

На правах рукописи

Кочергин Никита Александрович

**Гибридный и эндоваскулярный подходы к
реваскуляризации миокарда при многососудистом поражении с
вовлечением передне-нисходящей артерии у пациентов со
стабильной ишемической болезнью сердца**

14.01.26 - сердечно-сосудистая хирургия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении Научно-исследовательском институте комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Ганюков Владимир Иванович

Официальные оппоненты:

Абугов Сергей Александрович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского.

Мовсисянц Михаил Юрьевич – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный клинический центр высоких медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт кардиологии»

Защита состоится «17» мая 2018 г. в ___:___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.124.01 при ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ Институт хирургии им. А. В. Вишневского МЗ РФ и на сайте www.vishnevskogo.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета, доктор медицинских наук,

Сапелкин Сергей Викторович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В течение многих лет золотым стандартом реваскуляризации миокарда была операция коронарного шунтирования (КШ). Однако в 1977 году впервые была выполнена баллонная ангиопластика как менее инвазивная альтернатива КШ [Hurst JW, 1986]. В последующем был имплантирован стент в коронарную артерию, что получило название чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). КШ и ЧКВ представляют собой разные подходы к реваскуляризации миокарда со своими достоинствами и недостатками.

Согласно данным проспективных исследований, операция КШ в ряде случаев является предпочтительным методом реваскуляризации миокарда у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла по сравнению с медикаментозной терапией и ЧКВ [Weintraub WS, 2012; Mohr FW, 2013]. При этом маммарокоронарное шунтирование (МКШ) передней межжелудочковой артерии – это независимый предиктор выживаемости, отсутствия необходимости в повторной реваскуляризации в отдаленном периоде [Windecker S, 2014; Aldea GS, 2016]. Однако при проведении КШ остается высокая вероятность периоперационных осложнений, связанных с использованием срединного стернотомного доступа и искусственного кровообращения (ИК). Срединная стернотомия сопряжена с риском развития инфекционных и геморрагических осложнений [Palmerini T, 2013], ИК может осложниться системным воспалительным ответом, гипоперфузией, эмболизацией [Sellke FW, 2010]. Данные осложнения существенно влияют на исходы лечения, увеличивая срок госпитализации и летальность [Hillis LD, 2011]. Для снижения этих рисков применяется методика КШ без ИК. Данная методика устраняет ряд недостатков КШ, ассоциированных с ИК, однако не несет в себе преимуществ в отношении инвазивности [Lamy A, 2013; Diegeler A, 2013]. Проведение операции с использованием боковой миниторакотомии (MIDCAB) позволяет выполнить МКШ передней нисходящей артерии (ПНА) на «работающем» сердце из миниинвазивного доступа, но зачастую не позволяет выполнить полную реваскуляризацию миокарда у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла [Itagaki S, 2013; Лысенко АВ, 2014; Юрченко ДЛ, 2015].

ЧКВ, в свою очередь, демонстрирует минимальный уровень инвазивности, быстрое восстановление и сопоставимый уровень серьезных неблагоприятных исходов [Kappetein AP, 2011; Mohr FW, 2013]. Внедрение в клиническую практику стентов с лекарственным покрытием позволило снизить вероятность рестенозов и повторных реваскуляризаций, которые являлись основными недостатками ЧКВ в сравнении с КШ [Mohr FW, 2012; Palmerini T, 2015]. Другим недостатком ЧКВ является отсутствие достоверного влияния стентирования на отдаленную выживаемость [Levine GN, 2011; Grines CL, 2016].

Гибридная коронарная реваскуляризация, включающая операцию MIDCAB ПНА с последующей имплантацией стентов с лекарственным покрытием в не-ПНА сосуды, представляется рациональной методикой в лечении пациентов с многососудистым поражением. Представленная гибридная стратегия сочетает в себе достоинства обоих методов реваскуляризации: МКШ, малая инвазивность, полная реваскуляризация, отсутствие ИК, исключаются манипуляции на аорте [DeRose J, 2009; Козлов КЛ, 2015; Хубулава ГГ, 2016]. Кроме того, длительность функционирования стентов с лекарственным покрытием и аутовенозных шунтов при реваскуляризации огибающей и правой коронарных артерий сопоставимы в ближайшем и отдаленном периодах наблюдения [Mohr FW, 2013].

Доказательством отсутствия единого мнения о месте гибридной реваскуляризации стали европейские рекомендации по реваскуляризации миокарда 2014 года, где класс показаний для гибридных процедур остается IIВ, при этом уровень доказательности С (мнение экспертов) [Windecker S, 2014].

Степень научной разработанности темы исследования

Согласно исследованию SYNTAX достоверные преимущества при анализе крупных неблагоприятных кардиоваскулярных событий (смерть, инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, повторная реваскуляризация) отмечаются в группе КШ по сравнению с ЧКВ у пациентов с трехсосудистым поражением или стенозом ствола левой коронарной артерии (при Syntax Score >22). Однако пациенты с низким риском по шкале SYNTAX (<22) имеют сопоставимые результаты между ЧКВ и КШ по частоте развития крупных неблагоприятных

кардиоваскулярных событий на протяжении 5 лет наблюдений [Mohr FW, 2013].

На сегодняшний день представлено ряд наблюдательных исследований, сравнивающих гибридную коронарную реваскуляризацию с многососудистым ЧКВ и стандартным КШ, однако отсутствуют крупные рандомизированные исследования. В единственном рандомизированном проспективном исследовании Gasior с соавторами показал сравнительный анализ гибридной реваскуляризации со стандартным КШ. В исследование было включено 200 пациентов, которые были рандомизированы на две стратегии реваскуляризации. Авторы показали, что гибридная коронарная реваскуляризация выполнима в 94% случаев. Пока исследование не выявило различия по конечным точкам между двумя группами (свобода от МАССЕ через 1 год наблюдения: Гибрид 89,8% против КШ 92,2%). Также исследование демонстрирует сопоставимые потенциалы проходимости маммарных кондуитов в группах (94% против 93%) через 1 год наблюдения [Gasior M, 2014]. Рандомизированных исследований, сравнивающих гибридную коронарную реваскуляризацию с многососудистым ЧКВ, на сегодняшний день нет. Сопоставление эффективности и безопасности этих двух подходов является актуальным вопросом, ответ на который может дать рандомизированное исследование.

Цель исследования: Обосновать возможность выполнения гибридной коронарной реваскуляризации у выборочной когорты пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и множественным поражением коронарного русла с вовлечением передней нисходящей артерии.

Задачи исследования:

1. Сформировать выборочную когорту пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением коронарных артерий с вовлечением передней нисходящей артерии.
2. Проанализировать и сопоставить ранние и годовые результаты гибридной и эндоваскулярной стратегий реваскуляризации миокарда.
3. Обосновать эффективность и безопасность гибридной коронарной реваскуляризации миокарда у выборочной когорты пациентов со стабильной

ИБС и многососудистым поражением коронарного русла с вовлечением передней нисходящей артерии.

4. Провести комплексную оценку влияния клинико-демографических и ангиографических факторов на риск развития неблагоприятных исходов при гибридной стратегии реваскуляризации миокарда.

Научная новизна

Впервые на основе данных, полученных в проспективном рандомизированном исследовании, выполнены анализ ранних и годовых результатов, оценка риска неблагоприятных исходов гибридной коронарной реваскуляризации миокарда (MIDCAB и ЧКВ) и многососудистого стентирования с использованием стентов с лекарственным покрытием второго поколения. А также обоснована возможность выполнения гибридной коронарной реваскуляризации у выборочных пациентов со стабильной ИБС и многососудистым поражением коронарного русла с вовлечением передней нисходящей артерии.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Разработка оптимальных стратегий реваскуляризации у больных ишемической болезнью сердца при многососудистом поражении коронарного русла позволит выполнять дифференцированный выбор тактики лечения с целью оптимизации результатов. В настоящей работе был проведен комплексный сравнительный анализ результатов гибридного и эндоваскулярного подходов в реваскуляризации миокарда при многососудистом поражении коронарного русла с вовлечением передней нисходящей артерией. Также обоснована возможность выполнения гибридной коронарной реваскуляризации у выборочной когорты пациентов.

Методология и методы исследования

Выполнено проспективное рандомизированное одноцентровое исследование, в которое включены пациенты со стабильной ИБС и многососудистым поражением коронарного русла с вовлечением ПНА на базе ФГБНУ НИИ КПССЗ. Под многососудистым поражением подразумевалось наличие поражений двух и более основных эпикардальных артерий или их

крупных ветвей (диаметром $\geq 2,5$ мм) со степенью стеноза $\geq 70\%$. Пациенты с поражением ствола левой коронарной артерии, хроническими окклюзиями коронарных артерий, аневризмой левого желудочка, клапанными пороками сердца, требующими хирургической коррекции, исключались из исследования. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. После скрининга пациенты методом «слепых» конвертов были рандомизированы в две группы в соотношении 1:1:

1. MIDCAB ПНА с последующим ЧКВ не-ПНА сосудов (Гибрид).
2. ЧКВ с многососудистым стентированием (ЧКВ).

Выраженность поражения коронарного русла оценивалась по шкале SYNTAX Score [Sianos G, 2005]. Стратификация риска неблагоприятного исхода кардиохирургического вмешательства осуществлялась с помощью шкалы EuroSCORE II [Nashef S, 2012].

К первичным конечным точкам относились крупные неблагоприятные кардиоваскулярные события (смерть, ИМ, инсульт, повторная реваскуляризация) и успех вмешательства. Вторичными конечными точками были резидуальная ишемия миокарда по данным сцинтиграфии с фармакологической нагрузкой и «отрицательная динамика для целевого сосуда» (комбинированная точка, включающая смерть, ИМ или повторную реваскуляризацию, обусловленные целевым сосудом) через 12 месяцев после индексного вмешательства.

В соответствии с целью исследования и поставленными задачами изучены тридцатидневный и годовой этапы наблюдения за 103 пациентами с хронической ИБС и многососудистым поражением коронарного русла. Объект исследования – пациенты со стабильной ИБС и многососудистым поражением коронарных артерий с вовлечением ПНА, получившие лечение в клинике с 2012 по 2015 года. Предмет исследования – результаты двух стратегий реваскуляризации миокарда.

Положения, выносимые на защиту

1. Реализация гибридной коронарной реваскуляризации у больных хронической ИБС с многососудистым поражением коронарных артерий с вовлечением ПНА не приводит к возрастанию риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий в сравнении с многососудистым стентированием.

2. Гибридный и эндоваскулярный подходы сопоставимы по показателям резидуальной ишемии по данным сцинтиграфии миокарда с фармакологической нагрузкой и отрицательной динамике для целевых сосудов на годовом этапе наблюдения.

3. Комплексная оценка клинико-демографических и ангиографических факторов у пациентов с хронической ИБС и многососудистым поражением коронарного русла, позволяет прогнозировать риск неблагоприятных исходов после гибридной коронарной реваскуляризации.

Степень достоверности результатов

Исследование было проведено в соответствии с принципами добросовестной клинической практики (Good Clinical Practice) после одобрения его дизайна Локальным этическим комитетом. Достаточное количество объектов исследования дало возможность получить достоверные результаты, а также имеется достаточное количество публикаций в изданиях, рецензируемых ВАК России, отражающих основные положения исследования.

Внедрение результатов исследования в практику

Научные результаты и практические рекомендации диссертационного исследования внедрены в клиническую практику ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л. С. Барбараша», ФГБНУ «НИИ Комплексных Проблем Сердечно-сосудистых Заболеваний», БУЗ Республики Алтай Республиканская больница, Тюменского кардиологического научного центра.

Апробация материалов диссертации

Основные положения, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования доложены на заседании Проблемной комиссии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово, 2016, 2017), XIX Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2013), IV Всероссийском конгрессе специалистов по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению (Москва 2014), XXI Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва,

2015), XX Ежегодной сессии НЦССХ им. А.Н. Бакулева (Москва, 2016); на международных конференциях EuroPCR (Париж, 2016, 2017), ESC congress (Барселона 2017), ТСТ (США, Денвер 2017).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК для публикаций основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени, 1 методические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 89 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (аналитического обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов исследования, обсуждения), заключения, ограничений исследования, содержит выводы, практические рекомендации и список литературы. Текст иллюстрирован 14 таблицами и 10 рисунками. Список литературы включает 117 источников, из них 99 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Протокол исследования соответствовал Хельсинской декларации и был одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Выполнено проспективное рандомизированное исследование, в которое включались пациенты со стабильной ИБС и многососудистым поражением коронарного русла с вовлечением передней нисходящей артерии на базе ФГБНУ НИИ КПССЗ. Наличие поражений двух и более эпикардиальных артерий или их крупных ветвей ($\geq 2,5$ мм) со степенью стеноза 70-99% расценивалось как многососудистое поражение коронарных артерий. Пациентам со стенозами 50-70% в коронарных артериях проводилось функциональное тестирование для верификации гемодинамической значимости (стресс-тест или измерение фракционного резерва кровотока). Пациенты с поражением ствола левой коронарной артерии, хроническими окклюзиями коронарных артерий, аневризмой левого желудочка, клапанными пороками сердца, требующими хирургической коррекции, исключались из исследования. Важным условием был консенсус между кардиохирургом и интервенционным кардиологом о возможности выполнения обеих исследуемых стратегий реваскуляризации. После скрининга пациенты методом «слепых» конвертов были рандомизированы в две группы в соотношении 1:1:

1. Гибридная коронарная реваскуляризация (Гибрид).
2. ЧКВ с многососудистым стентированием (ЧКВ).

Гибридная коронарная реваскуляризация включала выполнение маммарокоронарного шунтирования ПНА из миниторакотомного доступа (MIDCAB) с последующим ЧКВ не-ПНА сосудов. Выраженность атеросклеротического поражения коронарного русла оценивалась по шкале SYNTAX [Sianos G, 2005]. Стратификация риска неблагоприятного исхода кардиохирургического вмешательства осуществлялась с помощью шкалы EuroSCORE II [Nashef S, 2012].

Первичные конечные точки:

- Серьезные неблагоприятные кардиоваскулярные события (смерть от любых причин, ИМ, инсульт, повторная реваскуляризация миокарда).

- Успех процедуры (клинический и ангиографический успех процедуры при отсутствии осложнений).

Вторичные конечные точки:

- «Отрицательная динамика для целевого сосуда» (комбинированная точка, включающая смерть, ИМ или повторную реваскуляризацию, обусловленные целевым сосудом).

- Резидуальная ишемия $>5\%$ по сцинтиграфии миокарда с фармакологической нагрузкой (через 12 месяцев).

Обязательные условия:

1. Применение в обеих группах идентичных стентов с лекарственным покрытием второго поколения, показавших свою эффективность в многоцентровых исследованиях (Xience, Abbott Vascular, США).

2. Выполнение MIDCAB и ЧКВ с интервалом времени 1-3 суток (в течение одной госпитализации).

Через 12 месяцев после индексного вмешательства пациентам выполнены контрольная коронарография и сцинтиграфия миокарда с фармакологической нагрузкой для выявления резидуальной ишемии.

В соответствии с целью исследования и поставленными задачами изучены тридцатидневные и годовые результаты лечения 103 пациентов с хронической ИБС и многососудистым поражением коронарного русла с вовлечением ПНА.

Статистическая обработка материала

Для доказательства не меньшей эффективности (noninferiority margins) гибридной коронарной реваскуляризации по сравнению с многососудистым стентированием был рассчитан минимальный объем выборки. При уровне значимости 5% для сохранения статистической мощности в 0,8 исследование должны закончить не менее 37 пациентов в каждой группе. Общий объем выборки целесообразно увеличить до 100 пациентов.

В описательной статистике использовалось среднее значение с указанием стандартного отклонения. Сравнение количественных признаков в группах проводили с помощью критерия Манна - Уитни или критерия Стьюдента в зависимости от нормальности распределения. При оценке качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Достоверная

значимость различий принималась при $p < 0,05$. Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc.).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика исследуемых групп пациентов и их сопоставление

Одна из глобальных задач настоящего исследования предполагала изучение результатов двух стратегий реваскуляризации у пациентов с хронической ИБС и многососудистым поражением коронарных артерий. В этой связи, были выделены две группы больных: гибридной коронарной реваскуляризации, включающей MIDCAB с последующим ЧКВ, и многососудистого стентирования. Из 103 пациентов, вошедших в общую когорту исследования в 53 случаях (51,5%) была реализована стратегия многососудистого ЧКВ, тогда как 50 больным (48,5%) выполнена гибридная коронарная реваскуляризация.

В таблице 1 показаны основные клинико-демографические характеристики пациентов двух групп в зависимости от реализованной стратегии реваскуляризации. Средний возраст пациентов в обеих группах достоверно не различался. В половой структуре в исследуемых группах преобладали мужчины. Незначимо больше в группе ЧКВ было пациентов, страдающих ожирением, по сравнению с группой Гибрид. Подавляющее большинство больных в обеих группах имели артериальную гипертензию. В каждой группе больше половины пациентов ранее перенесли ИМ. Однако, это не привело к значимому снижению глобальной сократительной функции левого желудочка, средний показатель фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) в обеих группах был в пределах референсных значений. 30% пациентов в каждой группе имели мультифокальный атеросклероз. Почечной дисфункции по данным СКФ у пациентов в исследуемых группах не выявлено. По шкале EuroScore II пациенты в двух группах относились к низкому риску и достоверно не различались.

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика исследуемых групп пациентов

Характеристика	Гибрид (n=50)	ЧКВ (n=53)	p
Демографические			
Возраст, лет (M±SD)	62±7,5	62±7,7	0,5
Пол, муж, %(n)	76% (38)	70% (37)	0,25
Ожирение %(n)	16% (8)	28% (15)	0,073
Анамнез			
Сахарный диабет %(n)	18% (9)	21% (11)	0,35
Артериальная гипертензия %(n)	98% (49)	100% (53)	0,15
ПИКС %(n)	54% (27)	58,5% (31)	0,32
Инсульт в анамнезе %(n)	8% (4)	5,7% (3)	0,32
ХОБЛ/БА %(n)	8% (4)	11% (6)	0,3
МФА %(n)	30% (15)	30% (16)	0,5
СКФ* (M±SD)	87,7±13,5	88,8±22	0,38
ФВ ЛЖ (M±SD), %	61±6	58±10	0,07
EuroScore II (M±SD)	1,2±0,8	1,4±1,1	0,15

Ангиографическая характеристика групп исследования показана в таблице 2. Все пациенты исследуемых групп имели множественное стенозирование коронарных артерий с сопоставимой тяжестью поражения по шкале SYNTAX Score. Средний показатель SYNTAX score в обеих группах составил около 14 баллов (низкий риск). Двухсосудистое поражение коронарного русла имели половина пациентов в каждой группе, остальные пациенты имели трехсосудистое поражение коронарных артерий.

Таким образом, исследуемые группы пациентов были сопоставимы по основным клинико-демографическим и ангиографическим характеристикам.

Таблица 2 – Ангиографическая характеристика групп больных общей выборки

Характеристика	Гибрид (n=50)	ЧКВ (n=53)	p
Многососудистое поражение %(n):	100% (50)	100% (53)	1,0
Двухсосудистое поражение %(n)	50% (25)	56,6% (30)	0,25
Трехсосудистое поражение и более (n)	50% (25)	43,4% (23)	0,25
Правый тип кровотока %(n)	84% (42)	85% (45)	0,44
SYNTAX Score (M±SD)	14,3±5	14,4±5,5	0,46

Тридцатидневные результаты гибридной коронарной реваскуляризации и многососудистого стентирования в исследуемых группах

Таблица 3 демонстрирует тридцатидневные результаты исследуемых стратегий реваскуляризации. Время между хирургическим и эндоваскулярным этапами в группе гибридной стратегии реваскуляризации составляло не более трех суток. В большинстве случаев в группах была выполнена успешная реваскуляризация миокарда (Гибрид 88%, ЧКВ 92,4%, p=0,3). У пяти пациентов (10%) в группе Гибрид потребовалась конверсия на срединную стернотомию с выполнением стандартного КШ в условиях искусственного кровообращения. У одного пациента после конверсии на КШ послеоперационный период осложнился абдоминальной ишемией, потребовавшей стентирования верхней брыжеечной артерии. Во всех случаях в группе Гибрид была выполнена полная реваскуляризация миокарда против 96% в группе ЧКВ (p=0,18). В группе ЧКВ у двоих пациентов не удалось выполнить полную реваскуляризацию миокарда по причине выраженного кальциноза, что в одном случае потребовало выполнения КШ. Среднее количество имплантированных стентов на одного пациента в группах составило: Гибрид – 1,48, ЧКВ – 2,77 (p=0.03)

При выполнении эндоваскулярного этапа в группе Гибрид выполнялся контроль функции маммарокоронарного шунта, при котором был выявлен тромбоз маммарного шунта у одного пациента, что потребовало выполнения повторной реваскуляризации ПНА, путем имплантации стента. В остальных случаях функция маммарного кондуита была удовлетворительной. В последующем у пациента с тромбозом маммарного шунта развились острое

нарушение мозгового кровообращения в вертебробазилярном бассейне и тромбоз всех стентов, который в свою очередь привел к ИМ и летальному исходу. Таким образом за тридцатидневный период наблюдения летальность составила в группе Гибрид 2% (1 пациент). В группе ЧКВ летальных исходов не зарегистрировано. У одного пациента в группе ЧКВ вмешательство осложнилось окклюзирующей диссекцией ПНА с ретроградным распространением на ствол левой коронарной артерии и коронарный синус, которая привела к развитию интраоперационного ИМ. Стентированием ствола левой коронарной артерии удалось прикрыть диссекцию и предотвратить дальнейшее ее распространение. Кроме того, в группе ЧКВ еще у одного пациента вмешательство осложнилось периоперационным ИМ (4 типа согласно третьей универсальной дефиниции ИМ). У одного пациента (2%) в группе Гибрид послеоперационный период осложнился кровотечением 4 типа по BARC, против одного пациент (1,9%) в группе ЧКВ с кровотечением 2 типа по BARC.

Таким образом, за тридцатидневный период наблюдение достоверных различий между группами по изучаемым конечным точкам не выявлено.

Таблица 3 – Тридцатидневные результаты реваскуляризации в исследуемых группах больных

Показатель	Гибрид (n=50)	ЧКВ (n=53)	p
Успех вмешательства %(n)	88% (44)	94,3% (50)	0,13
Полная реваскуляризация %(n)	100% (53)	96,3% (51)	0,18
Конечные точки			
МАССЕ* %(n)	2% (1)	5,7% (3)	0,17
Смерть %(n)	2% (1)	0	0,15
ИМ %(n)	0	3,8% (2)	0,29
Повторная реваскуляризация %(n)	0	1,9% (1)	0,48
ОНМК %(n)	0	0	0,15
Кровотечения: %(n)	2% (1)	1,9% (1)	0,29
BARC 1-2	0	1,9% (1)	0,16
BARC 3-4	2% (1)	0	0,19
BARC 5	0	0	
Отрицательная динамика для целевого сосуда %(n)	2% (1)	0	0,15

*МАССЕ – крупные неблагоприятные кардиоваскулярные события (смерть, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения и повторная реваскуляризация)

Годовые результаты гибридной коронарной реваскуляризации и многососудистого стентирования в исследуемых группах

В данном разделе будет представлено сопоставление годовых результатов двух исследуемых стратегий реваскуляризации миокарда. Таблица 4 демонстрирует годовые результаты лечения исследуемых групп пациентов. Пациентам через 12 месяцев после реваскуляризации выполнены коронарография и сцинтиграфия миокарда с фармакологической нагрузкой для выявления резидуальной ишемии. Годовой этап обследования прошли все выжившие пациенты в обеих группах.

На годовом этапе наблюдения в группе Гибрид выявлены у одного пациента бинарный рестеноз стента, у 4 больных дисфункция маммарного шунта: у двоих пациентов шунты были окклюзированы, что потребовало выполнения повторной реваскуляризации в виде ЧКВ ПНА; в одном случае

стеноз дистального анастомоза МКШ-ПНА также потребовал стентирования; в одном случае умеренный стеноз среднего сегмента шунта. Бинарный рестеноз стента и умеренный стеноз шунта к повторной реваскуляризации не привели, так как по сцинтиграфии миокарда дефектов перфузии с фармакологической нагрузкой выявлено не было. Кроме того, еще у троих пациентов в группе Гибрид выявлено прогрессирование коронарного атеросклероза с формированием значимых стенозов в нецелевых артериях, потребовавшее незапланированной повторной реваскуляризации (non-TVR).

На годовом этапе наблюдения в группе ЧКВ было выявлено три рестеноза стентов, в одном случае потребовавшее повторного стентирования целевого поражения (TLR). В двух оставшихся случаях рестенозы были гемодинамически незначимыми по данным измерения фракционного резерва кровотока. Также в группе ЧКВ у 6 пациентов было выявлено прогрессирование коронарного атеросклероза с формированием значимых стенозов как в целевых (TVR), так и нецелевых сосудах (non-TVR), потребовавшее незапланированной повторной реваскуляризации.

За резидуальную ишемию по сцинтиграфии был выбран критерий в 5% дефект перфузии после фармакологической нагрузки. По данным сцинтиграфии миокарда через 12 месяцев после вмешательства резидуальная ишемия была выявлена в группе Гибрид у 4 пациентов (8%), в группе ЧКВ у 6 больных (11,3%). По среднему дефекту перфузии группы также достоверно не различались (таблица 4).

За годовой период наблюдения в каждой группе дополнительно умерло по 2 пациента. У одного пациента в группе ЧКВ произошла некардиальная смерть, остальные три летальных исхода имели кардиологическую причину. Таким образом, летальность составила в группах Гибрид 6%, ЧКВ 3,8% ($p=0,29$). У одного пациента (2%) в группе Гибрид через 6 месяцев после операции случился инсульт, в группе ЧКВ инсультов не зарегистрировано. В группе ЧКВ у двух пациентов (3,8%) в отдаленном периоде произошел ИМ, потребовавший повторной реваскуляризации нецелевых сосудов (non-TVR). В группе Гибрид ИМ за годовой период наблюдения не зарегистрировано.

Таким образом, в течение одного года наблюдения повторная реваскуляризация миокарда потребовалась в группе Гибрид 6 пациентам (12%), в группе ЧКВ 10 пациентам (18,8%), $p=0,12$. Комбинированный показатель

отрицательной динамики для целевого сосуда в группах достоверно не различался (Гибрид 8%, ЧКВ 9,4%, $p=0,33$).

Выживаемость на протяжении 1 года наблюдения в группе Гибрид составила 94%, в группе ЧКВ – 96,2% ($p=0,33$). Свобода от неблагоприятных кардиоваскулярных событий в течение 1 года после вмешательства составила в группе Гибрид 80%, в группе ЧКВ 73,6% ($p=0,22$) Потенциал годовой проходимости маммарокоронарного анастомоза с ПНА после гибридной коронарной реваскуляризации составил 94%.

Также выполнен субанализ длительности пребывания пациентов на больничном листе после индексного вмешательства. В группе Гибрид пациенты достоверно дольше пребывали на больничном по сравнению с группой ЧКВ ($114,0 \pm 28,8$ и $56,9 \pm 11,3$ соответственно, $p < 0,001$).

Достоверных различий между группами по частоте развития конечных точек за годовой период наблюдения получено не было. Комбинированная конечная точка, включающая смерть, ИМ, инсульт и повторную реваскуляризацию, по группам также достоверно не различалась (таблица 4).

Таблица 4 – Годовые результаты реваскуляризации в исследуемых группах больных

Конечные точки	Гибрид (n=50)	ЧКВ (n=53)	p
МАССЕ* %(n)	20% (10)	26,4% (14)	0,22
Смерть %(n)	6% (3)	3,8% (2)	0,29
ИМ %(n)	0	7,5% (4)	0,33
Повторная реваскуляризация (n):	12% (6)	18,8% (10)	0,12
TLR**%(n)	6% (3)	3,8% (2)	0,36
TVR/nonTVR***%(n)	6% (3)	15,1% (8)	0,13
ОНМК %(n)	2% (1)	0	0,30
Отрицательная динамика для целевого сосуда %(n)	8% (4)	9,4% (5)	0,33
Средняя резидуальная ишемия по ОФЭКТ, %	$6,0 \pm 3,7$	$8,4 \pm 5,3$	0,23
Пациенты с резидуальной ишемией по ОФЭКТ >5%, %(n)	8% (4)	11,3% (6)	0,64

*MACCE – крупные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (смерть, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения и повторная реваскуляризация).

**TLR – повторная реваскуляризация целевого поражения.

***TVR – повторная реваскуляризация целевого сосуда.

Комплексная оценка факторов риска неблагоприятного исхода после гибридной коронарной реваскуляризации

Для анализа факторов риска неблагоприятного исхода после применения гибридной коронарной реваскуляризации и последующей разработки модели для дифференцированного подхода реваскуляризации при многососудистом поражении коронарного русла был выполнен специальный статистический анализ. Была выделена группа основных дооперационных показателей, выявляемых при сборе анамнеза. В качестве объективных количественных показателей учитывались ФВЛЖ и СКФ. Глобальная сократительная функция миокарда подразделялась следующим образом: нормальная ($\geq 60\%$), сниженная ($< 60\%$). Функция почек оценивалась как нормальная при СКФ ≥ 60 мл/мин и дисфункция при СКФ < 60 мл/мин.

Под неблагоприятным исходом подразумевалось одно и более из неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 1 года наблюдения: смерть, ИМ, инсульт, незапланированная повторная реваскуляризация миокарда.

В качестве факторов, влияющих на исход, были отобраны: пол и возраст пациента, факт курения, функциональный класс стенокардии, функциональный класс хронической сердечной недостаточности, постинфарктный кардиосклероз, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; наличие артериальной гипертензии, мультифокального атеросклероза, сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких или бронхиальной астмы, ожирения; глобальная сократительная функция левого желудочка, уровень гемоглобина, скорость клубочковой фильтрации, Euroscore II, Syntax.

Процедура рискметрии заключалась в вычислении прогностических коэффициентов всех уровней факторов. Прогностические коэффициенты для каждого уровня фактора риска равнялись квадратам относительных частот (рискам) неблагоприятного исхода. Формирование группы факторов риска для построения интегрального показателя, осуществлялось путем предварительного

анализа значений прогностических коэффициентов. Факторы риска и их прогностические коэффициенты представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Прогностические коэффициенты различных классов факторов риска для гибридной коронарной реваскуляризации

Фактор риска	Уровень (класс) фактора	Риск развития осложнений (p_{ij})	Прогностический коэффициент p_{ij}^2
пол	м	0,2368	0,0561
	ж	0,1667	0,0278
курение	нет	0,1667	0,0278
	да	0,2692	0,07285
ПИКС	нет	0,0741	0,0055
	есть	0,3913	0,1531
ОНМК	нет	0,2174	0,0473
	есть	0,25	0,0625
СД	нет	0,2045	0,0418
	есть	0,3333	0,1111
СКФ	менее 60	1	1
	более 60	0,2041	0,0416
ХОБЛ/БА	нет	0,2174	0,0473
	есть	0,25	0,0625
ФВЛЖ	менее 60	0,25	0,0625
	более 60	0,2	0,04

В анализ вводилось «эталонное» состояние - точка, имеющая нулевые координаты, т.е. нулевой риск развития неблагоприятного исхода в течение 1 года после вмешательства. Интегральный показатель комплексной оценки риска развития неблагоприятных событий представлял собой среднее расстояние до эталонного состояния и вычислялся по формуле:

$$Risk_i = \sqrt{\frac{1}{8} \sum_{j=1}^8 (p_{ij} - 0)^2} = \sqrt{\frac{1}{8} \sum_{j=1}^8 p_{ij}^2}$$

На следующем этапе на основе интегрального показателя, характеризующего комплексную оценку риска развития неблагоприятного

исхода на протяжении 1 года наблюдения, была построена модель бинарной логистической регрессии, основные результаты которой представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Основные результаты бинарной логистической регрессии для прогноза годового исхода после гибридной коронарной реваскуляризации

Фактор	B (коэффициент регрессии)	S.E. (стандартная ошибка)	Wald (статистика Вальда)	Sig (уровень значимости)
<i>Risk</i> (X1)	48,843	19,876	6,039	0,014
константа	-12,724	4,774	7,103	0,008

Интегральный показатель, характеризующий комплексную оценку факторов риска, оказывает значимое влияние ($p=0,014$) на вероятность развития неблагоприятного исхода. Рассчитать эту вероятность можно по формуле:

$$P(Y = 1 / X1) = \frac{1}{1 + e^{-(-12,724 + 48,843 \cdot X1)}}.$$

При первоначальном пороге классификации равном 0,5 специфичность модели равна 1, а чувствительность 0,182. Результаты классификации были улучшены путем изменения порога классификации на основании данных ROC-анализа.

На рисунке 1 представлена ROC-кривая. В таблице 7 представлена оценка площади под ROC-кривой.

Таблица 7 – Оценка площади под ROC-кривой

Площадь под кривой (AUC)	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,810	0,068	0,002	0,677	0,943

Площадь под ROC-кривой больше 0,8, поэтому качество модели можно оценить, как очень хорошее. В таблице 8 представлены значения чувствительности и специфичности для различных порогов классификации.

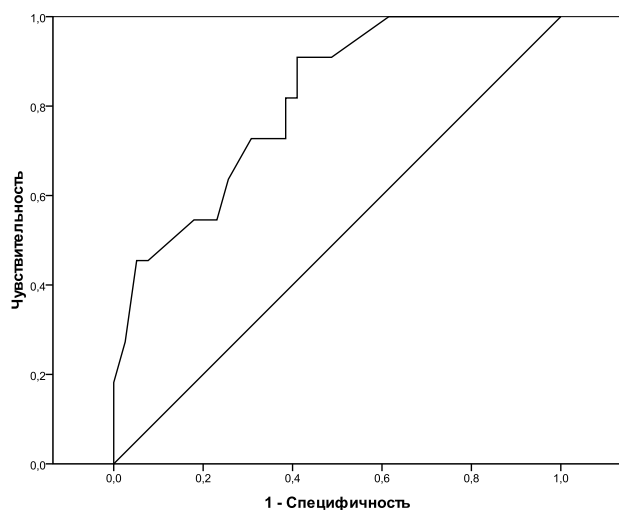


Рисунок 1 – График ROC-кривой построенной для модели прогноза неблагоприятного исхода после гибридной коронарной реваскуляризации

Таблица 8 – Зависимость чувствительности и специфичности от порога классификации

Порог отсечения	Чувствительность	Специфичность
0,0000000	1,000	0,000
0,0338268	1,000	0,051
...
0,2095431	0,727	0,615
0,2342919	0,727	0,641
0,2474283	0,727	0,667
0,2735831	0,727	0,692
0,3023862	0,636	0,744
0,3345678	0,545	0,769
0,3654085	0,545	0,821
...
0,7873318	0,091	1,000
1,0000000	0,000	1,000

Изменяя порог классификации на 0,27, чувствительность модели составит 0,727, а специфичность 0,692. В таблице 9 представлены диапазоны разбиения вероятности на уровни риска развития неблагоприятного исхода для гибридной коронарной реваскуляризации, с их качественной характеристикой в группах пациентов с неблагоприятными событиями и без таковых.

Таблица 9 – Распределение пациентов по уровням риска неблагоприятного исхода в группах пациентов с наличием событий и их отсутствием

Диапазон изменения вероятности	Качественная характеристика диапазона (уровень риска)	Процент пациентов	
		без событий	с событиями
0-0,06	Низкий риск развития неблагоприятного исхода	38,45%	0%
0,06-0,43	Средний риск развития неблагоприятного исхода	56,42%	54,55%
0,43-1	Высокий риск развития неблагоприятного исхода	5,13%	45,45%

ВЫВОДЫ

1. В сопоставимых группах пациентов со стабильной ИБС и многососудистым поражением коронарных артерий с вовлечением ПНА гибридная и эндоваскулярные реваскуляризации показывают эквивалентные удовлетворительные результаты (годовой МАССЕ: Гибрид 20,0% против ЧКВ 26,4%, $p=0,22$).

2. Гибридная коронарная реваскуляризация у больных стабильной ИБС с многососудистым поражением коронарных артерий с вовлечением ПНА является эффективной опцией лечения, которая может быть успешно выполнена (88% успех вмешательства против 94,3% в группе ЧКВ, $p=0,13$) у выборочной когорты пациентов. Свобода от неблагоприятных кардиоваскулярных событий через год после индексного вмешательства в группах Гибрид (80,0%) и ЧКВ (73,6%) была сопоставима ($p=0,22$).

3. Гибридная коронарная реваскуляризация у пациентов со стабильной ИБС и многососудистым поражением коронарного русла с вовлечением ПНА является безопасным методом лечения (частота кровотечений в группе Гибрид – 2,0% против ЧКВ – 1,9%, $p=0,29$) и не ассоциируется с возрастанием риска неблагоприятных исходов в сравнении с многососудистым стентированием у выборочной когорты пациентов. Смертность на протяжении 1 года наблюдения в группах Гибрид (6%) и ЧКВ (3,8%) не различалась ($p=0,33$).

4. Комплексная оценка клинико-демографических факторов с помощью предложенной прогностической модели у пациентов со стабильной ИБС при многососудистом поражении коронарного русла позволяет определить риск развития неблагоприятных исходов на протяжении одного года наблюдения после гибридной коронарной реваскуляризации (чувствительность – 0,727, специфичность – 0,692, площадь под ROC-кривой – 0,810).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для получения оптимальных результатов лечения пациентов со стабильной ИБС при многососудистом поражении коронарного русла с вовлечением ПНА (при SYNTAX <22) возможно выполнение как гибридной, так и эндоваскулярной реваскуляризации миокарда с использованием стентов с лекарственным покрытием второго поколения.

2. Перед выполнением гибридной реваскуляризации миокарда у каждого пациента необходимо производить оценку риска развития неблагоприятных исходов на основе таких клинико-демографических факторов как: мужской пол, курение, ПИКС и ОНМК в анамнезе, наличие СД и ХОБЛ, снижение ФВЛЖ и СКФ. При высоком риске целесообразно выполнить многососудистое стентирование.

3. При выполнении гибридной коронарной реваскуляризации хирургический этап (MIDCAB ПНА) необходимо выполнять первым с последующим ЧКВ не-ПНА сосудов, что позволяет снизить риск геморрагических осложнений и оценить функцию маммарного кондуита и получить сопоставимые результаты с эндоваскулярным подходом.

4. Оба этапа гибридной коронарной реваскуляризации рекомендуется выполнять в рамках одной госпитализации (1-3 суток между этапами).

ПЕРЕЧЕНЬ ПЕЧАТНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в журналах, рекомендованных ВАК

1. Шилов А. А. Гибридная реваскуляризация миокарда при многососудистом поражении коронарного русла. Современное состояние вопроса / Шилов А.А., Кочергин Н.А., Ганюков В.И. // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2015. – № 41. – С. 22-29.

2. Шилов А. А. Гибридная стратегия реваскуляризации миокарда в сравнении с аортокоронарным шунтированием у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла при стабильной ишемической болезни сердца, тридцатидневные результаты / Шилов А.А., Кочергин Н.А., Ганюков В.И., Козырин К.А., Барбараш Л.С. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2016. – № 3 (5). – С. 16-20.

3. Шилов А. А. Сравнительный анализ результатов гибридной стратегии реваскуляризации миокарда и многососудистого ЧКВ с использованием стентов с лекарственным покрытием второго поколения у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением коронарного русла. Тридцатидневные результаты / Шилов А.А., Кочергин Н.А., Ганюков В.И., Козырин К.А., Барбараш Л.С. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2016. – № 4 (9). – С. 17-21.

4. Ганюков В. И. Миниинвазивная гибридная реваскуляризация миокарда при многососудистом поражении коронарного русла. Состояние вопроса, опыт Научно-исследовательского института Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний / Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Шилов А.А., Кочергин Н.А., Барбараш Л.С. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2016. – № 2 (5). – С. 46-50.

5. Шилов А. А. Гибридная и эндоваскулярная реваскуляризации у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением коронарных артерий. Результаты рандомизированного исследования / Шилов А.А., Кочергин Н.А., Ганюков В.И., Иванов С. В., Козырин К.А., Коков А. Н., Барбараш Л.С. // Кардиологический вестник. – 2017. – № 2 (13). – С. 40-46.

Методические рекомендации

Результаты сравнительного анализа гибридной реваскуляризации при многососудистом поражении коронарных артерий с вовлечением передней межжелудочковой артерии с аортокоронарным шунтированием и множественным стентированием/ Шилов А. А., Кочергин Н. А. – Кемерово, 2016. – 20 с.

Список сокращений

БА – бронхиальная астма

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИК – искусственное кровообращение

ИМ – инфаркт миокарда

КШ – коронарное шунтирование

МКШ – маммарокоронарное шунтирование

МФА – мультифокальный атеросклероз

ОА – огибающая артерия

ОДЦС – отрицательная клиничко-анатомическая динамика для целевого сосуда

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ПКА – правая коронарная артерия

ПНА – передняя нисходящая артерия

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

МАССЕ – major adverse cardiovascular events (серьезные неблагоприятные кардиоваскулярные события)

МIDCAB – Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass (миниинвазивная прямая реваскуляризация миокарда)

TLR - target lesion revascularization (реваскуляризация целевого стеноза)

TVR – target vessel revascularization (реваскуляризация целевого сосуда)

Non-TVR – non target vessel revascularization (реваскуляризация нецелевого сосуда)

Подписано в печать 15.03.2018г.

Формат 60x84, 1/16, бумага книжно-журнальная

Усл. печ. л. 1,3 Тираж 100 экз. Заказ № 315

Оперативная полиграфия «От А до Я»

Кемерово, ул. Кирова, 45.