопороза — дисбаланс процессов костной резорбции и костеобразования или нарушение ремоделирования костной ткани с развитием патологических переломов [5]. По данным Всемирной организации здравоохранения, остеопороз, который называют «безмолвной эпидемией», занимает четвертое место по распространенности после болезней системы кровообращения, онкологических заболеваний и сахарного диабета [6].

В настоящее время в мире около 200 млн человек страдают остеопорозом [7]. Считается, что к 2025 г. остеопороз приведет к развитию более 3 млн патологических переломов, и затраты на их лечение составят более 25,3 млрд долларов [8]. Пандемия остеопороза сравнима по охвату только с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом.

Дискутируется наличие связи между снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и дислипидемией (высокими концентрациями общего холестерина и липопротеинов низкой плотности в крови), что, однако, признают не все авторы [9–12]. Доказательством в пользу такой связи могут быть наблюдения о том, что снижение МПКТ у пожилых может быть вызвано в том числе диетой, богатой животными жирами, что приводит к развитию дислипидемии [13].

Существует так называемая липидная гипотеза остеопороза, позиционирующая

ведущую роль окисленных липопротеинов низкой плотности в формировании остеопороза [14], не подтвержденная, однако, данными крупных рандомизированных исследований. Результаты клинических исследований по оценке ассоциации параметров липидограммы с клиническими осложнениями остеопороза — переломами весьма противоречивы.

В перекрестном исследовании T. Yamaguchi et al. оценивалась связь параметров липидограммы крови с наличием переломов позвоночника у 214 женщин в постменопаузе. Выявлено, что уровень триглицеридов был значительно ниже у пациенток с наличием переломов, чем у больных без таковых [15].

Таким образом, можно сделать вывод, что не все параметры липидограммы одинаково связаны с риском переломов у пациентов с остеопорозом. Есть исследования, позволяющие считать триглицериды протективным фактором в отношении этого осложнения.

По поводу других показателей липидограммы (общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности) все не так однозначно: два исследования показывают разные результаты в отношении липопротеинов высокой плотности — протективный и негативный эффект в отношении переломов [10, 16].

В проспективном популяционном 6-летнем наблюдательном исследовании 27 159 пациентов в возрасте 25–98 лет в муниципалитете Tromsø выявлено, что высокий уровень липопротеинов высокой плотности связан с повышенным риском переломов у женщин (относительный риск 1,12; 95% доверительный интервал 1,05–1,21), в то время как высокие значения триглицеридов снижали такой риск (относительный риск 0,83; 95% доверительный интервал 0,70–0,99) [16]. Высокий уровень общего холестерина по результатам двух исследований может рассматриваться как протективный [17, 18] либо негативный фактор, связанный с ри-



ском развития переломов, как было показано в одном из исследований [19].

С другой стороны, некоторые нерандомизированные эпидемиологические исследования показали наличие положительной корреляции между сердечно-сосудистыми заболеваниями, в основе которых лежит дислипидемия, и риском развития остеопороза и патологических переломов, особенно у пожилых пациентов [4, 20, 21].

Связь мультифокального атеросклероза с проявлениями остеопенического синдрома и остеопороза вызывает меньше дискуссий и доказана на примере пациенток в постменопаузальном периоде и у мужчин старше 80 лет [22]. Недавние исследования убедительно показали связь остеопенического синдрома с тяжестью коронарного атеросклероза и некоторыми показателями, характеризующими дислипидемию (низкими значениями липопротеинов высокой плотности) у пациентов мужского пола до 75 лет, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) [23].

В исследовании J.A. Cauley et al., где также участвовали только мужчины, показана связь патологических переломов и параметров, характеризующих системное воспаление (концентрации интерлейкинов-6, 10, фактора некроза опухолей  $\alpha$  и С-реактивного белка) только у пациентов старческого возраста [24].

Не случайно в рекомендациях Американской ассоциации сердца в качестве дополнительных факторов в пользу назначения статинов у пациентов низкого и среднего риска имеются показатели высокочувствительного С-реактивного белка 2 мг/л и более и шкалы коронарного кальциноза (CAC – coronary artery calcium) 300 единиц Агатстона и более (или 75-я перцентиль для возраста, пола и этнической принадлежности) [25]. Эти факторы не учитываются в традиционных шкалах оценки риска, но значимо ассоциируются с отдаленным неблагоприятным риском.

В настоящее время статины признаны в качестве основных медикаментозных

препаратов для коррекции дислипидемий и снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов старше 18 лет [26, 27].

Следует отметить, что мнения по поводу возможных благоприятных эффектов статинов в отношении метаболизма костной ткани в литературе весьма противоречивы. Достаточно большое количество клинических и экспериментальных исследований показали, что назначение холестеринснижающей терапии статинами может также позитивно влиять на риск переломов, ассоциированных с остеопорозом, другие авторы относятся скептически к возможности такой связи [28–30].

В экспериментальном исследовании L. Dai et al. показано, что применение симвастатина на животной модели остеопороза показало значительное улучшение механических параметров и микроархитектуры костной ткани [31]. Авторы рассматривают такие результаты как доказанный антиостеопоротический эффект изучаемого статина за счет, как предполагается, усиления пролиферации и дифференциации остеобластов.

Еще в одном исследовании показаны содружественные благоприятные эффекты статинов и бисфосфонатов в отношении архитектоники костной ткани, опосредованные влиянием на метаболизм мевалоновой кислоты [32].

В метаанализе четырех крупных исследований, выполненном D.C. Bauer et al., отмечено, что у женщин в постменопаузе, принимающих статины, менее выражен риск переломов, связанных с остеопорозом, по сравнению с таковыми, не принимающими эту группу препаратов [33], однако последующих рандомизированных исследований по этому поводу не проводилось.

Другие авторы в своем метаанализе определили, что прием статинов связан со снижением риска патологических переломов только в исследованиях случай-контроль, но не в проспективных и рандомизированных исследованиях [34].

В исследовании В. Uzzan et al. отмечено значимое влияние приема статинов на параметры МПКТ, однако в этом исследовании не оценивалась частота переломов у пациентов обеих групп [35].

В обзоре рандомизированных исследований, выполненном J. Yue et al., не выявлена ассоциация между приемом статинов и снижением частоты переломов и улучшением показателей МПКТ [36]. Однако в метаанализе работ, относящихся к более позднему времени (5 исследований случай-контроль, 6 когортных исследований, 4 рандомизированных протокола), было выявлено, что прием статинов значимо повышает МПКТ в поясничном отделе позвоночника и бедренной кости [37].

Имеются и противоположные результаты исследований. Так, в крупном проспективном двойном слепом плацебоконтролируемом клиническом исследовании, в котором 626 женщин в постменопаузе из США принимали различные дозы аторвастатина или плацебо, через 52 нед наблюдения не было выявлено различий между группами по параметрам МПКТ, что не позволило авторам позиционировать статины в качестве средства профилактики остеопороза и его осложнений [38].

В отношении возможных механизмов реализации благоприятного эффекта статинов на костную ткань все достаточно дискуссионно. Например, хорошо известно, что в экспериментальных исследованиях статины показали возможность стимулирования остеогенеза посредством повышения экспрессии и синтеза костного морфогенетического протеина-2 (ВМР-2) и остеокальцина [28, 39].

В других исследованиях показано, что статины могут иметь значительный антирезорбционный эффект в отношении костной ткани, вмешиваясь в процесс дифференцировки остеокластов [40].

Ряд исследователей отмечают у пациентов пожилого возраста связь приема статинов на фоне нормальной концентрации витамина D со снижением риска развития ос-

теопороза [41, 42]. Так, в исследовании J.L. Hernández et al. показано, что у женщин в постменопаузе, принимавших статины и характеризующихся нормальной концентрацией витамина D в крови (более 20 нг/мл), МПКТ была выше, а также были менее выраженными биохимические проявления остеопороза (оценивались по концентрации С-терминального телопептида коллагена I типа) по сравнению с пациентками, не принимавшими статины и с низкой концентрацией витамина D в крови [43]. Это позволило авторам сделать вывод об однонаправленном действии статинов и витамина D в отношении костной ткани.

Результаты других исследований не подтвердили такой связи приема статинов и концентрации витамина D, но определили ассоциацию низких концентраций этого биомаркера с риском выявления дислипидемии [44].

Ранее в некоторых работах уже отмечалось, что назначение статинов у пожилых пациентов может оптимизировать проявления дефицита витамина D, что рассматривалось в качестве дополнительного эффекта этой группы препаратов [45].

В исследованиях С.С. Mandal et al. показано, что статины могут активизировать дифференцировку остеобластов и ингибировать остеолиз, вызванный метастазами рака груди у пожилых женщин, что может объяснять их антирезорбтивный механизм в отношении костной ткани у пациентов без онкопатологии [46, 47].

В обзоре F. Ruan et al., в котором рассматриваются вероятные молекулярные механизмы действия статинов на костную ткань, указывается, что статины могут стимулировать остеогенез путем ингибирования синтеза молекул фарнезил-пирофосфата (FPP) и геранил-геранил-пирофосфата (GGPP), которые участвуют в дифференцировке остеобластов [48].

Другой возможный механизм остеогенного действия статинов – ингибирование остеокластогенеза путем воздействия на рецепторы эстрогена и систему остеопро-

тегерин/RANKL/RANK. Так, в исследовании S.P. Luckman et al. обнаружено, что мевастатин (compactin) индуцирует апоптоз остеокластов, имея при этом дозозависимый эффект [49]. В исследовании J.T. Woo et al. было отмечено, что мевастатин ингибирует слияние преостеокластов и разрушает актиновое кольцо остеокластов [40].

Известно, что рецепторы эстрогена играют определяющую роль в ингибировании остеокластогенеза путем снижения экспрессии RANKL [50]. В свою очередь известно, что экспрессия рецепторов эстрогенов может регулироваться статинами. Более того, система остеопротегерин/RANKL/RANK, вовлеченная в ингибирование остеокластогенеза, также индуцируется статинами [51].

В заключение необходимо сказать, что убедительных результатов крупных рандомизированных исследований благоприятных эффектов статинов в отношении риска остеопороза нет, что не позволяет их позиционировать в качестве средства профилактики этого распространенного заболевания. Возможно, это объясняется сложными механизмами регуляции метаболизма костной ткани. В свою очередь, потенциальные эффекты статинов в отношении костной ткани на молекулярном уровне также продолжают обсуждаться. Не исключается влияние статинов на дифференцировку остеобластов (остеогенное действие), на подавление апоптоза остеобластов и ингибирование остеокластогенеза. Однако конкретные медиаторные пути реализации этих эффектов еще далеки от понимания.

Помимо вышеописанных молекулярных механизмов, вероятно, существуют еще не изученные связи и мультисистемные эффекты медиаторов метаболизма кости. Это требует проведения дальнейших экспериментальных и клинических исследований, что ограничивается достаточно низкой биодоступностью статинов для костной ткани.

Данный факт отмечен в большинстве экспериментальных и клинических исследований, посвященных оценке эффектов

статинов в отношении костной ткани [52–54].

Для улучшения ситуации в изучении вопросов остеогенных эффектов статинов необходима разработка более чувствительных технологий детекции молекул статинов в костной ткани и, возможно, их направленного транспорта (остеотропный вариант действия), а также проведение крупных многоцентровых рандомизированных проспективных клинических исследований.

### **Конфликт интересов**

Конфликт интересов не заявляется.

### **Литература/References**

1. Dawson-Hughes B.D., Lindsay R., Khosla S., Melton L.J. III, Favus M., Baim S. Clinicians's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2008.
2. Mandal C.C. High cholesterol deteriorates bone health: new insights into molecular mechanisms. *Front. Endocrinol.* 2015; 6: 165. DOI: 10.3389/fendo.2015.00165.
3. Hernández J.L., Olmos J.M., Romaña G. Bone mineral density in statin users: a population-based analysis from a Spanish cohort. *J. Bone Miner. Metab.* 2014; 32: 184–91.
4. Sennerby U., Melhus H., Gedeberg R. Cardiovascular diseases and risk of hip fracture. *JAMA.* 2009; 302: 1666–73.
5. Lopez A.D., Murray C.C. The global burden of disease, 1990–2020. *Nat. Med.* 1998; 4: 1241–3.
6. Верткин А.Л., Наумов А.В., Иванов В.С. Остеопороз у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Современная ревматология.* 2008; 1: 52–9 / Vertkin A.L., Naumov A.V., Ivanov V.S. Osteoporosis in patients with cardiovascular diseases. *Sovremennaya revmatologiya.* 2008; 1: 52–9 (in Russ.).
7. Reginster J.Y., Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone.* 2006; 38: S4–S9.
8. Siris E.S., Miller P.D., Barrett-Connor E., Faulkner K.G., Wöhren L.E., Abbott T.A. et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA.* 2001; 286 (22): 2815–22.
9. Makovey J., Chen J.S., Hayward C., Williams F.M., Sambrook P.N. Association between serum cholesterol and bone mineral density. *Bone.* 2009; 44: 208–13. DOI: 10.1016/j.bone.2008.09.020.
10. Kim K.-C., Shin D.-H., Lee S.-Y., Im J.-A., Lee D.-C. Relation between obesity and bone mineral density and vertebral fractures in Korean

- postmenopausal women. *Yonsei Med. J.* 2010; 51: 857–63. DOI: 10.3349/ymj.2010.51.6.857.
11. Kim Y.-H., Nam G.-E., Cho K.-H., Choi Y.S., Kim S.-M., Han B.-D. Low bone mineral density is associated with dyslipidemia in South Korean men: the 2008-2010 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Endocr. J.* 2013; 60: 1179–89. DOI: 10.1507/endocrj.EJ13-0224.
  12. Jeong T.-D., Lee W., Choi S.-E., Kim J.S., Kim H.-K., Bae S.J. Relationship between serum total cholesterol level and serum biochemical bone turnover markers in healthy pre- and postmenopausal women. *Biomed. Res. Int.* 2014; 398397. DOI: 10.1155/2014/398397.
  13. Parhami F., Tintut Y., Beamer W.G., Gharavi N., Goodman W., Demer L.L. Atherogenic high-fat diet reduces bone mineralization in mice. *J. Bone Miner. Res.* 2001; 16: 182–8. DOI: 10.1359/jbmr.2001.16.1.182.10.
  14. Esposito K., Capuano A., Sportiello L., Giustina A., Giugliano D. Should we abandon statins in the prevention of bone fractures? *Endocrine.* 2013. DOI: 10.1007/s12020-013-9924-z.
  15. Yamaguchi T., Sugimoto T., Yano S., Yamauchi M., Sowa H., Chen Q., Chihara K. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr. J.* 2002; 49 (2): 211–7.
  16. Ahmed L.A., Schirmer H., Berntsen G.K., Fønnebo V., Joakimsen R.M. Features of the metabolic syndrome and the risk of non-vertebral fractures: the Tromsø study. *Osteoporos. Int.* 2006; 17 (3): 426–32.
  17. Sivas F., Alemdaroglu E., Elverici E., Kuluğ T., Ozoran K. Serum lipid profile: its relationship with osteoporotic vertebrae fractures and bone mineral density in Turkish postmenopausal women. *Rheumatol. Int.* 2009; 29 (8): 885–90.
  18. Szulc P., Varennes A., Delmas P.D., Goudable J., Chapurlat R. Men with metabolic syndrome have lower bone mineral density but lower fracture risk – the MINOS study. *J. Bone Miner. Res.* 2010; 25 (6): 1446–54.
  19. Trimou P., Odén A., Simonsson T., Wilhelms L., Landin-Wilhelmsen K. High serum total cholesterol is a long-term cause of osteoporotic fracture. *Osteoporos. Int.* 2011; 22 (5): 1615–20.
  20. Baldini V., Mastropasqua M., Francucci C., D'Erasmo E. Cardiovascular disease and osteoporosis. *J. Endocrinol. Invest.* 2004; 28: 69–72.
  21. Tankó L.B., Christiansen C., Cox D.A., Geiger M.J., McNabb M.A., Cummings S.R. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J. Bone Miner. Res.* 2005; 20: 1912–20. DOI: 10.1359/JBMR.050711.
  22. Broussard D.L., Magnus J.H. Coronary heart disease risk and bone mineral density among U.S. women and men. *J. Women's Health.* 2008; 17: 479–90.
  23. Barbarash O.L., Lebedeva N.B., Kokov A.N., Novitskaya A.A., Hryachkova O.N., Voronkina A.V. et al. Decreased cathepsin K plasma level may reflect an association of osteopenia/osteoporosis with coronary atherosclerosis and coronary artery calcification in male patients with stable angina. *Heart, Lung Circ.* 2016; 25 (7): 691–7. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.02.002.
  24. Cauley J.A., Barbour K.E., Harrison S.L., Cloonan Y.K., Danelson M.E., Ensurd K.E. et al. Inflammatory markers and the risk of hip and vertebral fractures in men: the osteoporotic fractures in men (MrOS). *J. Bone Miner. Res.* 2016. DOI: 10.1002/jbmr.2905.
  25. Pender A., Lloyd-Jones D.M., Stone N.J., Greenland P. Refining statin prescribing in lower-risk individuals informing risk/benefit decisions. *JACC.* 2016; 68 (15): 1690–7.
  26. Ridker P. Is statin monotherapy the perfect polypill? *Circulation.* 2016; 134: 91–3.
  27. Silverman M.G., Ference B.A., Im K., Wiviott S.D., Giugliano R.P., Grundy S.M. et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions. A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2016; 316 (12): 1289–97. DOI: 10.1001/jama.2016.13985.
  28. Mundy G., Garrett R., Harris S., Chan J., Chen D., Rossini G. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science.* 1999; 286: 1946–9. DOI: 10.1126/science.286.5446.1946.
  29. Edwards C., Hart D., Spector T. Oral statins and increased bone-mineral density in postmenopausal women. *Lancet.* 2000; 355: 2218–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02408-9.
  30. Meier C.R., Schlienger R.G., Kraenzlin M.E., Schlegel B., Jick H. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA.* 2000; 283: 3205–10. DOI: 10.1001/jama.283.24.3205.
  31. Dai L., Xu M., Wu H., Xue L., Yuan D., Wang Y. et al. The functional mechanism of simvastatin in experimental osteoporosis. *J. Bone Miner. Metab.* 2014. DOI: 10.1007/s00774-014-0638-y.
  32. Rosen C.J., Bilezikian J.P. Clinical review 123: anabolic therapy for osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 957–64.
  33. Bauer D.C., Mundy G.R., Jamal S.A. Use of statins and fracture: results of 4 prospective studies and cumulative meta-analysis of observational studies and controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 146–52.
  34. Hatzigeorgiou C., Jackson J.L. Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors and osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005; 16: 990–6.
  35. Uzzan B., Cohen R., Nicolas P., Cucherat M., Perret G.Y. Effects of statins on bone mineral density: a meta-analysis of clinical studies. *Bone.* 2007; 40: 1581–7.
  36. Yue J., Zhang X., Dong B., Yang M. Statins and bone health in postmenopausal women: a systematic review of randomized controlled trials. *Meno-pause.* 2010; 17: 1071–9.
  37. Liu J., Zhu L.P., Yang X.L., Huang H.L., Ye D.Q. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and bone mineral density: a meta-analysis. *Bone.* 2013; 54:

- 151–6.
38. Bone H.G., Kiel D.P., Lindsay R.S., Lewiecki E.M., Bolognese M.A., Leary E.T. et al. Effects of atorvastatin on bone in postmenopausal women with dyslipidemia: a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92 (12): 4671–7.
39. Ohnaka K., Shimoda S., Nawata H. Pitavastatin enhanced BMP-2 and osteocalcin expression by inhibition of rho-associated kinase in human osteoblasts. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001; 287: 337–42.
40. Woo J.T., Kasai S., Stern P.H., Nagai K. Compactin suppresses bone resorption by inhibiting the fusion of perfusion osteoclasts and disrupting the actin ring in osteoclasts. *J. Bone Miner. Res.* 2000; 15: 650–62.
41. Sathyapalan T., Shepherd J., Atkin S.L., Kilpatrick E.S. The effect of atorvastatin and simvastatin on vitamin D, oxidative stress and inflammatory marker concentrations in patients with type 2 diabetes: a crossover study. *Diabetes Obes. Metab.* 2013; 15: 767–9.
42. Makariou S.E., Liberopoulos E.N., Agouridis A.P., Challa A., Elisaf M. Effect of rosuvastatin monotherapy and in combination with fenofibrate or  $\Omega$ -3 fatty acids on serum vitamin D levels. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2012; 17: 382–6.
43. Hernández J.L., Olmos J.M., Romáña G., Llorca J., Martínez J., Castillo J. et al. Influence of vitamin D status on the effect of statins on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99 (9): 3304–9. DOI: 10.1210/jc.2014-1102.
44. Rejnmark L., Vestergaard P., Heickendorff L., Mosekilde L. Simvastatin does not affect vitamin D status, but low vitamin D levels are associated with dyslipidemia: results from a randomised, controlled trial. *Int. J. Endocrinol.* 2010; article locator 957174.
45. Yavuz B., Ertugrul D.T., Cil H. Increased levels of 25 hydroxy vitamin D and 1,25-dihydroxy vitamin D after rosuvastatin treatment: a novel pleiotropic effect of statins? *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2009; 23: 295–9.
46. Mandal C.C., Ghosh-Choudhury N., Yoneda T., Choudhury G.G., Ghosh-Choudhury N. Simvastatin prevents skeletal metastasis of breast cancer by an antagonistic interplay between p53 and CD44. *J. Biol. Chem.* 2011; 286: 11314–27. DOI: 10.1074/jbc.M110.193714.
47. Ghosh-Choudhury N., Mandal C.C., Choudhury G.G. Statin-induced Ras activation integrates the phosphatidylinositol 3-kinase signal to Akt and MAPK for bone morphogenetic protein-2 expression in osteoblast differentiation. *J. Biol. Chem.* 2007; 282: 4983–93. DOI: 10.1074/jbc.M606706200.
48. Ruan F., Zheng Q., Wang, J. Mechanisms of bone anabolism regulated by statins. *Biosci. Rep.* 2012; 32: 511–9.
49. Luckman S.P., Hughes D.E., Coxon F.P., Graham R., Russell G., Rogers M.J. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J. Bone Miner. Res.* 1998; 13: 581–9.
50. Syed F., Khosla S. Mechanisms of sex steroid effects on bone. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005; 328: 688–96.
51. Kaji H., Kanatani M., Sugimoto T., Chihara K. Statins modulate the levels of osteoprotegerin/receptor activator of NF kappa B ligand mRNA in mouse bone-cell cultures. *Horm. Metab. Res.* 2005; 37: 589–92.
52. Reid I.R., Hague W., Emberson J., Baker J., Tonkin A., Hunt D. et al. Effect of pravastatin on frequency of fracture in the LIPID study: secondary analysis of a randomised controlled trial. Long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease. *Lancet.* 2001; 357: 509–12.
53. Reid I.R., Tonkin A., Cannon C.P. Comparison of the effects of pravastatin and atorvastatin on fracture incidence in the PROVE IT-TIMI 22 trial – secondary analysis of a randomized controlled trial. *Bone.* 2005; 37: 190–1.
54. Tikiz C., Tikiz H., Taneli F., Gumuser G., Tuzun C. Effects of simvastatin on bone mineral density and remodeling parameters in postmenopausal osteopenic subjects: 1-year follow-up study. *Clin. Rheumatol.* 2005; 24: 447–52.

Поступила 06.12.2016

## ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 575.11:616.132.2-089.819.5-06

DOI: 10.15275/kreatkard.2016.04.07

### **Вклад полиморфных вариантов локуса генов *ТОММ40/АРОЕ* в развитие ранней послеоперационной когнитивной дисфункции при коронарном шунтировании**

*О.А. Трубникова<sup>1</sup>, А.В. Понасенко<sup>1</sup>, Е.С. Каган<sup>2</sup>, Р.Р. Салахов<sup>1</sup>, М.В. Хуторная<sup>1</sup>, О.В. Малева<sup>1</sup>, О.Л. Барбараш<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; Сосновый б-р, 6, г. Кемерово, 650002, Российская Федерация;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет»; ул. Красная, 6, г. Кемерово, 650043, Российская Федерация

Трубникова Ольга Александровна, канд. мед. наук, заведующий лабораторией, кардиолог, e-mail: olgalet17@mail.ru;

Понасенко Анастасия Валериевна, канд. мед. наук, заведующий лабораторией;

Каган Елена Сергеевна, канд. техн. наук, доцент;

Салахов Рамиль Ринатович, мл. науч. сотр.;

Хуторная Мария Владимировна, мл. науч. сотр.;

Малева Ольга Валерьевна, канд. мед. наук, науч. сотр.;

Барбараш Ольга Леонидовна, доктор мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, директор

**Цель.** Анализ частоты встречаемости и прогностической значимости полиморфных вариантов локуса генов *ТОММ40/АРОЕ* для развития ранней послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) у пациентов, перенесших коронарное шунтирование (КШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК).

**Материал и методы.** В исследование включено 137 пациентов (мужчины), перенесших КШ в условиях ИК, которые были разделены на две группы в зависимости от развития у них в раннем послеоперационном периоде ПОКД: группа с ранней ПОКД – 84 человека, группа без ранней ПОКД – 53 человека. У всех пациентов были определены генотипы по 5 полиморфным вариантам гена *ТОММ40* (rs741780, rs1160985, rs157580, rs2075650, rs8106922) и 2 полиморфным вариантам гена *АРОЕ* (rs429358, rs7412).

**Результаты.** Среди изучаемых генов-кандидатов локуса *ТОММ40/АРОЕ* выделены генотипы, которые продемонстрировали свою прогностическую значимость для развития ранней ПОКД. Установлено, что рисковыми генотипами в развитии ранней ПОКД у пациентов после КШ являются *АРОЕ*  $\epsilon 2/\epsilon 3$ , T/C rs1160985, G/G rs157580, а также G/G и A/G rs8106922 *ТОММ40*, тогда как протективным генотипом – G/G rs2075650 *ТОММ40*.

**Выводы.** Генетический фактор может вносить свой вклад в развитие ранней ПОКД у пациентов, перенесших КШ. Среди изучаемых генов-кандидатов в ходе исследования продемонстрировали свою прогностическую значимость для развития ранней ПОКД после КШ как полиморфные варианты генов *АРОЕ* ( $\epsilon 2/\epsilon 3$ ), так и *ТОММ40* (rs1160985, rs157580, rs8106922, rs2075650).

**Ключевые слова:** коронарное шунтирование; локус генов *ТОММ40/АРОЕ*; ранняя послеоперационная когнитивная дисфункция.

### **Contribution of polymorphic variants of *ТОММ40/АРОЕ* gene locuses to the development of early post-operative cognitive dysfunction in coronary artery bypass grafting**

*О.А. Trubnikova<sup>1</sup>, А.В. Ponasenko<sup>1</sup>, Е.С. Kagan<sup>2</sup>, R.R. Salakhov<sup>1</sup>, M.V. Khutornaya<sup>1</sup>, О.В. Maleva<sup>1</sup>, О.Л. Barbarash<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Sosnovyy bul'var, 6, Kemerovo, 650002, Russian Federation;

<sup>2</sup> Kemerovo State University; ulitsa Krasnaya, 6, Kemerovo, 650043, Russian Federation

Trubnikova Ol'ga Aleksandrovna, MD, PhD, Chief of Laboratory, Cardiologist, e-mail: olgalet17@mail.ru;

Ponassenko Anastasiya Valerievna, MD, PhD, Chief of Laboratory;

Kagan Elena Sergeevna, PhD of Tech. Sci., Associate Professor;

Salakhov Ramil' Rinatovich, Junior Research Associate;

Khutornaya Mariya Vladimirovna, Junior Research Associate;

Maleva Ol'ga Valer'evna, MD, PhD, Research Associate;

Barbarash Ol'ga Leonidovna, MD, DM, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director

**Objective.** Analysis of the frequency and the prognostic significance of polymorphic variants of *TOMM40/APOE* genes in the development of early postoperative cognitive dysfunction (POCD) in patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting (CABG).

**Material and methods.** The study included 137 male patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting who were divided into two groups: those with early POCD ( $n=84$ ) and those without early POCD ( $n=53$ ). Five polymorphic variants of *TOMM40* gene (rs741780, rs1160985, rs157580, rs2075650, rs8106922) and two polymorphic variants of *APOE* gene (rs429358, rs7412) were identified in all patients.

**Results.** This study demonstrates that the selected *TOMM40/APOE* candidate genes present the prognostic significance in the development of early POCD. It was found that risky genotypes were *APOE*  $\epsilon 2/\epsilon 3$ , T/C rs1160985, G/G rs157580, as well as the G/G and A/G rs8106922 *TOMM40*, while the *TOMM40* G/G rs2075650 polymorphism was identified as the protective genotype for the development of early POCD in patients after CABG.

**Conclusion.** Genetic factors may contribute to the development of early POCD in patients undergoing CABG. The predictive value of the polymorphic variants of genes *APOE* ( $\epsilon 2/\epsilon 3$ ), and *TOMM40* (rs1160985, rs157580, rs8106922, rs2075650) in the development of early POCD after CABG was demonstrated.

**Keywords:** coronary artery bypass grafting; locus gene *TOMM40/APOE*; early postoperative cognitive dysfunction.

## Введение

С увеличением количества пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и повышением доступности высокотехнологичной помощи выросло и число кардиохирургических вмешательств [1]. Коронарное шунтирование (КШ) сегодня занимает лидирующие позиции среди методов реваскуляризации миокарда. Большинство операций КШ выполняется в условиях искусственного кровообращения (ИК) [2]. Несмотря на преимущества КШ перед другими методами реваскуляризации миокарда в послеоперационном периоде при таком способе хирургического лечения могут развиваться разного рода осложнения, среди которых особое место занимают цереброваскулярные II типа – послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД). Частота развития ПОКД может достигать 80–90% [3–5]. Известно, что ПОКД может привести к тяжелым когнитивным расстройствам – деменции, которая препятствует как профессиональной, так и социальной деятельности па-

циентов, что связано с дезадаптацией и ранней инвалидизацией [6].

В настоящее время наряду с изучением патогенетических механизмов развития ПОКД у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства, активно обсуждается роль генетических факторов. В развитии ПОКД после перенесенного кардиохирургического вмешательства у пациентов с ИБС могут играть роль генетические факторы, поскольку с ними связаны механизмы, лежащие в основе атеросклеротического и нейродегенеративного процессов в ткани головного мозга. Среди генов-кандидатов развития когнитивных нарушений в последние годы наибольшее внимание привлекает локус генов *TOMM40/APOE*. Изоформа E4 гена *APOE* является хорошо известным маркером развития такого нейродегенеративного заболевания, как болезнь Альцгеймера (БА) [7]. Однако в последние годы в литературе стали появляться работы о роли нового гена-кандидата *TOMM40* в отношении возраста заболеваемости БА.

Задачами настоящего исследования явились анализ частоты встречаемости и определение прогностической значимости полиморфных вариантов локуса генов *ТОММ40/АРОЕ* для развития ранней ПОКД у пациентов, перенесших КШ в условиях ИК.

### Материал и методы

Дизайн исследования был одобрен Локальным этическим комитетом института. В исследование включено 137 пациентов (мужчины). Критериями для включения в исследование были возраст до 70 лет, проведение КШ в условиях ИК, праворукость пациента, согласие на проведение исследования. Критериями исключения были возраст пациента старше 70 лет, стенозы сонных артерий 50% и более, наличие тяжелых нарушений ритма (в том числе фибрилляция предсердий), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIБ стадии, сахарный диабет, хронические обструктивные заболевания легких, онкопатология, заболевания центральной нервной системы, травмы головного мозга, эпизоды нарушения мозгового кровообращения, количество баллов по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-mental State Examination (MMSE)) менее 24 и/или менее 11 баллов по батарее лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery (FAB)), количество баллов по шкале депрессии Бека более 8, отказ пациента от начала или продолжения исследования.

Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от развития у них в раннем послеоперационном периоде ПОКД: группа с ранней ПОКД – 84 человека, группа без ранней ПОКД – 53 человека.

Пациенты получали до и после операции базисную и симптоматическую терапию, соответствующую общим принципам лечения больных с ИБС, ХСН и артериальной гипертензией: ограничивали прием поваренной соли (менее 5 г/сут), использовали гипохолестериновую диету, назначали

прием  $\beta$ -адреноблокаторов (бисопролола фумарата), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (эналаприла малеата), статинов (розувастатина), дезагрегантов (кардиомагнила). По показаниям использовали непрямые антикоагулянты, антагонисты  $\text{Ca}^{++}$  (амлодипин), нитраты (изосорбида динитрат). Всем пациентам проводили плановое КШ. Вводную и поддерживающую анестезию осуществляли по стандартной методике. Во время операции проводили инвазивный контроль гемодинамики, а также мониторинг оксигенации коры головного мозга ( $\text{rSO}_2$ ) в режиме реального времени (INVOS 3100; Somanetics, Troy, США) на всех этапах. В группе пациентов с ранней ПОКД длительность ИК и выраженность полиорганной недостаточности, оцененной по шкале Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) [8] были значительно выше по сравнению с пациентами без ранней ПОКД. По другим интраоперационным показателям значимых различий не наблюдалось (табл. 1).

Нейропсихологическое тестирование проводилось за 3–5 дней до операции и на 7–10-е сутки после КШ с использованием программного психофизиологического комплекса «Status PF», состоящего из стандартизованных тестов. Оценивали три основных когнитивных домена: внимание, память и нейродинамику. Исследование внимания проводили с помощью корректурной пробы Бурдона; памяти – тестов запоминания 10 чисел, бессмысленных слогов и слов; нейродинамики – сложной зрительно-моторной реакции, уровня функциональной подвижности нервных процессов и работоспособности головного мозга. Наличие ПОКД диагностировалось у пациента при наличии снижения послеоперационных показателей на 20% по сравнению с дооперационными в 20% тестах из всей тестовой батареи при проведении индивидуального анализа изменений нейропсихологических показателей. Процент изменения когнитивных показателей рассчитывался по формуле [5]:



Таблица 1

**Основные клиничко-anamнестические, интраоперационные и послеоперационные показатели пациентов, перенесших КШ, в зависимости от развития ранней ПОКД**

Показатель	Пациенты с ранней ПОКД, n=84	Пациенты без ранней ПОКД, n=53	p
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	56 [52; 60]	58,0 [53; 62]	0,27
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q25; Q75]	27,5 [25,0; 30,5]	27,5 [24,0; 29,0]	0,35
Курение, n (%)	51 (60,7)	32 (60,4)	0,3
Количество лет обучения, Me [Q25; Q75]	10 [10; 10]	10,0 [10; 10]	1,0
Длительность анамнеза ИБС, лет, Me [Q25; Q75]	1,0 [0,5; 5,0]	1,1 [0,4; 5,1]	0,96
ФК стенокардии, n (%)			
I–II	46 (54,8)	29 (54,7)	0,98
III–IV	38 (45,2)	24 (45,3)	
Средний балл по шкале SYNTAX, Me [Q25; Q75]	25,0 [13,0; 30,0]	22,5 [16,8; 27,0]	0,46
Наличие АГ в анамнезе, n (%)	75 (89,3)	43 (81,1)	0,34
Длительность анамнеза АГ, лет, Me [Q25; Q75]	4 [1; 10]	5 [1; 10]	0,82
ФК ХСН, n (%)			
I	7 (8,3)	3 (5,7)	0,51
II	52 (61,9)	38 (71,7)	
III	25 (29,8)	12 (22,6)	
Стенозы ВСА <50%, n (%)	33 (39,3)	21 (39,6)	0,88
ФВ ЛЖ, %, Me [Q25; Q75]	60,0 [54,0; 64,0]	58,0 [50,0; 64,0]	0,13
Наличие умеренных когнитивных расстройств, n (%)	40 (47,6)	25 (47,2)	0,87
Длительность ИК, мин, n (%)			
≤120 мин	67 (79,8)	49 (92,5)	0,03
>120 мин	17 (20,2)	4 (7,5)	
Длительность пережатия аорты, мин, Me [Q25; Q75]	58 [47; 69]	58 [47; 81]	0,94
Количество наложенных шунтов, Me [Q25; Q75]	3 [2; 3]	3 [2; 3]	0,61
Поддерживающая анестезия, n (%)			
ингаляционная (севофлуран)	2 (2,4)	3 (5,7)	0,57
внутривенная (пропофол)	59 (70,2)	35 (66,0)	
сбалансированная (севофлуран+пропофол)	23 (27,4)	15 (28,3)	
rSO <sub>2</sub> , %, Me [Q25; Q75]			
справа	60,0 [59; 63]	63 [63; 63]	1,0
слева	60,0 [59; 63]	60 [60; 60]	1,0
Интегральный показатель системного воспаления, Me [Q25; Q75]	0,49 [0,33; 0,61]	0,17 [0,09; 0,24]	<0,0001
ПОН по шкале SOFA, баллы, Me [Q25; Q75]	3 [2; 4]	3 [2; 4]	0,03

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; ПОН – полиорганная недостаточность.

Исходное значение – послеоперационное значение показателя  
 $\frac{\text{Исходное значение}}{\text{Исходное значение}} \times 100\%$

У всех пациентов были определены генотипы по 5 полиморфным вариантам гена *ТОММ40* и 2 полиморфным вариантам гена *АРОЕ*. ДНК выделяли методом фе-

нол-хлороформной экстракции из лейкоцитов периферической крови [9]. Аллельные варианты генов *ТОММ40* и *АРОЕ* идентифицировали методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью готовых наборов реактивов и флуоресцентно меченных

TaqMan-проб производства фирмы «Applied Biosystems» (США). Полимеразную цепную реакцию проводили согласно протоколу фирмы-производителя: первый этап включал активацию *AmpliTaq Gold*-полимеразы (95 °С в течение 10 мин). Затем следовало 40 циклов: денатурация (92 °С в течение 15 с) и отжиг/элонгация (60 °С в течение 1 мин) с последующей детекцией флуоресцентно меченных продуктов амплификации в конце каждого цикла. Генотипирование гена *APOE* представляли в виде «аллель эpsilon» ( $\epsilon$ ) 2, 3, 4, так как известно, что одновременное сочетание аллельных вариантов в полиморфных локусах rs429358 и rs7412 *APOE* называются аллели эpsilon ( $\epsilon$ ). Так,  $\epsilon$ 2 представляет собой сочетание ТТ rs429358 и rs7412, аллель  $\epsilon$ 3 – ТС rs429358 и rs7412,  $\epsilon$ 4 – СС rs429358 и rs7412.

Статистическую обработку проводили в пакете программ Statistica 6.0 для Windows. Оценку соответствия наблюдаемого распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди–Вайнберга проводили с помощью критерия  $\chi^2$ . Оценку различий по частотам генотипов и аллелей между сравниваемыми группами осуществляли по критерию  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность или точного теста Фишера. Соответствие распределений значений количественных признаков в изученной выборке нормальному распределению оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Сравнение средних значений количественных признаков в подгруппах индивидов с разными генотипами осуществляли с помощью непараметрических критериев Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. Для расчетов прогностической информативности генотипов полиморфных вариантов исследуемой группы генов применялся информационный метод [10]. Для выбора группы факторов, определяющих возможность прогноза развития ПОКД, применялся регрессионный анализ в виде бинарной логистической регрессии

с использованием статистического пакета «SPSS 17» (Statistical Package for the Social Sciences), модуля Binary logistic regression, пошагового метода Forward LR (метод пошагового включения на основе максимального правдоподобия). Проверка адекватности моделей осуществлялась путем оценки значений специфичности и чувствительности. Повышение прогностической способности модели проводилось с помощью ROC-анализа путем выбора нового порога классификации. Комплексная оценка системного воспаления и генетического фактора осуществлялась путем построения интегрального показателя, основанного на расчете расстояния от данного пациента до эталонного, все значения показателей которого соответствуют норме.

### Результаты и обсуждение

Для всех изученных полиморфных вариантов локуса генов *ТОММ40/APOE* наблюдалось соответствие эмпирического распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди–Вайнберга (табл. 2). Все вариабельные сайты характеризовались высоким уровнем полиморфизма. Минимальный уровень наблюдаемой гетерозиготности составил  $0,17 \pm 0,04$  для варианта rs7412 гена *APOE*, максимальный –  $0,50 \pm 0,04$  для варианта rs1160985 гена *ТОММ40*.

В группах пациентов в зависимости от наличия и отсутствия ранней ПОКД все анализируемые полиморфные варианты генов *APOE* и *ТОММ40* имели равновесное, согласно закону Харди–Вайнберга, распределение частот генотипов. Выявлено, что у пациентов с ранней ПОКД значимо чаще встречался генотип Т/Т rs429358 *APOE* по сравнению с пациентами без ранней ПОКД, тогда как у пациентов без ранней ПОКД чаще Т/С и С/С *APOE*, G/G rs2075650 и А/А rs8106922 *ТОММ40* (табл. 3).

При анализе частоты встречаемости гомозигот и гетерозигот по *APOE*  $\epsilon$  аллелю значимых различий между пациентами

Таблица 2

**Распределение частот аллелей полиморфных вариантов  
локуса генов *TOMM40/APOE* у пациентов, планируемых на КШ**

Полиморфизм	Частота редкого аллеля, %	$H_e \pm SD$	$H_o \pm SD$	D	$\chi^2$ , d.f.=1	p
<i>TOMM40</i>						
rs741780	C (44,9)	0,49±0,01	0,49±0,05	+0,001	0,0001	>0,05
rs2075650	G (18,4)	0,30±0,03	0,28±0,04	-0,082	0,723	>0,05
rs1160985	T (45,4)	0,49±0,01	0,50±0,04	+0,018	0,034	>0,05
rs157580	G (29,8)	0,42±0,03	0,38±0,05	-0,101	1,118	>0,05
rs8106922	G (37,6)	0,47±0,02	0,44±0,05	-0,062	0,415	>0,05
<i>APOE</i>						
rs429358	C (13,8)	0,24±0,03	0,22±0,04	-0,072	0,570	>0,05
rs7412	T (9,2)	0,17±0,03	0,17±0,04	-0,009	0,009	>0,05
rs7259620	A (44,9)	0,49±0,01	0,51±0,05	+0,038	0,158	>0,05

Примечание.  $H_e$  и  $H_o$  – теоретически ожидаемая и наблюдаемая гетерозиготность соответственно; SD – стандартное отклонение; D – относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой; критерий  $\chi^2$  использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов равновесию Харди–Вайнберга; d.f. – число степеней свободы; p – уровень значимости.

с ранней ПОКД и без ранней ПОКД не выявлено (табл. 4).

Изучение прогностической информативности в отношении развития ранней ПОКД у пациентов, перенесших КШ, показало, что риск развития ранней ПОКД у пациентов после КШ значительно возрастает при наличии генотипа *APOE*  $\epsilon 2/\epsilon 3$ , T/C rs1160985, G/G rs157580, а также G/G и A/G rs8106922 *TOMM40*, тогда как при наличии генотипа G/G rs2075650 *TOMM40* риск развития ранней ПОКД существенно снижается (табл. 5).

Необходимо отметить, что в прогноз ранней ПОКД существенный вклад могут внести и другие факторы. Как показано в таблице 6, на основании созданной модели прогноза ранней ПОКД такие факторы, как длительность ИК, среднее интраоперационное артериальное давление (АД), выраженность ПОН, интегральный показатель системного воспаления (на основе значений С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли  $\alpha$  на протяжении всего периоперационного периода), продемонстрировали свою прогностическую

значимость в отношении ранней ПОКД (чувствительность – 93,2%, специфичность – 75%, площадь под ROC-кривой равна 0,92).

Однако данные, приведенные в таблице 7, демонстрируют, что введение интегрального показателя (RG), характеризующего генетический фактор ( $\epsilon 2/\epsilon 3$  *APOE*, T/C rs1160985, G/G rs157580, G/G и A/G rs8106922 *TOMM40*), в вышеописанную прогностическую модель ранней ПОКД сохранило, но не привело к улучшению ее качества (чувствительность 90,2%, специфичность 80,0%, площадь под ROC-кривой равна 0,94).

Таким образом, в результате настоящего исследования установлено, что генетический фактор может вносить свой вклад в развитие ранней ПОКД у пациентов, перенесших КШ. Среди изучаемых генов-кандидатов в ходе исследования продемонстрировали свою прогностическую значимость для развития ранней ПОКД после КШ как полиморфные варианты генов *APOE* ( $\epsilon 2/\epsilon 3$ ), так и *TOMM40* (rs1160985, rs157580, rs8106922, rs2075650).

Таблица 3

**Частота встречаемости генотипов полиморфных сайтов APOE и TOMM40 у пациентов, перенесших КШ, в зависимости от наличия ранней ПОКД**

Номер в международной классификации	Генотип	Пациенты с ранней ПОКД, n=84 (%)	Х-В ( $\chi^2$ d.f.=1)	Пациенты без ранней ПОКД, n=53 (%)	Х-В ( $\chi^2$ d.f.=1)	p
<b>APOE</b>						
rs429358	T/T	68 (81,0)	1,0	34 (64,1)	1,0	0,007
	T/C	16 (19,0)		17 (32,1)		0,043
	C/C	0		2 (3,8)		0,035
rs7412	C/C	68 (81,0)	1,0	46 (86,8)	1,0	0,24
	T/C	15 (17,9)		7 (13,2)		0,32
	T/T	1 (1,1)		0		0,31
<b>TOMM40</b>						
rs741780	C/C	17 (20,2)	1,0	9 (17,0)	0,77	0,58
	T/C	42 (50,0)		24 (45,2)		0,47
	T/T	25 (29,8)		20 (37,8)		0,13
rs1160985	C/C	23 (27,3)	0,83	21 (39,6)	0,78	0,052
	C/T	44 (52,4)		24 (45,2)		0,32
	T/T	17 (20,3)		8 (15,2)		0,35
rs157580	A/A	38 (45,2)	0,63	28 (52,8)	0,73	0,32
	A/G	35 (41,6)		20 (37,7)		0,56
	G/G	11 (13,2)		5 (9,5)		0,51
rs2075650	A/A	59 (70,2)	0,2	31 (58,5)	0,15	0,10
	A/G	25 (29,8)		16 (30,1)		1,0
	G/G	0		6 (11,4)		0,002
rs8106922	A/A	28 (33,3)	1,0	27 (50,9)	0,51	0,01
	A/G	42 (50,0)		20 (37,7)		0,08
	G/G	14 (16,7)		6 (11,4)		0,22

Примечание. Х-В ( $\chi^2$ d=1 p-уровень) – p-уровень  $\chi^2$  для данных с одной степенью свободы при расчете соответствия наблюдаемых частот генотипов, ожидаемым (декларируется как соблюдение распределения частот встречаемости аллельных вариантов генов в популяции согласно закону Харди-Вайнберга).

Таблица 4

**Частота встречаемости генотипов ε APOE у пациентов, перенесших КШ, в зависимости от наличия ранней ПОКД**

Генотип ε	Частота встречаемости, n (%)		p
	Пациенты с ранней ПОКД, n=84	Пациенты без ранней ПОКД, n=53	
ε2/ε2	1 (1,2)	0	0,82
ε2/ε3	13 (15,5)	5 (9,4)	0,13
ε2/ε4	2 (2,4)	2 (3,8)	0,96
ε3/ε3	54 (64,3)	29 (54,7)	0,35
ε3/ε4	14 (16,6)	15 (28,3)	0,16
ε4/ε4	0	2 (3,8)	0,29

Таблица 5

**Информативность аллелей ε гена APOE и генотипов полиморфных сайтов гена TOMM40 в прогнозе ранней ПОКД у пациентов, перенесших КШ**

Генотип	p1	p2	DK	I	Общая информативность гена
<b>APOE</b>					
ε2/ε2	–	–	–	–	1,19
ε2/ε3	0,722	0,278	4,150	0,922	
ε2/ε4	0,500	0,500	0,000	0,000	
ε3/ε3	0,625	0,375	2,218	0,277	
ε3/ε4	0,500	0,000	0,000	0,000	
ε4/ε4	–	0,500	–	–	
<b>TOMM40</b>					
rs741780					0,483
T/T	0,561	0,439	1,065	0,065	
T/C	0,643	0,357	2,553	0,365	
C/C	0,556	0,444	0,969	0,054	
rs1160985					0,580
T/T	0,588	0,412	1,549	0,137	
T/C	0,655	0,345	2,788	0,54	
C/C	0,525	0,475	0,435	0,011	
rs157580					1,557
A/A	0,528	0,472	0,492	0,041	
A/G	0,640	0,360	2,499	0,350	
G/G	0,750	0,250	4,771	1,193	
rs2075650					∞
A/A	0,653	0,347	2,7423	0,419	
A/G	0,579	0,421	1,383	0,109	
G/G	0,000	1,000	∞	∞	
rs8106922					1,303
A/A	0,500	0,500	0,000	0,000	
A/G	0,685	0,315	3,378	0,625	
G/G	0,692	0,308	3,522	0,677	

Примечание. p1, p2 – относительные частоты пациентов, у которых соответственно наблюдалась ранняя ПОКД и не наблюдалась ранняя ПОКД; DK – диагностический коэффициент,  $DK=10\lg(p1/p2)$ ; I – информативность генотипа, характеризующая степень различий распределений дифференцируемых состояний (наличие и отсутствие ранней ПОКД),  $I=0,5DK \times (p1-p2)$ .

Таблица 6

**Основные результаты регрессионного анализа прогноза ранней ПОКД у пациентов, перенесших КШ**

Показатель	B (коэффициент регрессии)	SE (стандартная ошибка)	Wald (статистика Вальда)	p
Длительность ИК	0,747	0,38	3,864	0,049
Интраоперационное среднее АД	–0,058	0,029	4,0	0,046
ПОН по шкале SOFA, баллы	0,498	0,238	4,375	0,036
Интегральный показатель системного воспаления	–12,880	2,901	19,713	0,0001

**Основные результаты регрессионного анализа прогноза ранней ПОКД после введения интегрального показателя, характеризующего генетический фактор у пациентов, перенесших КШ**

Показатель	B (коэффициент регрессии)	SE (стандартная ошибка)	Wald (статистика Вальда)	p
Длительность ИК	0,747	0,38	3,864	0,049
Интраоперационное среднее АД	-0,058	0,029	4,0	0,046
ПОН по шкале SOFA, баллы	0,498	0,238	4,375	0,036
Интегральный показатель системного воспаления	-12,880	2,901	19,713	0,0001
RG	11,306	5,695	3,941	0,047

Примечание. RG – интегральный показатель генетического фактора.

### Обсуждение

В 1997 г. В.Е. Tardiff et al. по результатам многофакторного регрессионного анализа заключили, что наличие *APOE*  $\epsilon 4$  аллеля значимо ассоциировалось со снижением кратковременной памяти в течение 6 нед после операции на сердце [11]. R.G. Lelis et al. также получили подобные результаты [12]. Наличие *APOE*  $\epsilon 4$  было значимо связано с меньшим количеством баллов по шкале MMSE через 24 ч и на 6-е сутки после КШ, выполненного в условиях ИК. Однако в исследованиях последних лет даже несмотря на наличие до операции когнитивных нарушений не была найдена связь наличия *APOE*  $\epsilon 4$  аллеля и послеоперационного когнитивного снижения в течение 1 года после КШ, выполненного в условиях ИК [13, 14]. Данные по значимости генотипов  $\epsilon$  *APOE*  $\epsilon 2/\epsilon 3$ , полученные в ходе настоящего исследования, для развития ранней ПОКД у пациентов, перенесших КШ, неоднозначны. Известно, что носительство генотипа *APOE*  $\epsilon 2/\epsilon 3$  дает низкий риск развития БА, тогда как риск развития когнитивных нарушений выше у гетеро- и гомозигот по аллелю  $\epsilon 4$ . Можно было предположить, что носители таких генотипов, как  $\epsilon 2/\epsilon 4$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 4$ ,  $\epsilon 4/\epsilon 4$  *APOE*, имели большую предрасположенность к развитию ранней ПОКД, однако в настоящей работе данные предположения не подтвердились. Причиной таких разногласий могут быть небольшое количество носителей

данного генотипа в выборке пациентов, включенных в исследование, а также жесткие критерии отбора пациентов при включении в исследование (отсутствие пациентов с деменцией). Ранее в исследованиях было показано, что наличие полиморфных вариантов гена *TOMM40* rs157580, rs1160985 и rs2075650 было связано с дебютом БА [15, 16]. Существуют данные полногеномных ассоциативных исследований (genome-wide association study – GWAS), свидетельствующие о том, что аллельные варианты гена *TOMM40* (rs2075650, rs10524523) могут играть свою роль в наследственной предрасположенности к некоторым заболеваниям, в том числе и БА [17, 18]. Так, выявлены ассоциации полиморфных вариантов гена *TOMM40* (rs157580, rs2075650 и rs11556505) с возрастом начала БА [15]. Существуют сведения о наличии ассоциации полиморфных вариантов гена *TOMM40* (rs2075650) с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний: холестерином липопротеинов низкой плотности, артериальной гипертензией, повышенной массой тела, а также СРБ [19], ассоциация полиморфных вариантов гена *TOMM40* (rs741780, rs1160985 и rs8106922) с концентрацией триглицеридов в крови, а rs741780 – с уровнем диастолического артериального давления [20].

В настоящем исследовании изучаемые вариабельные сайты продемонстрировали свою значимость в развитии ранних неблагоприятных когнитивных исходов у паци-

ентов после КШ. Однако остается не ясным, посредством каких патогенетических механизмов осуществляется влияние описанных полиморфных вариантов генов *APOE* и *ТОММ40* на формирование неблагоприятных когнитивных исходов. Как известно, ген *ТОММ40* кодирует белок tom40 — ключевую каналобразующую субъединицу транслоказы внешней мембраны митохондрий (ТОМ-комплекс), осуществляющей перенос практически всех белков-предшественников, функционирующих в митохондриях [19, 21]. Центральная нервная система является одним из основных потребителей энергии АТФ, и нарушение функциональной активности митохондрий может приводить к гибели или неправильной работе нейронов и, как следствие, к развитию нарушений когнитивных функций. Можно думать, что при гипоперфузии и глобальной ишемии, развитии системного воспалительного ответа при операциях в условиях ИК происходит реализация патологических процессов, опосредованных полиморфизмом гена *ТОММ40*, что приводит к энергетическому дефициту нейронов. Получены результаты, свидетельствующие о том, что продукт гена *ТОММ40* связывается с белком-предшественником  $\beta$ -амилоида, взаимодействует с митохондриальной транслоказой и накапливается в наружных и внутренних митохондриальных каналах, образуя стабильный комплекс, при этом затрудняя трансмембранный транспорт, что приводит к нарушению функции митохондрий, снижая активность цитохромоксидазы [22]. Более того, в исследовании L.A. Evered et al. проводилось изучение влияния дооперационного уровня  $\beta$ -амилоида в плазме крови на развитие ранней ПОКД после КШ, выполненного в условиях ИК [23]. Показано, что у пациентов с ПОКД дооперационные уровни  $\beta$ -амилоида были значительно ниже по сравнению с пациентами без ПОКД. Полученные данные позволили авторам предположить, что послеоперационные когнитивные нарушения могут иметь об-

щий механизм развития с умеренными когнитивными расстройствами и когнитивными нарушениями при БА.

Необходимо отметить, что полученные в настоящем исследовании результаты были выявлены на ограниченном объеме выборки. Это дает основание расценивать его как «пилотное», что требует продолжения исследований в этой области. Тем не менее данные, полученные в ходе исследования, дают основание думать о вкладе генетического фактора в развитие неблагоприятных когнитивных исходов, что в перспективе позволит улучшить их прогнозирование.

### **Конфликт интересов**

Конфликт интересов не заявляется.

### **Литература**

1. Ощепкова Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001–2006 гг. и пути по ее снижению. *Кардиология*. 2009; 2: 67–72.
2. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Ваничкин А.В., Полунина А.Г., Лефтеров Н.П., Казановская С.Н. Эхокардиографические корреляты при когнитивной дисфункции после кардиохирургических операций. *Креативная кардиология*. 2015; 4: 13–25.
3. Selnes O.A., McKhann G.M. Neurocognitive complications after coronary artery bypass surgery. *Ann. Neurol.* 2005; 57: 615–21.
4. Kneebone C., Luszcz M.A., Baker R.A., Knight J.L. A syndromal analysis of neuropsychological outcome following coronary artery bypass graft surgery. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2005; 76 (8): 1121–27.
5. Steinmetz J., Christensen K.B., Lund T., Lund T., Rasmussen L.S. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology*. 2009; 110 (3): 548–55.
6. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: Медпресс-информ; 2009.
7. Мустафина О.Е., Шагисултанова Е.И., Туктарова И.А., Хуснутдинова Э.К. Полиморфизм гена аполипопротеина Е и риск развития инфаркта миокарда. *Молекулярная биология*. 2002; 36 (6): 978–84.
8. SOFA Calculator. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) severity of illness score for hospital mortality. <http://clincalc.com/IcuMortality/SOFA.aspx> (дата обращения 13.10.2016).
9. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Дж. Молекулярное клонирование. М.: Мир; 1984.

10. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Л.: Медицина; 1973.
11. Tardiff B.E., Newman M.F., Saunders A.M., Strittmatter W.J., Blumenthal J.A., White W.D. et al. Preliminary report of a genetic basis for cognitive decline after cardiac operations. *Ann. Thorac. Surg.* 1997; 64: 715–20.
12. Lelis R.G., Krieger J.E., Pereira A.C., Schmidt A.P., Carmona M.J., Oliveira S.A. et al. Apolipoprotein E4 genotype increases the risk of postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. 2006; 47 (4): 451–56.
13. Silbert B.S., Evered L.A., Scott D.A., Cowie T.F. The apolipoprotein E epsilon4 allele is not associated with cognitive dysfunction in cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 86: 841–47.
14. Tagarakis G.I., Tsolaki-Tagaraki F., Tsolaki M., Diegeler A., Tsilimingas N.B., Papassotiropoulos A. The role of apolipoprotein E in cognitive decline and delirium after bypass heart operations. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement.* 2007; 22 (3): 223–28.
15. Potkin S.G., Guffanti G., Lakatos A., Turner J.A., Kruggel F., Fallon J.H. et al. Hippocampal atrophy as a quantitative trait in a genome-wide association study identifying novel susceptibility genes for Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2009; 4 (8): 1–15.
16. Lambert J.C., Heath S., Even G., Campion D., Sleegers K., Hiltunen M. et al. Genome wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nat. Genet.* 2009; 41: 1094–99.
17. Lutz M.W., Crenshaw D.G., Saunders A.M., Roses A.D. Genetic variation at a single locus and age of onset for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2010; 6: 125–31.
18. Khoury M.J., Bertram L., Boffetta P., Buttenworth A.S., Chanock S.J., Dolan S.M. et al. Genome-wide association studies field synopses, and the development of the knowledge base on genetic variation and human diseases. *Am. J. Epidemiol.* 2009; 170: 269–79.
19. Middelberg R.P., Ferreira M.A., Henders A.K., Heath A.C., Madden P.A. et al. Genetic variants in LPL, OASL and TOMM40/APOE-C1-C2-C4 genes are associated with multiple cardiovascular-related traits. *BMC Med. Genet.* 2011; 12: 123.
20. Salakhov R.R., Kashtalov V.V., Makeeva O.A., Barbarash O.L. TOMM40 polymorphisms are associated with cardiovascular phenotypes. *Eur. J. Hum. Genet.* 2011; 19 (2): 266.
21. Johnson S.C., LaRue A., Hermann B.P., Xu G., Kosciak R.L., Jonaitis E.M. et al. The effect of TOMM40 poly-T length on gray matter volume and cognition in middle-aged persons with APOE ε3/ε3 genotype. *Alzheimers Dement.* 2011; 7: 456–65.
22. Brodbeck J., Miranda R.D., Freedman S.B., Weisgraber K.H., Mahley R.W., Huang Y. Apolipoprotein E4 impairs mitochondrial function and increases reactive oxygen species in neuronal cells. *Alzheimers Dement.* 2009; 5: 307.
23. Evered L.A., Silbert B.S., Scott D.A., Maruff P., Laughton K.M., Volitakis I. et al. Plasma amyloid beta42 and amyloid beta40 levels are associated with early cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 88 (5): 1426–32.

## References

1. Oshchepkova E.V. Mortality of the population due to cardiovascular diseases in the Russian Federation in 2001–2006 and the ways to reduce it. *Kardiologiya*. 2009; 2: 67–72 (in Russ.).
2. Bockeria L.A., Golukhova E.Z., Vanichkin A.V., Polunina A.G., Lefterov N.P., Kazanovskaya S.N. Echocardiographic correlates with cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Kreativnaya kardiologiya*. 2015; 4: 13–25 (in Russ.).
3. Selnes O.A., McKhann G.M. Neurocognitive complications after coronary artery bypass surgery. *Ann. Neurol.* 2005; 57: 615–21.
4. Kneebone C., Luszcz M.A., Baker R.A., Knight J.L. A syndromal analysis of neuropsychological outcome following coronary artery bypass graft surgery. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2005; 76 (8): 1121–27.
5. Steinmetz J., Christensen K.B., Lund T., Lund T., Rasmussen L.S. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology*. 2009; 110 (3): 548–55.
6. Levin O.S. Diagnostics and treatment of dementia in clinical practice. Moscow: Medpress-inform; 2009 (in Russ.).
7. Mustafina O.E., Shagisultanova E.I., Tuktarova I.A., Khusnutdinova E.K. Polymorphism of apolipoprotein E gene and risk of myocardial infarction development. *Molekulyarnaya biologiya*. 2002; 36 (6): 978–84 (in Russ.).
8. SOFA Calculator. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) severity of illness score for hospital mortality. Available at: <http://clincalc.com/IcuMortality/SOFA.aspx> (accessed 13 October 2016).
9. Maniatis T., Frich E.H., Sehmbuk Dzh. Molecular cloning. Moscow: Mir; 1984 (in Russ.).
10. Gubler E.V., Genkin A.A. Application of non-parametrical criteria of statistics in biomedical researches. Leningrad: Meditsina; 1973 (in Russ.).
11. Tardiff B.E., Newman M.F., Saunders A.M., Strittmatter W.J., Blumenthal J.A., White W.D. et al. Preliminary report of a genetic basis for cognitive decline after cardiac operations. *Ann. Thorac. Surg.* 1997; 64: 715–20.
12. Lelis R.G., Krieger J.E., Pereira A.C., Schmidt A.P., Carmona M.J., Oliveira S.A. et al. Apolipoprotein E4 genotype increases the risk of postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. 2006; 47 (4): 451–56.
13. Silbert B.S., Evered L.A., Scott D.A., Cowie T.F. The apolipoprotein E epsilon4 allele is not associated with cognitive dysfunction in cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 86: 841–47.



14. Tagarakis G.I., Tsolaki-Tagaraki F., Tsolaki M., Diegeler A., Tsilimingas N.B., Papassotiropoulos A. The role of apolipoprotein E in cognitive decline and delirium after bypass heart operations. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen.* 2007; 22 (3): 223–28.
15. Potkin S.G., Guffanti G., Lakatos A., Turner J.A., Kruggel F., Fallon J.H. et al. Hippocampal atrophy as a quantitative trait in a genome-wide association study identifying novel susceptibility genes for Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2009; 4 (8): 1–15.
16. Lambert J.C., Heath S., Even G., Campion D., Slegers K., Hiltunen M. et al. Genome wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with *Alzheimer's disease*. *Nat. Genet.* 2009; 41: 1094–99.
17. Lutz M.W., Crenshaw D.G., Saunders A.M., Roses A.D. Genetic variation at a single locus and age of onset for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2010; 6: 125–31.
18. Khoury M.J., Bertram L., Boffetta P., Butterworth A.S., Chanock S.J., Dolan S.M. et al. Genome-wide association studies field synopses, and the development of the knowledge base on genetic variation and human diseases. *Am. J. Epidemiol.* 2009; 170: 269–79.
19. Middelberg R.P., Ferreira M.A., Henders A.K., Heath A.C., Madden P.A. et al. Genetic variants in LPL, OASL and TOMM40/APOE-C1-C2-C4 genes are associated with multiple cardiovascular-related traits. *BMC Med. Genet.* 2011; 12: 123.
20. Salakhov R.R., Kashtalap V.V., Makeeva O.A., Barbarash O.L. TOMM40 polymorphisms are associated with cardiovascular phenotypes. *Eur. J. Hum. Genet.* 2011; 19 (2): 266.
21. Johnson S.C., LaRue A., Hermann B.P., Xu G., Kosciak R.L., Jonaitis E.M. et al. The effect of TOMM40 poly-T length on gray matter volume and cognition in middle-aged persons with APOE  $\epsilon 3/\epsilon 3$  genotype. *Alzheimers Dement.* 2011; 7: 456–65.
22. Brodbeck J., Miranda R.D., Freedman S.B., Weisgraber K.H., Mahley R.W., Huang Y. Apolipoprotein E4 impairs mitochondrial function and increases reactive oxygen species in neuronal cells. *Alzheimers Dement.* 2009; 5: 307.
23. Evered L.A., Silbert B.S., Scott D.A., Maruff P., Laughton K.M., Volitakis I. et al. Plasma amyloid beta42 and amyloid beta40 levels are associated with early cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 88 (5): 1426–32.

Поступила 06.12.2016

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.126.52-089.193.4:616.132.2-089.819.5:616.126.52-089.168]616-053.9

DOI: 10.15275/kreatkard.2016.04.08

### **Случай успешного репротезирования аортального клапана с одновременным стентированием коронарной артерии у больного 82 лет после ранее выполненной операции протезирования аортального клапана**

*И.И. Скопин, А.М. Отаров, Х.В. Паронян, Г.Г. Александян*

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

Скопин Иван Иванович, доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением;

Отаров Алим Мухарбиевич, аспирант, e-mail: o-alim@mail.ru;

Паронян Хачатур Вараздатович, аспирант;

Александян Гарик Гагикович, канд. мед. наук, мл. науч. сотр.

В статье представлен случай гибридного метода лечения пациента старше 80 лет с ишемической болезнью сердца и вторичным протезным эндокардитом аортального клапана. При этом операция была разделена на два этапа. Вначале выполнено стентирование коронарной артерии с соответствующей антикоагулянтной и антиагрегантной терапией, а через 2 нед – репротезирование аортального клапана биологическим протезом. Несмотря на необходимость приема антиагрегантов после стентирования коронарной артерии и риск геморрагических осложнений, этапное лечение позволяет снизить риск последующего хирургического вмешательства.

*Ключевые слова:* протезирование аортального клапана; пожилые пациенты; стентирование коронарной артерии; факторы риска; повторные операции.

### **Successful redo aortic valve replacement with coronary artery stenting in 82 year old patient**

*I.I. Skopin, A.M. Otarov, Kh.V. Paronyan, G.G. Aleksanyan*

A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of Ministry of Health of the Russian Federation; Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Skopin Ivan Ivanovich, MD, DM, Professor, Chief of Department;

Otarov Alim Mukharbievich, Postgraduate, e-mail: o-alim@mail.ru;

Paronyan Khachatur Varazdatovich, Postgraduate;

Aleksanyan Garik Gagikovich, MD, PhD, Junior Research Associate

We describe the case of the hybrid on-pump and endovascular surgery in 82 year old patient with aortic prosthesis endocarditis and ischemic heart disease. Surgery was split to 2 laps – coronary artery stenting at first with appropriate anticoagulation and antiplatelet therapy and two weeks later the on-pump redo aortic valve replacement. Thus we lower the risk of the open-heart combined surgery with coronary artery bypass grafting in redo patient.

*Keywords:* aortic valve replacement; elderly patients; coronary artery stenting; risk factors; repeat heart surgery.

Увеличение средней продолжительности жизни, наблюдаемое в последнее время во всем мире, способствовало возрастанию контингента пожилых пациентов с пороками клапанов сердца, главным образом аортального, и коронарных артерий. Атеросклеротическое поражение коронарных артерий отмечается более чем у 30% больных старшей возрастной группы с приобретенными пороками сердца [1–2]. Несмотря на значительный прогресс кардиохирургии в этой области, риск оперативного вмешательства остается высоким [3]. По данным различных авторов, госпитальная летальность у пациентов старше 80 лет после протезирования аортального клапана колеблется в пределах 4,5–10%, при сочетании с аортокоронарным шунтированием эти цифры возрастают до 25% [4–8]. При повторном хирургическом вмешательстве, тем более у больных с ишемической болезнью сердца, риск оперативной летальности может увеличиться в несколько раз. В таких ситуациях важное значение приобретает тактика ведения пациентов в до- и послеоперационном периоде [9]. При этом особое внимание следует уделить предоперационным факторам риска и сопутствующей экстракардиальной патологии.

Больной К., 82 лет, поступил с диагнозом: вторичный инфекционный протезный эндокардит, неактивная стадия; дисфункция биологического протеза аортального клапана. Пациенту по поводу ревматического аортального стеноза в 2009 г. было выполнено протезирование аортального клапана биологическим протезом St. Jude Epic № 23 (Финляндия, Тампер). В 2014 г. после лечения зубов больной стал отмечать повышение температуры с ознобом, по поводу чего лечился в стационаре по месту жительства (Украина, Киев), получал антибактериальную терапию (ванкомицин, 20 дней) с положительным эффектом. Выполнена эхокардиография (ЭхоКГ), на которой была подтверждена дисфункция аортального биопротеза вследствие инфекционного эндокардита. Принято решение

о выполнении оперативного лечения в условиях искусственного кровообращения.

Общее состояние больного тяжелое, обусловленное основным заболеванием и сопутствующей патологией: дисциркуляторная энцефалопатия II степени, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе в правой гемисфере от 2002 г., постинсультная киста правой височной области. На электрокардиограмме (ЭКГ): синусовый ритм с блокадой левой ножки пучка Гиса, частота сердечных сокращений (ЧСС) 82 уд/мин. По данным ЭхоКГ, размер левого предсердия 4,3 см, конечный диастолический объем (КДО) левого желудочка составляет 187 мл, конечный систолический объем (КСО) 97 мл, фракция выброса (ФВ) 46%. Диаметр фиброзного кольца митрального клапана равен 30 мм, створки уплотнены, подвижные, наблюдается регургитация до II степени. В аортальной позиции визуализируется биологический протез: створки плотные, деформированы, с участками кальциноза. Пиковый градиент на клапане составил 48 мм рт. ст., регургитация III степени. Диаметр восходящей аорты 37 мм. Правые отделы не увеличены, фиброзное кольцо трикуспидального клапана 29 мм, регургитация до I степени. Выполнено ультразвуковое исследование сосудов шеи: стеноз ствола левой общей сонной артерии 35%, в области бифуркации – 50%, с переходом на устье внутренней сонной артерии – 55%. По данным селективной коронарографии отмечается стеноз до 80% огибающей ветви левой коронарной артерии на границе между средней и дистальной третью. Риск оперативного вмешательства по шкале EuroSCORE составил 37,66%.

Для уменьшения продолжительности операции, времени искусственного кровообращения и, соответственно, риска оперативного вмешательства принято решение первым этапом выполнить стентирование коронарной артерии (рис. 1).

После операции больной был переведен в отделение и находился на антикоагулянтной (в 1-е сутки, гепарин 2500 ЕД каждые 4 ч) и двойной антиагрегантной терапии

(коплавикс 1 таблетка в сутки). После стабилизации состояния (через 2 нед) выполнено репротезирование аортального клапана биологическим протезом Carpentier–Edwards Perimount № 23. При этом за 3 дня до планируемой операции коплавикс был отменен.

Операция проходила в условиях искусственного кровообращения, гипотермии и фармакоолодовой кардиopleгии. Для уменьшения кровопотери с самого начала применяли аппарат Cell Saver. Доступ к сердцу осуществляли через срединную стернотомию. Для снижения риска повреждения крупных сосудов и правых отделов сердца использовали маятниковую пилу. В переднем средостении отмечался выраженный спаечный процесс. Выполнен кардиолиз. Каниюлирована восходящая аорта, отдельно каниюлированы полые вены. Дренаж левого желудочка осуществляли через правую верхнюю легочную вену. Кардиopleгию проводили раствором кустодиол: антеградно в устья коронарных артерий и ретроградно в коронарный синус по 1000 мл. В аортальной позиции визуализировался биологический протез St. Jude

Еpic: манжета клапана полностью эндотелизирована, створки разрушены с участками кальцификации и признаками неактивной инфекции. Протез иссечен, проведена декальцинация с профилактикой материальной эмболии. Выполнена санация фиброзного кольца с обработкой растворами антисептиков. В аортальную позицию на 16 П-образных швах с прокладками имплантирован биологический протез Carpentier–Edwards Perimount № 23. Общая продолжительность операции составила 6,5 ч, время искусственного кровообращения – 194 мин, время пережатия аорты – 98 мин.

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений, на 2-е сутки пациент был экстубирован и переведен в отделение с умеренной кардиотонической поддержкой. Для профилактики тромбоэмболических осложнений больной получал трехкомпонентную терапию: гепарин (2500 ЕД в/в каждые 4 ч до достижения целевых значений международного нормализованного отношения (МНО)), варфарин и коплавикс (по 1 таблетке в сутки). На 7-е сутки после операции были отмечены

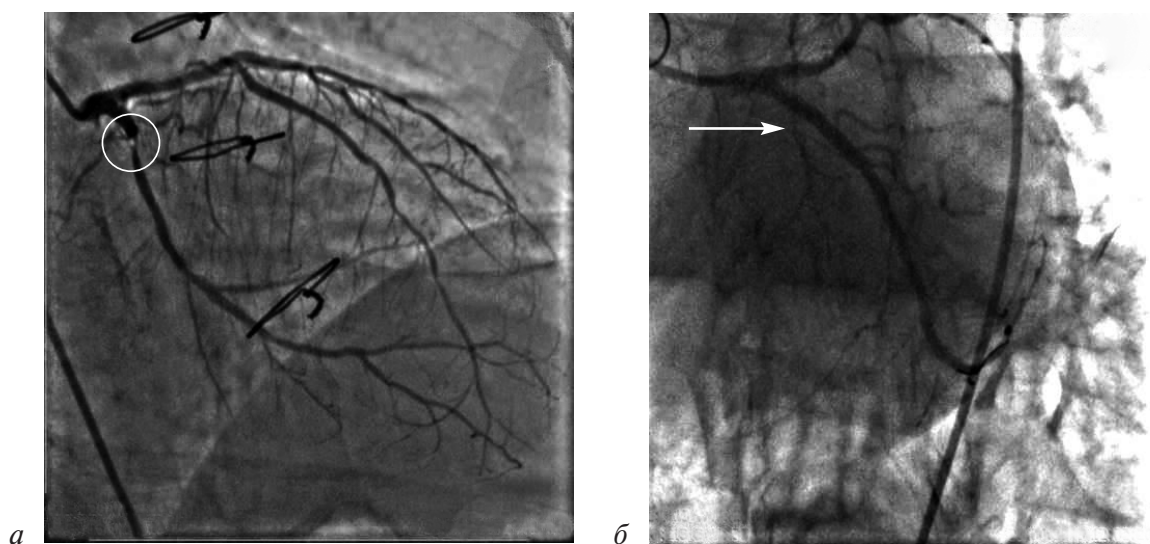


Рис. 1. Транслуминальная баллонная ангиопластика со стентированием огибающей ветви левой коронарной артерии стентом Resolute Integrity размерностью 2,75×30 мм:

*a* – коронарограмма при поступлении, кружком обведен участок стеноза артерии; *б* – коронарограмма после стентирования, стрелкой указано место расположения стента

явления острой почечной недостаточности (мочевина до 32 ммоль/л, креатинин до 310 мкмоль/л). После коррекции терапии, функция почек была восстановлена. На 21-е сутки пациент выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение кардиолога по месту жительства.

Были проанализированы среднесрочные результаты лечения. Данные инструментальных исследований через 10 мес:

– ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС 72 в минуту; признаки гипертрофии миокарда левого желудочка, без ишемических изменений;

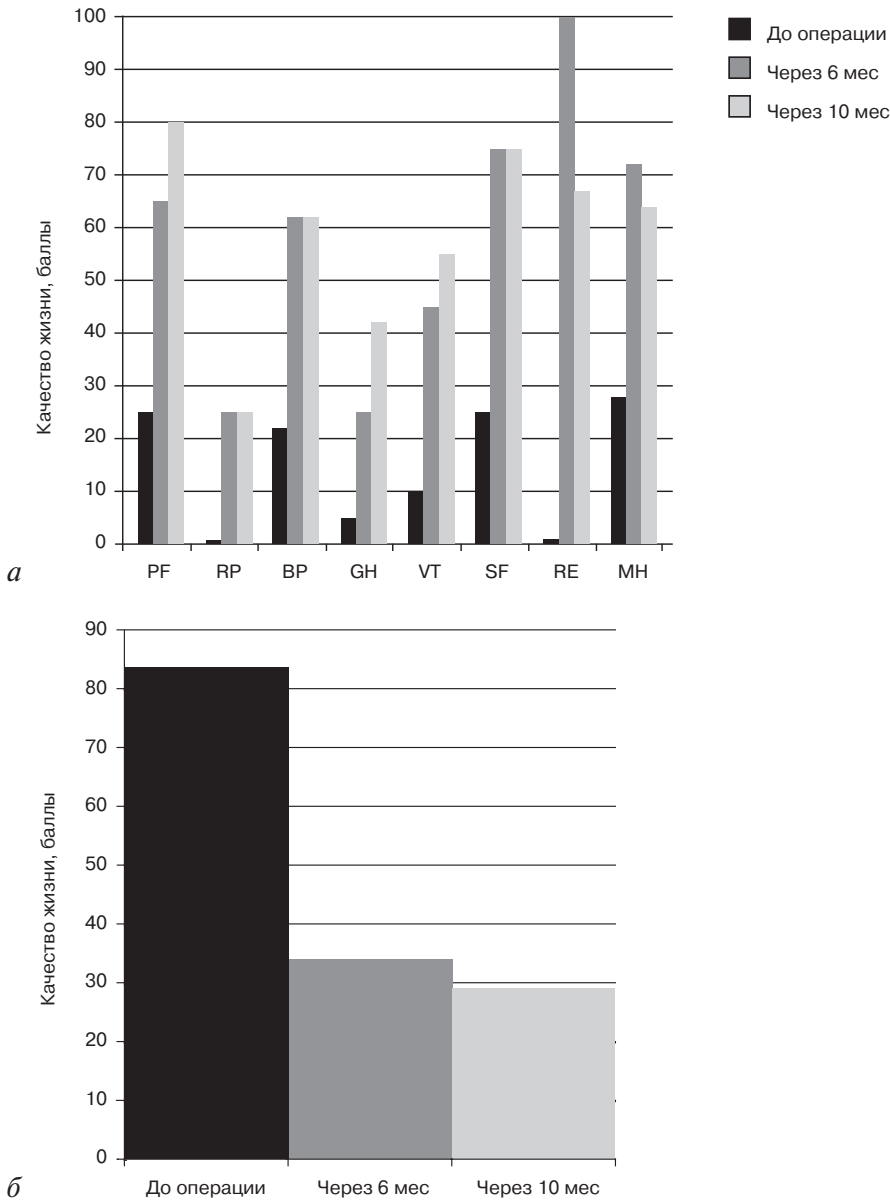


Рис. 2. Динамика показателей качества жизни:

а – по опроснику SF-36; б – по миннесотскому опроснику (чем меньше баллов, тем лучше качество жизни).

PF – физическое функционирование (physical functioning); RP – ролевые ограничения вследствие физических проблем (role-physical); BP – интенсивность боли (bodily pain); GH – общее состояние (general health); VT – жизнеспособность (vitality); SF – социальное функционирование (social functioning); RE – ролевое эмоциональное функционирование (role-emotional); MH – психическое здоровье (mental health)

– ЭхоКГ: КСО 36 мл, КДО 82 мл, ФВ 57%; пиковый градиент на аортальном протезе 19 мм рт. ст.;

– рентгенография грудной клетки: в легких без свежих очаговых и инфильтративных изменений, размеры сердца стабильны.

Качество жизни оценивали с помощью опросника SF-36 и миннесотского опросника, наиболее часто применяемых у пациентов данной группы. Как видно по диаграммам, субъективное состояние больного заметно улучшилось после оперативного вмешательства (рис. 2).

Таким образом, можно заключить, что этапный метод лечения у возрастных больных с клапанными пороками сердца и гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий позволяет снизить оперативную летальность, несмотря на необходимость приема антиагрегантов и возможный риск геморрагических осложнений [10]. Выполнение первым этапом стентирования коронарных артерий позволяет уменьшить время искусственного кровообращения, снизить функциональный класс сердечной недостаточности и стабилизировать состояние больного перед вмешательством на клапанах сердца. Большинство авторов не отметили существенного увеличения интраоперационной кровопотери, обусловленное низкой агрегацией тромбоцитов после стентирования коронарных артерий, а при использовании протамина для нейтрализации гепарина не было выявлено тромбоза стентов. В такой сложной группе пациентов увеличение времени искусственного кровообращения, что неизбежно при сочетанной и особенно повторной операции, может привести к неблагоприятному исходу [11]. В качестве альтернативы этапному методу лечения у пациентов высокого операционного риска можно рассмотреть одномоментную гибридную операцию («1-stop hybrid»), когда в течение суток выполняется стентирование коронарных артерий с последующим протезированием клапана [12]. Преимуществом метода «1-stop hybrid» яв-

ляется отсутствие необходимости в назначении антиагрегантов больному и, соответственно, снижение риска интраоперационной кровопотери.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

### Литература

1. Алекян Б.Г., Никитина Т.Г., Скопин И.И., Нежданова И.Б., Масалина О.Е., Закарян Н.В. и др. Изменения коронарного русла у пожилых больных с ППС, поступающих в кардиохирургическую клинику для оперативного лечения. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. 2008; 9 (3): 30–2.
2. Мерзляков В.Ю., Скопин И.И., Фарулова И.Ю., Кахкцян П.В., Цискаридзе И.М., Акимов И.В. и др. Гибридные операции в хирургии сочетанных поражений клапанов сердца и коронарных артерий. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2009; 4: 63–6.
3. Бокерия Л.А., Скопин И.И., Муратов Р.М., Олофинская И.Е., Нерсисян М.М. Изучение результатов хирургического лечения критического аортального стеноза в условиях искусственного кровообращения у больных старше 80 лет. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2016; 1: 41–7.
4. Kolh P., Kerzmann A., Honore C., Comte L., Limet R. Aortic valve surgery in octogenarians: predictive factors for operative and long-term results. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2007; 31 (4): 600–6.
5. Bossone E., Di Benedetto G., Frigiola A., Carbone G.L., Panza A., Cirri S. et al. Valve surgery in octogenarians: In-hospital and long-term outcomes. *Can. J. Cardiol.* 2007; 23 (3): 223–7.
6. Thourani V.H., Myung R., Kilgo P., Thompson K., Puskas J.D., Lattouf O.M. et al. Long-term outcomes after isolated aortic valve replacement in octogenarians: a modern perspective. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 86 (5): 1458–65.
7. Likosky D.S., Sorensen M.J., Dacey L.J., Baribeau Y.R., Leavitt B.J., DiScipio A.W. et al. Long-term survival of the very elderly undergoing aortic valve surgery. *Circulation*. 2009; 120 (11): 127–33.
8. Kaneko T., Loberman D., Gosev I., Rassam F., McGurk S., Leacche M. et al. Reoperative aortic valve replacement in the octogenarians-minimally invasive technique in the era of transcatheter valve replacement. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014; 147 (1): 155–62.
9. Скопин И.И., Самородская И.В., Мурьсова Д.В., Асатрян Т.В., Урманбетов К.С. Выбор тактики хирургического лечения пациентов старшей возрастной группы с пороками клапанов сердца в сочетании с поражением коронарных и брахиоцефальных артерий. *Патология*

кровообращения и кардиохирургия. 2013; 17 (1): 67–71.

10. Анискевич Г.В., Семеновский М.Л., Честухин В.В., Вавилов П.А. Результаты гибридного метода лечения сочетанной патологии (порок сердца и ИБС) у больных с высоким уровнем операционного риска. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2011; 13 (2): 63–8.
11. Bloomstein L., Gielchinsky I., Bernstein A., Parsonnet V. et al. Aortic valve replacement in geriatric patients: determinants of in-hospital mortality. *Ann. Thorac. Surg.* 2001; 71: 597–600.
12. Иоселиани Д.Г., Колединский А.Г., Ковалева Е.Е., Исаева И.В., Рогатова А.Н., Арабаджян И.С. и др. Первый российский опыт одномоментного множественного стентирования коронарных артерий и транскатетерной имплантации аортального клапана. *Интервенционная кардиоангиология*. 2013; 23: 8–13.

### References

1. Alekyan B.G., Nikitina T.G., Skopin I.I., Nezhdanova I.B., Masalina O.E., Zakaryan N.V. et al. Changes in coronary arteries in elderly patients with valvular heart disease entering the heart surgery clinic for surgical treatment. Moscow: *Byulleten' Nauchnogo Tsentra Serdechno-Sosudistoy Khirurgii imeni A.N. Bakuleva Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2008; 9 (3): 30–2 (in Russ.).
2. Merzlyakov V.Yu., Skopin I.I., Farulova I.Yu., Kakhktsyan P.V., Tsiskaridze I.M., Akimov I.V. et al. Hybrid operation in surgery combined lesions of heart valves and coronary arteries. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2009; 4: 63–6 (in Russ.).
3. Bockeria L.A., Skopin I.I., Muratov R.M., Olofin-skaya I.E., Nersisyan M.M. The study of the results of surgical treatment of critical aortic stenosis with cardiopulmonary bypass in patients older than 80 years. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2016; 1: 41–7 (in Russ.).
4. Kolh P., Kerzmann A., Honore C., Comte L., Limet R. Aortic valve surgery in octogenarians: predictive factors for operative and long-term results. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2007; 31 (4): 600–6.
5. Bossone E., Di Benedetto G., Frigiola A., Carbone G.L., Panza A., Cirri S. et al. Valve surgery in octogenarians: In-hospital and long-term outcomes. *Can. J. Cardiol.* 2007; 23 (3): 223–7.
6. Thourani V.H., Myung R., Kilgo P., Thompson K., Puskas J.D., Lattouf O.M. et al. Long-term outcomes after isolated aortic valve replacement in octogenarians: a modern perspective. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 86 (5): 1458–65.
7. Likosky D.S., Sorensen M.J., Dacey L.J., Baribeau Y.R., Leavitt B.J., DiScipio A.W. et al. Long-term survival of the very elderly undergoing aortic valve surgery. *Circulation*. 2009; 120 (11): 127–33.
8. Kaneko T., Loberman D., Gosev I., Rassam F., McGurk S., Leacche M. et al. Reoperative aortic valve replacement in the octogenarians-minimally invasive technique in the era of transcatheter valve replacement. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014; 147 (1): 155–62.
9. Skopin I.I., Samorodskaya I.V., Murysova D.V., Asatryan T.V., Urmanbetov K.S. Tactics for surgical treatment of elderly patients with valve diseases and concomitant coronary and brachiocephalic arteries lesions. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardio-khirurgiya*. 2013; 17 (1): 67–72 (in Russ.).
10. Aniskevich G.V., Semenovskiy M.L., Chestukhin V.V., Vavilov P.A. The results of the hybrid treatment comorbidity (heart disease and coronary artery disease) in patients with a high level of operational risk. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2011; 13 (2): 63–8 (in Russ.).
11. Bloomstein L., Gielchinsky I., Bernstein A., Parsonnet V. et al. Aortic valve replacement in geriatric patients: determinants of in-hospital mortality. *Ann. Thorac. Surg.* 2001; 71: 597–600.
12. Ioseliani D.G., Koledinskiy A.G., Kovaleva E.E., Isaeva I.V., Rogatova A.N., Arabadzhyan I.S. et al. The first Russian experience of simultaneous multiple coronary stenting and transcatheter aortic valve implantation. *Interventsionnaya kardioangiologiya*. 2013; 23: 8–13 (in Russ.).

Поступила 06.12.2016

**В ННПЦССХ им. А.Н. Бакулева**

**имеется в продаже книга**

**ИСТОРИЯ НАУЧНОГО ЦЕНТРА  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ  
им. А.Н. БАКУЛЕВА**

*Под ред. Л.А. Бокерия*

Изд. 4-е, дополненное; 2016; 820 с., цв. илл.

Предлагаемое вниманию читателя издание посвящено 60-летнему юбилею ННПЦССХ им. А.Н. Бакулева. Оно представляет собой собрание глав, написанных руководителями подразделений и ведущими специалистами Центра. В этих главах отражены вся история ННПЦССХ им. А.Н. Бакулева и пути развития специальности «сердечно-сосудистая хирургия» и смежных с ней дисциплин в России.

**По вопросам приобретения книг  
и размещения рекламы обращаться:  
119049, Москва, Ленинский просп., 8  
ННПЦССХ им. А.Н. Бакулева**

**Отдел интеллектуальной собственности**

**Тел.: 8 (499) 237-38-92**

**Факс: 8 (499) 236-99-76**

**E-mail: [izdinsob@yandex.ru](mailto:izdinsob@yandex.ru)**

**<http://www.bakulev.ru>**