

На правах рукописи

**Ефремова Олеся Сергеевна**

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ХИРУРГИЧЕСКОГО  
И МЕДИКАМЕНТОЗНОГО МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ  
ВЫРАЖЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО  
ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ИБС**

14.01.05 – кардиология

Автореферат диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Новосибирск - 2021

Работа выполнена в центре хирургии аорты, коронарных и периферических артерий ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России

Научный руководитель

д-р мед.наук, профессор Чернявский Александр Михайлович

Официальные оппоненты:

Гарганеева Алла Анатольевна , д-р мед. наук профессор ., (Научно-исследовательский институт кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; заведующая отделением патологии миокарда )

Яхонтов Давыд Александрович , д-р мед.наук, профессор , (ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий курсом доказательной медицины )

Ведущая организация:

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

Защита состоится **23.06. 2021** года в **10.00** часов на заседании диссертационного совета

Д 208.063.01 при ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;

e-mail: v\_usoltseva@meshalkin.ru

[http://meshalkin.ru/nauchnaya\\_deyatelnost/dissertatsionnyy\\_sovet/soiskateli](http://meshalkin.ru/nauchnaya_deyatelnost/dissertatsionnyy_sovet/soiskateli)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке

ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России

и на сайте [http://meshalkin.ru/nauchnaya\\_deyatelnost/dissertatsionnyy\\_sovet/soiskateli](http://meshalkin.ru/nauchnaya_deyatelnost/dissertatsionnyy_sovet/soiskateli)

Автореферат разослан « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ года

Ученый секретарь совета по защите

докторских и кандидатских диссертаций

д-р мед. наук

Альсов Сергей Анатольевич

### **Список использованных сокращений**

- АРА – антагонист рецепторов ангиотензина II
- АГ – артериальная гипертензия
- ВАБК – внутриаортальный баллонный контрпульсатор
- ДД ЛЖ– диастолическая дисфункция левого желудочка
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ЖЭ – желудочковая экстрасистолия
- иАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИКДР – индекс конечно-диастолического размера
- ИКДО – индекс конечно-диастолического объёма
- ИКСО - индекс конечно-систолического объёма
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИСИР – интегральный систолический индекс ремоделирования
- ИС – индекс сферичности
- КА – коронарная артерия
- КЖ - качество жизни
- КШ – коронарное шунтирование
- ЛЖ - левый желудочек
- МР – митральная регургитация
- НРС – нарушения ритма сердца
- ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- ОСН – острая сердечная недостаточность
- ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
- СДЛА – систолическое давление в лёгочной артерии
- СМТ – современная медикаментозная терапия
- СН – стенокардия напряжения
- ССП – сердечно-сосудистая патология

ТП – трепетание предсердий  
УО – ударный объём  
ФВ – фракция выброса  
ФК – функциональный класс  
ФП – фибрилляция предсердий  
ФР – факторы риска  
ХНМК – хроническое нарушение мозгового кровообращения  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких  
ХПН – хроническая почечная недостаточность  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЭхоКГ – эхокардиография  
BP - Bodilypain - интенсивность боли  
GH- GeneralHealth – общее состояние здоровья  
MH - MentalHealth – психическое здоровье  
RE - Role-Emotional – ролевое функционирование  
RP - Role-PhysicalFunctioning - ролевое функционирование, обусловленное физическим  
PF - PhysicalFunctioning – физическое функционирование  
VT – Vitality – жизненная активность  
SF - SocialFunctioning – социальное функционирование

## Общая характеристика работы

### Актуальность темы исследования

Благодаря совершенствованию лечебных стратегий при обширных инфарктах миокарда (ИМ), повлекших выраженное постинфарктное ремоделирование и значительные нарушения функции левого желудочка (ЛЖ), число выживших пациентов увеличивается (*Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др., 2013; Velazquez E.J., Lee K.L., Jones R.H. et al., 2016*). Практически все они относятся к кардиохирургическому профилю в силу тяжёлого прогрессирующего стенозирующего коронарного атеросклероза (*Чернявский А.М., Марченко А.В., Мироненко С.П. и др., 2009; Чернявский А.М., Марченко А.В., Чармадов М.В. и др., 2010; Neumann F-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al., 2019*). Важным прогностическим фактором, определяющим успех хирургической реваскуляризации миокарда, является функциональное состояние ЛЖ, оцениваемое по величине фракции выброса (ФВ). Пациенты с ФВ<40% относятся к группе высокого хирургического риска и ассоциируются с неблагоприятным прогнозом, повышенным риском периоперационной и отдаленной летальности после коронарного шунтирования (КШ) (*Бокерия Л.А., Бершвили И.И., Сигаев И.Ю., 2003; Чернявский А.М., Марченко А.В., Караськов А.М., 2010; Neumann F-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al., 2017*). Принимая решение об операции важно обосновать обратимость дисфункции и наличие жизнеспособного миокарда, когда сократительная функция ЛЖ может быть восстановлена после хирургической реваскуляризации миокарда (*Arnold J.M., Howlett J.G., Dorian P. et al., 2007*). По мере совершенствования коронарной хирургии показания к КШ, существенно расширились, включая пациентов с выраженной левожелудочковой дисфункцией, отягощенной ХСН (*O'Connor C.M., Velazques E.J., Gardner L.H. et al., 2002; Sabbah H.N., 2005; Velazquez E.J., Lee K.L., Jones R.H. et al., 2016*).

В настоящее время заслуживает внимания внедрение в клиническую практику новых мощных лекарственных препаратов, позволяющих

достигнуть определенных успехов в лечении осложненных форм ишемической болезни сердца (ИБС) (*Jones R., 2005; Ponikowski P., Voors A.A. et al., 2016*).

В связи с этим продолжают дискутироваться вопросы относительно преимуществ различных подходов к лечению этой категории пациентов, в частности, хирургической реваскуляризации миокарда или применения ОМТ. Знаковые клинические исследования, отражающие сравнительный анализ медикаментозного (ОМТ) и хирургического (КШ) методов лечения пациентов с ИБС и дисфункцией ЛЖ немногочисленны (Coronary Artery Surgery Study – CASS, 1983; Veterans Administration Cooperative Study– VACS, 1984; European Coronary Surgery Study– ECSS, 1988), носят в основном ретроспективный характер, затрагивают отдельные аспекты проблемы, охватывают непродолжительный период наблюдения, проведены более 40 лет назад, до появления современных лекарственных препаратов, включенных в национальные рекомендации по медикаментозной терапии ИБС и ХСН, а применительно к пациентам с выраженной постинфарктной левожелудочковой дисфункцией (ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ ) единичны (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure – STICH, 2007).

Данный факт указывает на актуальность выполнения сравнительного проспективного исследования, с комплексной оценкой, не только непосредственных результатов, но и долгосрочных (до 7 лет), с анализом влияния исходных факторов риска (ФР) на конечный результат, выявлением и оценкой предикторов отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после хирургической реваскуляризации миокарда и при ОМТ.

С учетом выше изложенного были сформулированы научная гипотеза, цель и задачи исследования.

## **Научная гипотеза**

Применение метода ОМТ при выраженной постинфарктной левожелудочковой дисфункции позволит достигнуть в отдаленные сроки наблюдения (до 7 лет) выживаемость, клиническую эффективность, сопоставимые с результатами хирургической реваскуляризации миокарда у пациентов с ИБС и выраженной постинфарктной левожелудочковой дисфункцией (ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ ). Обоснование выбора метода лечения с учетом факторов риска и предикторов неблагоприятного исхода в отдаленные сроки улучшит клинический результат лечения.

### **Цель исследования**

Сравнительная оценка влияния медикаментозного и хирургического лечения на динамику клинического статуса, структурно – геометрические и функциональные показатели ЛЖ, качество жизни, выживаемость пациентов с ИБС и выраженной левожелудочковой дисфункцией на госпитальном и отдалённых (до 7 лет) этапах наблюдения.

### **Задачи исследования**

1. Изучить особенности клинического течения ИБС, осложнённой ХСН, при медикаментозном и хирургическом лечении на госпитальном и отдалённом (до 7 лет) этапах исследования;
2. Проанализировать динамику параметров ремоделирования сердца по данным ЭхоКГ у пациентов, с исходно выраженной левожелудочковой дисфункцией, при хирургическом и медикаментозном лечении на госпитальном и отдалённом (до 7 лет) этапах исследования;
3. Оценить качество жизни (SF-36) в выделенных группах сравнения при хирургическом и медикаментозном лечении за весь период наблюдения;
4. Выявить предикторы отдалённой (7 лет) летальности при хирургическом и медикаментозном лечении в выделенных группах сравнения.

### **Научная новизна**

- В рандомизированном исследовании дана сравнительная оценка влиянию медикаментозного и хирургического методов лечения на клинико-функциональное состояние пациентов и динамику параметров ремоделирования левого желудочка по данным ЭхоКГ в течение 7-летнего наблюдения за этой категорией пациентов.
- Впервые в рандомизированном исследовании дана сравнительная оценка качества жизни при хирургическом и медикаментозном лечении у пациентов с выраженной левожелудочковой дисфункцией, отягощенной ХСН, за 7-летний период наблюдения.
- Выявлены факторы риска отдалённой (7 лет) летальности в группах сравнения пациентов с ИБС и выраженной левожелудочковой дисфункцией в зависимости от выбранной тактики лечения: медикаментозной, хирургической.

### **Практическая значимость**

Результаты проведенного исследования позволяют объективизировать исходную выраженность и динамику постинфарктного ремоделирования сердца по данным ЭхоКГ, прогнозировать исход при хирургическом и медикаментозном лечении и обосновывать выбор наиболее оптимальной лечебной тактики пациентов с ИБС и выраженной левожелудочковой дисфункцией. Проведенный анализ непосредственных и отдаленных результатов операции КШ в сопоставлении с результатами медикаментозного лечения выявил ФР осложнений в раннем и отдаленных периодах наблюдения (до 7 лет), что может быть использовано при определении тактики лечения у данной категории пациентов.

### **Отличие новых научных результатов от результатов, полученных другими авторами**

Анализ литературных данных показывает, что на сегодняшний день известны 4 основные международные многоцентровые исследования, в которых проводился сравнительный анализ хирургического и

медикаментозного методов лечения пациентов ИБС с выраженной дисфункцией ЛЖ (CASS, VACS, ECSS, STICH).

В исследования STICH показано, что у пациентов со стабильной ИБС, страдающих ХСН с ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ , КШ не имеет преимуществ в сравнении с ОМТ по общей 5-летней летальности: 40,5% в группе современной медикаментозной терапии (СМТ) и 35,7% в группе хирургической реваскуляризации миокарда (КШ) ( $p=0,12$ ), но имеет достоверные преимущества в 5-летней летальности по ССП: 33,4% в группе СМТ и 27,5% в группе КШ ( $p=0,05$ ). Однако данное исследование имеет ряд особенностей, например, в хирургической группе операции КШ выполнялись в плановом и экстренном порядке, также у части пациентов было выполнение сопутствующее вмешательство на митральном клапане (11% пациентов). В медикаментозной группе до окончания исследования КШ выполнено в 17% случаев по причине прогрессирующих симптомов, ОЧН, решения членов семьи и решения лечащего врача (40%, 27%, 28% и 5% случаев соответственно). Исследование STICH в большей степени посвящено изучению оптимальной тактики лечения ИБС, а не ХСН. Пациенты, включенные в исследование, отличались от типичных характеристик при ХСН на фоне выраженной левожелудочковой дисфункции: они были моложе (средний возраст 60 лет), у них была выше распространённость стенокардии (более 60%) и меньшая выраженность симптомов ХСН (более чем у 60% пациентов она соответствовала I и II ФК по NYHA (*Velazquez E., Lee K., Deja M. et al., 2011; Fang J., 2011*)).

Исследование CASS показало преимущество в отдаленной выживаемости при ИБС с выраженной левожелудочковой дисфункцией и значительным поражением КА в группе хирургического лечения. Между тем накопленный клинический опыт использования ОМТ в последние годы у этой категории пациентов свидетельствует о возможности улучшения результатов лечения.

Выполненная диссертационная работа отличается по дизайну исследования, носит проспективный характер. Проведен долгосрочный сравнительный

анализ (7 лет) в условиях реальной клинической практики в отечественном кардиохирургическом центре при различных стратегиях лечения (хирургической или медикаментозной) с оценкой в динамике клинико-функциональных показателей, ЭхоКГ-параметров, КЖ на выделенных 6 этапах исследования, с анализом ФР отдаленной летальности.

### **Достоверность выводов и рекомендаций**

Достаточный клинический материал, высокий методологический уровень выполненных исследований, обобщённый опыт одного из ведущих кардиохирургических центров страны являются свидетельством высокой достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в данной диссертационной работе. У каждого пациента при выполнении статистического анализа обработано более 100 параметров клинических и инструментальных обследований.

### **Краткая характеристика клинического материала (объекта исследования) и научных методов исследования**

Исследование выполнено на основе сравнительного анализа клинических данных и оценки результатов лечения 80 пациентов с ИБС и выраженной постинфарктной левожелудочковой дисфункцией, находившихся на стационарном лечении в ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава РФ с 2005 по 2007 годы.

**Критерии включения** в исследование: пациенты с ИБС и гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом, верифицированным коронароангиографией, и выраженной постинфарктной левожелудочковой дисфункцией миокарда (фракция выброса ЛЖ  $\leq 35\%$ ), подлежащие хирургической реваскуляризации. Давность последнего ИМ не менее 6 месяцев.

**Критерии исключения** из исследования: возраст более 75 лет, наличие истинной аневризмы ЛЖ, интактное коронарное русло, ОКС, ОНМК, реваскуляризация миокарда в анамнезе, выраженная патология клапанного

аппарата сердца, декомпенсированный сахарный диабет, декомпенсированная бронхо-лёгочная патология, выраженная почечная и/или печёночная недостаточность, онкологические заболевания.

Исследование носило проспективный характер. Методом рандомизации все пациенты были разделены на 2 группы:

**I группа - медикаментозная** – 40 пациентов, получавших ОМТ с индивидуальным подбором комбинации лекарственных препаратов и доз;

**II группа – хирургическая** – 40 пациентов, которым была выполнена операция КШ в условиях ИК с дальнейшей поддерживающей патогенетической терапией.

В соответствии с целью и задачами были определены 6 этапов исследования:

**I этап исходный** - до начала медикаментозной терапии и/или операции КШ;

**II этап госпитальный** – перед выпиской из клиники пациентов исследуемых групп;

**III, IV, V, VI отдалённые этапы** - оценка отдаленных результатов медикаментозного и хирургического лечения пациентов через один, 3, 5, 7 лет.

Также, были определены конечные точки исследования:

- **Первичная конечная точка исследования** - отдаленная выживаемость.
- **Вторичные конечные точки** - частота возвратной стенокардии, динамика ФК СН, ФК ХСН, улучшение показателей ЭхоКГ и качества жизни

**Клиническую эффективность** операции КШ и ОМТ в группах сравнения на этапах исследования оценивали по числу асимптомных пациентов с купированными приступами стенокардии, динамике ФК СН и ФК ХСН, теста 6-минутной ходьбы, параметров ЭхоКГ, оценке КЖ и выживаемости.

Группы были сопоставимы по всем изучаемым параметрам, исключение составили показатели ИС (ИС<sub>сист</sub> и ИС<sub>диагн</sub>), значения которых были ниже во

II группе (табл. 1), а в спектре медикаментозной терапии достоверные различия были только по частоте приема диуретиков ( $p=0,001$ ).

ОМТ проводилась, начиная с госпитального этапа исследования, и формировалась согласно существующим современным рекомендациям и стандартам лечения. При непереносимости каких-либо лекарственных препаратов или наличии строгих противопоказаний, они были исключены из схемы лечения конкретных пациентов.

Хирургическая реваскуляризация миокарда во всех случаях выполнялась в плановом порядке, по стандартной методике (табл. 2).

Основой для расчёта количества выборки явилась вероятная 7-летняя выживаемость в группе ОМТ 50% (*Raitakari O.T., Porrka K., Taimela S. et al., 1997; Topkara V., Cheema F.H., Kesavaramanujam S. et al., 2005*), для исключения межгрупповых различий более 33% с мощностью 80% и альфа ошибкой 0,05 необходимо включить 80 пациентов (по 40 пациентов в каждой группе).

Статистическая обработка данных исследования проведена средствами интегрированной статистической системы Statistica 6,0 и программы OfficeStd. 2007 (Excel2007). Оценка характера распределения проводилась по критерию Колмагорова-Смирнова. Поскольку распределение параметров в вариационных рядах не было близко к нормальному, использовали методы непараметрической статистики. Для количественных переменных вычисляли медианы и квартильные интервалы (25 и 75%), для категориальных переменных – арифметическое среднее  $\pm$  стандартная ошибка ( $M \pm m$ ), качественные признаки представлены указанием количества пациентов (%). Для оценки достоверности различий между независимыми группами был использован U-критерий Манна-Уитни, между несколькими (более двух) зависимыми группами – метод ANOVA Фридмана, между двумя зависимыми переменными - W-критерий Вилкоксона. Для оценки достоверности

Таблица 1

### Сравнительная характеристика пациентов

Показатели	Медикаментозная группа (n=40)	Хирургическая группа (n=40)	p
Возраст (л)	58,0 (52,0; 64,5)	59,0 (54,5; 64,5)	0,501
Пол, n(%):			
- мужской	34 (85,0%)	33 (82,5%)	0,762
- женский	6 (15,0%)	7 (17,5%)	0,762
ПИКС	40 (100,0%)	40 (100,0%)	1,000
Повторный ИМ в анамнезе	21 (52,5%)	18 (45,0%)	0,502
ЭхоКГ параметры:			
ИКДР ЛЖ, см/м <sup>2</sup>	3,2 (2,9; 3,6)	3,2 (2,8; 3,4)	0,376
ИКДО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	103,2 (89,9; 132,4)	109,8 (92,4; 120,4)	0,996
ИКСО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	72,1 (58,4; 107,5)	70,5 (60,3; 87,2)	0,471
ФВ ЛЖ, %	31,0 (22,0; 33,8)	32,0 (24,8; 35,0)	0,204
УО ЛЖ, мл	62,6 (47,2; 76,4)	68,1 (58,9; 76,5)	0,151
ИС <sub>сист</sub>	0,61 (0,57; 0,64)	0,56 (0,51; 0,60)	<b>0,002</b>
ИС <sub>диаст</sub>	0,68 (0,63; 0,71)	0,65 (0,59; 0,69)	<b>0,039</b>
ИСИР	45,5 (32,8; 51,1)	44,4 (38,9; 54,8)	0,081
СДЛА, мм рт.ст.	42 (34,5; 53,5)	38 (34,5; 45,5)	0,113
Митральная регургитация:			
• I степени, n (%)	25 (62,5)	26 (65,0)	0,491
• II степени, n (%)	11 (27,7)	13 (32,5)	0,625
• III степени, n (%)	2 (5,0)	1 (2,5)	0,304
Рестриктивный тип ДД, n (%)	25 (62,5)	27 (67,5)	0,639
Поражение коронарного русла:			
однососудистое, n (%)	6 (15,0)	5 (12,5)	0,745
двухсосудистое, n (%)	17 (42,5)	11 (27,5)	0,159
трехсосудистое, n (%)	17 (42,5)	24 (60,0)	0,117
шкала SYNTAX	23,3 (14,0; 26,8)	24,0 (17,5; 33,3)	0,262
АГ, n (%)	19 (47,5)	27 (67,5)	0,071
ХНМК, n (%)	28 (70,0)	24 (60,0)	0,348
НРС, n (%)	28 (70,0)	19 (47,5)	0,051
Сахарный диабет, n (%)	1 (2,5)	1 (2,5)	1,000
ХБП, n (%)	10 (25,0)	7 (17,5)	0,412
ХОБЛ, n (%)	5 (12,5)	8 (20,0)	0,363
Ожирение, n (%)	20 (50,0)	22 (55,0)	0,654

Таблица 2

### Объем и виды коронарного шунтирования во II группе, (n=40)

Показатели	Абс.	%
однососудистое коронарное шунтирование	6	15,0
двухсосудистое коронарное шунтирование	8	20,0
трехсосудистое коронарное шунтирование	26	60,0
аутоартериальное коронарное шунтирование	11	27,5
аутоинозитальное коронарное шунтирование	1	2,5
операция в условиях ВАБК	11	27,5
коронарная эндартерэктомия	10	25,0

различий качественных признаков независимых групп использовался критерий  $\chi^2$ , зависимых групп – критерий Макнемара. В качестве достоверных считали результаты при достижении уровня значимости  $p < 0,05$ . Анализ выживаемости для каждой из исследуемых групп был выполнен с помощью метода Каплан-Мейера, сравнение которых выполнялось с использованием Логрангового критерия (logranktest). Для выявления предикторов летальности больных ИБС с выраженной дисфункцией миокарда ЛЖ был выполнен однофакторный и многофакторный анализ Кокса.

#### **Использованное оснащение, оборудование, аппаратура**

При обследовании пациентов использовалась следующая аппаратура: ЭКГ - электрокардиограф Megacart (Simens-Elementa AB, Германия), ЭхоКГ - «VIVID – 7 Dimension» (GEMS, США), стресс-ЭхоКГ - «Sonos-1500» фирмы «Hewlett-Packard» с использованием стресс-системы, селективная коронарография - ангиографическая установка «CAS-10» фирмы Toshiba (Япония) с фиксацией изображения на компьютере.

#### **Личный вклад автора в получении новых научных результатов данного исследования**

Автор лично проводила обследование и отбор пациентов с ИБС и выраженной постинфарктной левожелудочковой дисфункцией, выполняла сбор и оформление полученных данных в электронную базу данных, осуществляла обследование и лечение пациентов на выделенных этапах

исследования с оценкой качества жизни. Автором проводилась предоперационная подготовка и послеоперационное ведение пациентов, Автор лично проанализировала исследуемые параметры историй болезней, провела статистическую обработку и анализ медицинской информации.

### **Область применения и внедрение результатов исследования**

Все практические рекомендации, изложенные в диссертации, применяются в клинической практике ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России при лечении пациентов с ИБС и выраженной постинфарктной левожелудочковой дисфункцией. Выводы и рекомендации могут быть использованы в специализированных кардиологических, кардиохирургических центрах Российской Федерации. Полученные данные могут использоваться в лекциях и на практических занятиях кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФПК ППВ ГОУ ВПО Новосибирского государственного медицинского университета и международного Центра постдипломного образования при ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

### **Апробация работы и публикации по теме диссертации**

Основные положения, выводы и практические рекомендации доложены на форумах разного уровня, включая форумы с международным участием (Всероссийские съезды ССХ), на заседаниях кардиохирургического совета и ученого Совета ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

**Публикации:** по материалам диссертации опубликованы 6 научных статей в журналах, рекомендованных в перечне ВАК.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 193 страницах машинописного текста, иллюстрирована 25 рисунками и 27 таблицами, состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, трех глав содержащих результаты собственных исследований, обсуждения полученных

результатов, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Список литературы включает 209 источников (119 отечественных и 90 иностранных авторов).

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Хирургическая реваскуляризация миокарда способствует регрессу значительных изменений клинического статуса и ЭхоКГ-показателей у пациентов с ИБС и выраженной постинфарктной левожелудочковой дисфункцией (ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ ) на госпитальном этапе лечения. Хирургический метод лечения связан с риском госпитальной летальности (7,5%).
2. Оптимальная медикаментозная терапия и хирургическая реваскуляризация миокарда способствуют улучшению клинико-функционального состояния пациентов за 7-летний период наблюдения с преимуществом хирургического метода лечения в течение первых 3 лет. Динамика ЭхоКГ-показателей указывает на преимущество операции коронарного шунтирования в течение 3 лет и отсутствие межгрупповых различий на этапах 5 и 7 лет, обусловленное прогрессирующим ремоделированием сердца в группах сравнения.
3. Медикаментозный и хирургический методы лечения приводят к улучшению качества жизни пациентов с ИБС и выраженной левожелудочковой дисфункцией в отдаленном периоде (до 7 лет) в 2 раза от исходного уровня, сохраняя преимущество хирургической реваскуляризации миокарда до 3 лет. На этапах 5 и 7 лет межгрупповые различия отсутствуют.
4. Семилетняя выживаемость при исследуемых методах достоверно не отличается ( $p=0,353$ ). Факторы риска неблагоприятных исходов при медикаментозном лечении: IV ФК ХСН ( $p=0,042$ ), рестриктивный тип диастолической дисфункции ( $p=0,039$ ), наличие баллов по шкале Syntax  $> 22$  ( $p=0,043$ ), нарушения ритма по типу фибрилляции предсердий (ФП) ( $p=0,029$ ) и желудочковой экстрасистолии ( $p=0,001$ ); при хирургическом

лечении – низкий ФК СН ( $p=0,002$ ), IV ФК ХСН ( $p=0,036$ ), систолическое давление в лёгочной артерии (СДЛА)  $\geq 55$  мм рт.ст. ( $p=0,041$ ), рестриктивный тип диастолической дисфункции (ДД) ( $p=0,025$ ) и наличие ФП ( $p=0,001$ ).

### Содержание диссертационной работы

Учитывая критерии включения и исключения был сформирован дизайн исследования (рис.1).

### Дизайн исследования

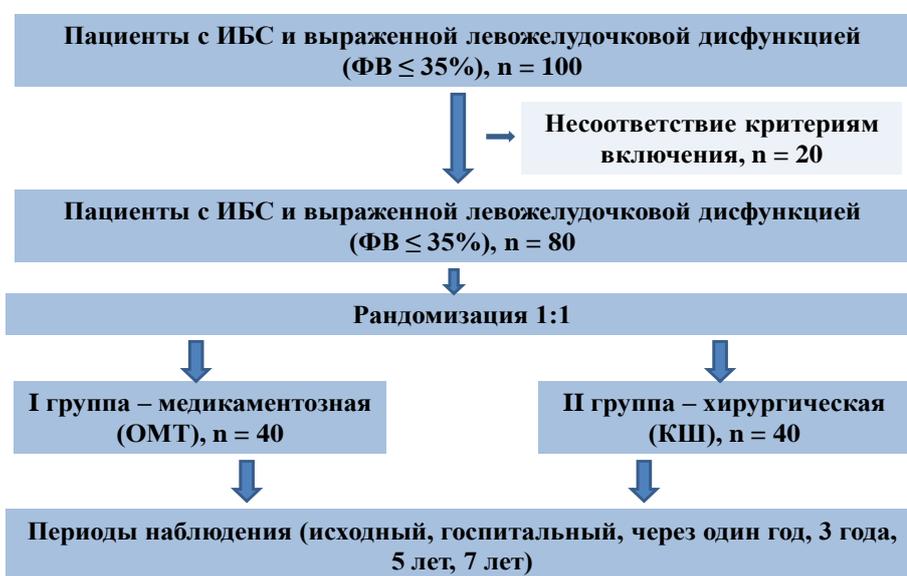


Рис. 1. Дизайн исследования

Пациенты методом запечатанных непрозрачных конвертов были рандомизированы на две группы относительно примененного метода лечения: I гр. (медикаментозная) – 40 пациентов, получавших ОМТ и II гр. (хирургическая) – операция КШ в условиях ИК с дальнейшей поддерживающей патогенетической терапией.

Обе группы исходно были сопоставимы между собой по полу и возрасту, давности ишемического анамнеза, клинико-функциональному статусу, ЭхоКГ-показателям, характеру поражения коронарного русла,

сопутствующей патологии, спектру и частоте приема лекарственных препаратов (табл. 1).

На этапе выписки из стационара отмечено статистически незначимое уменьшение ФКСН в I гр. с  $2,5 \pm 0,14$  до  $2,4 \pm 0,11$  ( $p=0,621$ ) за счет уменьшения числа пациентов с III ФК и достоверное уменьшение ФК СН во II гр. с  $2,6 \pm 0,14$  до  $0,45 \pm 0,11$  ( $p=0,001$ ), за счет появления пациентов без симптомов стенокардии в 64,9% случаев и отсутствием пациентов со II, III ФК. Межгрупповой сравнительный анализ выявил значимые различия в количестве пациентов, свободных от симптомов стенокардии, пациентов со II и III ФК СН ( $p=0,001$ ) (рис. 2).

Достоверное уменьшение ФК ХСН с  $3,0 \pm 0,43$  до  $2,5 \pm 0,52$  ( $p=0,026$ ) отмечено только во II гр. и обусловлено уменьшением числа пациентов с III ФК, отсутствием пациентов с IV ФК. Незначительное уменьшение ФК ХСН в I гр. с  $3,0 \pm 0,49$  до  $2,9 \pm 0,37$  ( $p=0,892$ ) связано с уменьшением числа пациентов с IV ФК. Межгрупповой сравнительный анализ выявил значимые различия в количестве пациентов с III, IV ФК ХСН ( $p=0,005$ ), преобладающее количество которых было в I гр. (рис. 3).

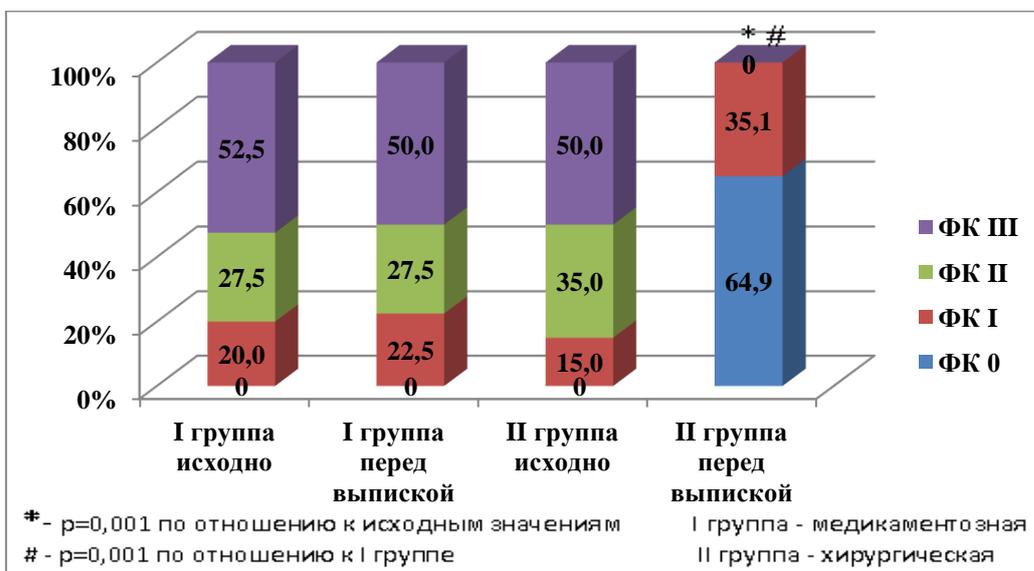


Рис. 2. Динамика ФК СН перед выпиской

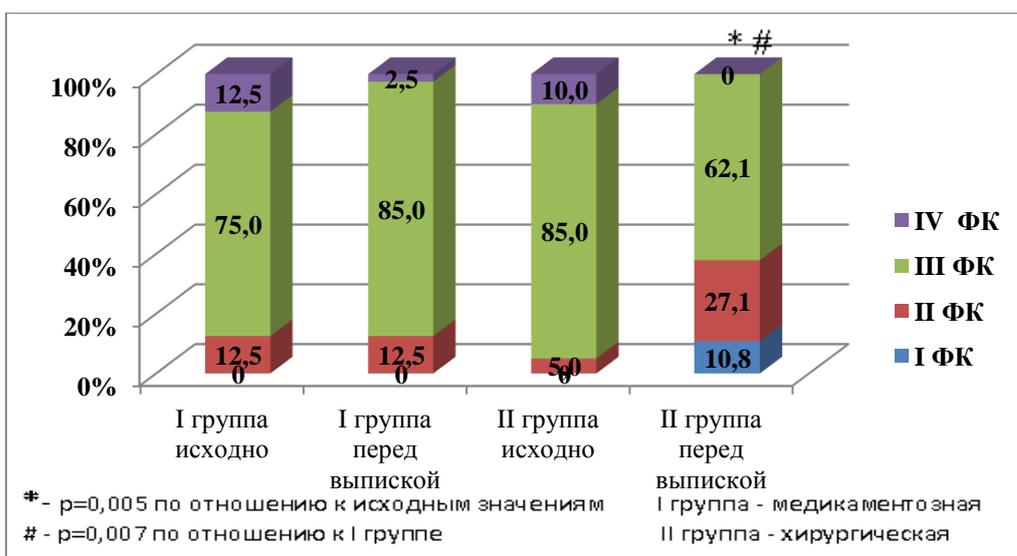


Рис. 3. Динамика ФК ХСН перед выпиской

Толерантность к физической нагрузке оценивалась по данным теста 6-минутной ходьбы (табл.3).

Таблица 3

Динамика теста 6-минутной ходьбы пациентов перед выпиской

	Медикаментозная группа (n=40)	Хирургическая группа (n=37)	p
Исходно, м	200,0 (179,0; 277,0)	214,0 (185,0; 261,0)	0,476
Перед выпиской, м	213,0 (190,0; 263,0)	270,0 (255,0; 310,0)*	<b>0,001</b>

Примечание: \* - достоверность различия исходных данных и результатов обследования перед выпиской внутри группы  $p < 0,05$ .

Анализ течения послеоперационного периода выявил осложнения в 18 (45,0%) случаях. Летальность составила 3 (7,5%) случая (табл. 4). Продолжительность инотропной поддержки при развитии ОСН - 41,0 (33,0; 49,0) час. ОСН, как причина смерти, в 2-х случаях; в одном случае причиной смерти было ОНМК в 1 сутки после КШ. Выживаемость к моменту выписки из стационара для I группы составила 100,0%, для II группы – 92,5%.

Таблица 4

### Послеоперационные осложнения

Осложнения	Абс.	%
Летальность	3	7,5
Острая сердечная недостаточность (ОСН)	8	44,4
периоперационный ИМ	2	11,1
Желудочковая экстрасистолия (ЖЭ)	2	11,1
Фибрилляция предсердий (ФП)	3	16,7
Трепетание предсердий (ТП)	2	11,1
Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)	1	5,6
делириум	1	5,6
дыхательная недостаточность	1	5,6
Острая патология ЖКТ	1	5,6
Хроническая почечная недостаточность	2	11,1
Медиастинит	1	5,6

Анализ ЭхоКГ-показателей перед выпиской: в I гр. - динамика не выявлена; во II гр. - достоверное уменьшение ИКСО ЛЖ с 70,5 (60,3; 87,2) мл/м<sup>2</sup> до 68,2 (55,2; 80,5) мл/м<sup>2</sup> (p=0,018), прирост ФВ ЛЖ с 32,0 (24,8; 35,0)% до 34,9 (28,6; 39,0)% (p=0,005), увеличение ИСИР с 44,4 (38,9; 54,8) до 50,2 (46,1; 60,9) (p=0,014). Межгрупповые различия касались УО ЛЖ (p=0,028), ФВ ЛЖ (p=0,001) и ИСИР (p=0,003), где большие значения показателей соответствовали пациентам II гр. (табл. 5, табл. 6).

Достоверной динамики ДД (рис. 4), СДЛА (рис. 5) и МР (рис.6) в I гр. не получено, во II гр.- достоверное уменьшение СДЛА с 38,0 (34,5; 45,5) до 34,6 (29,5; 37,5) мм рт.ст. (p=0,032), а также отсутствие пациентов с III и IV ст. МР. При межгрупповом анализе - достоверное отличие по СДЛА (p=0,002).

Таким образом, на госпитальном этапе у основной части пациентов II гр., в отличие от I гр, отмечалось купирование стенокардии, снижение ФК ХСН, улучшение клинического статуса, улучшение некоторых ЭхоКГ-показателей на момент выписки из стационара. Госпитальная летальность зарегистрирована только в хирургической группе - 7,5%.

Таблица 5

### Параметры ЭхоКГ в группах сравнения перед выпиской

Показатели	Медикаментозная группа (n=40)	Хирургическая группа (n=37)	p
ИКДР ЛЖ, см/м <sup>2</sup>	3,2 (3,0; 3,5)	3,1 (2,6; 3,5)	0,872
ИКДО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	102,9 (88,9; 131,8)	107,5 (92,0; 118,4)	0,701
ИКСО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	70,3 (57,2; 94,3)	68,2 (55,2; 84,1) *	0,922
УО ЛЖ, мл	61,7 (47,0; 74,6)	69,1 (57,9; 83,2)	<b>0,028</b>
ФВ ЛЖ, %	30,9 (22,7; 32,8)	34,9 (28,6; 39,0)*	<b>0,001</b>

Примечание: \* - достоверность различия исходных данных и результатов обследования перед выпиской внутри группы p<0,05.

Таблица 6

### Показатели геометрии ЛЖ в группах сравнения перед выпиской

Временной этап	Показатели	Медикаментозная группа (n=40)	Хирургическая группа (n=37)	p
Исходно	ИС <sub>сист</sub>	0,61 (0,57; 0,64)	0,56 (0,51; 0,60)	<b>0,002</b>
	ИС <sub>диаст</sub>	0,68 (0,63; 0,71)	0,65 (0,59; 0,69)	<b>0,039</b>
	ИСИР	45,5 (32,8; 51,1)	44,4 (38,9; 54,8)	0,081
Перед выпиской	ИС <sub>сист</sub>	0,61 (0,57; 0,63)	0,57 (0,56; 0,61)	0,982
	ИС <sub>диаст</sub>	0,68 (0,62; 0,70)	0,66 (0,59; 0,68)	0,578
	ИСИР	45,3 (33,1; 51,7)	50,2 (46,1; 60,9)*	<b>0,003</b>

Примечание: \* - достоверность различия исходных данных и результатов обследования перед выпиской внутри группы p<0,05.

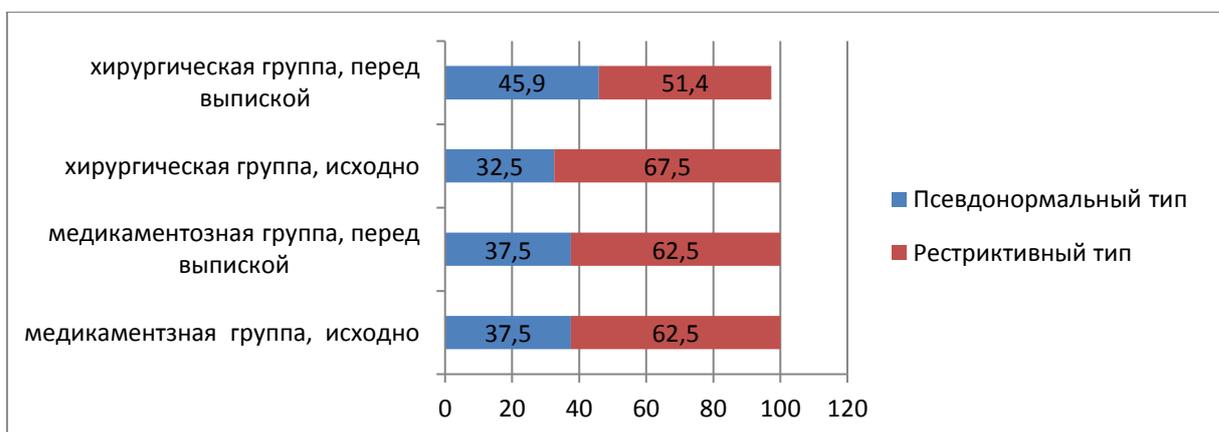


Рис. 4. Динамика ДД ЛЖ в группах сравнения перед выпиской

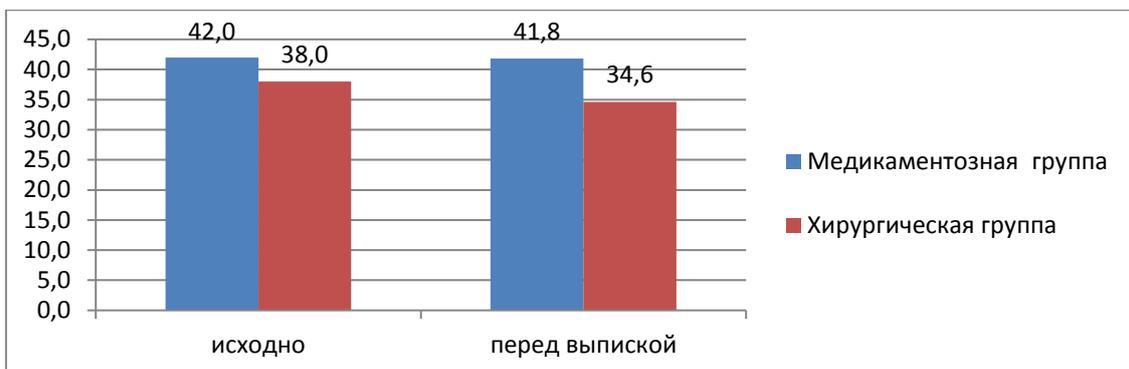


Рис. 5. Динамика СДЛА перед выпиской

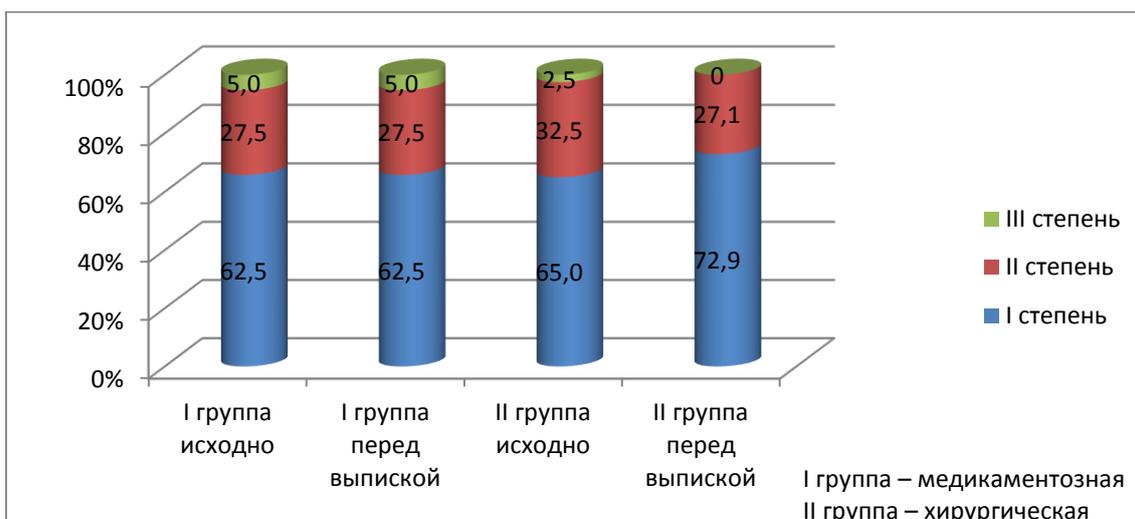


Рис.6.Динамика митральной регургитации перед выпиской

В дальнейшем, анализируя динамику ФК СН у пациентов I гр. отмечены достоверные отличия от исходных данных на всех отдалённых этапах исследования (один, 3, 5 и 7 лет) в появлении пациентов, свободных от симптомов СН ( $p=0,001$ ,  $p=0,047$ ,  $p=0,001$  и  $p=0,016$  соотв.) и уменьшении числа пациентов с III ФК ( $p=0,001$ ,  $p=0,041$ ,  $p=0,013$  и  $p=0,003$  соотв.). Положительная динамика ФК СН была отмечена на этапе одного года:  $2,5 \pm 0,14$  до  $1,9 \pm 0,11$  ( $p=0,011$ ); отсутствие динамики на этапах 3 и 5 лет - ФК СН составил  $1,8 \pm 0,21$  ( $p=0,721$ ) и  $1,8 \pm 1,19$  ( $p=0,961$ ) соотв., и незначительная отрицательная динамика в увеличении ФК СН до  $1,9 \pm 0,20$  ( $p=0,172$ ) получена на этапе 7 лет.

Динамика ФК СН пациентов II гр. на всех этапах исследования (один, 3, 5 и 7 лет) характеризовалась появлением пациентов, свободных от симптомов СН

( $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,001$  и  $p=0,018$  соотв.) и уменьшении числа пациентов с III ФК ( $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,001$  и  $p=0,001$  соотв.), что свидетельствовало о положительном эффекте КШ. Положительная динамика ФК СН была на этапе одного года с  $2,6\pm 0,14$  до  $0,5\pm 0,11$  ( $p=0,001$ ), с последующей отрицательной динамикой на этапе 3 лет до  $0,8\pm 0,14$  ( $p=0,675$ ), этапе 5 лет до  $1,2\pm 0,17$  ( $p=0,014$ ) и этапе 7 лет до  $1,5\pm 0,20$  ( $p=0,076$ ). Достоверные межгрупповые различия получены на этапах одного года и 3 лет в количестве пациентов, свободных от симптомов СН ( $p=0,001$  и  $p=0,014$  соответственно), большинство которых было во II гр., и количестве пациентов с высоким ФК ( $p=0,001$  и  $p=0,001$  соотв.), преобладающих в I гр., что демонстрировало преимущество хирургического метода лечения. На этапе 5 и 7 лет межгрупповых отличий в клинических проявлениях СН не получено ( $p=0,458$  и  $p=0,408$  соотв.) (рис. 7).

При анализе динамики ФК ХСН в I гр.- достоверные отличия от исходных данных только на этапе 5 лет в уменьшении числа пациентов с IV ФК ( $p=0,002$ ). При этом показатели ФК ХСН на отдалённых этапах исследования (один, 3, 5 и 7 лет) не имели достоверных отличий их исходных значений:  $2,9\pm 0,48$  ( $p=0,821$ ),  $2,9\pm 0,42$  ( $p=0,927$ ),  $2,9\pm 0,52$  ( $p=0,892$ ) и  $2,8\pm 0,49$  ( $p=0,744$ ) соотв..

Во II гр. анализ ФК ХСН показал отличия от исходных данных на этапе одного года в виде уменьшения числа пациентов с III ФК на 15,6% ( $p=0,031$ ) и отсутствием пациентов с IV ФК, что сохранялось на этапе 3 и 5 лет ( $p=0,021$  и  $p=0,003$  соотв.). Достоверная динамика снижения ФК ХСН отмечена только на этапе одного года: с  $3,0\pm 0,43$  до  $2,6\pm 0,52$  ( $p=0,031$ ) и отсутствовала на остальных этапах исследования (3, 5 и 7 лет):  $2,8\pm 0,48$  ( $p=0,621$ ),  $2,9\pm 0,37$  ( $p=0,782$ ),  $2,8\pm 0,41$  ( $p=0,811$ ) соотв..

Межгрупповых достоверных отличий не было получено на всех отдалённых этапах исследования ( $p=0,052$ ,  $p=0,099$ ,  $p=0,625$ ,  $p=0,271$  соотв.) (рис. 8).

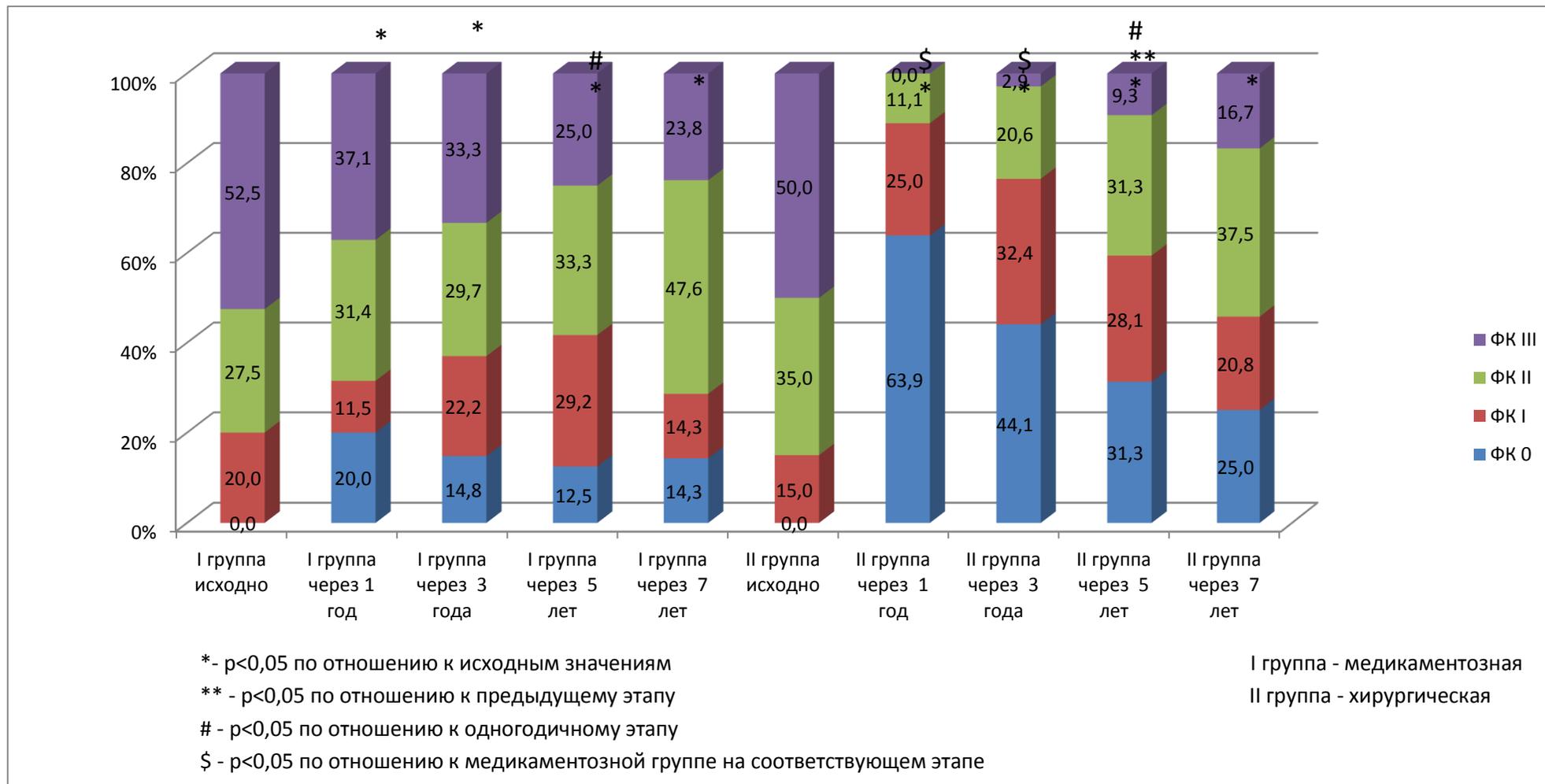


Рис. 7. Динамика функционального класса стенокардии напряжения I и II групп на этапах исследования

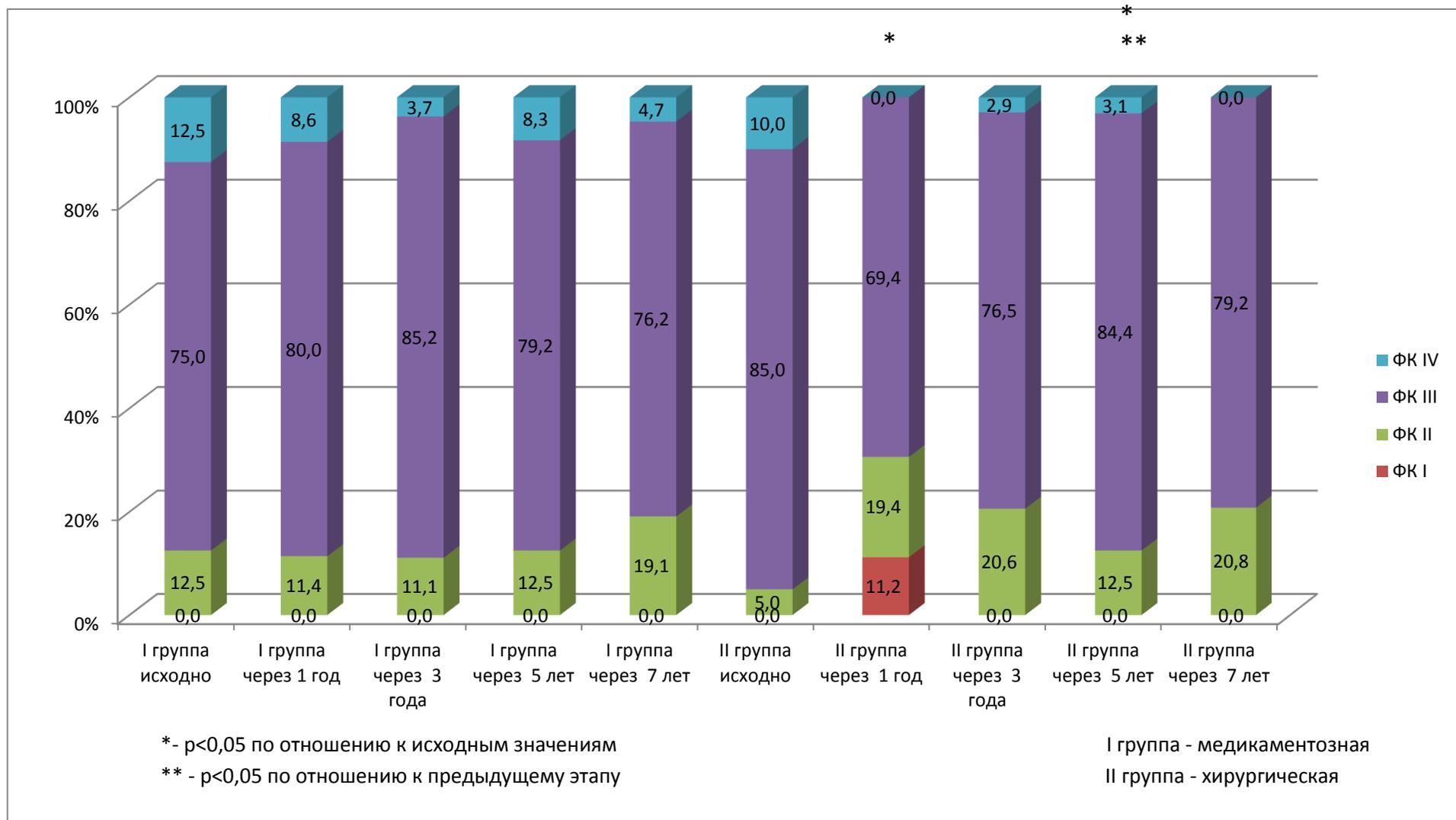


Рис. 8. Динамика функционального класса ХСН I и II групп на этапах исследования

В I гр. в сравнении с исходными данными теста 6-минутной выявлен достоверный рост медианы дистанции на этапах 3 лет ( $p=0,007$ ), 5 лет ( $p=0,006$ ) и 7 лет ( $p=0,049$ ), что свидетельствовало о продолжительном положительном влиянии на состояние пациентов ОМТ. Во II гр. в сравнении с исходными этапом - достоверное увеличение на этапе одного года ( $p=0,001$ ), 3 лет ( $p=0,002$ ), 5 лет ( $p=0,004$ ) и 7 лет ( $p=0,006$ ), что также указывало на длительно сохраняющийся положительный эффект КШ. Межгрупповые отличия по тесту 6-минутной ходьбы получены только на этапе одного года ( $p=0,001$ ), что говорило о преимуществе хирургического метода лечения, на этапах 3, 5 и 7 лет достоверных отличий не было ( $p=0,082$ ,  $p=0,167$  и  $p=0,103$  соотв.) (рис.9).

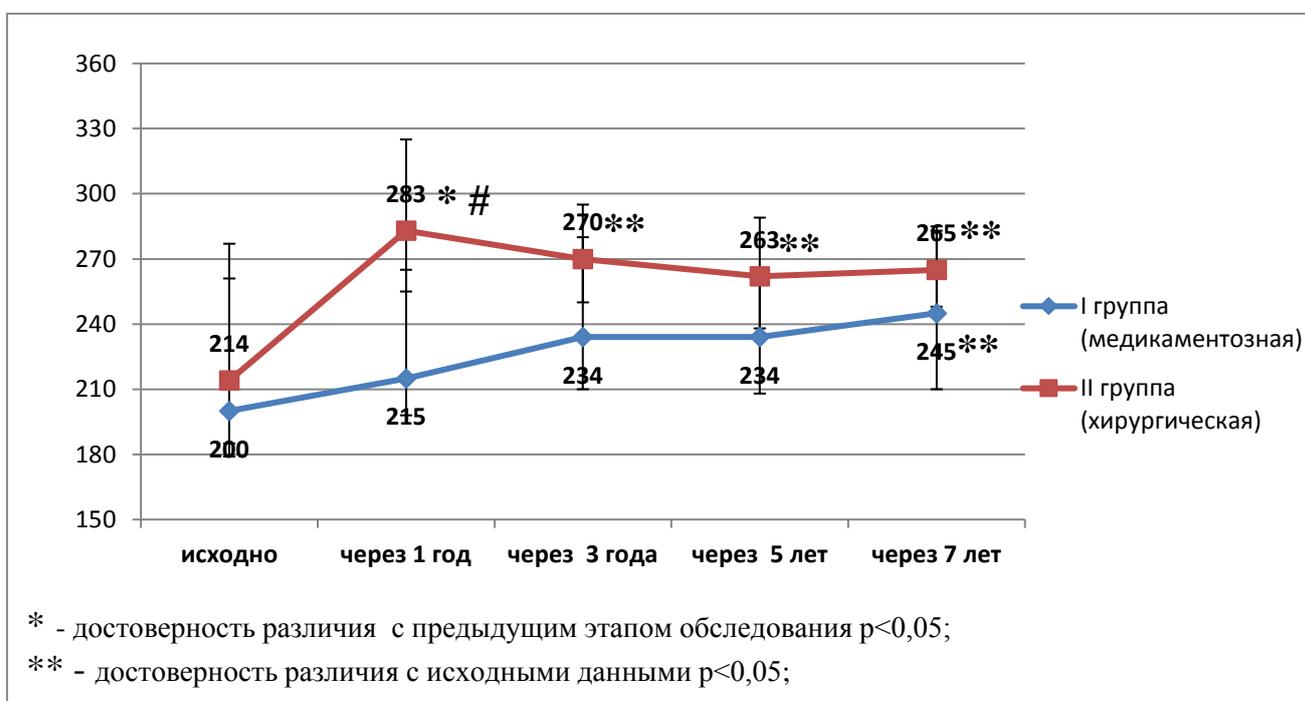


Рис. 9. Динамика теста 6-минутной ходьбы на этапах исследования

Приверженность медикаментозной терапии пациентами обеих групп была высокой (более 70%) на всех этапах исследования (табл. 7).

Спектр лекарственных препаратов и их частота приема пациентами исследуемых групп на всех этапах исследования представлена в таблице 8.

Достоверное межгрупповое различие на этапах одного и 3 лет исследования заключалось в большей частоте приема нитратов ( $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ),

## Приверженность медикаментозной терапии пациентами I и II групп

	Compliance	I группа, n (%)	II группа, n (%)	p
Исходно	с	29 (72,5)	33 (82,5)	0,287
	н/с	11 (27,5)	7 (17,5)	
Выписка	с	30 (75,0)	29 (78,4)	0,728
	н/с	10 (25,0)	8 (21,6)	
1 год	с	25 (71,4)	31 (86,1)	0,132
	н/с	10 (28,6)	5 (13,9)	
3 года	с	21 (88,2)	30 (88,2)	0,277
	н/с	6 (11,8)	4 (11,8)	
5 лет	с	21 (87,5)	26 (81,3)	0,532
	н/с	3 (12,5)	6 (18,7)	
7 лет	с	18 (85,7)	22 (91,7)	0,531
	н/с	3 (14,3)	2 (8,3)	

сердечных гликозидов ( $p=0,042$ ) и антикоагулянтов ( $p=0,018$ ,  $p=0,012$ ), пациентами I гр.. На этапах 5 и 7 лет достоверных межгрупповых различий не выявлено. Сопоставление объёмов исходной медикаментозной терапии и на этапе 7 лет выявило: в I гр. - достоверный рост частоты приема диуретиков в 44,5% случаев ( $p=0,001$ ) при неизменной частоте приема нитратов; во II гр.- достоверное уменьшение частоты приема нитратов ( $p=0,049$ ), антагонистов альдостерона ( $p=0,046$ ) и снижение частоты приема сердечных гликозидов ( $p<0,001$ ) (табл. 8).

При анализе гемодинамических показателей ЭхоКГ в I гр. - достоверное увеличение ИКДР ЛЖ на этапе 3 лет до 3,3 (3,1;3,5) см/м<sup>2</sup> ( $p=0,008$ ), 5 лет – до 3,4 (3,2; 3,7) см/м<sup>2</sup> ( $p=0,001$ ) и 7 лет – до 3,6 (3,2; 3,9) см/м<sup>2</sup> ( $p=0,001$ ) по отношению к исходному значению 3,2 (2,9; 3,6) см/м<sup>2</sup>. Во II гр. - достоверное увеличение на этапе 5 лет до 3,4 (3,0;3,7) см/м<sup>2</sup> ( $p=0,001$ ) и 7 лет - до 3,6 (3,3; 3,7) см/м<sup>2</sup> ( $p=0,001$ ) относительно исходного значения 3,2 (2,8; 3,4) см/м<sup>2</sup>. Межгрупповой анализ выявил достоверное различие в ИКДР ЛЖ только на трехлетнем этапе ( $p=0,045$ ), значение которого было больше в I гр. (рис. 10).

## Объём групп лекарственных препаратов и частота приема на выделенных этапах исследования

Препарат	Исходно		1 год		3 года		5 лет		7 лет	
	I группа (n=40)	II группа (n=40)	I группа (n=35)	II группа (n=36)	I группа (n=24)	II группа (n=34)	I группа (n=24)	II группа (n=32)	I группа (n=21)	II группа (n=24)
	Абс.(%)	Абс.(%)	Абс.(%)	Абс. (%)	Абс.(%)	Абс. (%)	Абс.(%)	Абс.(%)	Абс.(%)	Абс. (%)
антиагрегант	40(100,0)	40(100,0)	35 (100,0)	36(100,0)	26(96,3)	34(100,0)	24(100,0)	32(100,0)	21(100,0)	24(100,0)
β-адрено- блокатор	32(80,0)	37(92,5)	30 (85,7)	36(100,0)	24(88,9)	32(94,1)	22(91,7)	30(93,8)	19(90,5)	23(95,8)
нитрат	34(85,0)	36(90,0)	28 (80,0)	2(5,6)#	22(81,5)	8(23,5)#*	19(79,2)	19(59,4)*	18(85,7)	17(70,8)\$
иАПФ	35(87,5)	32(80,0)	28(80,0)	33(91,7)	21(77,8)	31(91,2)	23(95,8)	28(87,5)	18(85,7)	22(91,7)
АРА	3(7,5)	3(7,5)	1(2,9)	0(0)	3(11,1)	0(0)	1(4,2)	0(0)	2(9,5)	0(0)
антагонист альдостерона	36(90,0)	34(85,0)	34(97,1)	33(91,7)	26(96,3)	33(97,1)	22(91,7)	31(96,8)	21(100,0)	24(100)\$
диуретик	18(45,0)	35(87,5)	20(57,1)	16(44,4)	16(59,3)	20(58,8)	17(70,8)	23(71,9)	19(90,5)\$	22(91,7)
сердечный гликозид	5(12,5)	1 (2,5)	6(17,1)	1(2,8)#	1(3,7)	2(5,9)	4(16,7)	1(3,1)	4(19,1)	0(0)
антиаритмик III класса	5(12,5)	3 (7,5)	0(0)	3(8,3)	3(11,1)	7(20,6)	2(8,3)	4(12,5)	3(14,3)	2(8,3)
антикоагу- лянт	8(20,0)	3 (7,5)	9(25,7)	2(5,6)#	8(29,6)	2(5,9)#	5(20,8)	3(9,4)	6(28,6)	2(8,3)
цитопротектор	31(77,5)	26(65,0)	31(88,6)	30(83,3)	24(88,9)	32(94,1)	22(91,7)	31(96,8)	19(90,5)	23(95,8)
статины	40(100,0)	40(100,0)	35(100,0)	34(94,4)	26(96,3)	34(100,0)	23(95,8)	31(96,8)	20(95,2)	23(95,8)

\* -  $p < 0,05$  по отношению к предыдущему этапу; # -  $p < 0,05$  по отношению к медикаментозной группе на соответствующем этапе;

\$ -  $p < 0,05$  по отношению к исходным данным I группа – медикаментозная, II группа - хирургическая

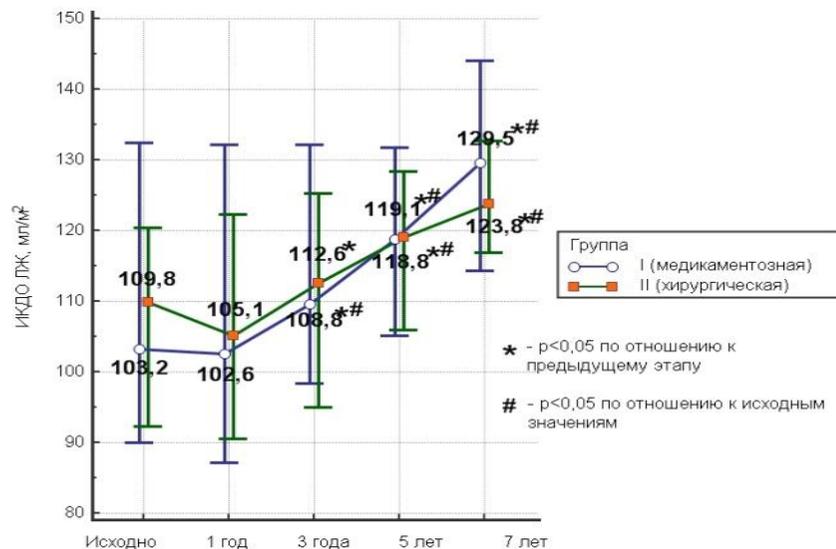
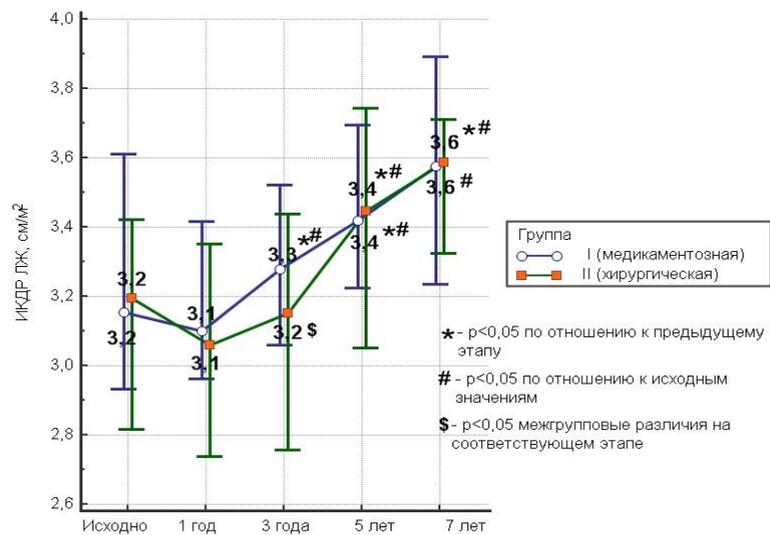


Рис.10. Индекс КДР ЛЖ в динамике      Рис. 11. Индекс КДО ЛЖ в динамике

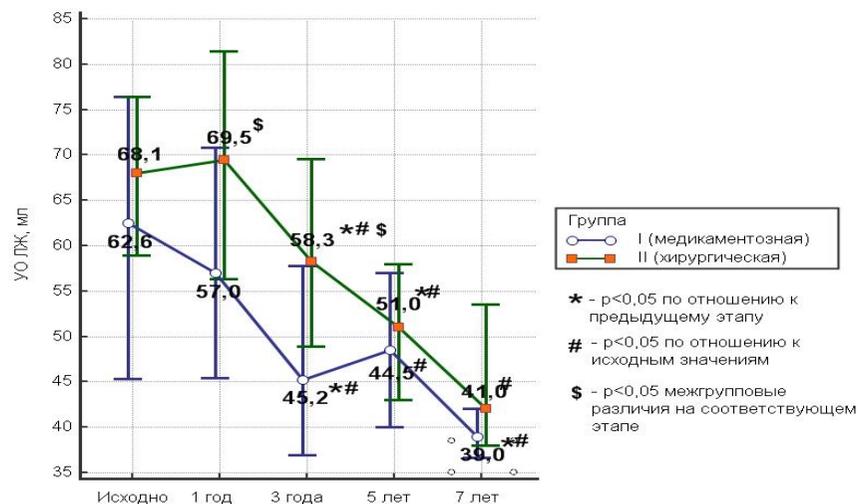
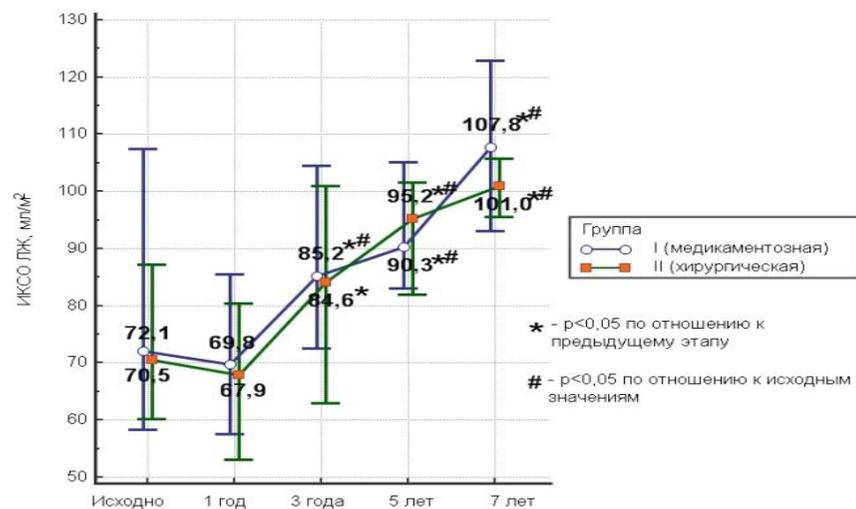


Рис. 12. Индекс КСО ЛЖ в динамике      Рис. 13. УО ЛЖ в динамике

Анализ динамики объёмных показателей ЛЖ в I гр. показал достоверный рост ИКДО ЛЖ и ИКСО ЛЖ на этапе 3 лет - до 108,8 (96,2; 132,1) мл/м<sup>2</sup> (p=0,003) и до 85,2 (72,0; 104,6) мл/м<sup>2</sup> (p=0,001), на этапе 5 лет - до 118,8 (105,1; 131,7) мл/м<sup>2</sup> (p=0,001) и до 90,3 (83,0; 105,4) мл/м<sup>2</sup> (p=0,001), на этапе 7 лет - до 129,5 (115,3; 143,4) мл/м<sup>2</sup> (p=0,015) и до 107,8 (93,4; 122,5) мл/м<sup>2</sup> (p=0,001). Во II гр. на этапе одного года - незначимое уменьшение ИКДО ЛЖ с 109,8 (92,4; 120,4) мл/м<sup>2</sup> до 105,1 (90,5; 122,3) мл/м<sup>2</sup> (p=0,099) и достоверное уменьшение ИКСО ЛЖ с 70,5 (60,3; 87,2) мл/м<sup>2</sup> до 67,9 (53,0; 80,5) мл/м<sup>2</sup> (p=0,015), однако на этапе 3 лет данные параметры возвращались к исходным значениям. В дальнейшем - достоверный их рост относительно исходных значений: на этапе 5 лет - до 119,1 (106,0; 128,4) мл/м<sup>2</sup> (p=0,003) и до 95,2 (82,0; 101,6) мл/м<sup>2</sup> (p=0,003), на этапе 7 лет - до 123,8 (116,9; 132,7) мл/м<sup>2</sup> (p=0,034) и до 101,0 (95,5; 105,7) мл/м<sup>2</sup> (p=0,018) (рис. 11, рис.12). Межгрупповых отличий на всех этапах исследования не выявлено.

В I гр. выявлено достоверное снижение УО ЛЖ и ФВ ЛЖ по отношению к исходным данным на этапе 3 лет - с 62,6 (47,2; 76,4) мл до 45,2 (36,6; 58,1) мл (p=0,001) и с 31,0 (22,0; 33,8)% до 27,0 (23,1; 29,0)% (p=0,009), 5 лет - до 44,5 (40,0; 55,0) мл (p=0,003) и до 25,5 (21,2; 28,5)% (p=0,007), этапе 7 лет - до 39,0 (36,8; 42,0) мл, (p=0,001) и до 23,8 (19,0; 29,0)%, (p=0,001). Во II гр. через год - увеличение УО ЛЖ и ФВ ЛЖ с 68,1 (58,9; 76,5) мл до 69,5 (56,3; 81,5) мл (p=0,549) и с 32,0 (24,8; 35,0)% до 35,4 (30,5; 41,5)% (p=0,003), однако на этапе 3 лет - достоверное снижение УО ЛЖ и ФВ ЛЖ до 58,3 (48,9; 69,6) мл (p=0,004 по отношению к предыдущему этапу) и до 30,5 (28,0; 36,0)% (p=0,001 по отношению к предыдущему этапу), что соответствовало исходным значениям. В дальнейшем - достоверное снижение УО ЛЖ и ФВ ЛЖ относительно исходных данных: на этапе 5 лет - до 51,0 (43,0; 58,0) мл (p=0,009) и до 27,0 (25,0; 31,1)% (p=0,008); на этапе 7 лет - до 41,0 (38,0; 53,5) мл (p=0,013) и 25,5 (22,0; 28,0)% (p=0,028). Достоверные межгрупповые отличия по УО ЛЖ и ФВ ЛЖ обнаружены на этапах одного года (p=0,014 и

$p=0,008$  соотв.) и 3 лет ( $p=0,031$  и  $p=0,001$  соотв.), где большие значения соответствовали пациентам II гр. (рис. 13, рис. 14).

В I гр. отмечено достоверное уменьшение по отношению к исходным значениям ИС<sub>сист</sub> и ИС<sub>диаст</sub> на этапах 3 лет - с 0,61 (0,57; 0,64) до 0,55 (0,52; 0,58) ( $p=0,007$ ) и с 0,68 (0,63; 0,71) до 0,60 (0,58; 0,64) ( $p=0,001$ ), на этапе 5 лет - до 0,55 (0,51; 0,56) ( $p=0,045$ ) и до 0,59 (0,58; 0,61) ( $p=0,038$ ), на этапе 7 лет - до 0,53 (0,49; 0,55) ( $p=0,001$ ) и до 0,58 (0,55; 0,61) ( $p=0,003$ ). При анализе ИСИР в I гр.- достоверное снижение показателя в сравнении с исходным уровнем с 45,5 (32,6; 54,1) до 43,3 (35,6; 47,0) ( $p=0,004$ ) на этапе 5 лет, до 42,8 (37,4; 50,4) ( $p=0,011$ ) на этапе 7 лет. Во II гр. через год - незначительный прирост ИС<sub>сист</sub> с 0,56 (0,51; 0,60) до 0,58 (0,54; 0,61) ( $p=0,135$ ) и ИС<sub>диаст</sub> с 0,65 (0,59; 0,69) до 0,67 (0,59; 0,70) ( $p=0,396$ ), что указывало на эффективность хирургической реваскуляризации миокарда на геометрию ЛЖ. В дальнейшем - достоверное снижение ИС<sub>сист</sub> и ИС<sub>диаст</sub> по отношению к исходным данным: на этапе 3 лет - до 0,54 (0,47; 0,59) ( $p=0,031$ ) и до 0,60 (0,53; 0,64) ( $p=0,001$ ), на этапе 5 лет – до 0,54 (0,51; 0,57) ( $p=0,012$ ) и до 0,60 (0,57; 0,63) ( $p=0,004$ ), на этапе 7 лет – до 0,52 (0,50; 0,58) ( $p=0,002$ ) и до 0,59 (0,55; 0,62) ( $p=0,001$ ). Анализ динамики ИСИР во II гр. выявил достоверный прирост на этапе одного года с 44,4 (38,9; 54,8) до 55,7 (44,9; 61,4) ( $p=0,002$ ), с последующим достоверным снижением его на этапе 3 лет до 51,9 (43,0; 61,5) ( $p=0,017$ ) по отношению к исходному уровню. Межгрупповые достоверные отличия в показателях геометрии ЛЖ касались только ИСИР на этапах одного года ( $p=0,005$ ) и 3 лет  $p=(0,003)$  (рис.15, рис. 16, рис 17).

Динамика ДД ЛЖ в I гр. была отрицательной в виде увеличения числа пациентов с рестриктивным типом по отношению к исходным данным: через один год – на 8,9% ( $p=0,413$ ), 3 года – на 12,1% ( $p=0,637$ ), 5 лет – на 11,5% ( $p=0,478$ ), на итоговом этапе исследования прогрессирование достигло достоверного увеличения на 23,2% ( $p=0,031$ ). Во II гр., в сравнении с исходными данными, через год - незначительное уменьшение количества пациентов с рестриктивным типом на 17,5% ( $p=0,121$ ), на этапах 3 и 5 лет –

увеличение числа пациентов с рестриктивным типом на 11,8% ( $p=0,829$ ) и 16,3% ( $p=0,154$ ) соотв., на итоговом этапе исследования зарегистрировано дальнейшее прогрессирование ДД – достоверное увеличение числа пациентов с рестриктивным типом на 5,6% ( $p=0,049$ ) в сравнении с исходными данными. Межгрупповых достоверных отличий в ДД ЛЖ не выявлено на всех этапах исследования (рис. 18).

Динамика СДЛА в I гр. на этапах 3, 5 и 7 лет характеризовалась достоверным увеличением до 50,0 (48,0; 55,0) мм рт.ст. ( $p=0,001$ ), до 54,0 (51,0; 57,1) мм рт.ст. ( $p=0,001$ ) и до 60,0 (55,0; 62,0) мм рт.ст. ( $p=0,001$ ) по отношению к исходному уровню. Во II гр., по отношению к исходному уровню, через год – достоверное снижение СДЛА с 38,0 (34,5; 45,5) до 35,0 (30,0; 38,0) мм рт.ст. ( $p=0,045$ ), на этапах 3, 5 и 7 лет – достоверное увеличение СДЛА до 42,0 (40,0; 50,0) мм рт.ст. ( $p=0,007$ ), до 54,0 (50,0; 58,0) мм рт.ст. ( $p=0,001$ ) и до 59,5 (57,0; 63,0) мм рт.ст. ( $p=0,001$ ) соотв.. Межгрупповой анализ показал достоверные отличия в СДЛА на этапах одного ( $p=0,039$ ) и 3 лет ( $p=0,001$ ), где меньшие значения соответствовали пациентам II гр. (рис.19).

В I гр. на всех этапах исследования отмечено прогрессирование МР в большей части за счет увеличения числа пациентов с III ст., что достоверно на этапах 3 ( $p=0,036$ ), 5 ( $p=0,001$ ) и 7 лет ( $p=0,001$ ) в сравнении с исходными данными. Во II гр., в сравнении с исходным уровнем, на этапе одного года – достоверное уменьшение ст. МР ( $p=0,041$ ) за счет увеличения числа пациентов с I ст. и отсутствия числа пациентов с III ст.; на этапах 3 лет, 5 и 7 лет – обратное прогрессирование МР за счет увеличения пациентов со II ст. и появления пациентов с III ст., что было достоверным на этапах 5 и 7 лет ( $p=0,001$ ,  $p=0,001$  соотв.). Межгрупповой анализ выявил достоверные отличия по числу пациентов с III ст. на этапах одного ( $p=0,007$ ) и 3 ( $p=0,046$ ) лет, где худшие показатели были в I гр. (рис. 20).

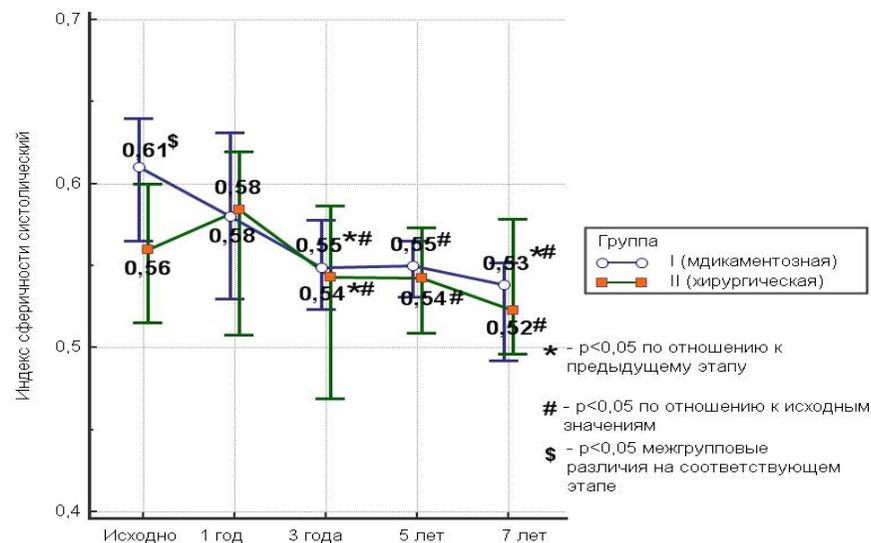
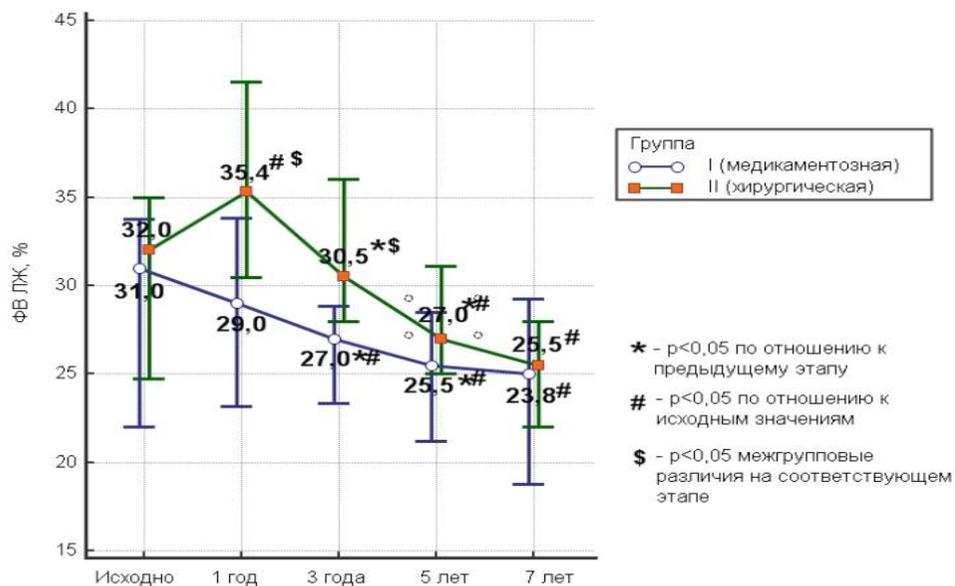


Рис. 14. Динамика ФВ ЛЖ на этапах исследования Рис. 15. Динамика ИС<sub>сист</sub> ЛЖ на этапах исследования

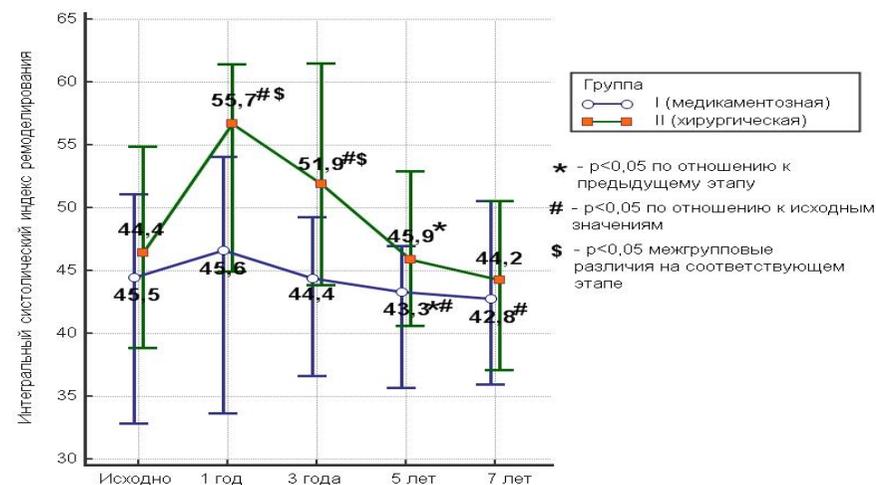
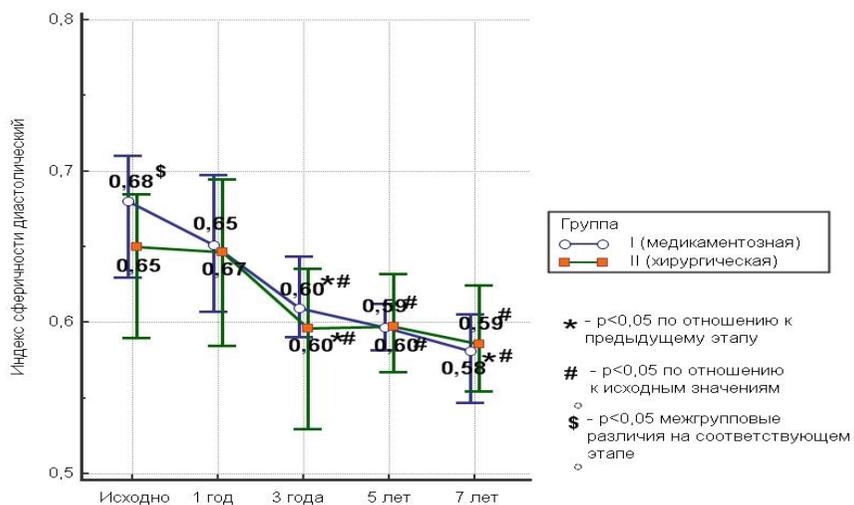


Рис. 16. Динамика ИС<sub>диаст</sub> ЛЖ на этапах исследования Рис. 17. Динамика ИСИР на этапах исследования

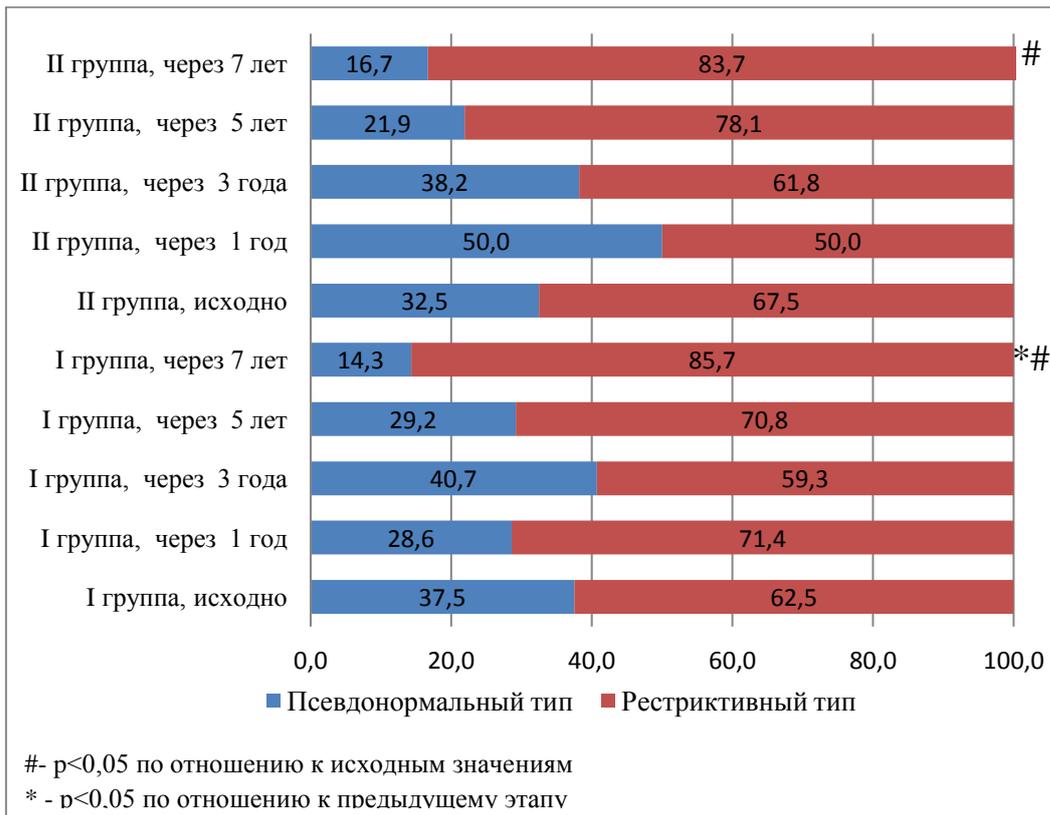


Рис. 18. Динамика диастолической дисфункции ЛЖ на этапах исследования

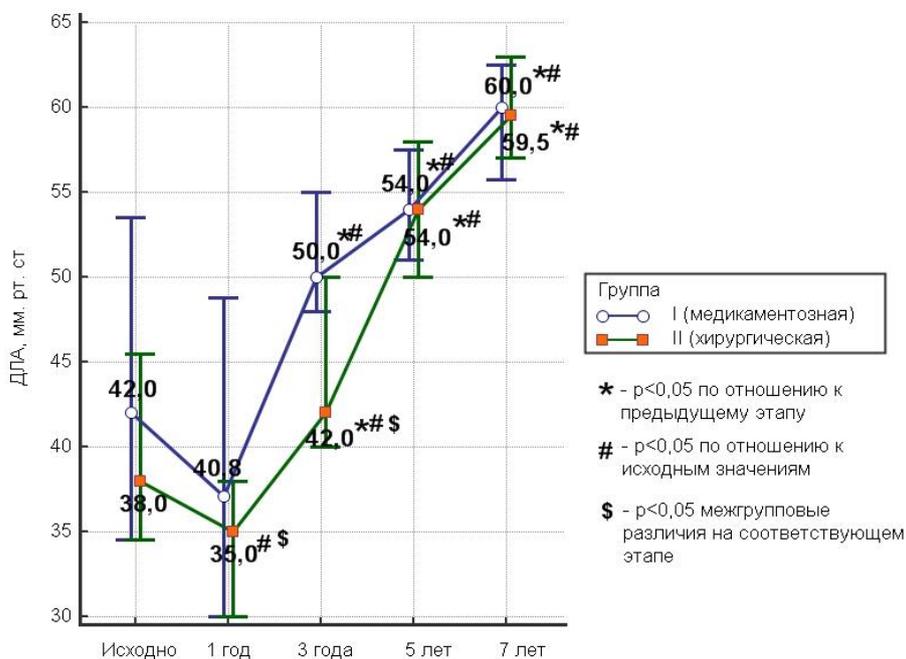


Рис. 19. Динамика СДЛА на этапах исследования

Анализ исходных данных КЖ пациентов I и II гр. выявил значительное снижение уровней показателей по всем шкалам опросника в 3-6 раз от

оптимального уровня, что можно объяснить выраженностью клинических проявлений заболевания, высокими ФК СН и ХСН, а также низкой оценкой своего здоровья и перспектив лечения. Достоверного межгруппового различия не было получено по всем шкалам теста (табл. 9).

Таблица 9

Исходные данные показателей опросника SF-36 исследуемых групп

Показатели опросника	Медикаментозная группа (n=40)	Хирургическая группа (n=40)	p
GH	32 (15; 40)	35 (23; 45)	0,438
PF	20 (15; 25)	20 (5; 35)	0,862
RP	25 (0; 50)	25 (0; 50)	0,702
RE	34 (0; 67)	17 (0; 34)	0,191
SF	50 (50; 50)	44 (38; 50)	0,081
BP	41 (31; 62)	31 (22; 41)	0,079
VT	28 (18; 40)	30 (20; 43)	0,402
MH	44 (32; 56)	44 (34; 56)	0,946

Для оценки взаимосвязи показателей клинико-функционального статуса и параметров КЖ был проведен регрессионный анализ. Отмечена взаимосвязь ФК ХСН с показателями шкал PF, RP, RE и MH, т.е. чем выше был ФК ХСН, тем больше пациент испытывал ограничений в физическом и психическом функционировании (табл. 10). Выявлена взаимосвязь теста 6-минутной ходьбы с показателями шкал PF, RP и RE, т.е. чем короче была пройдена дистанция за 6 минут, тем меньше были баллы по данным шкалам (табл. 11). Установлена взаимосвязь ФК СН с показателями шкал PF, RP, RE, BP, SF и MH, что свидетельствовало о значительном уменьшении баллов соответствующих шкал опросника при увеличении ФК СН (табл. 12). Взаимосвязь показателей КЖ с возрастом и полом пациентов не была выявлена.

Отдаленные результаты сравнительного исследования КЖ пациентов I и II гр. продемонстрировали отсутствие отрицательной и умеренную положительную динамику показателей различных аспектов. При сопоставлении исходных и итоговых показателей опросника SF-36 внутри

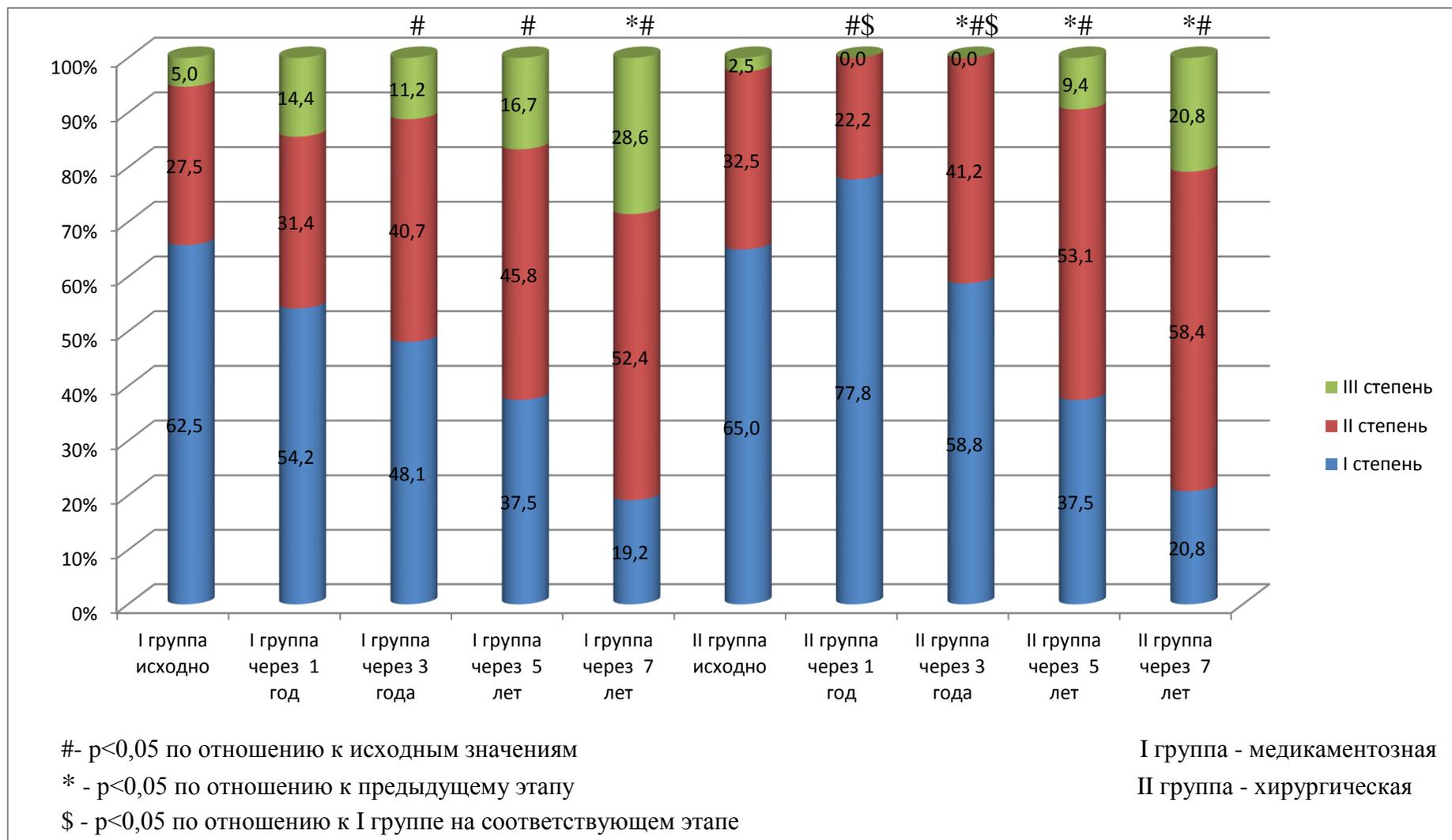


Рис. 20. Динамика митральной регургитации на этапах исследования

Таблица 10

## Взаимосвязь ФК ХСН с параметрами качества жизни

Параметр	R <sup>2</sup>	Коэффициент	Станд. ошибка	p
GH	0,02	46,4	11,5	0,253
PF	0,14	61,1	11,2	<b>0,001</b>
RP	0,14	88,1	17,7	<b>0,001</b>
RE	0,18	117,4	21,4	<b>0,001</b>
BP	0,01	35,6	15,1	0,891
SF	0,02	58,1	8,5	0,166
VT	0,01	30,8	12,1	0,938
MH	0,08	76,9	11,7	<b>0,012</b>

Таблица 11

## Взаимосвязь теста 6-минутной ходьбы с параметрами качества жизни

Параметр	R <sup>2</sup>	Коэффициент	Станд. ошибка	p
GH	0,02	196,8	18,9	0,205
PF	0,16	180,0	12,4	<b>0,001</b>
RP	0,06	199,4	11,3	<b>0,023</b>
RE	0,13	194,3	10,2	<b>0,001</b>
BP	0,01	209,0	17,0	0,516
SF	0,01	212,7	33,4	0,850
VT	0,01	216,5	16,9	0,877
MH	0,03	181,3	24,5	0,109

Таблица 12

## Взаимосвязь ФК стенокардии напряжения с параметрами качества жизни

Параметр	R <sup>2</sup>	Коэффициент	Станд. ошибка	p
GH	0,01	36,3	5,2	0,537
PF	0,05	31,9	5,2	<b>0,044</b>
RP	0,14	53,3	7,9	<b>0,001</b>
RE	0,17	66,9	9,6	<b>0,001</b>
BP	0,39	73,1	5,3	<b>0,001</b>
SF	0,09	36,1	3,7	<b>0,005</b>
VT	0,02	35,9	5,4	0,8233
MH	0,11	62,5	5,1	<b>0,002</b>

каждой гр. отмечено, что в I гр. наблюдалось улучшение КЖ в 1,5 - 2 раза в основном по «физическому компоненту здоровья», что соответствовало уменьшению выраженности клинических проявлений стенокардии и увеличению толерантности к физической нагрузке. Улучшение КЖ

пациентов данной гр. выявлено через один и 3 года наблюдения, а в дальнейшем наблюдалась стабилизация на одном уровне (рис. 21, табл. 13).

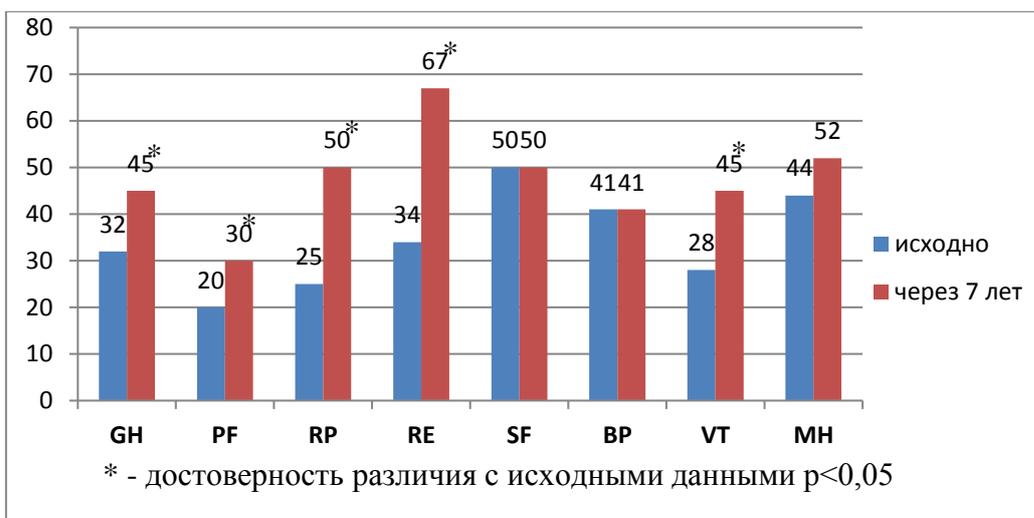


Рис. 21. Динамика КЖ пациентов I группы

Во II гр. отмечено улучшение КЖ пациентов в 2-4 раза также преимущественно по «физическому компоненту здоровья». При этом значительный прирост показателей по всем шкалам опросника наблюдался через один год после операции, что указывало на положительный эффект хирургической реваскуляризации миокарда, а в дальнейшем - умеренное снижение и стабилизация на одном уровне (рис. 22, табл. 13).

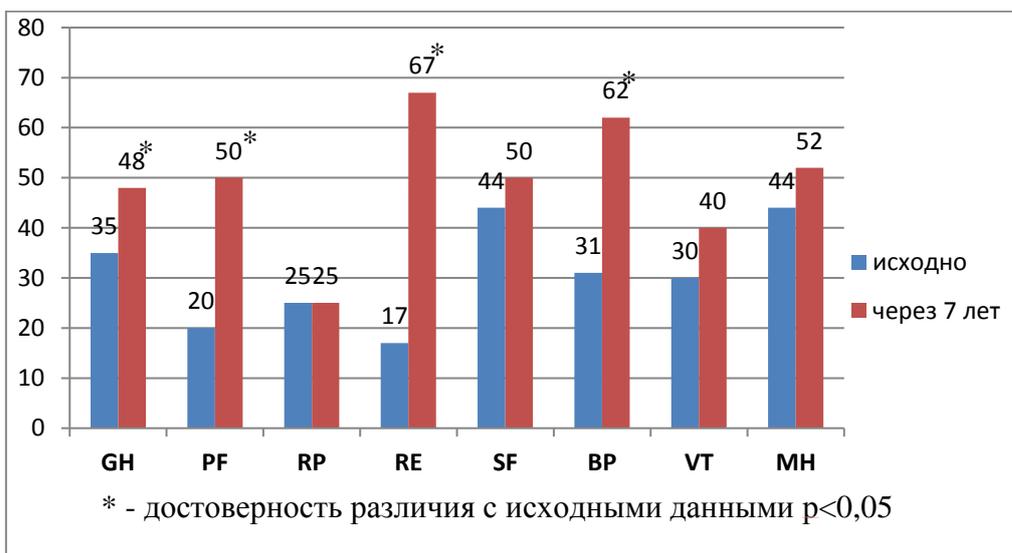


Рис. 22. Динамика КЖ пациентов II группы

Все изменения КЖ в двух группах коррелировали с изменениями клинико-функциональных показателей пациентов на соответствующих временных этапах исследования.

## Сравнительный анализ семилетней выживаемости пациентов исследуемых групп

Общая актуарная выживаемость на этапе 7 лет для I гр. составила 52,5%, для II гр. – 60,0% ((logranktest:  $p=0,353$ ,  $\chi^2=0,862$ ). Причины смерти в I гр.: прогрессирующая ХСН – 21,0%, внезапная смерть - в 47,3%, ОНМК - в 5,3%, повторный ИМ - 15,8%, сложные НРС - в 5,3%, летальный исход по причине, не связанной с ССП – в 5,3%. Во II гр. причины смерти: ОСН и ОНМК на первые сутки после операции – 18,8% (на госпитальном этапе); прогрессирующая ХСН – в 12,5%, внезапная смерть – в 31,3%, ОНМК в отдаленном периоде – в 6,2%, повторный ИМ – в 6,2%, сложные НРС - в 18,8%, летальный исход по причине, не связанной с ССП - в 6,2%. Таким образом, на этапе 7 лет достоверного преимущества хирургического метода лечения с поддерживающей медикаментозной терапией перед ОМТ не было (рис. 23).

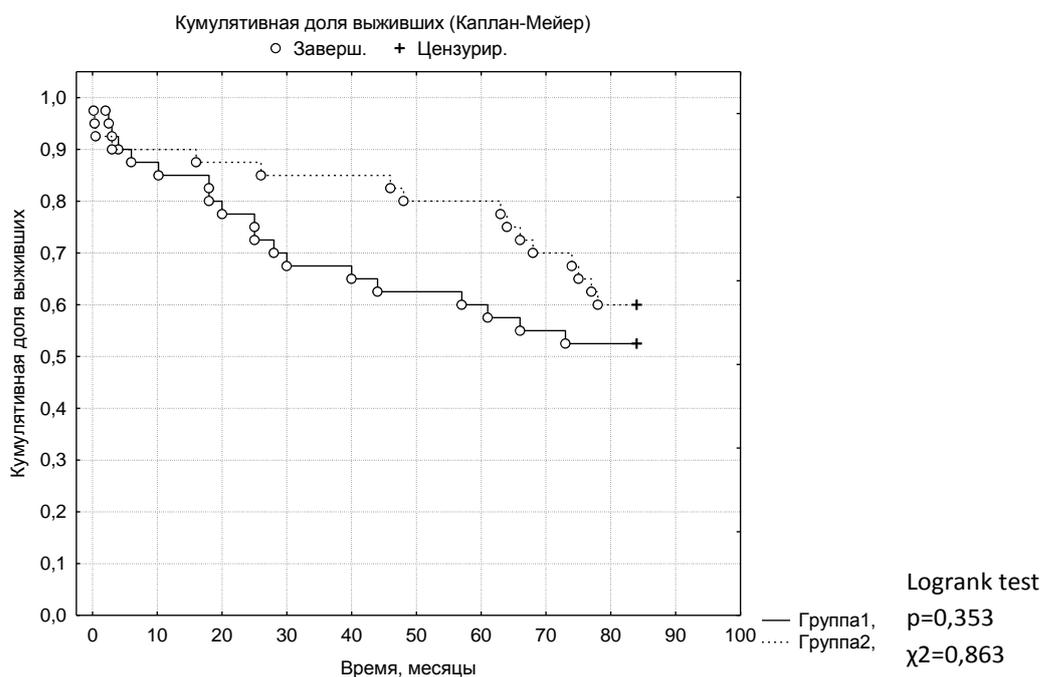


Рис. 23. Семилетняя выживаемость пациентов исследуемых групп

## Динамика показателей качества жизни на этапах исследования

Показатель	Группа	Исходно	1 год	3 года	5 лет	7 лет	p (ANOVA)
GH	I	32 (15; 40)	30 (25; 50)	35 (30; 45)	45 (30; 47,5)	45 (30; 55)#	0,042
	II	35 (23; 45)	50 (45; 60)#\$	50 (45; 52)#\$	50 (45; 55)#\$	48 (40; 52)#	0,002
PF	I	20 (15; 25)	30 (20; 40)#	35 (25; 45)	38 (25; 45)	30 (25; 45)#	0,025
	II	20 (5; 35)	45 (35; 52,5)#\$	40 (25; 50)#	45 (30; 55)#	50 (40; 65)#\$	0,001
RP	I	25 (0; 50)	0 (0; 50)	50 (0; 50)#	0 (0; 62,5)	50 (0; 50)#	0,024
	II	25 (0; 50)	50 (37,5; 75)#\$	20 (0; 50)*	50 (20; 75)#*	25 (0; 50)	0,004
RE	I	34 (0; 67)	34 (0; 67)	34 (0; 100)	51 (0; 100)	67 (0; 100)#	0,027
	II	17 (0; 34)	100 (50; 100)#\$	34 (0; 100)*	100 (0; 100)#*	67 (34; 100)#	0,001
SF	I	50 (50; 50)	50 (38; 50)	50 (38; 50)	50 (25; 50)	50 (38; 50)	0,084
	II	44 (38; 50)	50 (38; 50)	50 (38; 50)	38 (38; 50)	50 (38; 50)	0,311
BP	I	41 (31; 62)	41 (31; 84)#	41 (41; 74)#	41 (41; 100)#	41 (41; 74)#	0,011
	II	31 (22; 41)	100 (66; 100)#\$	62 (62; 100)#\$	70 (52; 100)#\$	62 (52; 74)*#	0,001
VT	I	28 (18; 40)	30 (20; 50)	40 (35; 50)*#	45 (30; 50)#	45 (35; 50)#	0,002
	II	30 (20; 43)	50 (40; 60)\$#	50 (20; 70)	45 (35; 55)	40 (35; 70)	0,016
MH	I	44 (32; 56)	52 (44; 60)	56 (48; 60)	58 (36; 72)	52 (36; 64)	0,429
	II	44 (34; 56)	60 (46; 72)\$#	52 (40; 76)#	60 (40; 72)#	52 (40; 76)	0,027

# -  $p < 0,05$  по отношению к исходному значению; \* -  $p < 0,05$  по отношению к предыдущему этапу; \$ -  $p < 0,05$  межгрупповые различия

Для выявления ФР отдаленной (7-летней) летальности пациентов с ИБС и выраженной дисфункцией миокарда ЛЖ был использован анализ Кокса. Для пациентов I гр. при однофакторном анализе получены ФР, достоверно влияющие на частоту летального исхода: СН I - II ФК, ХСН IVФК, ФВ ЛЖ  $\leq$  25%, СДЛА  $\geq$  55 мм рт.ст., рестриктивный тип ДД, количество баллов по шкале Syntax $>$ 22, наличие ФП, ЖЭ, АГ; при многофакторном анализе - ХСН IV ФК, рестриктивный тип ДД, наличие баллов по шкале Syntax $>$ 22, ФП и ЖЭ. Для пациентов II гр. при однофакторном анализе получены ФР: возраст более 65 лет, СН I - II ФК, ХСН IV ФК, ФВ ЛЖ  $\leq$  25%, СДЛА  $\geq$  55 мм рт.ст., рестриктивный тип ДД, наличие ФП, АГ; при многофакторном анализе - СН I – II ФК, ХСН IV ФК, СДЛА  $\geq$  55 мм рт.ст., рестриктивный тип ДД и ФП. Таким образом, наиболее значимые ФР летальности пациентов с ИБС и выраженной дисфункцией миокарда ЛЖ при медикаментозном лечении: IV ФК ХСН, рестриктивный тип ДД, наличие баллов по шкале Syntax $>$  22, ФП и наличие ЖЭ; при хирургическом методе лечения – низкий ФК СН, IV ФК ХСН, СДЛА  $\geq$  55 мм рт.ст., рестриктивный тип ДД и наличие ФП.

## **ВЫВОДЫ**

1. Хирургический метод лечения пациентов с ИБС и выраженной дисфункцией ЛЖ на госпитальном этапе способствует достоверному улучшению клинико-функционального статуса и ЭхоКГ-параметров, однако ассоциирован с госпитальной летальностью (7,5%), в отличие от медикаментозного метода лечения.
2. Хирургическая реваскуляризация миокарда и оптимальная медикаментозная терапия приводят к значительному улучшению клинико-функционального статуса пациентов с ИБС и низкой ФВ ЛЖ ( $\leq$ 35%) на протяжении 7 лет наблюдения. Хирургический метод лечения имеет достоверные преимущества у данной категории пациентов в течение первых 3 лет после выполнения реваскуляризации миокарда.
3. Хирургическая реваскуляризация миокарда, в отличие от оптимальной медикаментозной терапии, приводит к регрессу ремоделирования сердца в

течение первого года. С 3-летнего этапа наблюдения в обеих группах отмечается отрицательная динамика всех изучаемых показателей ЭхоКГ и отсутствие межгрупповых различий на этапах 5 и 7 лет.

4. Качество жизни пациентов с ИБС и выраженной левожелудочковой дисфункцией исходно снижено в 3-5 раз. В результате, как хирургической реваскуляризации, так и оптимальной медикаментозной терапии в течение 7 лет отмечено улучшение «физического компонента здоровья» в 2 раза от исходного уровня.
5. Факторы риска отдаленной летальности пациентов ИБС и низкой ФВ ЛЖ при медикаментозном лечении: IV ФК ХСН, рестриктивный тип диастолической дисфункции, Syntax>22 баллов, ФП, ЖЭ; при хирургическом методе лечения: I-II ФК стенокардии напряжения, IV ФК ХСН, СДЛА $\geq$ 55 мм рт.ст., рестриктивный тип диастолической дисфункции, ФП.
6. Семилетняя выживаемость в группе оптимальной медикаментозной терапии - 52,5%, в группе хирургического лечения – 60,0%, что статистически незначимо (Logranktest: p=0,353).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Операцию КШ у пациентов с выраженной постинфарктной левожелудочковой дисфункцией, отягощенной ХСН, следует рассматривать как один из этапов лечения, которому должна предшествовать, и за которым должна следовать патогенетически обоснованная медикаментозная терапия, в соответствии с существующими рекомендациями для ИБС и ХСН. Необходимо строгое соблюдение преемственности лечебных концепций кардиохирургов и кардиологов при ведении данной тяжелой категории пациентов.
2. При выборе тактики лечения пациентов с выраженной левожелудочковой дисфункцией реваскуляризацией миокарда, при условии использования адекватной патогенетической следует учитывать, что, возможно

- достижение антиишемического и гемодинамического эффекта, сопоставимого с хирургической терапией.
3. При лечении пациентов, перенесших операцию КШ, необходимо ежегодное эхокардиографическое исследование динамики ремоделирования левого желудочка с оценкой систолической и диастолической функции для осуществления коррекции проводимой терапии и дифференцированного подхода к ней.
  4. У пациентов с выраженной левожелудочковой дисфункцией, отягощенной ХСН, качество жизни следует рассматривать, как самостоятельный показатель, не менее важный, чем объективные клиничко-функциональные параметры. Вне зависимости от примененной тактики лечения у данной категории пациентов необходимо оценивать различные аспекты КЖ в динамике, что облегчит прогнозирование клинического течения заболевания и коррекцию лекарственной терапии.
  5. При обосновании показаний к операции КШ у пациентов с выраженной постинфарктной левожелудочковой дисфункцией, отягощенной ХСН, следует учитывать факторы риска: низкий ФК СН, IV ФК ХСН, СДЛА  $\geq$  55 мм рт.ст., рестриктивный тип диастолической дисфункции и наличие ФП.
  6. Пациентов ИБС с выраженной дисфункцией ЛЖ и низким ФК стенокардии напряжения (I-II ФК) нужно рассматривать, как кандидатов для проведения оптимальной медикаментозной терапии в течение длительного времени. Подобных пациентов с III и IV ФК стенокардии напряжения необходимо рассматривать, как кандидатов на хирургическую реваскуляризацию миокарда.

#### **ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ**

1. Качество жизни больных с левожелудочковой недостаточностью при медикаментозной терапии / А.М. Чернявский, О.С. Ефанова, В.У.

- Эфендиев, Д.А. Сирота, Е.М. Аляпкина // Вестник НГУ. Новосибирск, 2013. Т. 11, №3. С. 117-125.
2. Влияние коронарного шунтирования и реконструкции левого желудочка на умеренную митральную недостаточность при хирургическом лечении ишемической болезни сердца с низкой фракцией выброса / А.М. Чернявский, Т.М. Рузматов, В.У. Эфендиев, О.С. Ефанова, Т.Н. Подсосникова // **Патология кровообращения и кардиохирургия**. Новосибирск, 2013. Т 17, №3. С. 14-17.
  3. Изменение качества жизни больных ИБС с выраженной дисфункцией миокарда левого желудочка после хирургической реваскуляризации миокарда / А.М. Чернявский, В.У. Эфендиев, Д.А. Сирота, Е.М. Аляпкина, О.С. Ефанова // **Патология кровообращения и кардиохирургия**. Новосибирск, 2014. Т. 18, №2. С. 22-26.
  4. Качество жизни больных ИБС с выраженной дисфункцией миокарда левого желудочка при медикаментозном и хирургическом методах лечения / А.М. Чернявский, О.С. Ефанова, В.У. Эфендиев, Д.А. Сирота, Е.М. Аляпкина // **Кардиология**. Москва 2015. Т. 55, №4. С. 5-13.
  5. Предикторы отдалённой летальности больных ишемической болезнью сердца с выраженной левожелудочковой дисфункцией / А.М. Чернявский, О.С. Ефремова, Т.М. Рузматов, В.У. Эфендиев // **Патология кровообращения и кардиохирургия**. Новосибирск, 2015. Т. 19, №2. С. 49-54.
  6. Оценка эффективности медикаментозного и хирургического методов лечения ИБС с выраженной левожелудочковой дисфункцией / А.М. Чернявский, О.С. Ефремова, Т.М. Рузматов, В.У. Эфендиев // **Сердце**. Москва, 2015. Т. 14, № 3(83). С. 145-152.