

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-
сосудистых заболеваний»

«На правах рукописи»

Кочергин Никита Александрович

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

14.01.26 - сердечно-сосудистая хирургия

Диссертационная работа на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н. Ганюков В.И.

Кемерово – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Место коронарного шунтирования в лечении ишемической болезни сердца	12
1.2 Место чрескожного коронарного вмешательства в лечении ишемической болезни сердца	17
1.3 Сравнение коронарного шунтирования с чрескожным коронарным вмешательством	19
1.4 Гибридная реваскуляризация миокарда при многососудистом поражении коронарного русла, современное состояние вопроса	20
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	28
2.1 Дизайн исследования.....	28
2.2 Общая характеристика исследуемой когорты пациентов.....	32
2.3 Методики, использованные в работе.....	34
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
3.1 Характеристика исследуемых групп пациентов и их сопоставление.....	43
3.2 Тридцатидневные результаты гибридной коронарной реваскуляризации и многососудистого стентирования в исследуемых группах.....	46
3.3 Годовые результаты гибридной коронарной реваскуляризации и многососудистого стентирования в исследуемых группах.....	49
3.4 Комплексная оценка факторов риска неблагоприятного исхода после гибридной коронарной реваскуляризации.....	54
3.5 Клинический пример.....	61
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ	64
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	70
ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ	71
ВЫВОДЫ	72
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	73

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	74
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	76

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Многие годы золотым стандартом реваскуляризации миокарда была операция коронарного шунтирования (КШ). В 1977 году впервые была выполнена баллонная ангиопластика как менее инвазивная альтернатива КШ [56]. 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 [33, 37-39, 86]. При этом маммарокоронарное шунтирование (МКШ) передней межжелудочковой артерии – это независимый предиктор выживаемости, отсутствия необходимости в повторной реваскуляризации в отдаленном периоде [19, 21, 111]. 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, ИК может осложниться системным воспалительным ответом, гипоперфузией, эмболизацией [94, 100]. Данные осложнения существенно влияют на исходы лечения, увеличивая срок госпитализации и летальность [19, 100]. Для снижения этих рисков применяется методика КШ без ИК (OPCAB). Данная методика устраняет ряд недостатков КШ, ассоциированных с ИК, однако не несет в себе преимуществ в отношении инвазивности [44,78-80]. Проведение операции OPCAB с использованием боковой миниторакотомии (MIDCAB) позволяет выполнить МКШ передней нисходящей артерии (ПНА) на «работающем» сердце, но зачастую не дает возможности

выполнить полную реваскуляризацию миокарда у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла [7, 10, 13, 65, 92].

ЧКВ, в свою очередь, демонстрирует минимальный уровень инвазивности, быстрое восстановление и сопоставимый уровень серьезных неблагоприятных исходов по сравнению с КШ [37, 38, 86]. Внедрение в клиническую практику стентов с лекарственным покрытием позволило снизить частоту рестенозов и повторных реваскуляризаций, которые являлись основными недостатками ЧКВ в сравнении с КШ [70, 108]. Еще одним недостатком ЧКВ является отсутствие достоверного влияния стентирования на отдаленную выживаемость [20, 53].

Гибридная коронарная реваскуляризация, включающая операцию MIDCAB с последующей имплантацией стентов с лекарственным покрытием, представляется рациональной методикой в лечении пациентов с многососудистым поражением. Представленная гибридная стратегия сочетает в себе достоинства обоих методов реваскуляризации: маммарокоронарное шунтирование ПНА, малая инвазивность, полная реваскуляризация, отсутствие искусственного кровообращения, исключаются манипуляции на аорте [2-4, 40, 57]. Кроме того, длительность функционирования стентов с лекарственным покрытием и аутовенозных шунтов при реваскуляризации огибающей и правой коронарной артерий сопоставимы в ближайшем и отдаленном периодах наблюдения [38, 108].

Доказательством отсутствия единого мнения о месте гибридной реваскуляризации стали европейские рекомендации по миокардиальной реваскуляризации 2014 года, где класс показаний для гибридных процедур остается IIВ, при этом уровень доказательности С (мнение экспертов) [21].

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 более 22 баллов. Однако

пациенты с низким риском по шкале SYNTAX (<22 баллов) имеют сопоставимые результаты между ЧКВ и КШ по частоте развития крупных неблагоприятных кардиоваскулярных событий на протяжении 5 лет наблюдений [38, 108].

На сегодняшний день представлено ряд обсервационных 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 коронарной 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 разницы 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 [52]. Рандомизированных исследований, сравнивающих гибридную коронарную реваскуляризацию с многососудистым ЧКВ, на сегодняшний день нет. Сопоставление эффективности и безопасности этих двух подходов является актуальным вопросом, ответы 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 клиничко-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 пациентов со стабильной ИБС и многососудистым поражением коронарного русла с вовлечением передней нисходящей артерии.

Теоретическая и практическая значимость

Разработка оптимальных стратегий реваскуляризации у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) 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

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 эпикардальных 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 score [37, 38]. Стратификация риска неблагоприятного исхода кардиохирургического вмешательства осуществлялась с помощью шкалы EuroSCORE II [45, 113, 114].

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 более 5% по сцинтиграфии миокарда с фармакологической нагрузкой через 12 месяцев после индексного вмешательства.

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 от 1 до 3 суток (в течение одной госпитализации).

Через 12 месяцев после индексного вмешательства всем пациентам планировалось выполнить контрольную коронарографию и сцинтиграфию 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.

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 целевого сосуда 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 и апробация результатов

Исследование было проведено в соответствии с принципами надлежащей 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. Основные положения, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования доложены на заседаниях 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), TCT (США, Денвер 2017).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК для публикаций основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 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.

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.

Благодарности

Автор выражает признательность профессору Барбараш Ольге Леонидовне, кандидату медицинских наук Шилову Александру Александровичу за методическую и консультативную помощь при работе над диссертационным исследованием.

Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Место коронарного шунтирования в лечении ишемической болезни сердца

Ишемическая болезнь сердца остается ведущей причиной инвалидности и смертности трудоспособного населения во всем мире [47]. В России более половины смертей обусловлены болезнями системы кровообращения. Среди болезней системы кровообращения выделяется, прежде всего, ишемическая болезнь сердца, которая является причиной смерти более половины умерших от болезней системы кровообращения [8].

Реваскуляризация миокарда улучшает качество жизни и отдаленные результаты у пациентов с ИБС, что и является причиной ее широкого распространения [21, 23, 54]. На сегодняшний день КШ и ЧКВ являются основными методами реваскуляризации миокарда.

Вопрос оптимальной стратегии реваскуляризации остается не решенным. Выбор тактики лечения зависит от множества факторов, таких как морфология и локализация поражений коронарных артерий, наличие сопутствующих заболеваний, возможности применения двойной антиагрегантной терапии [21, 54, 86, 106]. С момента своего внедрения докторами R. Favaloro и D. Effler в 1967 году, КШ стало одним из наиболее важных хирургических операций в истории медицины. На протяжении десятилетий операция КШ остается золотым стандартом лечения ИБС [19, 23]. Хотя операция КШ является укоренившимся подходом в реваскуляризации миокарда, быстрое развитие ЧКВ, а также лекарственной терапии создают предпосылки для малоинвазивных и медикаментозных методов лечения.

Реваскуляризация миокарда при многососудистом поражении коронарных артерий всегда ассоциирована с преимуществами и недостатками того или иного

метода. Основным преимуществом КШ перед ЧКВ является использование анастомоза левой внутренней грудной артерии к ПНА, что является независимым предиктором выживаемости и отсутствия необходимости в повторной реваскуляризации в отдаленном периоде [19, 21, 111]. Также неоспоримым является тот факт, что долгосрочная проходимость артериальных шунтов выше, чем венозных [55, 98, 99]. Срок функционирования маммарокоронарного шунта делает его оптимальным кондуитом для реваскуляризации ПНА. По данным литературы десятилетняя проходимость маммарокоронарного шунта составляет 95%, а к 15 годам снижается незначительно до 93% [42, 111]. ЧКВ ПНА ассоциировано с более высоким риском рестеноза, требующим повторной реваскуляризации, по сравнению с МКШ [22, 36, 69, 76, 85, 90].

Важную роль на длительность функционирования маммарокоронарного шунта играет способ его наложения. Так Hayward с соавторами продемонстрировали, что 5-летняя проходимость шунтов при наложении *in situ* составила 96%, в то время как при формировании маммарокоронарного шунта свободным кондуитом проходимость снижалась до 89% [55].

Основными недостатками КШ являются травматичность вмешательства и высокая вероятность периоперационных осложнений (КШ-ассоциированный инфаркт миокарда 10%, КШ-ассоциированное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) 1,4-3,8%, инфекционные осложнения 2-6%, медиастинит 0,45-5%) [19]. Кроме того, КШ отличается более высокой частотой гемотрансфузий, пароксизмов фибрилляции предсердий в послеоперационном периоде [46, 94].

Еще одним недостатком КШ является низкий потенциал отдаленной проходимости аутовенозных шунтов, использование которых наиболее распространено в настоящее время [8]. Вероятность дисфункции венозных шунтов составляет от 13% до 29% в первый год и до 50% через 10 лет после операции [98, 99]. Альтернативой венозным шунтам могут являться артериальные графты (правая внутренняя грудная артерия, лучевая артерия). Однако убедительных данных за их преимущество нет [26, 65, 111]. Кроме того, риск

медиастинита значительно возрастает при использовании обеих внутренних грудных артерий в качестве кондуитов [26, 42]. Кроме недостатков у КШ есть еще ряд ограничений, которые повышают риск операции: пожилой возраст, сниженная фракция выброса, наличие инсульта в анамнезе, диффузный атеросклероз и кальциноз аорты, сопутствующая легочная патология и почечная дисфункция [19, 23, 106].

Использование аппарата ИК при КШ также сопряжено с риском таких периоперационных осложнений как системный воспалительный ответ, гипоперфузия органов, эмболизация [80, 100]. Выполнение КШ на работающем сердце, без применения ИК не полностью решает проблему периоперационных осложнений. Исследование ROOBY, сравнивающее КШ с ИК (ONCAB) и без ИК (OPCAB), показало большую частоту неблагоприятных событий (MACCE) в течение 1 года наблюдения, меньший потенциал графтов и более низкий уровень полной реваскуляризации в группе OPCAB [80]. Ограничение этого исследования было связано с небольшим опытом выполнения методики OPCAB у хирургов, участвующих в исследовании. В последующем было проведено исследование CORONARY, сравнивающее ONCAB и OPCAB, которое не показало разницы по частоте развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий между группами в течение 1 года наблюдения. При этом OPCAB ассоциировалось с меньшим риском кровотечения, острой почечной недостаточности и респираторных осложнений [44]. В аналогичном исследовании GOPCABE также различий по частоте развития крупных неблагоприятных событий между группами не выявлено [79]. Ряд исследований продемонстрировали более низкий риск инсульта при OPCAB, что связано с меньшими манипуляциями на аорте [78, 83].

Определенный положительный сдвиг произошел, когда Бенетти в 1995 году предложил левостороннюю миниторакотомию для шунтирования ПНА с помощью внутренней грудной артерии, эта методика получила название MIDCAB (миниинвазивная прямая реваскуляризация миокарда). Методика MIDCAB позволяет избежать срединной стернотомии и ИК, тем самым снизив инвазивность стандартного КШ [10, 92]. Эту методику можно было считать

естественным развитием операций на работающем сердце, поскольку это выдвинуло на первый план потенциал малоинвазивного доступа при шунтировании коронарных артерий. Кроме того, потенциал маммарного кондуита при MIDCAB не отличался по сравнению с OPCAB [16,17, 77].

Безопасность методики MIDCAB показана в ряде исследований. Так McGinn с соавторами опубликовали свой опыт выполнения MIDCAB 450 пациентам. Летальность составила 1,3%, конверсия на стернотомию отмечалась в 3,8% случаев [72]. В другом наблюдении при анализе осложнений MIDCAB и КШ по частоте развития крупных неблагоприятных кардиоваскулярных событий (смерть, инфаркт миокарда, инсульт, повторная реваскуляризация) значимых отличий не получено. Однако общее количество осложнений было достоверно больше в группе КШ [75].

При сравнении количества инсультов в зависимости от вида оперативного вмешательства преимущество у методики MIDCAB над КШ (1,6% и 3,8% соответственно) [73]. Перспективное наблюдение приведено в статье Harry Lapiere с соавторами, где сравниваются две методики кардиохирургической техники: MIDCAB и OPCAB, выполненные одним кардиохирургом. В обеих группах количество реопераций по поводу кровотечения отмечалось в 4 (2,7%) случаях и по одному разу (0,7%) выполнялась ревизия анастомоза. В группе MIDCAB конверсия на стернотомию произведена у 10 (6,7%) пациентов. В обеих группах не зафиксировано смертей и периоперационных ИМ. Присоединение раневой инфекции отсутствовало в группе MIDCAB и развилось у 6 (4,0%) больных в группе OPCAB ($P=0,002$). Средняя продолжительность пребывания в стационаре составило 5,4 дня в группе MIDCAB и 7,2 суток в группе OPCAB ($P=0,02$). Среднее время возвращения к полной физической активности (отсутствие ограничений при использовании плечевого пояса для повседневной деятельности) равнялось 12 дней в группе MIDCAB и составило более 5 недель в группе OPCAB [77].

MIDCAB и ЧКВ могут являться вариантами лечения поражений проксимального сегмента ПНА [49]. Небольшие исследования, сравнивающие два

метода, дают противоречивые результаты. Был выполнен метаанализ пяти рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих ЧКВ с MIDCAB при изолированных стенозах проксимального сегмента ПНА, включивший 711 пациентов со средним периодом наблюдения 2,3 года. Только в одном исследовании использовались стенты с лекарственным покрытием. Исключая исследование со стентами с лекарственным покрытием, относительный риск для комбинированной конечной точки (летальность, инфаркт миокарда и повторная реваскуляризация целевого сосуда) был значительно выше для ЧКВ (95%: 1.32, 3.90, $p=0.003$). В целом процент летальности и инфаркта миокарда был сопоставим для ЧКВ с использованием голометаллических стентов с MIDCAB, но хирургия ассоциировалась со значительно меньшей вероятностью повторной реваскуляризации. Однако стенты с лекарственным покрытием могут преодолеть разницу в необходимости повторной реваскуляризации по сравнению с MIDCAB [22].

Однако использование минидоступов имеет ограничения при многососудистых поражениях коронарных артерий, у пациентов с ожирением, а также отличается технической сложностью [12, 14, 18, 74, 93]. В Таблице 1 представлены литературные данные о применении миниинвазивной коронарной реваскуляризации за последние годы. Данные демонстрируют хороший потенциал функционирования маммарного кондуита (96-100%), невысокий процент конверсий на стернотомию, непродолжительное пребывание пациентов в стационаре, низкую частоту неблагоприятных кардиоваскулярных событий в госпитальном и отдаленном периодах наблюдения. Это все подтверждает эффективность и безопасность миниинвазивной коронарной реваскуляризации [25, 27, 41, 49, 93, 95].

Таблица 1 – Миниинвазивная коронарная реваскуляризация

Автор	Год	Пациенты (n)	Выживаемость (%)	ЛВГА потенциал (%)	МАССЕ (%)	Конверсия на стернотомию (%)
Srivastava et al. [25]	2010	214	100 (госпитальная)	100	1,4 (1 год)	0,4
Holzhey et al. [93]	2012	1768	99,2 (госпитальная); 88,3 (5 лет); 76,6 (10 лет)	96	15 (5 лет); 29 (10 лет)	1,75
Etienne et al. [49]	2013	260	99,6 (госпитальная); 92 (5 лет)	98	15 (5 лет)	-
Casula et al. [27]	2014	100	100 (госпитальная); 96 (5 лет)	97	9 (3 года)	0
Halkos et al. [41]	2014	307	98,7 (30 дней)	97	3,3 (30 дней)	5,2
Yang et al. [95]	2015	240	100 (3 года)	100	2,3 (3 года)	0

1.2 Место чрескожного коронарного вмешательства в лечении ишемической болезни сердца

Основными преимуществами ЧКВ перед КШ остаются более низкий уровень инвазивности, более короткий период пребывания в стационаре, быстрое восстановление [51, 89] и меньшая частота периоперационных осложнений (госпитальная летальность 1,27%, ЧКВ-ассоциированный ИМ 15%, ЧКВ-ассоциированный инсульт 0,22%, осложнения места доступа 2-6%) [20]. Риск развития инсульта или когнитивной дисфункции значительно ниже после ЧКВ, по сравнению с КШ [106, 112].

В настоящее время существует все больше доказательств об удовлетворительных отдаленных результатах ЧКВ с голометаллическими стентами, и особенно со стентами с лекарственным покрытием [68, 87]. Уже неоспоримым является тот факт, что использование стентов с лекарственным покрытием позволило значительно снизить вероятность рестенозов и

соответственно потребность в повторной реваскуляризации [107, 117]. Был проведен метаанализ 38 рандомизированных исследований, сравнивающих непосредственные и отдаленные (до 4 лет) результаты имплантаций стентов с лекарственным покрытием (сиролимус и паклитаксель) и голометаллических стентов. Общее количество пациентов составило 18023. По частоте развития смерти и инфаркта миокарда группы достоверно не различались, в то время как частота повторной реваскуляризации в группе голометаллических стентов составила 20%, в группе паклитаксель покрытых стентов 7,1%, сиролимус покрытых стентов 5,1% ($p < 0.001$) [70].

Одним из последних поколений стентов являются биорезорбируемые скаффолды. Однако опыт применения скаффолдов первой генерации нельзя считать однозначно позитивным. Использование скаффолдов имеет ограниченное применение при стентировании артерий малого диаметра из-за большей потери просвета по сравнению со стентами с лекарственным покрытием. Кроме того, было доказано, что скаффолды ассоциированы с более высокой частотой тромбозов, не смотря на продолжительный прием двойной антиагрегантной терапии [116].

Данные сравнения венозных шунтов со стентами имеют ряд ограничений. Несмотря на это, результаты ЧКВ в отношении повторной реваскуляризации как относительно целевого поражения, так и целевого сосуда не-ПНА локализации показывает эквивалентные результаты в сравнении с венозными или радиальными артериальными графтами [37, 38].

1.3 Сравнение коронарного шунтирования с чрескожным коронарным вмешательством

Метаанализ 10 рандомизированных исследований, сравнивающих отдаленные результаты КШ и ЧКВ у 7000 пациентов, не выявил разницы по

частоте смерти и инфаркта миокарда (ИМ) в отдаленном периоде в течение 8 лет [39]. Тем не менее, ряд исследований свидетельствует о превосходстве операции КШ над медикаментозной терапией и ЧКВ при многососудистом поражении коронарного русла. Согласно исследованию SYNTAX достоверные преимущества при анализе крупных неблагоприятных кардиоваскулярных событий (смерть, ИМ, инсульт, повторная реваскуляризация) у пациентов с трехсосудистым поражением или стенозом ствола левой коронарной артерии отмечаются в группе КШ по сравнению с ЧКВ (при SYNTAX Score>22) [38, 108].

В исследовании BEST, сравнивающем КШ и ЧКВ у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла, частота развития неблагоприятных событий (MACCE) также была выше в группе ЧКВ [112]. В исследовании FREEDOM сравнивали КШ и ЧКВ у пациентов с сахарным диабетом и многососудистым поражением коронарных артерий. Это исследование также продемонстрировало более высокую частоту смерти и ИМ при ЧКВ [106]. Эти данные подтверждаются в исследовании PRECOMBAT [91].

Одно из последних многоцентровых исследований EXCEL, сравнивающее КШ и ЧКВ с использованием стентов с лекарственным покрытием второго поколения у пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии, показало, что пациенты группы ЧКВ с низким и средним риском по шкале SYNTAX имеют сопоставимые результаты по частоте летальных исходов, инсульта или инфаркта миокарда по сравнению с пациентами группы КШ по данным 3 летнего периода наблюдения. Исследователи отметили большее количество перипроцедурных инфарктов миокарда в группе больных КШ в течение 30 дней [46].

Многочисленные обсервационные исследования подтверждают результаты рандомизированных исследований. Исследование ASCERT, сравнивающее КШ и ЧКВ у пациентов старше 65 лет с многососудистым поражением коронарных артерий, продемонстрировало преимущество КШ над ЧКВ [33]. Операция КШ также отличается более полной реваскуляризацией миокарда, которая ассоциирована с меньшей частотой смерти, ИМ и повторной реваскуляризацией [83, 110].

1.4 Гибридная реваскуляризация миокарда при многососудистом поражении коронарного русла, современное состояние вопроса

Для объединения преимуществ КШ и ЧКВ и нивелирования их недостатков была предложена гибридная методика реваскуляризации миокарда, включающая маммарокоронарный анастомоз с ПНА и ЧКВ не-ПНА сосудов. По определению Holzhey под гибридной технологией реваскуляризации миокарда при множественном поражении коронарных артерий понимается шунтирование бассейна ПНА с использованием маммарокоронарного кондуита *in situ* и сочетанное ЧКВ на остальных коронарных бассейнах в сроки до 3 суток [64]. В 1996 году Angelini с соавторами опубликовал первую серию гибридной реваскуляризации коронарных артерий. На сегодняшний день уже выполнено более 3000 гибридных операций [59]. Концепция гибридной реваскуляризации основана на успешных результатах шунтирования ПНА левой внутренней грудной артерией, используя минимально инвазивную методику без стернотомии, без манипуляций на аорте и ИК (MIDCAB), что позволяет снизить риск неврологических, инфекционных и геморрагических осложнений; а также на удовлетворительных результатах функционирования стентов с лекарственным покрытием по сравнению с аутовенозными шунтами [28, 35, 57, 63].

Когорта пациентов, подходящих для гибридной реваскуляризации миокарда, включает больных с ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением коронарного русла с вовлечением проксимального сегмента передней нисходящей артерии, наряду со стенозированием других не-ПНА сосудов, подходящих для ЧКВ. В многоцентровом регистровом исследовании 12% пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий были признаны как кардиохирургами, так и кардиологами подходящими кандидатами для гибридной коронарной реваскуляризации [58]. Пациенты с

хроническими окклюзиями, кальцинированными и протяженными поражениями больше подходят для стандартного КШ. Пациенты, у которых отсутствуют подходящие кондуиты, с предшествующей стернотомией, заболеваниями восходящей аорты, также могут быть подходящими кандидатами для гибридной хирургии [9, 11, 67, 102]. Гибридный подход особенно перспективен в группе высокого риска из-за меньшей хирургической травмы [1, 5, 6, 93].

Методика гибридной реваскуляризации может выполняться либо одновременно в гибридной операционной, либо в два этапа [24, 104]. При этом возможно выполнение первым этапом как ЧКВ, так и МКШ [32, 71, 82]. Остается дискуссионным вопрос о последовательности выполнения этапов при гибридном подходе, каждая из методик имеет свои преимущества и недостатки. Преимущество выполнения первым этапом ЧКВ: возможность одномоментной первичной коронарографии и ЧКВ; нагрузочная доза антиагрегантов назначается перед процедурой; возможность гибридной реваскуляризации после стентирования симптом-связанного поражения при остром коронарном синдроме; любые неудачные результаты ЧКВ можно будет скорректировать в дальнейшем открытой хирургией. Недостатками являются то, что хирургический этап выполняется на фоне двойной антитромбоцитарной терапии, что повышает риск геморрагических осложнений, и отсутствие возможности оценки работоспособности маммарокоронарного шунта на ПНА [32, 51, 57, 67, 102].

Zhao с соавторами сообщили об опыте выполнения 112 гибридных процедур, причем 96% в качестве первого этапа выполнялось ЧКВ. При этом сравнивались результаты гибридного подхода с КШ (n=254). При этом число реопераций в связи с кровотечением составило 3% в обеих группах. Не было получено достоверных различий по количеству трансфузий и объему поступления жидкости по дренажам. В отдаленном периоде ожидаемая выживаемость была выше в группе АКШ, особенно при показателе SYNTAX Score >33 [115].

Однако первоочередная реваскуляризация бассейна ПНА из минидоступа имеет ряд преимуществ и является предпочтительной технологией. Среди них: возможность ангиографического контроля маммарокоронарного шунта;

хирургическое вмешательство проводится без двойной дезагрегантной терапии с меньшим риском кровотечений с последующим ее назначением перед вторым этапом; реваскуляризация большого бассейна ПНА снижает риск дальнейшего ЧКВ. Недостатками являются возможность острых коронарных событий в бассейнах не-ПНА сосудов при проведении первого этапа, а также возможность неуспешного последующего ЧКВ при сложных техниках стентирования; при неуспешном ЧКВ возникает вопрос о необходимости повторной прямой реваскуляризации через срединную стернотомию [40, 57].

В гибридной хирургии остается нерешенной проблема тромбозов стентов и кровотечений, связанных с антиагрегантным и антикоагулянтным сопровождением вмешательств. Рекомендаций по назначению антиагрегантной терапии для гибридной реваскуляризации не существует. Несколько исследователей сообщили о своем опыте использования антитромбоцитарной терапии с различной степенью успеха в предотвращении острого тромбоза стента, а также периоперационного кровотечения [15, 31]. Часть проблемы заключается в этапности вмешательств, а также в выборе времени назначения терапии. В случае если МКШ и ЧКВ выполняются одномоментно, нагрузочная доза клопидогреля (300 или 600 мг), дается либо непосредственно перед хирургией [101], либо после МКШ [43, 71, 103], либо после того, как этап ЧКВ будет завершен [101, 102]. Важно, что максимальный антитромбоцитарный эффект достигается только через несколько часов от назначения нагрузочной дозы [84], это означает, что есть промежуток времени неполной гипоагрегации во время процедуры, который может стать причиной тромбоза стента. Риск острого тромбоза стента составляет до 7% [88]. В отношении геморрагических осложнений, доступны данные, что гибридная реваскуляризация не сопровождается повышенным риском кровотечения. А некоторые исследования даже демонстрируют более низкий риск кровотечений, по сравнению со стандартным КШ [81, 101, 102]. Новые ингибиторы P2Y₁₂, такие как празугрель и тикагрелор, имеют более выраженный гипоагрегационный эффект с более быстрым началом действия и более коротким периодом инактивации, чем клопидогрел [84]. Благодаря этим свойствам новые

препараты могут играть важную роль в решении проблем тромбоза стента и периперационного кровотечения. В настоящее время, однако, нет данных по использованию этих препаратов у пациентов, подвергающихся гибридной реваскуляризации.

Один из важных вопросов в развитии современной кардиохирургии – насколько необходимо использование робота и эндоскопической техники при выполнении гибридного вмешательства. Роботизированная технология позволяет формировать анастомоз левой внутренней грудной артерии с ПНА с использованием полностью эндоскопического подхода [25, 27, 41, 97]. В одном наблюдении сравнивались результаты хирургического вмешательства при использовании робототехники и без нее. Достоверное преимущество выявлено в группе гибридного вмешательства с использованием робототехники, а именно: меньшая длительность пребывания в стационаре, ниже риск кровотечений и раннее возвращение больного к труду. Выживаемость за пятилетний период наблюдения составила 92,9%, свобода от неблагоприятных кардиоваскулярных событий 75,2% [48]. Эндоскопическая хирургия при однососудистом поражении имеет отличные результаты, тем не менее, считается, что этот вид минимально инвазивной хирургии достаточно сложен, трудоемок и длителен по времени [60, 95, 96].

В Таблице 2 представлен опыт гибридной коронарной реваскуляризации по данным литературы за последние годы. Мировой опыт демонстрирует высокую послеоперационную выживаемость (99-100%), хороший потенциал функционирования маммарного кондукта (95-100%), низкий процент конверсий на стернотомию. Повторные вмешательства преимущественно выполнялись на не-ПНА сосудах, на которых ранее выполнялось ЧКВ. Значимых проблем с маммарокоронарным шунтом на ПНА не наблюдалось в отдаленном (до 5 лет) периоде наблюдения [24, 28, 52, 60, 64, 82, 103, 104].

Таблица 2 – Гибридная коронарная реваскуляризация

Автор	Год	Пациенты (n)	Выживаемость (%)	ЛВГА потенциал (%)	МАССЕ (%)	Госпитализация (дней)	Конверсия на стернотомию (%)
Hu et al. [103]	2011	104	100	100	1 (18 месяцев)	8,2	1
Bonatti et al. [60]	2012	140	100	97,3	20 (5 лет)	6	9,7
Repossini et al. [64]	2013	166	98,8	100	17 (5 лет)	6,5	2,4
Adams et al. [104]	2014	96	100	94 (6 месяцев)	21 (5 лет)	4	2,1
Bonaros et al. [24]	2014	180	100	-	20 (5 лет)	6	2,2
Gasior et al. [52]	2014	98	100	99	10,2 (1 год)	8,8	6
Halkos et al. [28]	2014	300	98,7	97,6	-	5	2
Modrau et al. [82]	2015	100	100	95	20 (1 год)	8	0

N. Bonaros с соавторами опубликовал данные, которые обобщили опыт двух центров, опубликовавших свои данные по гибридному вмешательству. Всего анализировались 774 пациента, оперированные с 1996 по 2009 года. Общая смертность составила 1,2%, стеноз маммарного шунта в течение 6 месяцев выявлен в 2,9%, в то время как рестеноз стента обнаружен в 14,5% случаев. Однако следует учитывать, что стенты с лекарственным покрытием использовались не во всех исследованиях [32]. Однако использование стентов с лекарственным покрытием и внутрисосудистых методов визуализации (внутрисосудистый ультразвук и фракционный резерв кровотока) позволяют снизить риск рестеноза до 10% [28, 50, 63].

Важным аспектом при сравнении различных методов хирургического вмешательства является быстрота выздоровления, а также возвращения к

привычной физической активности и труду. Коп с соавторами достоверно показал, что гибридная хирургия является независимым предиктором более быстрого выздоровления и возвращения к привычному образу жизни [101]. Эти данные подтверждают Poston и Bonaros с соавторами в своих исследованиях [24, 102].

В качестве одной из характеристик безопасности и эффективности гибридной технологии (n=112) в сравнении со стандартным КШ (n=254) стал анализ проходимости шунтов непосредственно при завершении операции. Значимых отличий в дисфункции шунтов не получено, в группе гибридного вмешательства 2.8% и в группе КШ 3.4% [34]. По данным ряда авторов выживаемость и частота больших неблагоприятных кардиоваскулярных событий при стандартном КШ и гибридной техники сопоставимы [29, 30, 34, 62, 93]. Тем не менее, Hu S. С соавторами показывает более низкую частоту неблагоприятных событий при гибридной реваскуляризации по сравнению с КШ [103].

Еще одно сравнение гибридной реваскуляризации и ОРСАВ при многососудистом поражении проведено в одном из американских центров. Всего за 7 лет (2003-2010) анализу подверглись результаты 147 операций гибридной технологии (MIDCAB ПНА + ЧКВ стенозов другой локализации) и 588 операций ОРСАВ. По количеству крупных неблагоприятных кардиоваскулярных событий группы были сопоставимы (по 0,02% в обеих группах), количество трансфузий было меньше в группе гибридной реваскуляризации, однако количество повторных реваскуляризаций было достоверно больше при использовании гибридной технологии (12.2% и 3.7% соответственно, $p < 0.001$). 5-летняя выживаемость была сопоставимая в обеих группах (гибридная реваскуляризация 86.8% и ОРСАВ 84.3%, $p = 0.61$) [63].

Выполнен метаанализ исследований, сравнивающих результаты гибридной реваскуляризации со стандартным КШ. В метаанализ вошло девять нерандомизированных и одно рандомизированное исследования с общей выборкой 6176 пациентов. Гибридная стратегия была сопоставима с КШ по частоте развития крупных неблагоприятных кардиоваскулярных событий в

госпитальный (ОШ 0.68, 95%: 0.34–1.33) и годовой (ОШ 0.32, 95%: 0.05–1.89) периоды наблюдения. Тогда как гибридная реваскуляризация ассоциировалась с более низкой частотой гемотрансфузий и более коротким периодом госпитализации, по сравнению с КШ [61].

На сегодняшний день представлено ряд наблюдательных исследований, сравнивающих гибридную коронарную реваскуляризацию с многососудистым ЧКВ и стандартным КШ, однако нет крупных рандомизированных контролируемых исследований. 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 выполняема в 94% случаев. Пока исследование не выявило разницы 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 [52]. Рандомизированных исследований, сравнивающих гибридную коронарную реваскуляризацию с многососудистым ЧКВ, на сегодняшний день нет.

Остается до конца нерешенными много вопросов, связанных с гибридной реваскуляризацией: 1) роль MIDCAB в гибридной реваскуляризации; 2) последовательность выполнения этапов (что выполнять первым ЧКВ или MIDCAB); 3) оптимальное время между этапами; 4) режим антитромбоцитарной терапии при гибридной реваскуляризации; 5) эффективность и безопасность гибридной реваскуляризации по сравнению с АКШ и ЧКВ в госпитальный период и в отдаленные сроки наблюдения. И лишь при тесном сотрудничестве и кооперации кардиолога, кардиохирурга и интервенционного кардиолога удастся решить поставленные задачи.

Таким образом, стратегия гибридной реваскуляризации с применением MIDCAB с последующей имплантацией стентов с лекарственным покрытием

представляется рациональной гибридной методикой в лечении пациентов с многососудистым поражением. Данный подход позволяет использовать преимущества, как одного, так и другого метода реваскуляризации. На данный момент нет четких рекомендаций по гибридной реваскуляризации для больных, подходящих как для выполнения КШ, так и для проведения ЧКВ. Доказательством отсутствия единого мнения о месте гибридной реваскуляризации стали европейские рекомендации по миокардиальной реваскуляризации 2014 года, где класс показаний для гибридных вмешательств остается IIВ, при этом уровень доказательности С (мнение экспертов) [21]. Только проведение проспективных рандомизированных исследований позволит определить место гибридного подхода среди других методов реваскуляризации миокарда.

Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Данное исследование является одноцентровым проспективным рандомизированным. Протокол исследования соответствовал этическим нормам Хельсинской декларации и был одобрен Локальным этическим комитетом. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

С декабря 2012 года по декабрь 2015 года в НИИ КПССЗ 149 пациентов с хронической ИБС и многососудистым поражением коронарного русла с вовлечением ПНА, подтвержденным данными КАГ, были скринированы в исследование. Под многососудистым поражением понималось наличие поражений в двух и более эпикардальных артерий или их крупных ветвей (диаметром $\geq 2,5$ мм). 110 пациентов, удовлетворявшие критериям включения при отсутствии критериев исключения, были рандомизированы методом заслепленных конвертов в две группы в соотношении 1:1: Гибрид (маммарокоронарное шунтирование ПНА из миниторакотомного доступа с последующим ЧКВ не-ПНА сосудов) и ЧКВ (многососудистое стентирование). Остальные 39 пациентов были исключены из исследования, так как имели критерии исключения, кроме того еще 7 пациентов были исключены из исследования уже после рандомизации.

Критерии включения:

1. Многососудистое поражение коронарного русла со стенозами $\geq 70\%$ (ПНА и 1 или более эпикардальные коронарные артерии)
2. Стабильная стенокардия I-III ФК.
3. Возможность выполнения как гибридной стратегии, так и ЧКВ с многососудистым стентированием.

4. Консенсус между кардиохирургом и интервенционным кардиологом о полном соответствии пациента критериям включения и исключения, и возможности выполнения обеих исследуемых стратегий.

5. Подписанное пациентом информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Острый коронарный синдром
2. Предшествующее коронарное шунтирование
3. Предшествующий тромбоз/рестеноз стента
4. Значимое поражение брахиоцефальных артерий
5. Сопутствующая патология, лимитирующая ожидаемую продолжительность жизни (не курируемая онкологическая патология)
6. Невозможность наблюдения в отдаленном периоде
7. Участие в другом исследовании
8. Невозможность приема двойной антитромбоцитарной терапии
9. Наличие аневризмы левого желудочка, поражения клапанного аппарата сердца, требующих хирургической коррекции.

Ангиографические критерии исключения:

1. Поражение ствола левой коронарной артерии
2. Наличие окклюзии значимой коронарной артерии
3. Однососудистое поражение
4. Протяженное диффузное кальцинированное поражение

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).

Всем пациентам в обеих группах планировалось выполнить полную реваскуляризацию всех стенозированных коронарных артерий диаметром 2,5 мм

и более со стенозами от 70 до 99%. Пациентам со стенозами 50-70% в коронарных артериях проводилось функциональное тестирование для верификации гемодинамической значимости (стресс-тест или измерение фракционного резерва кровотока). Медикаментозное ведение пациентов в обеих группах соответствовало локальной клинической практике и национальным рекомендациям по ведению пациентов со стабильной ИБС. Всем пациентам была рекомендована двойная антиагрегантная терапия, включающая аспирин и клопидогрел, на 12 месяцев после индексного вмешательства. Нагрузочную дозу клопидогреля (300 мг) назначали пациентам через сутки после MIDCAB в группе Гибрид и за сутки перед стентированием в группе ЧКВ. Хирургический этап гибридной коронарной реваскуляризации выполнялся на фоне приема аспирина. Обе исследуемые группы пациентов были сопоставимы по сопровождаемой медикаментозной терапии.

Выраженность атеросклеротического поражения коронарного русла оценивалась по шкале SYNTAX [37, 38]. Стратификация риска неблагоприятного исхода кардиохирургического вмешательства осуществлялась с помощью шкалы EuroSCORE II [45, 113, 114]. Тромбоз стента анализировали согласно общепринятой классификации Academic Research Consortium [105].

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

Первичные конечные точки:

- Серьезные неблагоприятные кардиоваскулярные события (смерть от любых причин, инфаркт миокарда, 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 повторная реваскуляризация, обусловленные целевым сосудом).

- Резидуальная ишемия более 5% по данным сцинтиграфии миокарда с фармакологической нагрузкой через 12 месяцев после индексного вмешательства.

Через 12 месяцев всем пациентам планировалось выполнить контрольную коронарографию и сцинтиграфию миокарда с фармакологической нагрузкой для выявления резидуальной ишемии.

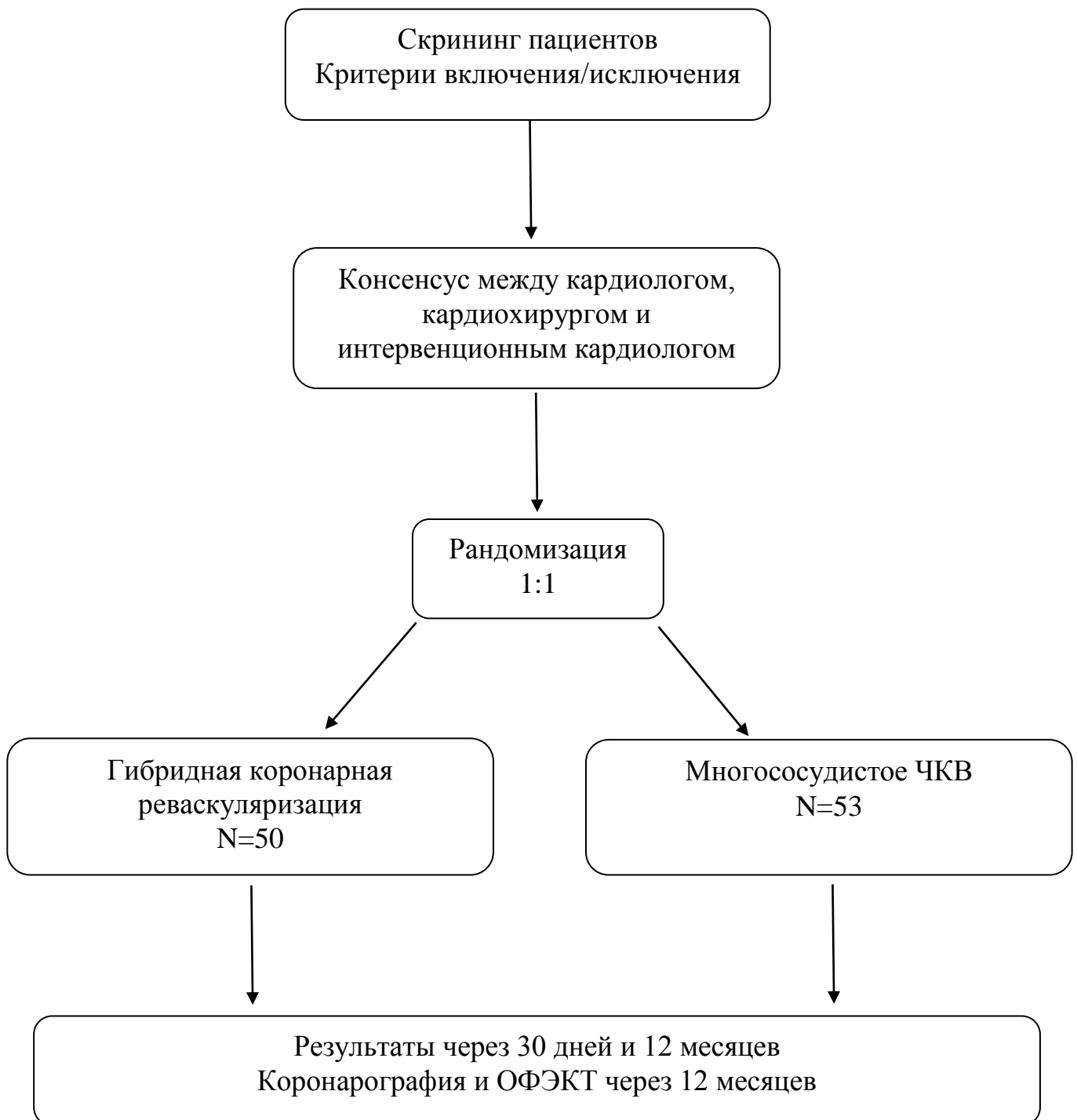


Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2 Общая характеристика исследуемой когорты пациентов

Основные клинико-демографические характеристики исследуемой выборки пациентов представлены в Таблице 3. Средний возраст больных составил $62 \pm 6,9$ лет, исследуемая выборка характеризовалась преобладанием пациентов мужского пола (72,8%). В качестве основного диагноза у исследуемых пациентов преимущественно была стенокардия 2 функционального класса (87,9%). Подавляющее большинство пациентов страдали артериальной гипертонией (99%). Большая часть пациентов имели гиперхолестеринемию (79,6%). Из других факторов кардиоваскулярного риска представлены: ожирение – 22,3% пациентов страдали ожирением; сахарный диабет – 19,4% пациентов имели верифицированный диагноз сахарного диабета 2 типа; курение – чуть менее половины пациентов курили (49,5%). У трети пациентов выявлен мультифокальный атеросклероз (30,1%). Более половины исследуемых пациентов ранее перенесли ИМ (56,3%). Однако, это не привело к выраженному снижению глобальной сократительной функции левого желудочка в исследуемой выборке. Стратификация риска проводилась по шкале EuroScore II, по которой пациенты относились к невысокому хирургическому риску ($1,3 \pm 0,9\%$)

В Таблице 4 представлена ангиографическая характеристика пациентов. Все пациенты имели многососудистое поражение коронарного русла. Средняя тяжесть поражения коронарных артерий по шкале SYNTAX Score соответствовала низкому уровню (14,4, 7-29 баллов).

Средний объем использованного рентгеноконтрастного вещества при выполнении ЧКВ составил $293,6 \pm 132,9$ мл. Характеристики длины и диаметра стентов представлены в Таблице 4.

Таблица 3 – Клинико-демографическая характеристика исследуемой выборки пациентов (n=103)

Характеристика	Показатель	
	Абс.	%
Возраст, лет (M±SD)	62±6,9	
Мужской пол	75	72,8%
Ожирение	23	22,3%
Гиперхолестеринемия	82	79,6%
Фракция выброса левого желудочка, % (M±SD)	59,6±8,2	
Артериальная гипертензия	102	99%
Сахарный диабет	20	19,4%
Мультифокальный атеросклероз	31	30,1%
Постинфарктный кардиосклероз	58	56,3%
Инсульт в анамнезе	7	6,8%
Курение	51	49,5%
ХОБЛ/бронхиальная астма	10	9,7%
Стенокардия:		
1 ФК	8	7,3%
2 ФК	90	87,9%
3 ФК	5	4,8%
Euroscore II (M±SD)	1,3±0,9	

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ФК – функциональный класс.

Таблица 4 – Ангиографическая характеристика исследуемой выборки пациентов (n=103)

Характеристика	Показатель
Тяжесть поражения по шкале SYNTAX, баллы (M±SD)	14,4±4,8
Объем рентгеноконтрастного вещества, мл (M±SD)	293,6±132,9
Двухсосудистое поражение	56,3%
Трехсосудистое поражение и более	43,7%
Среднее количество стентов на пациента (M±SD)	2,2±1,1
Средняя длина стентов, мм (M±SD)	18,06±4,8
Средний диаметр стентов, мм (M±SD)	3,25±1,1

2.3 Методики, использованные в работе

Клинические исследования включали сбор анамнеза и жалоб, определение индекса массы тела, измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений. Лабораторные исследования включали определение гемоглобина, глюкозы, креатинина, КФК, КФК-МВ, сердечного тропонина Т; анализ липидограммы; определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ (СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² расценивалась как почечная дисфункция). Инструментальные методы включали: ЭКГ, ЭХО-КГ, коронароангиография (КАГ), сцинтиграфию миокарда с фармакологической нагрузкой. К лечебным методикам относились ЧКВ и MIDCAB.

Лабораторные методы

Определение гемоглобина крови проводилось стандартным методом образования метгемоглобина с последующей колориметрией и использованием электронного счетчика. Референсные значения гемоглобина у здоровых мужчин 132-164 г/л, у женщин 117-161 г/л.

Определение уровня креатинина проводилось путем колориметрии по Jaffe после абсорбции. Референсные значения креатинина в сыворотке крови 71-115 мкмоль/л. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле СКД-ЕРІ с помощью онлайн-калькулятора <http://www.qxmd.com/calculate-online/nephrology/ckd-epi-egfr>.

Определение гликемии проводилось глюкозооксидазным методом набором реактивов «ГЛЮКАЗА ФС «ДДС»». Референсные значения глюкозы капиллярной крови 3,3-5,5 ммоль/л, венозной крови у здорового человека от 3,5 до 6,1 ммоль/л.

Кардиоспецифические ферменты. Определение общей фракция КФК, МВ-фракция КФК проводилось спектрофотометрическим методом на аппарате Cardiac Reader (Roche). Верхняя граница нормы для КФК является 190 Е/л, для МВ-КФК – 24 Е/л. Количественное определение тропонина Т проведено с помощью иммунохимического экспресс-анализатора Cardiac Reader (Roche Diagnostics, Швейцария).

Липидограмма. Определение уровня общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности в негемолизированной плазме крови проводилось соответственно холестеринэстеразным, колориметрическим и методом осаждения (наборами реактивов «Холестерин ФС «ДДС»», «Триглицериды ФС «ДДС»» и «Холестерин ЛПВП» ЗАО «Диакон ДС»).

Показатели липидограммы у здоровых лиц: ОХС $\leq 5,5$ ммоль/л, ТГ $\leq 1,7$ ммоль/л, ХС-ЛПНП $\leq 3,5$ ммоль/л, ХС-ЛПВП $\geq 1,0$ ммоль/л, ИА $\leq 4,0$.

Инструментальные методы

Методика выполнения электрокардиографии

ЭКГ регистрировалась в 16 отведениях (6 стандартных, 6 грудных, 3 отведения по Небу и одно отведение по Слопаку – S2) с помощью аппарата “Megacart-400” Siemens.

Методика выполнения ультразвукового исследования

Всем пациентам на протяжении госпитального периода было проведено скрининговое ультразвуковое исследование сердца и брахиоцефальных артерий.

С этой целью применялись аппараты «Sonos 2500» (Hewlett Packard, США) и «Acuson 128XP» (Acuson, США). Для эхокардиографии использовались датчики с частотой 2,5-4 МГц. Для дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий использовались датчики с частотой 5-7 МГц. За критерий атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий принимались стенозы $\geq 50\%$. Под мультифокальным атеросклерозом понималось наличие поражений как в коронарном, так и в брахиоцефальном бассейнах.

Методика выполнения коронарографии

Всем пациентам в плановом порядке выполнялась коронароангиография преимущественно трансрадиальным доступом по стандартной методике, которая заключалась в селективном контрастировании левой и правой коронарной артерии с использованием 8-9 проекций [66].

Степень стенозов коронарных артерий вычислялась при помощи центральной станции ангиографической установки. Гемодинамически значимыми стенозами считались поражения со степенью сужения артерии на 70% и более. Стенозы $<50\%$ расценивались как гемодинамически незначимые, тогда как степень поражения 50-69% являлась «пограничной», и требовала верификации ишемии при помощи стресс-теста или измерения фракционного резерва кровотока. Помимо локализации и протяженности поражений, во внимание принимались также наличие боковых ветвей, их диаметр и риск компрессии кровотока при ЧКВ целевого сосуда, выраженность кальциноза коронарных артерий.

Методика выполнения перфузионной сцинтиграфии миокарда с фармакологической нагрузкой

Порядок проведения двухдневного (нагрузка-покой) протокола сцинтиграфии миокарда с $^{99m}\text{Tc-MIBI}$. Фармакологическая нагрузка проводится однократным внутривенным введением аденозина внутривенно 0,14 мг/кг/мин в течение 6 минут. Радиационный фармакологический препарат (РФП) с активностью 400 МБк вводится внутривенно сразу же после окончания введения фармакологического нагрузочного препарата, а сцинтиграфия проводится через

90 минут после введения РФП. Через сутки пациенту внутривенно вводят ^{99m}Tc -MIBI с активностью 400 МБк. Сцинтиграфия в покое проводится через 60 минут после данного введения. Общая активность РФП – 800 МБк. При отсутствии дефекта перфузии при исследовании с фармакологической нагрузкой, сцинтиграфия миокарда в покое не проводится. За диагностический критерий резидуальной ишемии по сцинтиграфии с фармакологической нагрузкой был взят дефект перфузии равный 5%.

Методика использования оценочных шкал

Стратификация тяжести коронарного поражения оценивалась по шкале SYNTAX, выражаемая в баллах. Данная шкала учитывает не только локализацию поражения (стенозы $\geq 50\%$), но и такие важные ангиографические факторы как наличие или отсутствие окклюзии, ее морфология, давность, наличие и характеристики бифуркации, протяженность стеноза, извитость сосуда, кальциноз, тромбоз и диффузный характер поражения. Выделяют следующие градации тяжести поражения коронарных артерий: низкая (≤ 22 баллов), промежуточная (23-32 балла) и тяжелая (≥ 33 баллов) [46, 86, 110].

Стратификация риска кардиохирургического вмешательства у пациентов оценивалась по шкале EuroScore II. Шкала EuroSCORE II — уточнённая логистическая модель EuroSCORE. Её ценность была показана у ряда специальных когорт пациентов перед коронарным шунтированием [113, 114]. Данная шкала учитывает основные демографические и клиничко-анамнестические показатели: пол и возраст; наличие почечной недостаточности, сахарного диабета, хронических заболеваний легких, мультифокального атеросклероза; функциональный класс стенокардии и хронической сердечной недостаточности; глобальную функцию левого желудочка, наличие легочной гипертензии; экстренность вмешательства [45].

Анализ тромбозов стента проводился по классификации Academic Research Consortium [105]. Для подтверждения «определенного» тромбоза стента достаточно выявления хотя бы одного из следующих критериев:

ангиографические признаки тромбоза стента; патологоанатомическое подтверждение тромбоза стента на аутопсии; новые острые симптомы ишемии в покое; новые ишемические изменения на электрокардиограмме; типичное повышение уровня кардиоспецифических маркеров. Критериями «вероятного» тромбоза стента являются: любая необъяснимая смерть в первые 30 дней после стентирования; любой ИМ, связанный с ишемией в бассейне имплантированного стента без ангиографического подтверждения тромбоза стента и в отсутствие любой другой явной причины независимо от времени, прошедшего после процедуры. В зависимости от срока развития тромбоза стента после ЧКВ выделяют: острый тромбоз (до 24 часов); подострый тромбоз (до 30 дней); поздний тромбоз (до 12 месяцев); очень поздний тромбоз (после 12 месяцев) [105].

Методика выполнения ЧКВ

Методика выполнения ЧКВ соответствовала рекомендациям Американской Ассоциации Сердца и Американского Кардиологического Колледжа по коронарной ангиопластике со стентированием [20]. Перед началом ЧКВ все пациенты получали нагрузочную дозу ацетилсалициловой кислоты (300 мг) и клопидогреля (300 мг), если препараты не принимались ранее.

Основными этапами ЧКВ были следующие: установка проводникового катетера в устье целевой коронарной артерии; заведение в дистальные сегменты пораженного сосуда коронарного проводника; при необходимости баллонная предилатация целевого поражения; позиционирование и имплантация коронарного стента; при этом, выбор диаметра коронарного стента основывался на референсном диаметре артерии, тогда как длина стента подбиралась таким образом, чтобы проксимальная и дистальная его кромки выступали за пределы пораженного сегмента сосуда на 2-4 мм.

Медикаментозное сопровождение ЧКВ, помимо назначения нагрузочных доз антиагрегантов заключалось во внутривенном введении нефракционированного гепарина из расчета 70 МЕ на 1 кг массы тела и

достижении активированного времени свертывания >300 сек. После окончания процедуры ЧКВ, в случаях трансрадиального доступа интродьюсер из лучевой артерии извлекался непосредственно на операционном столе с последующим наложением асептической компрессионной повязки или применения специальной компрессионной манжеты. Тогда как при трансфеморальном доступе интродьюсер из общей бедренной артерии удалялся спустя 4-6 часов (после снижения активированного времени свертывания <160 сек) с последующим наложением асептической компрессионной повязки.

Методика выполнения MIDCAB

MIDCAB является малоинвазивной прямой реваскуляризации миокарда. Выполняется небольшой торакотомный хирургический доступ (5 см) в 5 межреберье слева от грудины (миниторакотомия), выделяется внутренняя грудная артерия и накладывается анастомоз с ПНА *in situ* на работающем сердце с применением эпикардального стабилизатора [65]. В нашем исследовании у первых пациентов, перенесших MIDCAB, забор левой внутренней грудной артерии из миниторакотомного доступа осуществлялся стандартным методом. В последующем для забора маммарного кондуита использовалась видеоэндоскопическая поддержка. Медикаментозное сопровождение MIDCAB заключалось во внутривенном введении нефракционированного гепарина из расчета 100 МЕ на 1 кг массы тела с достижением активированного времени свертывания >350 сек. Хирургический этап выполнялся на фоне монотерапии аспирином (75 мг) если пациент принимал его в догоспитальном периоде. Нагрузочная доза ацетилсалициловой кислоты (300 мг) и клопидогреля (300 мг) назначалась накануне проведения эндоваскулярного этапа.

Методика оценки тридцатидневных и годовых результатов ЧКВ

Тридцатидневные и годовые результаты в исследовании оценивались на основании возникновения неблагоприятных кардиоваскулярных событий и частоты повторной реваскуляризации целевой и нецелевой коронарной артерии.

Оценка тридцатидневных результатов проводилась с помощью сбора клинических данных по телефону. Годовые результаты оценивались во время визита пациента в клинику с целью выполнения контрольной коронарографии и сцинтиграфии миокарда с фармакологической нагрузкой.

Оценка неблагоприятных кардиоваскулярных событий включала регистрацию летальных случаев, нефатальных ИМ, инсультов, повторную реваскуляризацию целевого (TVR) и нецелевого сосудов (non-TVR). Частота TVR оценивалась на основании подсчета эпизодов повторных ЧКВ или КШ. Частота non-TVR оценивалась на основании подсчета эпизодов повторных ЧКВ и КШ, при которых вмешательству подвергались нецелевые коронарные сосуды. Учитывался только один эпизод повторной реваскуляризации.

Методика статистического анализа

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 (Рисунок 2). Общий объем выборки целесообразно увеличить до 100 пациентов.

В описательной статистике использовалось среднее значение со стандартным отклонением. Для сравнения количественных признаков в группах использовались критерии Манна - Уитни или Стьюдента в зависимости от нормальности распределения. Для анализа качественных признаков использовался 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.).

Independent Sample t-Test: Sample Size Calculation
Two Means, t-Test, Ind. Samples ($H_0: \mu_1 = \mu_2$)
N vs. Power (Alpha = 0,05, Es = 0,666667)

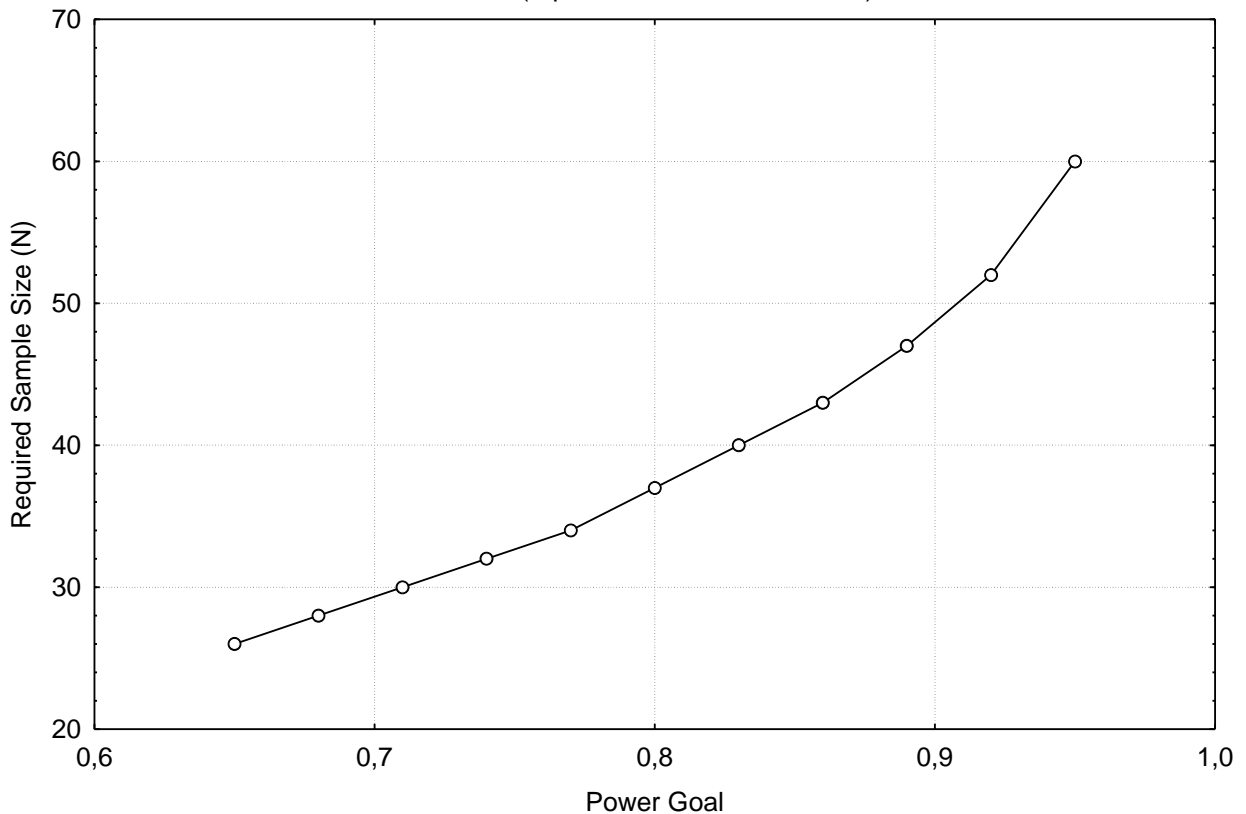


Рисунок 2 – Зависимость объема выборки от мощности исследования

Для определения факторов, ассоциированных с неблагоприятным исходом, был использован регрессионный анализ в виде бинарной логистической регрессии. Использовался модуль «логистическая регрессия», метод «пошагового включения». Также был выполнен анализ интегрального показателя, отражающего риск неблагоприятного исхода при гибридной коронарной реваскуляризации. Интегральный показатель суммировал все факторы риска и измерялся по количественной шкале. Построение интегрального показателя проводилось по следующему алгоритму. Для каждого фактора риска была оценена относительная вероятность наступления неблагоприятного исхода. Каждый пациент был представлен точкой в k -мерном пространстве, где k – число факторов риска. Вводился эталонный пациент, имеющий по всем факторам риска нулевую вероятность неблагоприятного исхода. Тогда интегральный показатель

отражал расстояние до эталонного пациента. Данные обрабатывались с помощью программы SPSS.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 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 5 показаны основные клиничко-демографические характеристики пациентов двух групп в зависимости от реализованной стратегии реваскуляризации. Средний возраст пациентов в обеих группах достоверно не различался (Гибрид $62 \pm 6,7$, ЧКВ $62 \pm 7,2$, $p=0,5$). В половой структуре в исследуемых группах преобладали мужчины (Гибрид 76%, ЧКВ 70%, $p=0,5$). Незначимо больше в группе ЧКВ было пациентов, страдающих ожирением, по сравнению с группой Гибрид (ЧКВ 28%, Гибрид 16%, $p=0,073$). Подавляющее большинство больных в обеих группах имели артериальную гипертензию (Гибрид 98%, ЧКВ 100%, $p=0,15$). 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 (Гибрид $61 \pm 6\%$, ЧКВ $58 \pm 10\%$, $p=0,07$). 30% пациентов в каждой группе имели мультифокальный атеросклероз ($p=0,5$). Почечной дисфункции по данным СКФ у пациентов в исследуемых группах не выявлено. По шкале EuroScore II

пациенты в двух группах также не различались (Гибрид $1,2 \pm 0,8\%$, ЧКВ $1,4 \pm 1,1$, $p=0,15$).

Таблица 5 – 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 мужской, % (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
Постинфарктный кардиосклероз, % (n)	54% (27)	58,5% (31)	0,32
Инсульт в анамнезе, % (n)	8% (4)	5,7% (3)	0,32
ХОБЛ/бронхиальная астма, % (n)	8% (4)	11% (6)	0,3
Мультифокальный атеросклероз, % (n)	30% (15)	30% (16)	0,5
СКФ, мл/мин (M±SD)	87,7±13,5	88,8±22	0,38
Фракция выброса левого желудочка, % (M±SD)	61±6	58±10	0,07
EuroScore II (M±SD)	1,2±0,8	1,4±1,1	0,15

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Ангиографическая характеристика групп исследования показана в Таблице 6. Все пациенты исследуемых групп имели множественное стенозирование коронарных артерий с сопоставимой тяжестью поражения по шкале SYNTAX Score (Гибрид $14,3 \pm 5$, ЧКВ $14,4 \pm 5,5$, $p=0,46$). Двухсосудистое поражение коронарного русла имели половина пациентов в каждой группе (Гибрид 50%,

ЧКВ 56,6%, $p=0,25$), остальные пациенты имели трехсосудистое поражение коронарных артерий.

Таблица 6 – 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

Всем исследуемым пациентам назначалась медикаментозная терапия согласно локальной клинической практике и национальным рекомендациям по ведению пациентов с хронической ИБС. По медикаментозному сопровождению в госпитальный период группы не различались. Все пациенты получали основные группы препаратов: двойную антиагрегантную терапию, включающую аспирин и клопидогрел; бета-адреноблокаторы; ингибиторы АПФ или сартаны; и статины. В группе Гибрид достоверно чаще назначались диуретики с целью профилактики и лечения левостороннего гидроторакса (Рисунок 3).

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

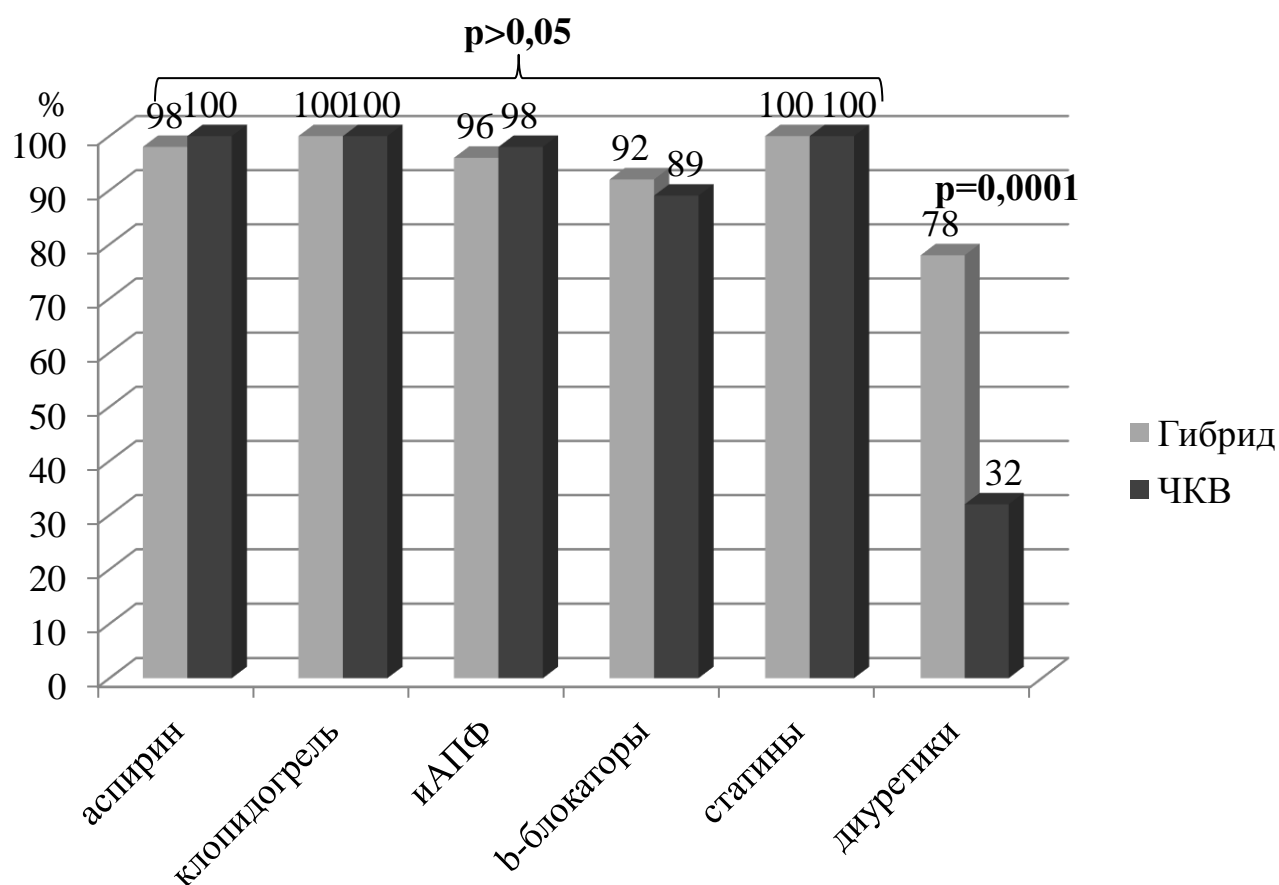


Рисунок 3 – Медикаментозное сопровождение в госпитальный период

3.2 Тридцатидневные результаты гибридной коронарной реваскуляризации и многососудистого стентирования в исследуемых группах

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 кондукта 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 [105], против одного пациент (1,9%) в группе ЧКВ с кровотечением 2 типа по BARC ($p=0,45$).

Таблица 7 и Рисунок 4 демонстрируют тридцатидневные результаты исследуемых стратегий реваскуляризации.

Таблица 7 – 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
Инфаркт миокарда, % (n)	0	3,8% (2)	0,29
Повторная реваскуляризация, % (n)	0	1,9% (1)	0,48
Инсульт, % (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

Примечание: МАССЕ – крупные неблагоприятные кардиоваскулярные события (смерть, инфаркт миокарда, инсульт и повторная реваскуляризация)

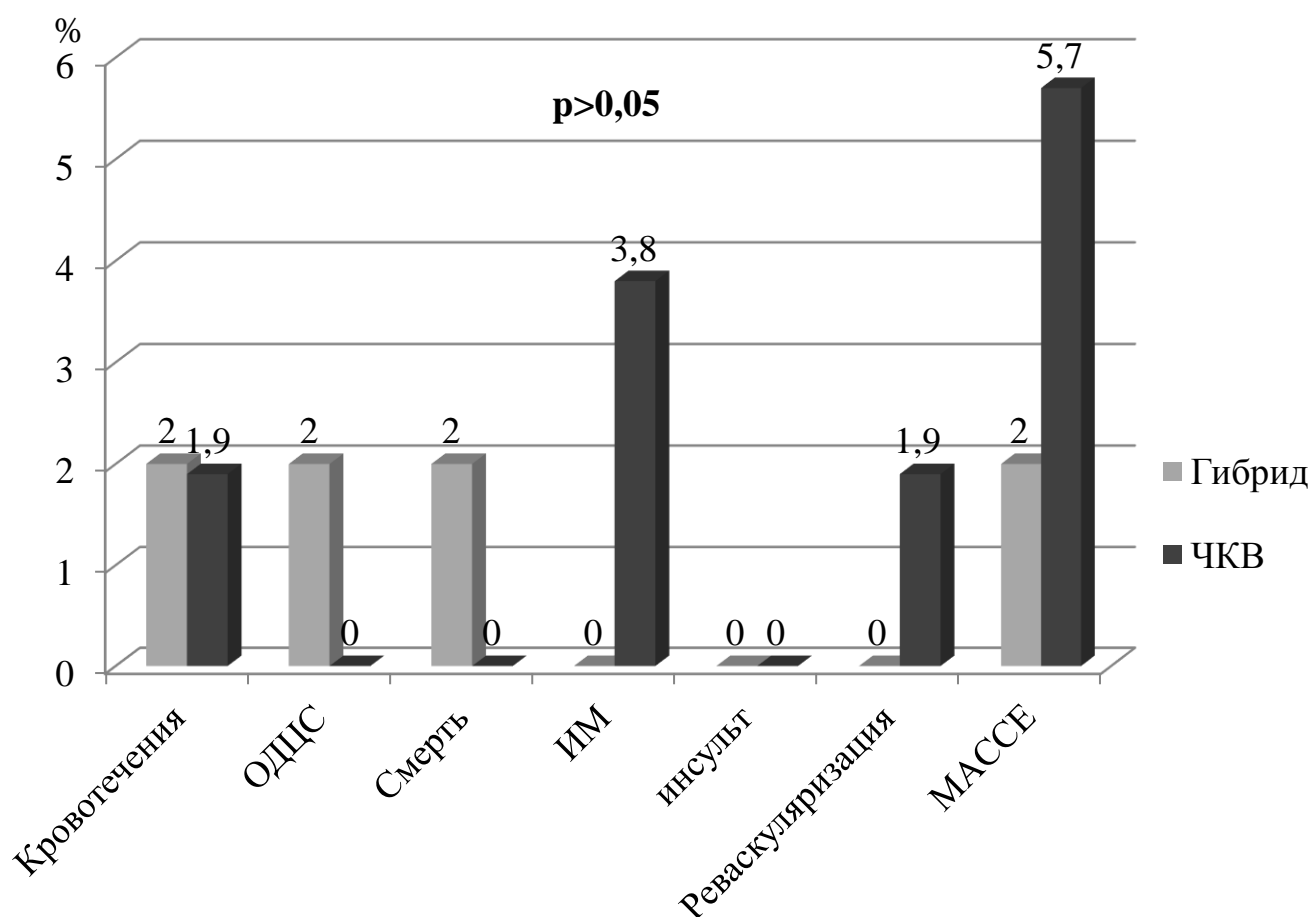


Рисунок 4 – Тридцатидневные результаты реваскуляризации в исследуемых группах больных

Таким образом, за тридцатидневный период наблюдения статистически достоверных различий между группами по изучаемым конечным точкам не получено.

3.3 Годовые результаты гибридной коронарной реваскуляризации и многососудистого стентирования в исследуемых группах

В данном разделе будет представлено сопоставление годовых результатов двух исследуемых стратегий реваскуляризации миокарда. 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.

По данным сцинтиграфии резидуальная ишемия была выявлена в группе Гибрид у 4 пациентов (8%), в группе ЧКВ у 6 больных (11,3%), $p=0,64$. По среднему дефекту перфузии группы также не различались (Гибрид $6,0 \pm 3,7\%$, ЧКВ $8,4 \pm 5,3$, $p=0,23$).

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%, $p=0,33$).

Таблица 8 и Рисунок 5 демонстрируют годовые результаты лечения исследуемых групп пациентов.

Выживаемость на протяжении 1 года наблюдения в группе Гибрид составила 94%, в группе ЧКВ – 96,2% ($p=0,33$). Свобода от неблагоприятных кардиоваскулярных событий через 1 год после индексного вмешательства в группах не различалась: Гибрид 80%, ЧКВ 73,6% ($p=0,22$) (Рисунок 6). 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, инфаркт миокарда, инсульт и повторную реваскуляризацию, по группам также достоверно не различалась (Гибрид 20%, ЧКВ 26,4%, $p=0,20$).

Таблица 8 – 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
Инфаркт миокарда, % (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/non-TVР, % (n)	6% (3)	15,1% (8)	0,13
Инсульт, % (n)	2% (1)	0	0,30
Отрицательная динамика для целевого сосуда, % (n)	8% (4)	9,4% (5)	0,33
Средняя резидуальная ишемия по сцинтиграфии миокарда, % (M±SD)	6,0±3,7	8,4±5,3	0,23
Пациенты с резидуальной ишемией >5%, % (n)	8% (4)	11,3% (6)	0,64

Примечание: МАССЕ – крупные неблагоприятные кардиоваскулярные события (смерть, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения и повторная реваскуляризация); TLR – повторная реваскуляризация целевого поражения; TVR – повторная реваскуляризация целевого сосуда.

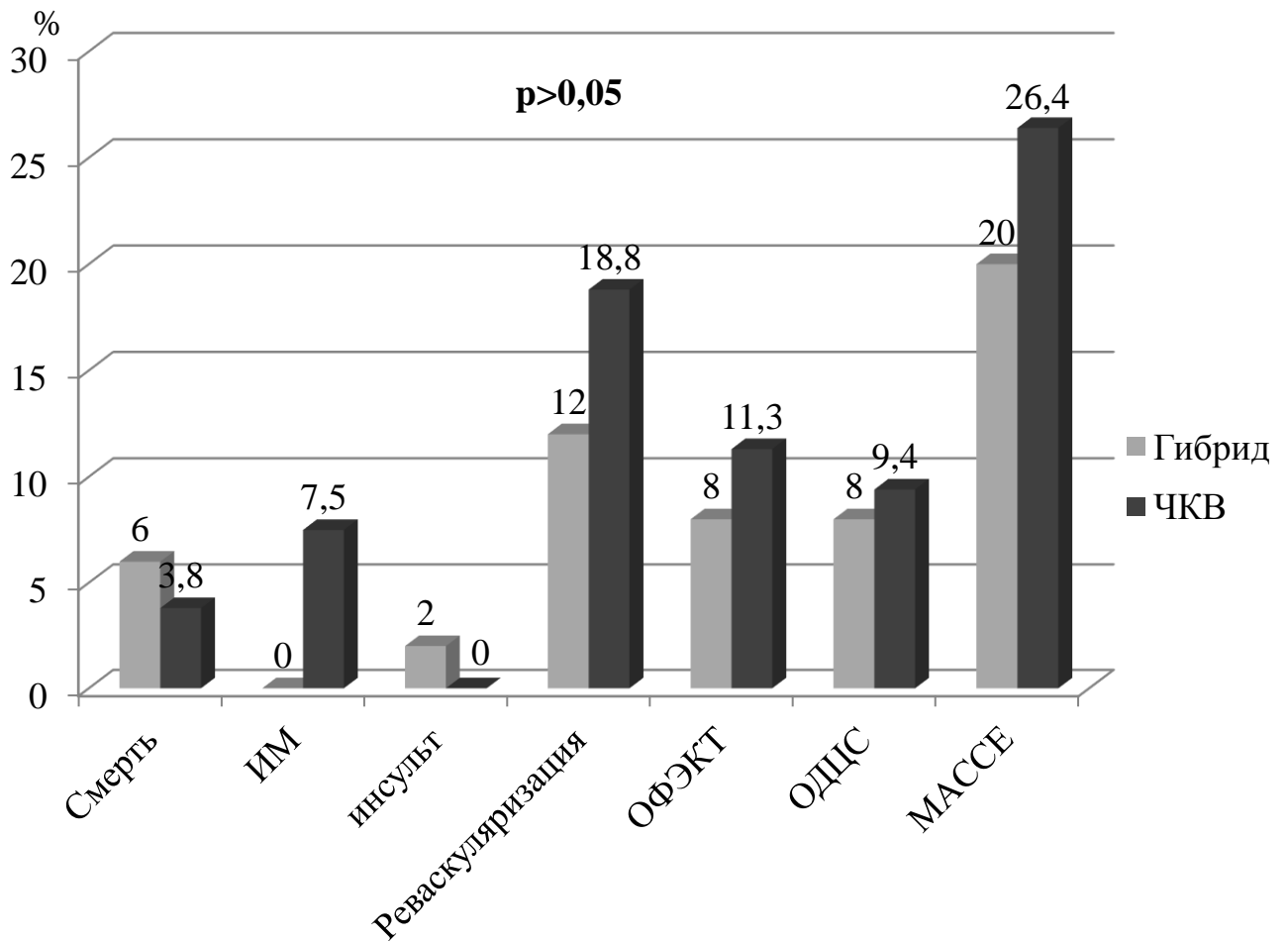


Рисунок 5 – Годовые результаты реваскуляризации в исследуемых группах больных

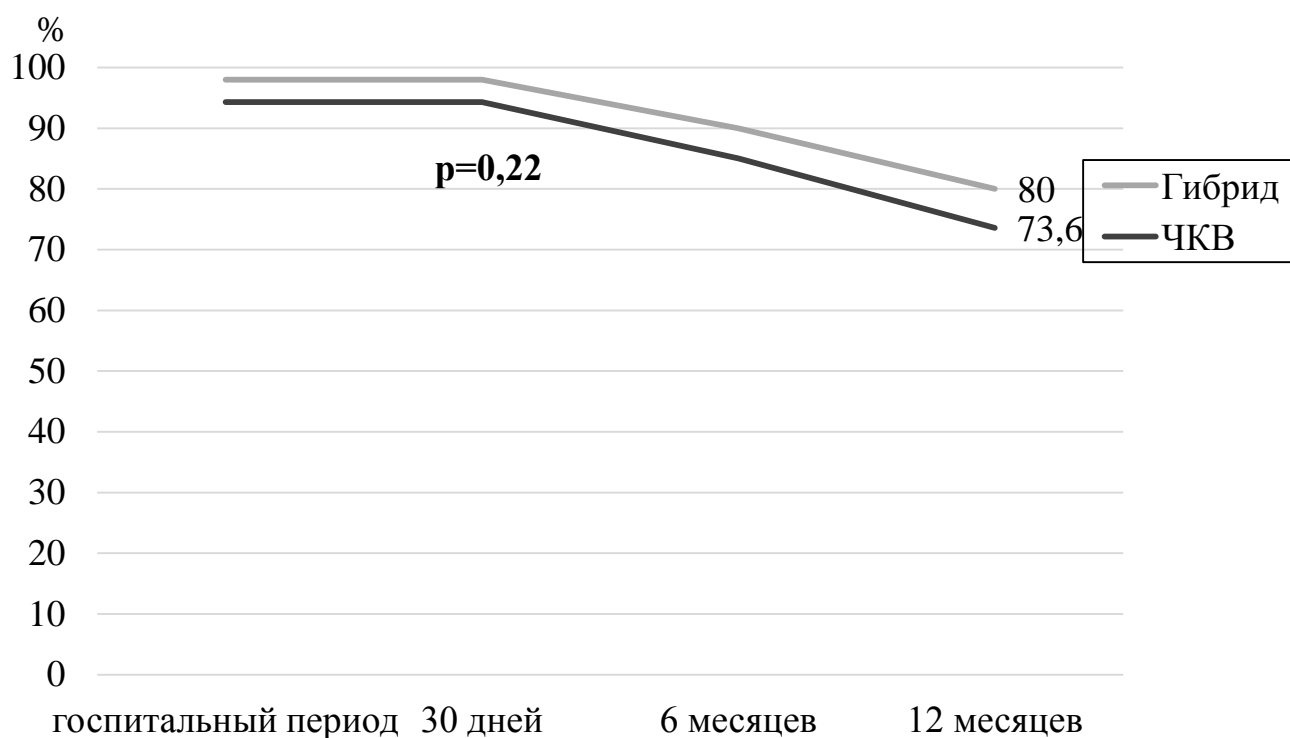


Рисунок 6 – Свобода от неблагоприятных кардиоваскулярных событий через 1 год после индексного вмешательства

3.4 Комплексная оценка факторов риска неблагоприятного исхода после гибридной коронарной реваскуляризации

Для выявления факторов риска неблагоприятного исхода после применения гибридной коронарной реваскуляризации и последующей разработки модели для дифференцированного подхода реваскуляризации был выполнен специальный статистический анализ. Были выделены основные дооперационные показатели, выявляемые при сборе анамнеза. В качестве объективных количественных показателей учитывались ФВ ЛЖ 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 кардиоваскулярных событий в течение 1 года наблюдения: смерть, ИМ, инсульт, незапланированная повторная реваскуляризация миокарда.

Для построения модели, оценивающей риск развития неблагоприятного исхода, на первоначальном этапе использовался регрессионный анализ в виде бинарной логистической регрессии. Была введена переменная Y , отражающая исход вмешательства. Зависимая переменная Y принимала два значения: 0 – благоприятный исход на протяжении 12 месяцев наблюдения, 1 – неблагоприятный исход на протяжении 12 месяцев наблюдения. 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.

Использовался пошаговый метод: пошаговое включение, оставляющий в модели только наиболее значимые факторы. Проведенный регрессионный анализ не дал положительных результатов: ни один из исследуемых факторов не был включен в модель. Поэтому на следующем этапе было решено, используя процедуру рискометрии, рассчитать значение интегральных показателей, характеризующих комплексную оценку факторов риска. Построение интегрального показателя является актуальным, так как при малых объемах выборки, включение в модель большего количества факторов является некорректным, так как будет снижать мощность модели. Однако использование вместо группы факторов одного интегрального показателя, позволит снизить признаковое пространство с минимальной потерей информации.

Процедура рискометрии 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 9.

Таблица 9 – 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
инсульт	нет	0,2174	0,0473
	есть	0,25	0,0625
сахарный диабет	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

Примечание: ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

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 1:

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

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 10.

Таблица 10 – 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

Согласно данным в таблице 8 интегральный показатель, характеризующий комплексную оценку факторов риска, оказывает значимое влияние ($p=0,014$) на вероятность развития неблагоприятного исхода. Рассчитать эту вероятность можно по Формуле 2:

$$P(Y = 1 / X1) = \frac{1}{1 + e^{-(-12,724 + 48,843 \cdot X1)}} \quad (2)$$

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 7 представлен график ROC-кривой, а в Таблице 11 результаты оценки площади под ROC-кривой.

Таблица 11 – 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

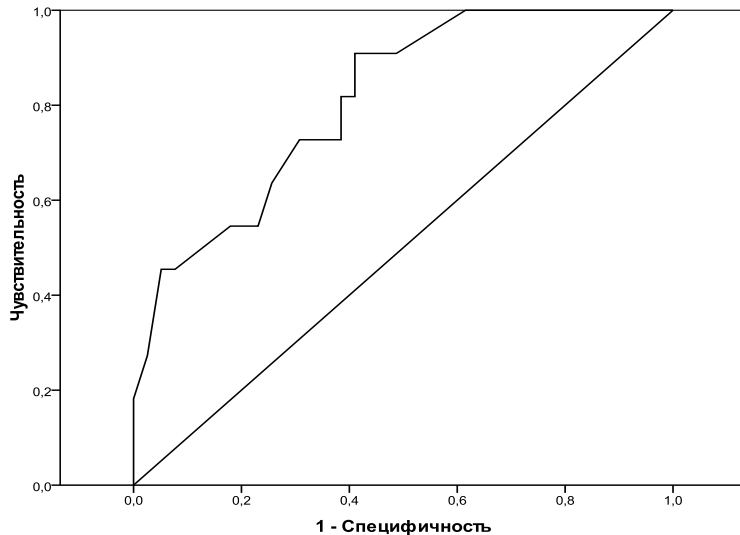


Рисунок 7 – График ROC-кривой построенной для модели прогноза неблагоприятного исхода после гибридной коронарной реваскуляризации

Площадь под ROC-кривой больше 0,8, поэтому качество модели можно оценить, как очень хорошее. В Таблице 12 представлены показатели чувствительности и специфичности для различных порогов классификации.

Изменяя порог классификации на 0,27, чувствительность модели составит 0,727, а специфичность 0,692. В Таблице 13 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.

Таблица 12 – ROC-анализ: 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

Таблица 13 – 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%

Пример

Пациент А., женщина 51 года, не курит. С диагнозом ИБС, стенокардия ФК III, ХСН ФК 2, ОНМК в анамнезе; гипертоническая болезнь III риск 4; Бронхиальная астма. По данным ЭХО-КГ ФВ ЛЖ 69%. СКФ 100 мл/мин. В Таблице 14 представлена информация о значениях и прогностических

коэффициентах факторов риска для пациента А. при проведении гибридной коронарной реваскуляризации.

Таблица 14 – Значения и прогностические коэффициенты для пациента А при проведении гибридной коронарной реваскуляризации

Фактор риска	Уровень (класс) фактора	Прогностический коэффициент p_{ij}^2
пол	ж	0,0278
курение	нет	0,0278
ПИКС	нет	0,0055
ОНМК	есть	0,0625
СД	нет	0,0418
СКФ	более 60	0,0416
БА	есть	0,0625
ФВЛЖ	более 60	0,04
Комплексная оценка факторов риска-Risk(X1)=0,1967		
Вероятность риска развития годовых осложнений =0,042		
Прогноз благоприятный		
Низкий риск развития годовых осложнений		

Примечание: ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

$$Risk = \sqrt{\frac{1}{8}(0,0278 + 0,0278 + 0,0055 + 0,0625 + 0,0418 + 0,0416 + 0,0625 + 0,04)} \approx \sqrt{0,0387} \approx 0,1967$$

Рассчитаем вероятность развития неблагоприятного исхода:

$$P(Y = 1 / X1 = 0,1967) = \frac{1}{1 + e^{-(-12,724 + 48,843 \cdot 0,1967)}} \approx \frac{1}{1 + e^{-(-3,116)}} \approx 0,0424.$$

Так как вероятность меньше 0,27, то для данного пациента прогноз благоприятный. Так как значение вероятности попадает в интервал [0;0,06], то риск развития неблагоприятного исхода низкий. Следовательно, данной

пациентке возможно выполнение гибридной коронарной реваскуляризации с низким риском неблагоприятного исхода.

Таким образом, комплексная оценка клинико-демографических показателей позволила определить наиболее значимые факторы риска и разработать прогностическую модель. Используя данную модель можно, определить риск неблагоприятного исхода на протяжении одного года после гибридной коронарной реваскуляризации.

3.5 Клинический пример

Пациент Г., мужчина 55 лет поступил в клинику с диагнозом ИБС, стенокардия ФК 2, ПИКС, ХСН 1 ФК 2. У пациента имелись следующие факторы кардиоваскулярного риска: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа. По данным ЭХО-КГ ФВ ЛЖ составила 55%. Риск по EuroScoreII составил 0,79%.

По данным коронарографии у пациента были выявлены значимые стенозы проксимальных сегментов ПНА и ПКА (Рисунок 8). Тяжесть поражения коронарных артерий по шкале SYNTAX составила 9 баллов.

Пациент после подписания информированного согласия был включен в исследование и рандомизирован в группу Гибрид. Пациенту была выполнена гибридная коронарная реваскуляризация: MIDCAB ПНА с последующим (через 1 сутки) ЧКВ ПКА. Послеоперационный период протекал без осложнений, заживление послеоперационного шва первичным натяжением. На 10 сутки после операции пациент переведен в санаторий для реабилитации.

Через 1 год пациент госпитализирован в клинику для проведения коронарошунтографии и сцинтиграфии миокарда с фармакологической нагрузкой. Возвращения клиники стенокардии у пациента нет. По данным коронарошунтографии маммарокоронарный анастомоз функционирует, стент в ПКА без рестеноза (Рисунок 9). По данным сцинтиграфии миокарда с

фармакологической нагрузкой дефектов перфузии не выявлено. На рисунке 10 представлен послеоперационный рубец после MIDCAB.

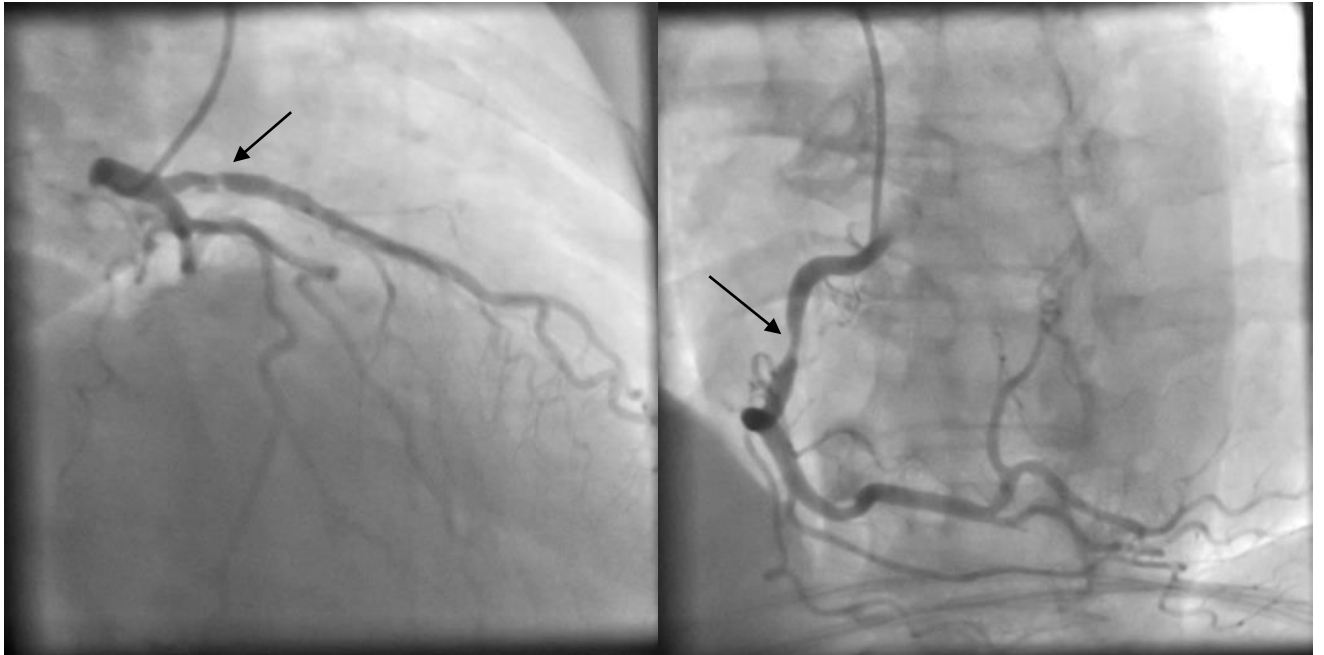


Рисунок 8 – Исходная коронарография, стенозы ПНА и ПКА указаны стрелками

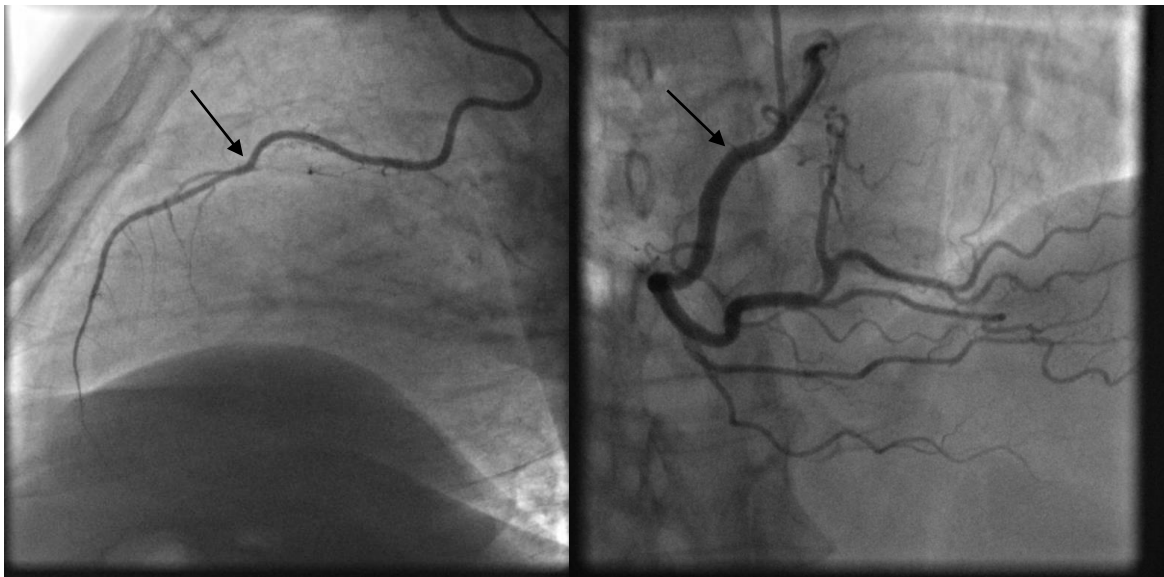


Рисунок 9 – Коронарошунтография после гибридной коронарной реваскуляризации (маммарокоронарный анастомоз и стент в ПКА указаны стрелками)



Рисунок 10 – Послеоперационный рубец после MIDCAB

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

По нашему мнению, миниинвазивная техника прямой реваскуляризации ПНА (MIDCAB) представляется оптимальной альтернативой стандартному МКШ (OPCAB) у выборочной когорты пациентов. Методика MIDCAB была хорошо изучена в множестве когортных исследований и продемонстрировала отличные результаты [27, 41, 49, 95]. Потенциалы маммарокоронарного анастомоза с ПНА при MIDCAB и OPCAB сопоставимы независимо от хирургического доступа (боковая торакотомия и срединная стернотомия) [75]. Робото- и эндоскопическая техники совершенно новые и перспективные подходы миниинвазивной реваскуляризации миокарда, также демонстрирующие удовлетворительные результаты. К сожалению, эти методы являются дорогостоящими и технически очень сложными, чтобы получить широкое распространение [67, 109]. Но, несмотря на выбранную технику вмешательства доказанным фактом является то, что маммарокоронарный анастомоз с ПНА является независимым предиктором выживаемости и отсутствия необходимости в повторной реваскуляризации в отдаленном периоде [19, 21, 111]. ЧКВ технологии в свою очередь продолжают развиваться и со временем показывают все меньшую частоту рестенозов [53, 70, 117]. Логичным этапом в развитии коронарной реваскуляризации является появление гибридной методики, объединяющей преимущества всех методов.

Несмотря на результаты проведенных ранее исследований место гибридной коронарной реваскуляризации у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий до конца не определено. Причинами этого является ряд нерешенных вопросов, а именно: несогласованность кардиохирургов и интервенционных кардиологов в определении показаний к гибридной реваскуляризации миокарда; сложности логистики пациента при отсутствии гибридной операционной; какое вмешательство выполнять первым хирургическое или эндоваскулярное, антиагрегантное сопровождение пациентов в обоих случаях; оптимальные сроки между этапами; технические аспекты проведения

хирургического вмешательства (какой доступ выбрать, необходимость использования торакоскопической или робототехники). На некоторые из перечисленных вопросы мы постарались найти ответы в нашем исследовании.

Нами представлены годовые результаты одноцентрового проспективного рандомизированного исследования, анализирующего результаты двух стратегий реваскуляризации: гибридной и эндоваскулярной. В исследование включались преимущественно пациенты невысокого риска по шкалам Euroscore II (<1,5%) и SYNTAX (средний показатель 14 баллов). Согласно европейским рекомендациям по реваскуляризации миокарда у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий с SYNTAX <22 КШ и ЧКВ имеют одинаковый класс показаний I (первый) [21]. Сопоставимость результатов гибридной коронарной реваскуляризации и многососудистого ЧКВ у выборочных пациентов с SYNTAX <22 подтверждает безопасность и эффективность гибридного вмешательства у данной когорты больных.

Выполнение в качестве первого этапа MIDCAB с последующим эндоваскулярным вмешательством, на наш взгляд, является оптимальным подходом гибридной коронарной реваскуляризации, который не ассоциируется с повышенным риском развития неблагоприятных исходов. Такая последовательность позволяет выполнить ангиографический контроль маммарокоронарного шунта при проведении эндоваскулярного этапа, а также назначить нагрузочную дозу антиагрегантов после выполнения хирургического этапа. В нашем исследовании пациенты получали нагрузочную дозу клопидогреля (300 мг) накануне выполнения эндоваскулярного вмешательства. Благодаря выбранной схеме антиагрегантной терапии группа Гибрид не отличалась более высокой частотой кровотечений, по сравнению с группой ЧКВ (2,0% и 1,9% соответственно). В отношении геморрагических осложнений, доступны данные, что гибридная реваскуляризация не сопровождается повышенным риском кровотечения. А некоторые исследования даже демонстрируют более низкий риск кровотечений, по сравнению со стандартным КШ [103].

Эндоваскулярный этап, преимущественно, выполнялся на следующий день после хирургического. Таким образом, у нас было время отследить ранний послеоперационный период, удостовериться в отсутствии осложнений в первые сутки и убедиться в состоятельности гемостаза без двойной антиагрегантной терапии. При возникновении признаков неполного хирургического гемостаза после MIDCAB (избыточное поступление отделяемого по дренажам), других ранних послеоперационных осложнений (гиповентиляция, нестабильность гемодинамики) выполнение эндоваскулярного этапа откладывалось до трех суток.

Высокий процент конверсий (10%) на срединную стернотомию связан с техническими аспектами выполнения MIDCAB. Основной причиной конверсий были сложности при выделении маммарного кондуита из миниторакотомного доступа, а именно плохая его визуализация. Однако внедрение торакоскопической техники позволило нивелировать данную проблему. Частота конверсий при проведении гибридной коронарной реваскуляризации по данным M. Gasior с соавторами составляет 6,1% [52]. Другими причинами конверсий по данным литературы могут быть: невозможность односторонней вентиляции легкого у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких; плохая визуализация ПНА по причине ее внутримышечного расположения, либо выраженного прекардиального ожирения [24, 29, 32, 52, 67].

Потенциал годовой проходимости маммарокоронарного анастомоза с ПНА после гибридной коронарной реваскуляризации в нашем исследовании составил 94%, что соответствует литературным данным (см. таблицу 2). Проходимость стентов с лекарственным покрытием второго поколения, имплантированных в ПНА, через год после вмешательства составила 96,3%. Частота повторной реваскуляризации ПНА (TVR) на протяжении одного года после гибридного и эндоваскулярного вмешательств в нашем исследовании достоверно не различалась (Гибрид 6%, ЧКВ 3,7%, $p=0,29$). Таким образом, стенты с лекарственным покрытием второго поколения в ПНА позиции показывают на годовом этапе наблюдения сопоставимые с маммарным кондуитом результаты. По данным последнего метаанализа исследований, сравнивающих MIDCAB и

ЧКВ ПНА, риск TVR на протяжении одного года наблюдения выше после ЧКВ по сравнению с MIDCAB (ЧКВ 17,6 %, MIDCAB 4,4 %; $P < 0,00001$) [76].

Выживаемость через 1 год после гибридной коронарной реваскуляризации в нашем исследовании составила 94%, что немногим меньше в сравнении с литературными данными (см. таблицу 2). Свобода от неблагоприятных кардиоваскулярных событий на протяжении 1 года наблюдения составила 80%, что соответствует данным литературы, согласно которой свобода от МАССЕ составляет от 80 до 90% [52, 82]. В структуре неблагоприятных событий в нашем исследовании преобладает повторная реваскуляризация миокарда.

В исследуемой выборке пациентов в течение года после вмешательства в 15% случаев выполнена незапланированная повторная реваскуляризация миокарда. Повторная реваскуляризация, связанная с рестенозом стента/шунта, была выполнена в общей выборке в 25% случаев от всех повторных вмешательств. Высокий процент повторных вмешательств в обеих группах связан преимущественно с формированием новых стенозов в нецелевых сосудах/сегментах. Всем пациентам назначалась эквивалентная терапия согласно локальной клинической практике. Вероятно, прогрессирование коронарного атеросклероза обусловлено низкой комплаентностью пациентов. Был выполнен субанализ целевых показателей АД, общего холестерина, гликированного гемоглобина (при сахарном диабете) у пациентов на годовом этапе наблюдения. Было выявлено, что целевых показателей удалось достигнуть лишь 38% пациентов, что косвенно отражает низкую комплаентность пациентов.

Дополнительной конечной точкой проведенного исследования была резидуальная ишемия миокарда по данным сцинтиграфии миокарда с фармакологической нагрузкой через год после вмешательства. Резидуальный дефект перфузии свыше 5% был выявлен в группе Гибрид у 4 пациентов (8%), в группе ЧКВ у 6 больных (11,3%). При этом связь наличия дефекта перфузии с морфологическими изменениями коронарного русла выявлена только у двух пациентов в группе Гибрид и у 4 больных в группе ЧКВ. Это подтверждает ограничения коронарографии при выявлении функциональных нарушений

коронарного кровотока. Показатели дефекта перфузии по сцинтиграфии миокарда с фармакологической нагрузкой в группах достоверно не различались.

Также в выполненном исследовании анализировалась отрицательная клиничко-анатомическая динамика для целевого сосуда. В группе Гибрид в данный показатель вошли 4 повторные реваскуляризации ПНА, связанные с дисфункцией маммарного кондуита. В группе ЧКВ вошли: один рестеноз стента, потребовавший повторного стентирования; у двух пациентов произошел инфаркт миокарда в целевом сосуде, еще у двух больных выполнена повторная реваскуляризация целевого сосуда (TVR). Данный показатель был введен как дополнительная комбинированная конечная точка, однако достоверных различий по этому показателю в группах получено не было.

Одним из результатов данного исследования стала прогностическая модель, оценивающая риск неблагоприятного исхода после гибридной коронарной реваскуляризации на протяжении 1 года после вмешательства. К факторам, ассоциированным с неблагоприятным прогнозом, относятся: женский пол, курение, инфаркт миокарда и инсульт в анамнезе; наличие сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких или бронхиальной астмы; снижение глобальной сократительной функции левого желудочка и скорости клубочковой фильтрации. Чувствительность нашей прогностической модели составила 0,727, а специфичность 0,692. Площадь под ROC кривой равна 0,810 (ДИ 95%), что немногим меньше по сравнению с прогностической моделью Euroscore II (площадь под ROC кривой 0,852 ДИ 95% [114]). Euroscore II позволяет определить госпитальный риск неблагоприятного исхода после кардиохирургического вмешательства, тогда как наша прогностическая модель оценивает годовой риск после гибридной коронарной реваскуляризации. Использование разработанной модели рискметрии позволит нам дифференцировать в каком случае гибридная коронарная реваскуляризация является оптимальной стратегией (при низком риске) или нецелесообразна (при высоком риске неблагоприятных исходов). Валидность нашей прогностической модели требует подтверждения, что планируется выполнить в будущем.

Таким образом, гибридная стратегия реваскуляризации демонстрирует хорошие результаты в лечении выборочной когорты пациентов с многососудистым поражением коронарного русла, сопоставимые с многососудистым ЧКВ. В большинстве случаев пациентам была выполнена полная успешная реваскуляризация миокарда с относительно низкой частотой развития крупных неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гибридная коронарная реваскуляризация явилась следствием развития мининвазивной коронарной хирургии и ЧКВ. В обозримом будущем все больше кардиохирургов освоит технику мининвазивной реваскуляризации миокарда, что даст предпосылки для распространения гибридной коронарной реваскуляризации. Современные рекомендации пока не полностью определили место гибридной коронарной реваскуляризации в лечении ИБС. На сегодняшний день отсутствуют крупные многоцентровые рандомизированные исследования сравнивающие гибридную коронарную реваскуляризацию со стандартными КШ и ЧКВ.

Несмотря на неопределенность места гибридной коронарной реваскуляризации в лечении пациентов с многососудистым поражением коронарного русла, в нашем исследовании эта методика в большинстве случаев была выполнена успешно и не ассоциировалась с возрастанием риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий по сравнению с многососудистым ЧКВ. Гибридная стратегия реваскуляризации по годовым результатам сопоставима с многососудистым ЧКВ в лечении выборочной когорты пациентов. Достоверных различий между группами по частоте развития конечных точек, в том числе комбинированной, не получено. С учетом полученных результатов становится очевидным, что гибридная коронарная реваскуляризация является эффективной и безопасной опцией лечения хронической ИБС при многососудистом поражении коронарных артерий. По всей видимости, отсутствие четких показаний для гибридных вмешательств обуславливает ограниченную доступность этой методики в условиях реальной клинической практики.

Гибридная коронарная реваскуляризация не станет доминирующей в лечении пациентов с ИБС, однако, она может быть успешно реализована у выборочной когорты пациентов с SYNTAX <22, имея удовлетворительные результаты на протяжении 1 года наблюдения. Эта стратегия должна применяться после дифференцированного отбора с учетом всех клинических и

ангиографических факторов. Поскольку гибридная коронарная реваскуляризация является по своей природе мультидисциплинарным подходом, ключом к ее успеху является тесное взаимодействие кардиохирургов и интервенционных кардиологов. Только командный подход в определении тактики реваскуляризации у пациента с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла позволит добиться оптимальных результатов лечения.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основным ограничением исследования является небольшая выборка исследуемых пациентов (103 пациента). Причиной этого являются большое количество критериев включения и исключения, а также необходимость консенсуса между кардиохирургом и интервенционным кардиологом о возможности выполнения обеих стратегий реваскуляризации. Кроме того, исследование было одноцентровым.

Несмотря на то, что в исследование включались пациенты с многососудистым поражением коронарных артерий, средний уровень SYNTAX составил всего 14 баллов. Это обусловлено тем, что из исследования исключались пациенты со стенозированием ствола левой коронарной артерии, хроническими окклюзиями и кальцинированным диффузным поражением коронарных артерий.

Срок наблюдения за пациентами составил 1 год. Для оценки потенциала маммарокоронарного шунта этого недостаточно. Более продолжительное наблюдение позволит оценить весь потенциал гибридной коронарной реваскуляризации благодаря длительности функционирования маммарокоронарного анастомоза с передней межжелудочковой артерией.

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 клиничко-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).

Список сокращений

- БА – бронхиальная астма
- ВАК – высшая аттестационная комиссия
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИК – искусственное кровообращение
- ИМ – инфаркт миокарда
- КШ – коронарное шунтирование
- ЛВГА – левая внутренняя грудная артерия
- МКШ – маммарокоронарное шунтирование
- МФА – мультифокальный атеросклероз
- ОА – огибающая артерия
- ОДЦС – отрицательная 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
- РФП – радиационный фармакологический препарат
- СД – сахарный диабет
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации
- ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
- ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
- ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
- ЭКГ - электрокардиограмма
- МАССЕ – major adverse cardiovascular events (значимые неблагоприятные кардиоваскулярные события)
- MIDCAB – Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass
(миниинвазивная прямая реваскуляризация миокарда)
- ONCAB – on-pump coronary artery bypass grafting (коронарное шунтирование с искусственным кровообращением)

OPCAB – off pump coronary artery bypass grafting (коронарное шунтирование без искусственного кровообращения)

TLR - target lesion revascularization (реваскуляризация целевого стеноза)

TVR – target vessel revascularization (реваскуляризация целевого сосуда)

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гибридная реваскуляризация как метод выбора при многососудистом поражении коронарного русла вовлечением передней межжелудочковой артерии у пациентов пожилого и старческого возраста / Г. Г. Хубулава, К. Л. Козлов, С. С. Михайлов и др. // Клин. геронтология. – 2013. – Т. 19, № 5-6. – С. 28-32.
2. Гибридная реваскуляризация как метод хирургического лечения ишемической болезни сердца при многососудистом поражении коронарного русла / К. Л. Козлов, А. Н. Шишкевич, В. Н. Кравчук и др. // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 2015. – № 3. – С. 11-14.
3. Гибридная реваскуляризация: комбинированный подход при многососудистом поражении коронарных артерий / А. Репоссини, Г. Е. Ройтберг, И. Н. Котельников и др. // Кардиология. – 2013. – № 9. – С. 62-67.
4. Гибридная реваскуляризация миокарда в лечении пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий / Г. Г. Хубулава, К. Л. Козлов, А. Н. Шишкевич и др. // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2016. – № 4. – С. 66-69.
5. Гибридные методы в хирургическом лечении заболеваний сердца у пациентов пожилого и старческого возраста / К. Л. Козлов, С. С. Михайлов, А. Н. Шишкевич и др. // Успехи геронтологии. – 2013. – Т. 26, № 2. – С. 368-372.
6. Зеньков, А. А. Возможность гибридной реваскуляризации миокарда с полным артериальным шунтированием коронарных артерий левого желудочка при многососудистом поражении / А. А. Зеньков, Ю. П. Островский, А. П. Кутько // Новости хирургии. – 2012. – Т. 20, № 6. – С. 27-34.
7. Зеньков, А. А. Непосредственные результаты полной миниинвазивной реваскуляризации миокарда / А. А. Зеньков, Ю. П. Островский // Новости хирургии. – 2012. – Т. 20, № 5. – С. 11-17.
8. Значение интраоперационной шунтографии при хирургической реваскуляризации миокарда / Л. А. Бокерия, Б. Г. Алесян, Н. А. Чигогидзе и др. // Анналы хирургии. – 2015. – № 2. – С. 16-23.

9. Критерии отбора пациентов для мини-инвазивных и гибридных коронарных реваскуляризаций / А. В. Петков, Ю. Н. Скибо, И. В. Поливенко и др. // Медицина неотлож. состояний. – 2013. – № 8. – С. 112-115.
10. Лысенко, А. В. Маммарокоронарное шунтированием из левосторонней торакотомии на современном этапе развития коронарной хирургии / А. В. Лысенко, А. В. Стоногин, Д. Н. Кузьмин // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 7, № 2. – С. 19-23.
11. Малоинвазивный гибридный подход к реваскуляризации миокарда / В. А. Попов, В. И. Ганюков, Р. С. Тарасов и др. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2013. – Т. 6, № 6. – С. 4-8.
12. Мини-травматичная реваскуляризация миокарда / Г. Г. Хубулава, В. Н. Кравчук, Е. А. Князев и др. // Груд. и сердечно-сосудистая хирургия. – 2016. – № 4. – С. 207-213.
13. Многососудистое минимально инвазивное шунтирование коронарных артерий / Д. Л. Юрченко, А. А. Пайвин, Д. О. Денисюк и др. // Груд. и сердечно-сосудистая хирургия. – 2015. – № 6. – С. 40-46.
14. Опыт применения минимально инвазивной прямой реваскуляризации миокарда при коронарном шунтировании / Н. Н. Рыжман, В. Н. Кравчук, Е. А. Князев и др. // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2014. – № 1. – С. 7-12.
15. Особенности применения антиагрегантной и антикоагулянтной терапии при разных вариантах гибридной реваскуляризации миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста / Г. Г. Хубулава, К. Л. Козлов, С. С. Михайлов и др. // Успехи геронтологии. – 2013. – Т. 26, № 4. – С. 685-688.
16. Сравнительный анализ непосредственных и среднесрочных отдаленных результатов различных методов хирургической реваскуляризации миокарда / А. А. Зеньков, К. С. Выхристенко, В. И. Севрукевич и др. // Кардиология в Беларуси. – 2015. – № 2. – С. 6-19.
17. Сравнительный анализ результатов миниинвазивной реваскуляризации миокарда, коронарного шунтирования на работающем сердце и

с искусственным кровообращением / А. А. Зеньков, Ю. П. Островский, К. С. Выхристенко и др. // Новости хирургии. – 2014. – Т. 22, № 1. – С. 33-43.

18. Шунтирование передней межжелудочковой артерии из переднебоковой миниторакотомии / В. А. Попов, В. И. Ганюков, К. А. Козырин и др. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2012. – Т. 18, № 2. – С. 117-122.

19. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Executive Summary / L. D. Hillis, P. K. Smith, J. L. Anderson et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 58. – P. 2584-2614.

20. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions / G. N. Levine, E. R. Bates, J. C. Blankenship et al. // Circulation. – 2011. – Vol. 124, № 23. – P. 574-651.

21. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) / S. Windecker, P. Kolh, F. Alfonso // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35, № 37. – P. 2541-2619.

22. A meta-analysis of randomized control trials comparing minimally invasive direct coronary bypass grafting versus percutaneous coronary intervention for stenosis of the proximal left anterior descending artery / Z. Jaffery, M. Kowalski, W. D. Weaver, Khanal S. // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2007. – Vol. 31, № 4. – P. 691-697.

23. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC/HFSA/SCCT 2012 appropriate use criteria for coronary revascularization focused update: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, and the Society of Cardiovascular Computed

Tomography / M. R. Patel, G. J. Dehmer, J. W. Hirshfeld et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2012. – Vol. 143. – P. 780-803.

24. Advanced hybrid closed chest revascularization: an innovative strategy for the treatment of multivessel coronary artery disease / N. Bonaros, T. Schachner, M. Kofler et al. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2014. – Vol. 46. – P. 94-102.

25. Beating heart totally endoscopic coronary artery bypass / S. Srivastava, S. Gadasalli, M. Agusala et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2010. – Vol. 89. – P. 1873-1879.

26. Bilateral internal mammary artery grafts, mortality and morbidity: an analysis of 1 526 360 coronary bypass operations / S. Itagaki, P. Cavallaro, D. H. Adams, J. Chikwe // *Heart.* – 2013. – Vol. 99. – P. 849-853.

27. Casula, R. The midterm outcome and MACE of robotically enhanced grafting of left anterior descending artery with left internal mammary artery / R. Casula, E. Khoshbin, T. Athanasiou // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2014. – Vol. 9. – P. 19.

28. Clinical and angiographic results after hybrid coronary revascularization / M. E. Halkos, P. F. Walker, T. A. Vassiliades et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2014. – Vol. 97. – P. 484-490.

29. Clinical outcomes after hybrid coronary revascularization versus coronary artery bypass surgery: a meta-analysis of 1,190 patients / R. E. Harskamp, A. Bagai, M. E. Halkos et al. // *Am. Heart J.* – 2014. – Vol. 167. – P. 585-592.

30. Clinical outcomes of hybrid coronary revascularization versus coronary artery bypass surgery in patients with diabetes mellitus / R. E. Harskamp, P. F. Walker, J. H. Alexander et al. // *Am. Heart J.* – 2014. – Vol. 168. – P. 471-478.

31. Clopidogrel use and bleeding after coronary artery bypass graft surgery / J. H. Kim, L. K. Newby, R. M. Clare et al. // *Am. Heart J.* – 2008. – Vol. 156. – P. 886-892.

32. Closed chest hybrid coronary revascularization for multivessel disease – current concepts and techniques from a two-center experience / N. Bonaros, T. Schachner, D. Wiedemann et al. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2011. – Vol. 40. – P. 783-787.

33. Comparative effectiveness of revascularization strategies / W. S. Weintraub, M. V. Grau-Sepulveda, J. M. Weiss et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366. – P. 1467-1476.

34. Comparative study of same sitting hybrid coronary artery revascularization versus off-pump coronary artery bypass in multivessel coronary artery disease / W. B. Bachinsky, M. Abdelsalam, G. Boga et al. // *Interv. Cardiol.* – 2012. – Vol. 25, № 5. – P. 460-468.

35. Comparison of 30-day outcomes of coronary artery bypass grafting surgery versus hybrid coronary revascularization stratified by SYNTAX and euroSCORE / M. Leacche, J. G. Byrne, N. S. Solenkova et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2013. – Vol. 145. – P. 1004-1012.

36. Comparison of bare-metal stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery: 10-year follow-up of a randomized trial / S. Blazek, D. Holzhey, C. Jungert et al. // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2013. – Vol. 6. – P. 20-26.

37. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial / A. P. Kappetein, T. E. Feldman, M. J. Mack et al. // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 17. – P. 2125-2134.

38. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial / F. W. Mohr, M. C. Morice, A. P. Kappetein et al. // *Lancet.* – 2013. – Vol. 381. – P. 629-638.

39. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials / M. A. Hlatky, D. B. Boothroyd, D. M. Bravata et al. // *Lancet.* – 2009. – Vol. 373. – P. 1190-1197.

40. DeRose, J. Current state of integrated «hybrid» coronary revascularization / J. DeRose // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2009. – Vol. 21. – P. 229-236.

41. Early clinical and angiographic outcomes after robotic-assisted coronary artery bypass surgery / M. E. Halkos, H. A. Liberman, C. Devireddy et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2014. – Vol. 147. – P. 179-185.
42. Effect of bilateral internal mammary artery grafts on long-term survival: a meta-analysis approach / G. Yi, B. Shine, S. M. Rehman et al. // *Circulation.* – 2014. – Vol. 130. – P. 539-545.
43. Effect of one-stop hybrid coronary revascularization on postoperative renal function and bleeding: A comparison study with off-pump coronary artery bypass grafting surgery / S. Zhou, Z. Fang, H. Xiong et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2014. – Vol. 147. – P. 1511-1516.
44. Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 year / A. Lamy, P. J. Devereaux, D. Prabhakaran et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368. – P. 1179-1188.
45. EuroSCORE II / S. Nashef, F. Roques, L. Sharples et al. // *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* – 2012. – Vol. 41, № 4. – P. 734-745.
46. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease / G. W. Stone, J. F. Sabik, P. W. Serruys et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 376, № 11. – P. 1087-1089.
47. Estimates of global and regional premature cardiovascular mortality in 2025 / G. A. Roth, G. Nguyen, M. H. Forouzanfar et al. // *Circulation.* – 2015. – Vol. 132. – P. 1270-1282.
48. Five hundred cases of robotic totally endoscopic coronary artery bypass grafting: predictors of success and safety / N. Bonaros, T. Schachner, E. Lehr et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2013. – Vol. 95. – P. 803-812.
49. Five-year follow-up of drug-eluting stents implantation vs minimally invasive direct coronary artery bypass for left anterior descending artery disease: a propensity score analysis / P. Y. Etienne, W. D'Hoore, S. Papadatos et al. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2013. – Vol. 44. – P. 884-890.
50. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised

controlled trial / L. X. Nunen, F. M. Zimmermann, P. A. Tonino et al. // *Lancet*. – 2015. – Vol. 386. – P. 1853-1860.

51. Frequency of major noncardiac surgery and subsequent adverse events in the year after drug-eluting stent placement results from the EVENT (Evaluation of Drug-Eluting Stents and Ischemic Events) Registry / P. B. Berger, N. S. Kleiman, M. J. Pencina et al. // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2010. – Vol. 3. – P. 920-927.

52. Gasior, M. Hybrid revascularization for multivessel coronary artery disease / M. Gasior, M. O. Zembala, M. Tajstra // *J. Am. Coll. Cardiol. Interv.* – 2014. – Vol. 7, № 11. – P. 1277-1283.

53. Grines, C. L. Percutaneous coronary intervention: 2015 in review / C. L. Grines, K. J. Harjai, T. L. Schreiber // *J. Interv. Cardiol.* – 2016. – Vol. 29. – P. 11-26.

54. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / W. Wijns, P. Kolh, N. Danchin et al. // *Eur Heart J.* – 2010. – Vol. 31, № 20. – P. 2501-2555.

55. Hayward, P. A. Contemporary coronary graft patency: 5-year observational data from a randomized trial of conduits / P. A. Hayward, B. F. Buxton // *Ann. Thorac. Surg.* – 2007. – Vol. 84. – P. 795-799.

56. Hurst, J. W. The first coronary angioplasty as described by Andreas Gruentzig / J. W. Hurst // *Am. J. Cardiol.* – 1986. – Vol. 57. – P. 185-186.

57. Hybrid cardiovascular procedures / J. Byrne, M. Leacche, D. Vaughan, D. Zhao // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2008. – Vol. 1, № 5. – P. 459-468.

58. Hybrid coronary revascularization for the treatment of coronary artery disease: a multicenter observational study / J. D. Puskas, D. Ascheim, M. Halkos et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 61, № 10. – P. 1741.

59. Hybrid coronary revascularization: promising, but yet to take off / V. F. Panoulas, A. Colombo, A. Margonato, F. Maisano // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 65. – P. 85-97.

60. Hybrid coronary revascularization using robotic totally endoscopic surgery: perioperative outcomes and 5-year results / J. Bonatti, D. Zimrin, E. J. Lehr et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2012. – Vol. 94. – P. 1920-1926.

61. Hybrid coronary revascularization versus coronary artery bypass grafting for multivessel coronary artery disease: systematic review and meta-analysis / P. Zhu, P. Zhou, Y. Sun et al. // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2015. – Vol. 10. – P. 63.

62. Hybrid coronary revascularization versus coronary artery bypass surgery with bilateral or single internal mammary artery grafts / J. M. Rosenblum, R. E. Harskamp, N. Hoedemaker et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2016. – Vol. 151. – P. 1081-1089.

63. Hybrid coronary revascularization versus off-pump coronary artery bypass grafting for the treatment of multivessel coronary artery disease / M. E. Halkos, T. A. Vassiliades, J. S. Douglas et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2011. – Vol. 92, № 5. – P. 1695-1701.

64. Hybrid revascularization in multivessel coronary artery disease / A. Repossini, M. Tespili, A. Saino et al. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2013. – Vol. 44. – P. 288-293.

65. Itagaki, S. Options for left internal mammary harvest in minimal access coronary surgery / S. Itagaki, R. C. Reddy // *J. Thorac. Dis.* – 2013. – Vol. 5 (suppl. 6). – P. 638-640.

66. Judkins, M. P. Selective coronary arteriography: a percutaneous transfemoral technic / M. P. Judkins // *Radiology.* – 1967. – Vol. 89. – P. 815.

67. Kayatta, M. Reviewing hybrid coronary revascularization: challenges, controversies and opportunities / M. Kayatta, M. Halkos // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2016. – Vol. 14, № 7. – P. 821-830.

68. Kubler, P. The use of drug-eluting stents in acute myocardial infarction – is the battle coming to an end? From despair to acceptance / P. Kubler, K. Reczuch // *Postepy Kardiol. Interwencyjnej.* – 2013. – Vol. 9, № 1. – P. 50-54.

69. Long-term outcome after percutaneous coronary intervention compared with minimally invasive coronary artery bypass surgery in the elderly / E. A. Barsoum, B. Azab, N. Patel et al. // *Open Cardiovasc. Med. J.* – 2016. – Vol. 10. – P. 11-18.

70. Long-term safety of drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis / T. Palmerini, U. Benedetto, G. Biondi-Zoccai et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 65. – P. 2496-2507.

71. Midterm outcomes of simultaneous hybrid coronary artery revascularization for left main coronary artery disease / H. Xiong, S. S. Hu, Z. Zheng et al. // *Heart Surg. Forum.* – 2012. – Vol. 15. – P. 18-22.

72. Minimally invasive coronary artery bypass grafting: Dual-Center experience in 450 consecutive patients / J. T. McGinn, S. Usman, H. Lapierre et al. // *Circulation.* – 2009. – Vol. 120. – P. 78-84.

73. Minimally invasive coronary artery bypass grafting is associated with improved clinical outcomes / P. Rabindranauth, J. G. Burns, T. T. Vessey et al. // *Innovations.* – 2014. – Vol. 9. – P. 421-426.

74. Minimally invasive coronary artery bypass grafting using bilateral in situ internal thoracic arteries / K. Kikuchi, D. Une, Y. Endo et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2015. – Vol. 100, № 3. – P. 1082-1084.

75. Minimally invasive direct coronary artery bypass versus off-pump coronary surgery through sternotomy / R. Birla, P. Patel, G. Aresu, G. Asimakopoulos // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 2013. – Vol. 95. – P. 481-485.

76. Minimally invasive direct coronary bypass compared with percutaneous coronary intervention for left anterior descending artery disease: a meta-analysis / X. W. Wang, C. Qu, C. Huang et al. // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2016. – Vol. 11, № 1. – P. 125.

77. Minimally invasive coronary artery bypass grafting via a small thoracotomy versus off-pump: a case-matched study / H. Lapierre, V. Chan, B. Sohmer et al. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2011. – Vol. 40. – P. 804-810.

78. Off-pump surgery is associated with reduced occurrence of stroke and other morbidity as compared with traditional coronary artery bypass grafting: a meta-

analysis of systematically reviewed trials / A. Sedrakyan, A. W. Wu, A. Parashar et al. // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37. – P. 2759-2769.

79. Off-pump versus on-pump coronary-artery bypass grafting in elderly patients / A. Diegeler, J. Borgermann, U. Kappert et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368. – P. 1189-1198.

80. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery / A. L. Shroyer, F. L. Grover, B. Hattler et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 1827-1837.

81. One-stop hybrid coronary revascularization versus coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention for the treatment of multivessel coronary artery disease: 3-year follow-up results from a single institution / L. Shen, S. Hu, H. Wang et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 61. – P. 2525-2533.

82. One-year clinical and angiographic results of hybrid coronary revascularization / I. S. Modrau, N. R. Holm, M. Maeng et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2015. – Vol. 150. – P. 1181-1186.

83. Outcomes after complete versus incomplete revascularization of patients with multivessel coronary artery disease: a meta-analysis of 89,883 patients enrolled in randomized clinical trials and observational studies / S. Garcia, Y. Sandoval, H. Roukoz et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62. – P. 1421-1431.

84. P2Y12 platelet inhibition in clinical practice / P. Damman, P. Woudstra, W. J. Kuijt et al. // *J. Thromb. Thrombolysis*. – 2012. – Vol. 33. – P. 143-153.

85. Patel, A. J. What is the optimal revascularization technique for isolated disease of the left anterior descending artery: minimally invasive direct coronary artery bypass or percutaneous coronary intervention? / A. J. Patel, M. T. Yates, G. K. Soppa // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2014. – Vol. 19. – P. 144-148.

86. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for severe coronary artery disease / P. W. Serruys, M. C. Morice, A. P. Kappetein et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 961-972.

87. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk / P. Urban, I. T. Meredith, A. Abizaid et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 373. – P. 2038-2047.

88. Practice patterns and clinical outcomes after hybrid coronary revascularization in the United States: an analysis from the society of thoracic surgeons adult cardiac database / R. E. Harskamp, J. M. Brennan, Y. Xian et al. // *Circulation*. – 2014. – Vol. 130. – P. 872-879.

89. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial / M. Valgimigli, A. Gagnor, P. Calabro et al. // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385. – P. 2465-2476.

90. Randomized comparison of minimally invasive direct coronary artery bypass surgery versus sirolimus-eluting stenting in isolated proximal left anterior descending coronary artery stenosis / H. Thiele, P. Neumann-Schniedewind, S. Jacobs et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 53. – P. 2324-2331.

91. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease: 5-year outcomes of the PRECOMBAT Study / J. M. Ahn, J. H. Roh, Y. H. Kim et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 65. – P. 2198-2206.

92. Reddy, R. C. Minimally invasive direct coronary artery bypass: technical considerations / R. C. Reddy // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2011. – Vol. 23. – P. 216-219.

93. Review of a 13-year single-center experience with minimally invasive direct coronary artery bypass as the primary surgical treatment of coronary artery disease / D. M. Holzhey, J. P. Cornely, A. J. Rastan et al. // *Heart Surg. Forum*. – 2012. – Vol. 15. – P. 61-68.

94. Risk of stroke with percutaneous coronary intervention compared with on-pump and off-pump coronary artery bypass graft surgery: evidence from a comprehensive network meta-analysis / T. Palmerini, G. Biondi-Zoccai, D. Riva et al. // *Am. Heart J.* – 2013. – Vol. 165. – P. 910-917.

95. Robotic total arterial off-pump coronary artery bypass grafting: seven-year single-center experience and long-term follow-up of graft patency / M. Yang, Y. Wu, G. Wang et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2015. – Vol. 100. – P. 1367-1373.

96. Robotically assisted hybrid coronary revascularization: does sequence of intervention matter? / M. C. Srivastava, M. R. Vesely, J. D. Lee et al. // *Innovations (Phila)*. – 2013. – Vol. 8. – P. 177-183.
97. Robotically assisted totally endoscopic coronary bypass surgery / J. Bonatti, T. Schachner, N. Bonaros et al. // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124. – P. 236-244.
98. Saphenous vein graft failure after coronary artery bypass surgery / R. E. Harskamp, R. D. Lopes, C. E. Baisden et al. // *Ann. Surg.* – 2013. – Vol. 257. – P. 824-833.
99. 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 / R. H. Mehta, T. B. Ferguson, R. D. Lopes et al. // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124. – P. 280-288.
100. Sellke, F. W. Current state of surgical myocardial revascularization / F. W. Sellke, L. M. Chu, W. E. Cohn // *Circ. J.* – 2010. – Vol. 74. – P. 1031-1037.
101. Simultaneous hybrid coronary revascularization reduces postoperative morbidity compared with results from conventional off-pump coronary artery bypass / Z. Kon, E. Brown, R. Tran et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2008. – Vol. 135. – P. 367-375.
102. Simultaneous «hybrid» percutaneous coronary intervention and minimally invasive surgical bypass grafting: feasibility, safety, and clinical outcomes / B. Reicher, R. S. Poston, M. R. Mehra et al. // *Am. Heart J.* – 2008. – Vol. 155. – P. 661-667.
103. Simultaneous hybrid revascularization versus off-pump coronary artery bypass for multi-vessel coronary artery disease / S. Hu, Q. Li, P. Gao et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2011. – Vol. 91. – P. 432-438.
104. Single-stage hybrid coronary revascularization with long-term follow-up / C. Adams, D. J. Burns, M. W. Chu et al. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2014. – Vol. 45. – P. 438-442.

105. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium / R. Mehran, S. Rao, D. Bhatt et al. // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123, № 23. – P. 2736-2747.

106. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes / M. E. Farkouh, M. Domanski, L. A. Sleeper et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367. – P. 2375-2384.

107. SYNTAX score and Clinical SYNTAX score as predictors of very long-term clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions: a substudy of SIRolimus-eluting stent compared with pacliTAXel-eluting stent for coronary revascularization (SIRTAX) trial / C. Girasis, S. Garg, L. Raber et al. // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32, № 24. – P. 3115-3127.

108. TCT-43 final five-year follow-up of the SYNTAX Trial: optimal revascularization strategy in patients with three-vessel disease / F. Mohr, S. Redwood, G. Venn et al. // *J. Am. Coll. Cardiology*. – 2012. – Vol. 60, № 17. – P. B13.

109. The impact of hybrid coronary revascularization on hospital costs and reimbursements / M. E. Halkos, L. Ford, D. Peterson et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2014. – Vol. 97. – P. 1610-1615.

110. The negative impact of incomplete angiographic revascularization on clinical outcomes and its association with total occlusions: the SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery) trial / V. Farooq, P. W. Serruys, H. M. Garcia-Garcia et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 61. – P. 282-294.

111. The Society of Thoracic Surgeons Clinical Practice Guidelines on Arterial Conduits for Coronary Artery Bypass Grafting / G. S. Aldea, F. G. Bakaeen, J. Pal et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2016. – Vol. 101. – P. 801-809.

112. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease / S. J. Park, J. M. Ahn, Y. H. Kim et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372. – P. 1204-1212.

113. Validation of EuroSCORE II in a modern cohort of patients undergoing cardiac surgery / J. Chalmers, M. Pullan, B. Fabri et al. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2013. – Vol. 4, № 4. – P. 688-694.

114. Validation of EuroSCORE II in patients undergoing coronary artery bypass surgery / F. Biancari, F. Vasques, R. Mikkola et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2012. – Vol. 93, № 6. – P. 1930-1935.

115. Zhao, D. X. Routine intraoperative completion angiography after coronary artery bypass grafting and 1-stop hybrid revascularization: results from a fully integrated hybrid catheterization laboratory/operating room / D. X. Zhao, M. Leacche, J. M. // *J. Am. Coll. Cardiology.* – 2009. – Vol. 53, № 3. – P. 232-241.

116. Zotarolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: a meta-analysis of randomised controlled trials/ S. Cassese, R. Byrne, G. Ndrepepa et al. // *Lanset* – 2016. – Vol. 6. – P. 537-544.

117. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates / M. Valgimigli, A. Patialiakas, A. Thury et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 65. – P. 805-815.